

## PEPTIDA BIOAKTIF: MENJELAJAHI POTENSI DAN TANTANGAN MENUJU PANGAN MASA DEPAN

### *Bioactive Peptides: Exploring Potentials and Overcoming Challenges for Future Foods*

Azka Muhammad Rusydan<sup>1\*</sup>, Nanda Tsalasani Zulfaidah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi (S-1), Fakultas Kesehatan, Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta

\*Corresponding author: [amrusydan@unjaya.ac.id](mailto:amrusydan@unjaya.ac.id)

#### Info Artikel

Diterima:

27 Agustus 2024

Direvisi:

30 Agustus 2024

Dipublikasikan:

31 Agustus 2024

#### ABSTRAK

Peptida bioaktif merupakan fragmen protein spesifik yang tidak hanya memiliki fungsi sebagai nutrisi, namun juga memiliki efek positif pada fungsi, kondisi dan kesehatan tubuh. Peptida bioaktif dapat terbentuk selama proses proteolisis baik melalui hidrolisis enzimatis *in vitro*, fermentasi, maupun pemecahan selama pencernaan makanan di saluran cerna. Peptida bioaktif memiliki berbagai manfaat pada kesehatan manusia dengan mempengaruhi sistem pencernaan, endokrin, kardiovaskular, syaraf dan imunitas. Beberapa jenis peptida bioaktif juga telah diteliti dan diketahui memiliki aktivitas antihipertensi, antioksidan, imunomodulator, antimikroba, antihiperlipidemia, sitomodulator dan antigenotoksik. Peptida bioaktif juga merupakan komponen yang fleksibel dalam penggunaannya dikarenakan variasi rantai samping yang dapat berinteraksi dan bekerja pada berbagai jenis lingkungan. Beberapa tantangan dalam penggunaan bioaktif peptida adalah lingkungan asam pada lambung serta efek dari enzim protease pada lambung dan usus yang tentunya akan berdampak terhadap ketersediaan hayatinya. Selain itu, meskipun peptida dapat mencapai sirkulasi sistemik, peptida dapat mengalami inaktivasi yang menyebabkan peptida kehilangan aktivitasnya dan hanya berperan sebagai nutrisi. Peptida dengan berat molekul besar juga dapat mengalami kesulitan dalam proses penyerapannya di usus, menyebabkan hilangnya peptida yang bermanfaat dari sistem pencernaan. Meskipun begitu, peptida bioaktif memiliki potensi besar yang dapat dikembangkan. Review ini berfokus pada potensi peptida bioaktif sebagai pangan fungsional dan nutrasetikal.

**Kata kunci:** nutrasetikal, pangan fungsional, hidrolisis enzimatis

#### ABSTRACT

*Bioactive peptides are specific protein fragments that not only serve as nutrients but also have positive effects on body function, condition, and health. Bioactive peptides can be formed during proteolysis, whether through *in vitro* enzymatic hydrolysis, fermentation, or breakdown during food digestion in the digestive tract. These peptides offer various health benefits by influencing the digestive, endocrine, cardiovascular, nervous, and immune systems. Some types of bioactive peptides have been researched and found to exhibit antihypertensive, antioxidant, immunomodulatory, antimicrobial, antihyperlipidemic, cytomodulatory, and antigenotoxic activities. Bioactive peptides are also versatile in their use due to the variation of side chains that can interact and function in various environments. However, there are challenges in utilizing bioactive peptides, such as the acidic environment in the stomach and the effects of protease enzymes in the stomach and intestines, which can impact their bioavailability. Additionally, even if the peptides reach systemic circulation, they may become inactivated, losing their activity and merely serving as nutrients. Peptides with high molecular weight may also face absorption difficulties in the intestine, leading to the loss of beneficial peptides from the digestive system. Nevertheless, bioactive peptides hold significant potential for further development. This review focuses on the potential of bioactive peptides as functional foods and nutraceuticals*

**Keywords:** nutraceuticals, functional food, enzymatic hydrolysis



This is an open access article under the [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) 4.0 license.

#### PENDAHULUAN

Nutrasetikal, atau yang kerap disebut dengan nama “vitafood”, merupakan komponen pangan

yang memiliki aktivitas biologis untuk efek positif pada fungsi, kondisi dan kesehatan tubuh selain fungsinya sebagai sumber nutrisi (Puri et al., 2022).

Istilah nutrasetikal ini kerap disamakan dengan istilah pangan fungsional. Hal ini dikarenakan istilah-istilah ini, walaupun diatur, namun tidak diakui secara hukum serta tidak adanya kesepakatan yang jelas. Namun Granato et al. (2017) mencoba untuk mendefinisikan pangan fungsional sebagai “makanan olahan atau alami yang jika dikonsumsi secara teratur dalam pola makan yang beragam pada tingkat yang berkhasiat berpotensi membetikan dampak positif pada kesehatan diluar fungsinya sebagai gizi dasar”. Walaupun begitu, secara umum perbedaan antara pangan fungsional terdapat pada bentuk sediaan. Pangan fungsional tersedia secara alami atau ditambahkan pada makanan. Sedangkan nutrasetikal tersedia sebagai sediaan khusus (Granato et al., 2020; Puri et al., 2022)..

Peptida bioaktif didefinisikan sebagai fragmen protein yang memiliki efek positif terhadap fungsi, kondisi dan kesehatan tubuh (Sánchez & Vázquez, 2017; Zaky et al., 2022).. Peptida bioaktif dapat tersedia secara alami ataupun terbentuk selama proses proteolisis baik melalui hidrolisis enzimatis *in vitro*, fermentasi, maupun pemecahan selama pencernaan makanan di saluran cerna (Bhat et al., 2015). Peptida ini bisa saja tidak memiliki aktivitas dalam bentuk rantai protein, namun kemudian diubah menjadi bentuk aktifnya setelah mengalami proses metabolisme enzimatis pada saluran cerna, fermentasi, pematangan ataupun proses penyiapan makanan yang lain (Dziuba & Dziuba, 2014).

Peptida bioaktif umumnya terdiri dari 2 hingga 20 residu asam amino dengan bobot 0,4-2 kDa (Zaky et al., 2022). Saat ini, terdapat 4.800 jenis peptida bioaktif telah terdaftar dalam database “Biopep” (Bersi et al., 2018). Secara struktur, tidak ada kesepakatan yang membatasi strukturnya. Meskipun umumnya peptida bioaktif memiliki residu asam amino prolin, arginin dan lisin (Karami & Akbari-adergani, 2019). Umumnya peptida bioaktif dikelompokkan menjadi dua jenis: endogen, yang diproduksi oleh sel didalam tubuh, dan juga eksogen, yang didapat dari sumber luar seperti obat, suplemen dan makanan (Lorenzo et al., 2018).

Peptida bioaktif menjadi subjek penelitian yang berharga dikarenakan potensinya untuk mengatur berbagai fungsi fisiologis, seperti sistem

kardiovaskular, endokrin, imun, dan syaraf. Selain itu, beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa peptida bioaktif juga memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antidiabetes, antiobesitas, antihiperlipidemia imunoregulator, sitoregulator, dan aktivitas opioid (Jia et al., 2021). Peptida bioaktif diduga memiliki spesifisitas yang tinggi pada jaringan target, sedikit atau bahkan tidak toksik, tidak mengalami akumulasi pada tubuh, serta mudah terdegradasi di lingkungan (Bersi et al., 2018). Akibat kelebihan ini, peptida bioaktif banyak dikembangkan untuk memangatkan potensinya dibidang pangan sebagai bahan baku pangan fungsional dan nutrasetikal guna menjaga kesehatan masyarakat (Rizwan et al., 2023).

### SUMBER PEPTIDA BIOAKTIF

Secara teori, peptida bioaktif dapat diproduksi dan diekstraksi dari semua organisme. Namun, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan: bahwa pemilihan sumber peptida akan mempengaruhi ekstraksi dan pemurnian peptida, selain itu sumber peptida harus mengandung peptida yang diinginkan dalam jumlah yang tinggi agar produksinya tetap ekonomis (Akbarian et al., 2022).

Beberapa sumber peptida bioaktif yang kerap digunakan dapat dikelompokkan menjadi dua: sumber hewani dan sumber nabati. Sumber hewani meliputi produk maritim, susu, telur, daging dan serangga. Salah satu sumber peptida penting lain adalah protein dan produk samping dari pengolahan produk peternakan dan perikanan (Harnedy & FitzGerald, 2012).

Banyak penelitian telah dilakukan untuk menguji potensi terapeutik dari peptida bioaktif dari produk maritim secara *in vitro*. Produk samping dan limbah perikanan dari proses pengolahan akuakultur yang dapat mencapai 75% total berat tangkapan. Mengubah limbah perikanan menjadi senyawa berharga dapat menjadi solusi untuk mengurangi pencemaran lingkungan (Rustad et al., 2011). Peptida bioaktif yang didapatkan dari organisme laut diketahui memiliki kemampuan untuk menstimulasi kematian sel oleh mekanisme yang berbeda seperti apoptosis, perubahan kesetimbangan tubulin-mikrotubulin, inhibisi angiogenesis, antiproliferasi dan efek sitotoksik (Jo et al., 2017). Karena lingkungan maritim memiliki

keanekaragaman hayati lebih banyak dibanding darat akibat adanya adaptasi unik organisme laut di lingkungan yang gelap, dingin, dan bertekanan tinggi yang mampu mengekspresikan berbagai protein untuk mengatasi tantangan dari lingkungan. Banyak peptida bioaktif dengan potensi antikanker telah diekstraksi dari berbagai organisme laut, seperti tonik, spons, dan moluska (Jo et al., 2017). Salah satu sumber yang kerap digunakan adalah spons dari genus *Discodermia*, *Petrosia* dan *Haliclona* yang menghasilkan peptida bioaktif yang memiliki aktivitas antikanker dan antiinflamasi (Wesson & Hamann, 1996). Beberapa contoh keberhasilan pengembangan peptida bioaktif dari sumber maritim adalah *Aplidium albicans* yang menghasilkan senyawa antitumor dan antivirus aplidin (Depenbrock et al., 1998), jaspamidine yang memiliki aktivitas antileukimia dihasilkan oleh spons genus *Jaspis* dan *Hemiasrella* (Ford et al., 1999), serta senyawa homophymine telah berhasil diisolasi dari spons *Hamophyma* dan memiliki aktivitas sitotoksik (Zampella et al., 2008).

Produk olahan susu, seperti susu, yoghurt dan keju, menjadi sumber ideal untuk mendapatkan peptida bioaktif hewani. Protein dalam susu memiliki beberapa aktivitas seperti antibakteri, antioksidan, dan imunoprotektif. Jumlah sifat yang diketahui selalu bertambah seiring dengan berjalannya waktu. Hari ini perhatian khusus telah diberikan pada peran pendamping protein kasein dalam susu. Mengenai peptida susu, peptida opioid dalam susu telah dilaporkan memiliki sifat seperti morfin pada sistem saraf pusat (Akbarian et al., 2022). Aktivitas lain yang diamati adalah inhibisi ACE, pengikatan mineral, antikarsinogenik, antitrombotik, dan sitotoksitas. Selain itu, peptida turunan protein laktoferin (Lf) yang ditemukan dalam susu semua mamalia berperan sebagai antimikroba dan immunosupresif (Ferranti et al., 2004). Fermentasi protein susu juga memungkinkan akses ke peptida berharga lainnya. Peptida yang berasal dari fermentasi susu oleh *L. helveticus* memiliki efek penghambatan ACE pada model hewan hipertensi (Jäkälä & Vapaatalo, 2010). Ada beberapa peptida antioksidan yang berasal dari susu keledai (Zenezini Chiozzi et al., 2016). Variasi sifat peptida yang berasal dari susu telah terbukti bergantung pada faktor-faktor seperti

jenis protein sumber, metode hidrolisis, dan bahkan jenis hewan inangnya. Saat ini, hewan inang seperti unta, kuda betina, kambing, domba, dan kerbau digunakan untuk mengekstraksi protein dan peptida dari susunya (El-Salam & El-Shibiny, 2013). Sumber lain untuk produksi peptida bioaktif meliputi protein putih telur yang dihidrolisis, susu, dan protein whey (Dávalos et al., 2004). Whey merupakan salah satu produk sampingan dari pabrik susu dengan jumlah besar dan biaya rendah, serta sifat nutrisi. Selain itu, telah diamati bahwa aktivitas antioksidan dari hidrolisat whey disebabkan oleh asam amino sistein, yang berpartisipasi dalam sintesis glutathione. Komposisi whey albumin juga mengkelat logam berat dan mengurangi risiko oksidasi (Walzem et al., 2002).

Dari perspektif nutrisi dan medis, protein dan peptida yang diekstrak dari telur sangat menjanjikan. Saat ini, telur bukan hanya sumber nutrisi dasar. Misalnya, satu dekade lalu, peptida Arg-Val-Pro-Ser-Leu dari telur disintesis secara kimia dan diamati memiliki aktivitas inhibisi ACE (Akbarian et al., 2022). Selain itu, ketahanan peptida ini di saluran cerna memberikan harapan untuk penggunaan peptida secara oral (Yu et al., 2011). Berbagai upaya dilakukan untuk mengekstrak peptida telur melalui pencernaan enzimatis dengan enzim seperti pepsin, termolisin, kimotripsin, alkalase, dan tripsin (Dávalos et al., 2004). Sekitar 5,3% dari total berat protein putih telur adalah lisozim, suatu sumber peptida aktif biologis yang memiliki berbagai aktivitas seperti antimikroba, antikanker, imuno modulator, dan antihipertensi (Tomczyk et al., 2023).

Konsumsi daging merah yang berlebihan menyebabkan orang mencoba untuk berbicara tentang kerugian dari makanan yang bermanfaat ini, tanpa menyadari bahwa zat ini merupakan sumber yang kaya akan asam amino esensial, asam folat, vitamin B12, dan zat besi. Peptida yang berasal dari daging merah telah terbukti menunjukkan sifat-sifat seperti aktivitas antioksidan, antimikroba, dan antihipertensi (Lafarga & Hayes, 2014; Sánchez & Vázquez, 2017). Efek inhibitor ACE dari protein babi (Arihara et al., 2001) dan protein sapi (Jang & Lee, 2005). Selain itu, aktivitas antioksidan peptida karnosin yang berasal dari daging merah telah terdokumentasi dengan baik. Kemampuan ini

berasal dari kemampuan peptida karnosin untuk mengikat logam transisi, seperti tembaga, kobalt, dan seng (Stadnik & Kęska, 2015). Hidrolisis enzimatis oleh aktinase E dan papain pada protein babi dan sarkoplasma menghasilkan peptida yang memiliki aktivitas antioksidan (Bernardini et al., 2011; Saiga et al., 2003)

Pemanfaatan serangga sebagai sumber protein banyak dibahas dalam beberapa tahun terakhir. Industri makanan mencoba mengatasi masalah rasa jijik akibat fisiognomi serangga melalui konversinya menjadi tepung, selain itu upaya untuk mengubah persepsi konsumen dengan berinvestasi dalam penelitian dan penyebaran manfaat kesehatan yang terkait dengan konsumsi serangga (Teixeira et al., 2023). Peptida serangga umumnya didapatkan dari hidrolisis spesies serangga edibel, seperti larva *A. diaperinus* (ulat bambu kecil), larva *T. molitor* (ulat bambu kuning), larva *Polyphylla adspersa* (larva larva ulat putih), *Grylodes sigillatu* (jangkrik bergaris tropis), *Gryllus assimilis* (jangkrik hitam), *Schistocerca gregaria* (belalang gurun), larva dan pupa *Apis mellifera* (lebah madu), larva dan pupa *Oecophylla smaragdina* (semut penenun), pupa *Bombyx mori* (ulat sutra), larva *Spodoptera littoralis* (ulat daun kapas), larva *Hermetia illucens* (lalat tentara hitam), dan larva dan pupa *Musca domestica* (lalat rumah) (Zielińska et al., 2020). Dari serangga yang disebutkan, hanya *A. mellifera* dan *S. littoralis* yang tidak memiliki aktivitas antioksidan. Pada aktivitas antihipertensi, hanya *H. illucens* dan *P. adspersa* yang tidak memiliki aktivitas. Selain itu, hanya enam spesies serangga (*B. mori*, *G. sigillatus*, *G. assimilis*, *M. domestica*, *S. gregaria*, dan *T. Molitor*) yang diketahui memiliki aktivitas antidiabetik (Ma et al., 2023; Quah et al., 2023).

### PRODUKSI PEPTIDA BIOAKTIF

Umumnya peptida merupakan hasil dari hidrolisis enzimatis protein di saluran pencernaan. Peptida juga dapat diproduksi oleh mikroorganisme dalam proses fermentasi. Untuk memperoleh biopeptida yang lebih spesifik, dapat digunakan enzim spesifik untuk proteolisis (Daliri et al., 2018). Enzim proteolisis ini umumnya didapatkan dari hasil ekstraksi jaringan tanaman (papain dan bromelain), hewan (tripsin dan pepsin) dan sel mikroba (alcalase dan neutrase). Beberapa

enzim protease tanaman baru juga mulai digunakan dalam pengembangan peptida bioaktif (Mazorra-Manzano et al., 2018). Jika urutan peptida bioaktif diketahui, peptida tersebut dapat disintesis menggunakan salah satu dari tiga metode: sintesis kimia, sintesis enzimatis, atau teknologi DNA rekombinan (Rizwan et al., 2023).

Hidrolisis enzimatis dan fermentasi adalah dua metode yang paling umum digunakan untuk memproduksi peptida bioaktif. Rasio enzim terhadap substrat telah diidentifikasi sebagai faktor signifikan yang memengaruhi derajat hidrolisis. Lebih jauh, urutan peptida yang dihasilkan dan aktivitas biologisnya dapat berbeda tergantung pada jenis enzim yang digunakan untuk hidrolisis. Meskipun metode ini lebih disukai karena tidak memakan banyak waktu, dan dengan prediktabilitas yang baik, metode ini tidak dapat digunakan sebagai alternatif terbaik dalam skala komersial karena tingginya biaya enzim dan tingkat produksi yang sangat rendah. Selain itu, proses ini memerlukan kontrol ketat atas parameter proses seperti pH dan suhu untuk memastikan hasil yang diinginkan (Daliri et al., 2018; Zamborowicz et al., 2013). Tindakan enzim pencernaan seperti pepsin, tripsin, kimotripsin, dan peptidase dalam saluran pencernaan manusia dapat mengakibatkan pelepasan beberapa peptida aktif secara biologis dari protein makanan. Tindakan asam klorida dalam lambung menyebabkan denaturasi protein makanan. Pepsin dan enzim pencernaan lainnya diaktifkan oleh asam klorida, yang menghidrolisis protein menjadi fragmen yang lebih kecil (Mohanty et al., 2016). Menggunakan bahan kimia kuat terutama asam sulfat, asam klorida, dan asam fosfat untuk memutus ikatan peptida untuk melepaskan peptida aktif sedang digunakan secara luas sebagai alternatif proses enzimatis karena relatif sederhana dan lebih murah. Namun, penggunaan bahan kimia dikaitkan dengan beberapa keterbatasan, seperti kesulitan mengendalikan proses kimia dan kemungkinan memodifikasi urutan asam amino, yang dapat berdampak signifikan pada sifat fungsional (Wang et al., 2017).

Fermentasi mikroba dianggap sebagai metode tradisional berbiaya rendah untuk memproduksi peptida karena sifat proteolitik dari banyak kultur starter, yang dapat mengakibatkan hidrolisis protein makanan, sehingga menghasilkan

urutan peptida dengan sifat biologis. Jenis dan aktivitas peptida bioaktif ditentukan oleh mikroorganisme yang digunakan (Mada et al., 2020). Proses ini dianggap sebagai proses ideal yang cocok untuk skala komersial karena ekonomis dan ramah lingkungan. Proses ini juga meningkatkan kualitas fisikokimia dan organoleptik makanan (Tadesse & Emire, 2020). Teknologi DNA rekombinan baru-baru ini menjadi terkenal untuk dieksplorasi dan digunakan untuk menghasilkan peptida bioaktif, yang memberikan solusi hemat biaya untuk produksi komersial berskala besar. Metode produksi ini memerlukan pembuatan wilayah pengkodean peptida dan mengkloningnya ke dalam sel prokariotik untuk ekspresi, yang memungkinkan produksi beberapa peptida secara bersamaan (Chauhan & Kanwar, 2020).

Setelah produksi selesai, peptida bioaktif mengalami berbagai proses pemurnian setelah pencucian dan sentrifugasi. Kromatografi pertukaran ion, *size exclusion chromatography*, kromatografi cair kinerja tinggi fase terbalik, dan elektroforesis digunakan untuk membuang residu yang tidak diinginkan yang terkait dengan peptida bioaktif mentah. Pada tingkat industri, proses teknologi membran termasuk reverse osmosis, ultrafiltrasi, nanofiltrasi, dan mikrofiltrasi juga digunakan. Kemurnian peptida dikonfirmasi setelah proses pemurnian dengan menggunakan berbagai jenis spektrometri massa (Mada et al., 2020).

### **TREN PRODUKSI PEPTIDA BIOAKTIF SKALA INDUSTRI**

Proses produksi skala percontohan untuk peptida bioaktif biasanya menggunakan proses kromatografi untuk fraksinasi dan isolasi komponen bioaktif dari hidrolisat mentah. Prinsip untuk merancang proses pemisahan peptida dapat didasarkan pada sifat molekuler seperti ukuran, muatan, dan polaritas atau hidrofobitas, dan dapat diinformasikan oleh pemodelan mekanistik hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (QSAR). Strategi baru termasuk penggabungan atau integrasi proses komplementer diperlukan untuk membangun proses skala industri yang ekonomis dan efisien tidak hanya untuk fraksinasi, tetapi juga untuk produksi peptida secara simultan dan

berkelanjutan dengan sifat bioaktif yang berbeda. Misalnya, Wu et al. [13] melaporkan bahwa reaktor membran ultrafiltrasi enzimatis (UF) yang dipadukan dengan kromatografi dapat digunakan untuk mencapai hidrolisis berkelanjutan dan isolasi peptida multifungsi secara lebih efektif daripada mode tradisional menggunakan reaktor batch. Pemilihan membran dengan batas berat molekular yang tepat diikuti oleh kromatografi pengecualian ukuran atau kromatografi pertukaran kation memungkinkan produksi dan isolasi peptida secara simultan dengan sifat penghambat ACE, pengikat kalsium, dan antimikroba [13]. Dalam beberapa tahun terakhir, sebuah proses yang disebut 'EDUF' untuk 'elektrodialisis dengan membran UF' telah dieksplorasi untuk memisahkan molekul berdasarkan muatan listrik dan massa molekul [14,15]. Dalam EDUF, gaya pendorong melalui membran adalah melalui medan listrik (anoda/katoda) daripada melalui tekanan seperti halnya dengan UF konvensional, sehingga mengurangi keterbatasan kromatografi (biaya tinggi) dan proses membran yang digerakkan oleh tekanan (pengotoran). EDUF dapat digunakan untuk mencapai produksi dan fraksinasi simultan dalam satu langkah, dan resolusi yang lebih tinggi yang dicapai dengan menumpuk membran UF berukuran berbeda dapat menghasilkan fraksi peptida yang dimurnikan dengan fungsionalitas dan bioaktivitas yang lebih tinggi [15].

### **TANTANGAN KOMERSIALISASI**

Pendekatan tradisional (empiris) maupun yang didorong oleh bioinformatika membutuhkan uji aktivitas urutan peptida spesifik yang telah diidentifikasi dan memverifikasi sekuens peptida pada produk akhir. Dibandingkan dengan obat kimia konvensional, yang merupakan senyawa tunggal yang dapat diidentifikasi, peptida bioaktif umumnya bukan peptida tunggal dengan kemurnian tinggi dikarenakan biaya tinggi dan rendemen hasil yang rendah, juga karena produk peptida tunggal dapat menghilangkan efek aditif, sinergis, atau antagonis antar peptida. Selain itu, peptida yang memiliki bioaktivitas sering kali bersifat hidrofobik dengan kelarutan air yang buruk. Produk campuran peptida pada konsentrasi rendah dapat memperbaiki masalah kelarutan sekaligus memberikan tingkat bioaktivitas yang

sama. Dengan demikian, tingkat informasi minimum untuk penjaminan kualitas harus mencakup tidak hanya verifikasi urutan peptida, tetapi juga bioaktivitas campuran peptida dalam kondisi standar (Li-Chan, 2015).

Spektrometri massa, seperti LC-MS/MS, umumnya digunakan untuk mengurutkan peptida dan mengidentifikasi protein, tetapi basis data pencarian seperti BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) biasanya disesuaikan untuk pencernaan protein oleh enzim tripsin, bukan enzim yang sering digunakan dalam industri makanan, yang memiliki spesifisitas substrat yang lebih beragam. Hidrolisat protein pangan, yang berasal dari beberapa sumber protein kompleks, menghasilkan banyak urutan peptida unik dengan panjang dan sifat yang sangat bervariasi. Mayoritas peptida yang dihasilkan oleh enzim tertentu seperti tripsin dalam analisis proteomik biomarker berada dalam kisaran panjang 7 hingga 25 asam amino; namun peptida hasil hidrolisis protein untuk aplikasi industri pangan dapat berkisar dari 2 hingga 100 asam amino, dan akan bervariasi dalam sifat termasuk muatan dan hidrofobisitas (Lahrichi et al., 2013; Panchaud et al., 2012). Tantangan teknologi yang berbeda harus dipertimbangkan dalam analisis peptida kecil (<7 asam amino), sedang (7–25 asam amino) dan besar (>25 asam amino). Metode *size exclusion chromatography* dengan kolom yang mampu memisahkan 100 hingga 10.000 Da disarankan sebagai tahap fraksinasi sebelum spektrometri massa dan LC/MS-MS. Hasil yang menjanjikan diperoleh dalam analisis satu set 117 peptida yang terdiri dari di-peptida, tri-peptida, dan tetra-peptida dari tiga asam amino rantai cabang (Lahrichi et al., 2013). Penelitian lebih lanjut sangat penting untuk perluasan pendekatan ini terhadap analisis ukuran peptida lain yang mungkin ditemukan dalam hidrolisat protein pangan.

Salah satu tantangan utama dalam pengadopsian peptida bioaktif di industri adalah kurangnya data farmakokinetik dan farmakodinamik dari peptida. Hal ini dapat dilihat dari rendahnya minat penelitian terkait ketahanan peptida pada sistem cerna, serta kemungkinan absorpsinya yang rendah (Lacroix & Li-Chan, 2014; Picariello et al., 2013). Meskipun beberapa peptida menunjukkan aktivitas secara lokal di

saluran pencernaan, mayoritas peptida menunjukkan aktivitas pada sirkulasi sistemik. Hal ini membuat informasi terkait ketersediaan hayati, urutan rantai peptida dan sifat farmakokinetik menjadi penting (Daliri et al., 2018). Lunasin, suatu peptida dari kacang kedelai yang memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker, berhasil dideteksi dari sampel plasma. Hal ini menyebabkan mungkin dilakukan analisis ketersediaan hayati lunasin sebesar 4,5% (Dia et al., 2009). Ketersediaan hayati yang rendah ini menunjukkan bahwa dosis besar protein kedelai diperlukan untuk mencapai kadar yang efektif. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut terkait mekanisme absorpsi peptida ke dalam sel diperlukan, untuk mengoptimalkan prediksi struktur peptida yang penting untuk aktivitas membranolitik dan penetrasi sel, yang pada akhirnya akan mendukung pengembangan dan komersialisasi peptida bioaktif secara lebih efektif.

Hingga saat ini, peptida dengan aktivitas ACE inhibitor atau antihipertensi adalah jenis peptida bioaktif yang paling banyak dipelajari (Iwaniak et al., 2014). Namun meskipun banyak dilakukan penelitian, Otoritas Keamanan Pangan Eropa (EFSA) menolak klaim kesehatan yang diajukan untuk peptida protein bonito, peptida C12, serta tri-peptida susu IPP dan VPP (EFSA, 2010a; EFSA, 2010b; EFSA, 2011). Penolakan ini disebabkan oleh kurangnya studi pada manusia serta adanya keterbatasan metodologi yang signifikan dalam penelitian yang dilaporkan, sehingga tidak ada bukti meyakinkan mengenai mekanisme kerja peptida pada dosis yang diusulkan.

Hasil uji klinis tentang efek peptida ini juga bervariasi. Meskipun ada penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik dalam beberapa meta-analisis, efek ini dianggap kecil (Pripp, 2008). Misalnya, dalam penelitian terbaru, efek penurunan tekanan darah oleh tri-peptida susu IPP dan VPP ditemukan sangat kecil (Qin et al., 2013). Oleh karena itu, diperlukan penelitian klinis yang lebih besar dan dirancang dengan baik, khususnya uji coba acak tersamar ganda dengan pemantauan tekanan darah ambulatori untuk menentukan keefektifan peptida tersebut secara definitif.

Peptida protein sering kali memiliki rasa pahit yang dapat menghambat penerimaan konsumen (Cheung & Li-Chan, 2014; Liu et al.,

2014; Temussi, 2012). Rasa pahit ini dikenal diindera oleh reseptor T2R, yang terdiri dari beberapa reseptor rasa pahit (Kohl et al., 2013). Meski pengetahuan tentang reseptor dan ligan rasa pahit semakin berkembang, masih banyak yang belum dipahami mengenai kompleksitas sensasi rasa, termasuk hubungan antara rasa manis dan pahit serta keterlibatan reseptor umami dalam mengenali molekul pahit (Temussi, 2009).

Untuk mengatasi rasa pahit ini, berbagai strategi telah diusulkan, termasuk enkapsulasi dengan maltodekstrin (Yang et al., 2012), penambahan bahan penghambat rasa pahit (Leksrisompong et al., 2012), atau perlakuan enzimatis (Raksakulthai & Haard, 2003). Proses identifikasi peptida yang menyebabkan rasa pahit sering kali memerlukan evaluasi organoleptis manusia yang memerlukan banyak waktu dan biaya. Selain itu, jumlah sampel yang sedikit, faktor kemanan, kelelahan dan jumlah pengujian yang terbatas menjadi penghalang evaluasi rasa secara langsung oleh manusia (Kim & Li-Chan, 2006; Wiener et al., 2012). Meskipun evaluasi organoleptis manusia tetap menjadi standar utama, ada minat yang meningkat dalam pengembangan sistem sensor rasa instrumental (Akitomi et al., 2013) dan lidah elektronik (Tahara & Toko, 2013) untuk membantu menilai rasa pada peptida ini, serta uji berbasis sel yang dapat menjadi alternatif dalam penyaringan peptida untuk rasa pahit (Kohl et al., 2013).

## SIMPULAN

Peptida bioaktif dan hidrolisat protein memiliki potensi besar sebagai pangan fungsional dan nutrasetikal yang dapat berkontribusi signifikan dalam mengatasi penyakit. Namun, untuk mewujudkan potensi ini, sejumlah tantangan harus diatasi, termasuk proses produksi yang kompleks dan mahal, serta kebutuhan akan metodologi analisis yang terstandarisasi dan uji klinis yang lebih kuat untuk memastikan efektivitas dan keamanan produk. Inovasi dalam teknologi produksi, seperti penggunaan alat bioinformatika untuk pemahaman hubungan struktur-aktivitas peptida, metode pemurnian yang lebih efisien serta modifikasi untuk peningkatan absorpsi sangat penting untuk meningkatkan hasil dan potensi peptida yang dihasilkan. Selain itu, penelitian lebih

lanjut diperlukan untuk memahami kualitas sensorik peptida bioaktif, seperti rasa, untuk memastikan penerimaan konsumen dan keberhasilan komersialisasi. Kolaborasi antara industri dan akademisi akan menjadi kunci dalam menghadapi tantangan ini, memungkinkan peptida bioaktif untuk benar-benar diintegrasikan ke dalam produk pangan fungsional yang dapat mendukung kesehatan masyarakat secara luas.

## REFERENSI

- Akbarian, M., Khani, A., Eghbalpour, S., & Uversky, V. N. (2022). Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/ijms23031445>
- Akitomi, H., Tahara, Y., Yasuura, M., Kobayashi, Y., Ikezaki, H., & Toko, K. (2013). Quantification of tastes of amino acids using taste sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 179, 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.09.014>
- 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 Science*, 57(3), 319–324. [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(00\)00108-X](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(00)00108-X)
- Assmann, G., Buono, P., Daniele, A., Della Valle, E., Farinero, E., Ferns, G., Krogh, V., Kromhout, D., Masana, L., Merino, J., Misciagna, G., Panico, S., Riccardi, G., Rivellese, A. A., Rozza, F., Salvatore, F., Salvatore, V., Stranges, S., Trevisan, M., ... Vetrani, C. (2014). Functional foods and cardiometabolic diseases: International Task Force for Prevention of Cardiometabolic Diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(12), 1272–1300. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.10.010>
- Bernardini, R. D., Mullen, A. M., Bolton, D., Kerry, J., O'Neill, E., & Hayes, M. (2011). Assessment of the angiotensin-I-converting enzyme (ACE-I) inhibitory and antioxidant activities of hydrolysates of bovine brisket sarcoplasmic proteins produced by papain and characterisation of associated bioactive peptidic fractions—ScienceDirect. *Meat Science*, 90(1), 226–235.

- <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.07.008>
- Bersi, G., Barberis, S. E., Origone, A. L., & Adaro, M. O. (2018). Chapter 5—Bioactive Peptides as Functional Food Ingredients. In A. M. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.), *Role of Materials Science in Food Bioengineering* (pp. 147–186). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811448-3.00005-X>
- Bhat, Z. F., Kumar, S., & Bhat, H. F. (2015). Bioactive peptides of animal origin: A review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(9), 5377–5392. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1731-5>
- Chauhan, V., & Kanwar, S. S. (2020). Chapter 4 - Bioactive peptides: Synthesis, functions and biotechnological applications. In M. L. Verma & A. K. Chandel (Eds.), *Biotechnological Production of Bioactive Compounds* (pp. 107–137). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64323-0.00004-7>
- Cheung, I. W. Y., & Li-Chan, E. C. Y. (2014). Application of taste sensing system for characterisation of enzymatic hydrolysates from shrimp processing by-products. *Food Chemistry*, 145, 1076–1085. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.004>
- Daliri, E. B.-M., Lee, B. H., & Oh, D. H. (2018). Current trends and perspectives of bioactive peptides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(13), 2273–2284. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1319795>
- Dávalos, A., Miguel, M., Bartolomé, B., & López-Fandiño, R. (2004). Antioxidant Activity of Peptides Derived from Egg White Proteins by Enzymatic Hydrolysis. *Journal of Food Protection*, 67(9), 1939–1944. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-67.9.1939>
- Deppenbrock, H., Peter, R., Faircloth, G. T., Manzanares, I., Jimeno, J., & Hanauske, A. R. (1998). In vitro activity of aplidine, a new marine-derived anti-cancer compound, on freshly explanted clonogenic human tumour cells and haematopoietic precursor cells. *British Journal of Cancer*, 78(6), 739. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.570>
- Dia, V. P., Torres, S., De Lumen, B. O., Erdman, J. W. Jr., & Gonzalez De Mejia, E. (2009). Presence of Lunasin in Plasma of Men after Soy Protein Consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(4), 1260–1266. <https://doi.org/10.1021/jf803303k>
- Dziuba, B., & Dziuba, M. (2014). Milk protein-derived bioactive peptides in dairy products: Molecular, biological and methodological aspects. *Acta Scientiarum Polonorum. Technologia Alimentaria*, 13(1), 5–25. <https://doi.org/10.17306/j.afs.2014.1.1>
- EFSA, P. on D. P. N. and A. (NDA). (2010). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to bonito protein peptide and maintenance of normal blood pressure (ID 1716) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8, 1730.
- EFSA, P. on D. P. N. and A. (NDA). (2011). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to isoleucyl-prolyl-proline (IPP) and valyl-prolyl-proline (VPP) and maintenance of normal blood pressure pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006— 2011—EFSA Journal—Wiley Online Library. *EFSA Journal*, 9, 2380.
- EFSA, P. on D. P., Nutrition and Allergies (NDA). (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to a C12 peptide (Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro-Glu-Val-Phe-Gly-Lys) and maintenance of normal blood pressure (ID 1483, 3130) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8(2), 1478. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1478>
- El-Salam, M. H. A., & El-Shibiny, S. (2013). Bioactive Peptides of Buffalo, Camel, Goat, Sheep, Mare, and Yak Milks and Milk Products. *Food Reviews International*, 29(1), 1–23. <https://doi.org/10.1080/87559129.2012.692137>
- Ferranti, P., Traisci, M. V., Picariello, G., Nasi, A., Boschi, V., Siervo, M., Falconi, C., Chianese, L., & Addeo, F. (2004). Casein proteolysis in human milk: Tracing the pattern of casein breakdown and the formation of potential bioactive peptides. *Journal of Dairy Research*, 71(1), 74–87. <https://doi.org/10.1017/S0022029903006599>
- Ford, P. W., Gustafson, K. R., McKee, T. C., Shigematsu, N., Maurizi, L. K., Pannell, L. K., Williams, D. E., Dilip de Silva, E., Lassota, P., Allen, T. M., Van Soest, R., Andersen, R. J., & Boyd, M. R. (1999). Papuamides A–D, HIV-Inhibitory and Cytotoxic Depsipeptides from the Sponges



- Theonella mirabilis and Theonella swinhoei Collected in Papua New Guinea. *Journal of the American Chemical Society*, 121(25), 5899–5909.  
<https://doi.org/10.1021/ja990582o>
- Granato, D., Barba, F. J., Kovačević, D. B., Lorenzo, J. M., Cruz, A. G., & Putnik, P. (2020). Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety | Annual Reviews. *ANNUAL REVIEW OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY*, 11, 93–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051708>
- Granato, D., Nunes, D. S., & Barba, F. J. (2017). An integrated strategy between food chemistry, biology, nutrition, pharmacology, and statistics in the development of functional foods: A proposal. *Trends in Food Science & Technology*, 62, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.12.010>
- Harnedy, P. A., & FitzGerald, R. J. (2012). Bioactive peptides from marine processing waste and shellfish: A review. *Journal of Functional Foods*, 4(1), 6–24. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.09.001>
- Iwaniak, A., Minkiewicz, P., & Darewicz, M. (2014). Food-Originating ACE Inhibitors, Including Antihypertensive Peptides, as Preventive Food Components in Blood Pressure Reduction. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(2), 114–134. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12051>
- Jäkälä, P., & Vapaatalo, H. (2010). Antihypertensive Peptides from Milk Proteins. *Pharmaceuticals*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/ph3010251>
- Jang, A., & Lee, M. (2005). Purification and identification of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from beef hydrolysates. *Meat Science*, 69(4), 653–661. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2004.10.014>
- Jia, L., Wang, L., Liu, C., Liang, Y., & Lin, Q. (2021). Bioactive peptides from foods: Production, function, and application. *Food & Function*, 12(16), 7108–7125. <https://doi.org/10.1039/D1FO01265G>
- Jo, C., Khan, F. F., Khan, M. I., & Iqbal, J. (2017). Marine bioactive peptides: Types, structures, and physiological functions. *Food Reviews International*, 33(1), 44–61. <https://doi.org/10.1080/87559129.2015.1137311>
- Karami, Z., & Akbari-adergani, B. (2019). Bioactive food derived peptides: A review on correlation between structure of bioactive peptides and their functional properties. *Journal of Food Science and Technology*, 56(2), 535–547. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3549-4>
- Kim, H.-O., & Li-Chan, E. C. Y. (2006). Quantitative Structure–Activity Relationship Study of Bitter Peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(26), 10102–10111. <https://doi.org/10.1021/jf062422j>
- Kohl, S., Behrens, M., Dunkel, A., Hofmann, T., & Meyerhof, W. (2013). Amino Acids and Peptides Activate at Least Five Members of the Human Bitter Taste Receptor Family. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(1), 53–60. <https://doi.org/10.1021/jf303146h>
- Lacroix, I. M. E., & Li-Chan, E. C. Y. (2014). Overview of food products and dietary constituents with antidiabetic properties and their putative mechanisms of action: A natural approach to complement pharmacotherapy in the management of diabetes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(1), 61–78. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300223>
- Lafarga, T., & Hayes, M. (2014). Bioactive peptides from meat muscle and by-products: Generation, functionality and application as functional ingredients. *Meat Science*, 98(2), 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.05.036>
- Lahrichi, S. L., Affolter, M., Zolezzi, I. S., & Panchaud, A. (2013). Food Peptidomics: Large scale analysis of small bioactive peptides — A pilot study. *Journal of Proteomics*, 88, 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.02.018>
- Leksrisompong, P., Gerard, P., Lopetcharat, K., & Drake, M. (2012). Bitter Taste Inhibiting Agents for Whey Protein Hydrolysate and Whey Protein Hydrolysate Beverages. *Journal of Food Science*, 77(8), S282–S287. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02800.x>
- Li-Chan, E. C. (2015). Bioactive peptides and protein hydrolysates: Research trends and challenges for application as nutraceuticals and functional food ingredients. *Current Opinion in Food Science*, 1, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2014.09.005>

- Liu, X., Jiang, D., & Peterson, D. G. (2014). Identification of Bitter Peptides in Whey Protein Hydrolysate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(25), 5719–5725. <https://doi.org/10.1021/jf4019728>
- Lorenzo, J. M., Munekeata, P. E. S., Gómez, B., Barba, F. J., Mora, L., Pérez-Santaescolástica, C., & Toldrá, F. (2018). Bioactive peptides as natural antioxidants in food products – A review. *Trends in Food Science & Technology*, 79, 136–147. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.003>
- Ma, Z., Mondor, M., Valencia, F. G., & Javier Hernández-Álvarez, A. (2023). Current state of insect proteins: Extraction technologies, bioactive peptides and allergenicity of edible insect proteins. *Food & Function*, 14(18), 8129–8156. <https://doi.org/10.1039/D3FO02865H>
- Mada, S. B., Ugwu, C. P., & Abarshi, M. M. (2020). Health Promoting Effects of Food-Derived Bioactive Peptides: A Review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26(2), 831–848. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09890-8>
- Mazorra-Manzano, M. A., Ramírez-Suarez, J. C., & Yada, R. Y. (2018). Plant proteases for bioactive peptides release: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(13), 2147–2163. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1308312>
- Mohanty, D. P., Mohapatra, S., Misra, S., & Sahu, P. S. (2016). Milk derived bioactive peptides and their impact on human health – A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(5), 577–583. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.06.005>
- Panchaud, A., Affolter, M., & Kussmann, M. (2012). Mass spectrometry for nutritional peptidomics: How to analyze food bioactives and their health effects. *Journal of Proteomics*, 75(12), 3546–3559. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.12.022>
- Picariello, G., Mamone, G., Nitride, C., Addeo, F., & Ferranti, P. (2013). Protein digestomics: Integrated platforms to study food-protein digestion and derived functional and active peptides. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 52, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.08.001>
- Pripp, A. H. (2008). Effect of peptides derived from food proteins on blood pressure: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Food & Nutrition Research*, 1–9.
- Puri, V., Nagpal, M., Singh, I., Singh, M., Dhingra, G. A., Huanbutta, K., Dheer, D., Sharma, A., & Sangnim, T. (2022). A Comprehensive Review on Nutraceuticals: Therapy Support and Formulation Challenges. *Nutrients*, 14(21), 4637. <https://doi.org/10.3390/nu14214637>
- Qin, L.-Q., Xu, J.-Y., Dong, J.-Y., Zhao, Y., van Bladeren, P., & Zhang, W. (2013). Lactotripeptides intake and blood pressure management: A meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(5), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.02.006>
- Quah, Y., Tong, S.-R., Bojarska, J., Giller, K., Tan, S.-A., Ziora, Z. M., Esatbeyoglu, T., & Chai, T.-T. (2023). Bioactive Peptide Discovery from Edible Insects for Potential Applications in Human Health and Agriculture. *Molecules*, 28(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/molecules28031233>
- Raksakulthai, R., & Haard, N. F. (2003). Exopeptidases and Their Application to Reduce Bitterness in Food: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(4), 401–445. <https://doi.org/10.1080/10408690390826572>
- Rizwan, D., Masoodi, F. A., Wani, S. M., & Mir, S. A. (2023). Bioactive peptides from fermented foods and their relevance in COVID-19 mitigation. *Food Production, Processing and Nutrition*, 5(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s43014-023-00165-w>
- Rustad, T., Storrø, I., & Slizyte, R. (2011). Possibilities for the utilisation of marine by-products. *International Journal of Food Science & Technology*, 46(10), 2001–2014. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02736.x>
- Saiga, A., Tanabe, S., & Nishimura, T. (2003). Antioxidant Activity of Peptides Obtained from Porcine Myofibrillar Proteins by Protease Treatment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(12), 3661–3667. <https://doi.org/10.1021/jf021156g>
- Sánchez, A., & Vázquez, A. (2017). Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety*, 1(1), 29–46. <https://doi.org/10.1093/fqs/fyx006>
- Santini, A., & Novellino, E. (2018). Nutraceuticals—Shedding light on the grey area between pharmaceuticals and food.

- Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(6), 545–547. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1464911>
- Stadnik, J., & Kęska, P. (2015). Meat and fermented meat products as a source of bioactive peptides. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 14(3), 181–190. <https://doi.org/10.17306/J.AFS.2015.3.19>
- Tadesse, S. A., & Emire, S. A. (2020). Production and processing of antioxidant bioactive peptides: A driving force for the functional food market. *Heliyon*, 6(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04765>
- Tahara, Y., & Toko, K. (2013). Electronic Tongues—A Review. *Sensors Journal, IEEE*, 13, 3001–3011. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2013.2263125>
- Teixeira, C. S. S., Vill, C., Costa, J., Ferreira, I. M. P. L. V. O., & Mafra, I. (2023). Foods | Free Full-Text | Edible Insects as a Novel Source of Bioactive Peptides: A Systematic Review. *Foods*, 12(10), 2026.
- Temussi, P. A. (2009). Sweet, bitter and umami receptors: A complex relationship. *Trends in Biochemical Sciences*, 34(6), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.02.005>
- Temussi, P. A. (2012). The good taste of peptides. *Journal of Peptide Science*, 18(2), 73–82. <https://doi.org/10.1002/psc.1428>
- Tomczyk, Ł., Leśniewski, G., & Cegielska-Radziejewska, R. (2023). Lysozyme Modification Using Proteolytic Enzymes. *Molecules*, 28(17), 6260. <https://doi.org/10.3390/molecules28176260>
- Walzem, R. L., Dillard, C. J., & German, J. B. (2002). Whey Components: Millennia of Evolution Create Functionalities for Mammalian Nutrition: What We Know and What We May Be Overlooking. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(4), 353–375. <https://doi.org/10.1080/10408690290825574>
- Wang, X., Yu, H., Xing, R., & Li, P. (2017). Characterization, Preparation, and Purification of Marine Bioactive Peptides. *BioMed Research International*, 2017(1), 9746720. <https://doi.org/10.1155/2017/9746720>
- Wesson, K. J., & Hamann, M. T. (1996). Keenamide A, a Bioactive Cyclic Peptide from the Marine Mollusk *Pleurobranchus forskalii*. *Journal of Natural Products*, 59(6), 629–631. <https://doi.org/10.1021/np960153t>
- Wiener, A., Shudler, M., Levit, A., & Niv, M. Y. (2012). BitterDB: A database of bitter compounds. *Nucleic Acids Research*, 40(D1), D413–D419. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr755>
- Yang, S., Mao, X.-Y., Li, F.-F., Zhang, D., Leng, X.-J., Ren, F.-Z., & Teng, G.-X. (2012). The improving effect of spray-drying encapsulation process on the bitter taste and stability of whey protein hydrolysate. *European Food Research and Technology*, 235(1), 91–97. <https://doi.org/10.1007/s00217-012-1735-6>
- Yu, Z., Yin, Y., Zhao, W., Wang, F., Yu, Y., Liu, B., Liu, J., & Chen, F. (2011). Characterization of ACE-Inhibitory Peptide Associated with Antioxidant and Anticoagulation Properties. *Journal of Food Science*, 76(8), C1149–C1155. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02367.x>
- Zaky, A. A., Simal-Gandara, J., Eun, J.-B., Shim, J.-H., & Abd El-Aty, A. M. (2022). Bioactivities, Applications, Safety, and Health Benefits of Bioactive Peptides From Food and By-Products: A Review. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.815640>
- Zamborowicz, A., Timmer, M., Polanowski, A., Lubec, G., & Trziszka, T. (2013). Manufacturing of peptides exhibiting biological activity | Amino Acids. *Amino Acids*, 44, 315–320.
- Zampella, A., Sepe, V., Luciano, P., Bellotta, F., Monti, M. C., D'Auria, M. V., Jepsen, T., Petek, S., Adeline, M.-T., Laprévôte, O., Aubertin, A.-M., Debitus, C., Poupat, C., & Ahond, A. (2008). Homophymine A, an Anti-HIV Cyclodepsipeptide from the Sponge *Homophymia* sp. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(14), 5319–5327. <https://doi.org/10.1021/jo800583b>
- Zenezini Chiozzi, R., Capriotti, A. L., Cavaliere, C., La Barbera, G., Piovesana, S., Samperi, R., & Laganà, A. (2016). Purification and identification of endogenous antioxidant and ACE-inhibitory peptides from donkey milk by multidimensional liquid chromatography and nanoHPLC-high resolution mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(20), 5657–5666. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9672-z>
- Zielińska, E., Karaś, M., Baraniak, B., & Jakubczyk, A. (2020). Evaluation of ACE,  $\alpha$ -

glucosidase, and lipase inhibitory activities of peptides obtained by in vitro digestion of selected species of edible insects. *European Food Research and Technology*, 246(7), 1361–1369. <https://doi.org/10.1007/s00217-020-03495-y>