CAPÍTULO 25: HIDROLIZADOS DE COLÁGENO, SEUS PRODUTOS E SUAS BIOATIVIDADES: UMA MINI-REVISÃO

CHAPTER 25: COLLAGEN HYDROLYSATES, ITS PRODUCTS AND THEIR BIOACTIVITIES: A MINI-REVIEW

Beatriz de Aquino Marques da Costa¹; Ana Lúcia Figueiredo Porto²; Vagne de Melo Oliveira³; Tatiana Souza Porto⁴

Resumo

O colágeno é um dos mais importantes biopolímeros no mercado global de proteínas. O colágeno de origem aquática, ou seus derivados, é empregado por diversos segmentos industriais, com benefícios a saúde humana. Assim, este trabalho objetivou revisar o tópico de hidrolisados a base de colágeno, focando nos derivados e nas bioatividades nutracêuticas de subprodutos aquáticos. Devido às restrições sanitárias e socioculturais das fontes tradicionais (bovinos e suínos, principalmente, além de aves), as de origens aquáticas (peixes teleósteos, peixes cartilagosos e invertebrados marinhos) se tornam uma alternativa viável. O processo de extração do colágeno compreende o uso de soluções salinas, ácidas e/ou enzimáticas. Com a hidrólise parcial do colágeno é possível obter a gelatina (16-150 kDa), a partir de técnicas que associam soluções ácidas e/ou alcalinas à exposição a elevadas temperaturas e atividade enzimática. Biotecnologicamente, a gelatina é empregada como emulsificante, gelificante e espumante, além de usos clínicos e farmacêuticos. Os peptídeos são fragmentos de baixo peso molecular (3-6 kDa) gerados pela hidrólise total do colágeno por um processo que envolve a desnaturação química do colágeno e o emprego de collagenases e proteases collagenolíticas. Peptídeos de colágeno apresentam diversas bioatividades e são utilizados em formulações na indústria biomédica, farmacêutica e nutracêutica.

Palavras-Chave: Hidrólise, Gelatina, Peptídeos Bioativos.

Abstract

Collagen is one of the most important biopolymers in the global protein market. The aquatic collagen, or its derivatives, is used by several industrial segments, with benefits to human health. Thus, this work aimed to review the topic of collagen -based hydrolysates, focusing on derivatives and nutraceutical bioactivities of aquatic by-products. Due to the sanitary and sociocultural restrictions of traditional sources (cattle and pigs, mainly, in addition to birds), those of aquatic origins (teleost fish, cartilaginous fish and marine invertebrates) become a viable alternative. The collagen extraction process includes the use of saline, acidic and / or enzymatic solutions. With partial hydrolysis of collagen, it is possible to obtain gelatin (16-150 kDa), using techniques that combine acidic and / or alkaline solutions to exposure to high temperatures and enzymatic activity. Biotechnologically, gelatin is used as an emulsifier, gelling and foaming agent, in addition to clinical and pharmaceutical uses. Peptides are low molecular weight fragments (3-6 kDa) generated by the total hydrolysis of collagen by a process that involves chemical denaturation of collagen and the use of collagenases and collagenolytic proteases. Collagen peptides have several bioactivities and are used in formulations in the biomedical, pharmaceutical and nutraceutical industry.

Keywords: Hydrolysis, Gelatin, Bioactive Peptides.

¹Mestranda em Biociência Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, deaquinobeatriz@gmail.com

²Profª Titular, Universidade Federal Rural de Pernambuco, analuporto@yahoo.com.br

³Pós-doutorando, Universidade Federal Rural de Pernambuco, vagne_melo@hotmail.com

⁴Profª Associada, Universidade Federal Rural de Pernambuco, portots@yahoo.com.br

Introdução

Polímeros são macromoléculas formadas por arranjos de monômeros covalentemente ligados (polimerização). Esses compostos são encontrados na forma natural (produzida por seres vivos, os chamados biopolímeros) e na forma sintética. Cada tipo de polímero possui características diferenciadas, principalmente, os provenientes de organismos vivos, uma vez que a forma de extração pode alterar a estrutura polimérica (OLATUNJI, 2020).

Entre os exemplos de biopolímeros, estão às proteínas (arranjos de aminoácidos, em diferentes níveis de organização, forma e função), além de polissacarídeos e ácidos nucleicos (XU *et al.*, 2020). Biopolímeros aquáticos é um termo designado para polímeros extraídos de organismos aquáticos (dulcícolas e/ou marinhos). Já entre os biopolímeros aquáticos, estão agrupados a quitina (Mohan *et al.*, 2019), celulose (Chen *et al.*, 2016), alginato (Huang *et al.*, 2019), carragena (Zhang *et al.*, 2019), colágeno (Carvalho *et al.*, 2020), além de outros.

O colágeno é uma proteína fibrosa amplamente utilizada no mercado global de produtos proteicos. Eles são aplicáveis na produção de materiais cirúrgicos, na engenharia de tecidos e até mesmo na engenharia civil. Do ambiente aquático, é possível extrair colágeno de peixes teleósteos (marinhos e/ou dulcícolas), peixes cartilaginosos e de invertebrados marinhos (esponjas, anêmonas-do-mar, pepinos-do-mar, principalmente) (FELICIAN *et al.*, 2019). A principal fonte de colágeno desse tipo de ambiente é a partir de resíduos da piscicultura, como através do reuso de ossos, pele, escamas, bexiga natatória e nadadeiras (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

De acordo com a Grand ViewSearch (2020), até 2027 o mercado global do colágeno tem a tendência de alcançar a faixa dos \$ 7,5 bilhões, devido ao aumento na demanda por essas moléculas em procedimentos médicos e/ou cosméticos. A publicação destaca ainda a vantagem do colágeno de origem aquática sobre outras fontes, como a bovina e suína, por conta de sua alta taxa de absorção pelo organismo e biodisponibilidade.

O colágeno de origem aquática e seus produtos derivados (gelatina, peptídeos) podem ser empregados nos segmentos biofarmacêutico, cosmético e nutracêutico (Grand ViewSearch, 2020), com numerosos benefícios à saúde humana e animal, como propriedades antihipertensivas (inibidora de ECA), antioxidantes, cicatrizante, antienvelhecimento, entre outras (CHEN *et al.*, 2019; HONG *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2019). Assim, este trabalho objetivou realizar uma mini-revisão sobre o hidrolisado a base de colágeno, focando em suas fontes aquáticas e suas principais bioatividades.

Desenvolvimento

Para o desenvolvimento desta mini-revisão, foram realizadas buscas a partir de bancos de dados científicos eletrônicos, como ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Elsevier (<https://www.elsevier.com/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>) e o Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>), utilizando como palavras-chave: colágeno, fontes de colágeno, colágeno aquático, colágeno propriedades, colágeno extração, colágeno hidrólise, gelatina, gelatina aplicações, gelatina propriedades, colágenos peptídeos, peptídeos bioativos de colágeno, peptídeos de colágeno aplicações, assim como seus correspondentes em língua inglesa. Realizou-se a leitura dos títulos e resumos para seleção dos artigos, livros, capítulos de livro, notas científicas, entre outros, excluindo os que não estavam dentro da proposta ou mesmo que não continham informações relevantes para nossa investigação. Foram incluídas publicações em inglês e português que atenderam aos critérios de busca. Dessa forma, na presente revisão será abordada uma visão geral sobre o colágeno e seus derivados, assim como sua obtenção, importância e aplicação.

Colágeno: visão geral

O colágeno é considerado um dos biopolímeros mais abundantes nos seres vivos, constituindo aproximadamente entre 25-35% do total do conteúdo proteico do organismo de vertebrados, sendo encontrado principalmente na pele e cartilagens. Em animais, o colágeno compõe ossos, tendões, pele, cartilagens, vasos sanguíneos e matriz extracelular, onde desempenha um papel estrutural de sustentação tecidual e proteção mecânica, assim como algumas funções mais sofisticadas, como armazenamento e liberação de fatores de crescimento. Até o presente momento, estão identificados 29 subtipos distintos da família das moléculas colagenosas, designados de I até XXIX, baseado na estrutura, função, propriedades e distribuição no corpo. Dentre estes, o COL-I é o mais abundante (90% do total de colágeno corporal), seguido de outros comumente encontrados como os tipos COL-II, COL-III e COLIV (OLATUNJI, 2020; LIM *et al.*, 2019).

Os integrantes da família das moléculas colagenosas apresentam estruturas moleculares característica de tripla hélice (Figura 1), composta por três cadeias α polipeptídicas que se posicionam em torno de um eixo central. Essa conformação se dá pela repetição de domínios glicina (GLY) – “X” – “Y”, onde “X” e “Y” são prolina e hidroxiprolina (ADAMIAK; SIONKOWSKA, 2020). O alto conteúdo de glicina confere a essas moléculas sua rigidez e estabilidade características, devido às pontes de hidrogênio que esse aminoácido é capaz de

produzir entre os grupamentos amina ($-N - H_2$) e o grupo carbonila ($-CO-$) de cadeias adjacentes (LEÓN-LÓPEZ *et al.*, 2019).

Figura 1. Estrutura do colágeno nativo. Arranjo em forma de tripla hélice.

Fonte: SMART – Servier Medical Art (2020).

As fontes de colágeno mais comumente utilizadas são mamíferos (bovinos e suínos), de onde são aproveitados ossos, pele e tendões, que apresentam boa biocompatibilidade e estão amplamente disponíveis para exploração. No entanto, o uso de tais fontes encontra limitações, como a ascensão da preocupação com zoonoses que atingem especificamente esses animais (encefalopatia espongiforme bovina, encefalomielite e febre aftosa, por exemplo), a ocorrência de processos alérgicos e a restrição que algumas comunidades religiosas possuem acerca do consumo de produtos derivados de fontes suínas e bovinas (YORGANCIOGLU *et al.*, 2020).

Desta forma, fontes de colágeno de origem aquática são estudadas como uma forma de substituir fontes animais terrestres. Organismos aquáticos como vertebrados marinhos (mamíferos, peixes teleósteos e cartilagosos), esponjas, estrelas-do-mar, anêmonas-do-mar, águas-vivas e alguns crustáceos podem ser utilizados como alternativa dessa matéria-prima (Figura 2). A utilização desses seres representa vantagens quando comparada ao uso de mamíferos terrestres como: o processo de extração facilitado; o risco de transmissão das patologias que atingem especificamente os mamíferos é erradicado; essas fontes estão disponíveis em abundância (LIM *et al.*, 2019).

Figura 2. Fontes de Colágeno. Setas em vermelho indicam as fontes que apresentam desvantagens e em verde as fontes vantajosas.

Fonte: Própria com imagens de SMART – Servier Medical Art (2020).

O processo de obtenção do colágeno passa por procedimentos de preparação (prétratamento), extração e recuperação e pode variar de acordo com a fonte, já que há variações no conteúdo, assim como ocorrem variações de acordo com a parte do animal utilizada (OLATUNJI, 2020). Inicialmente, é feita a limpeza e separação das amostras, seguido de um tratamento químico para desproteinização, desmineralização e desengorduramento (AHMED et al., 2020).

O processo de hidrólise pode ser desempenhado com a utilização de metodologias que envolvem o emprego de soluções ácidas (GIRALDO-RIOS; RIOSZAPATA-MONTOYA, 2020), alcalinas, exposição a temperaturas elevadas (LIU et al., 2015) e atividade enzimática (IDEIA et al., 2019), como descrito com mais detalhes para a obtenção de gelatina e peptídeos nos tópicos a seguir.

No método ácido-solúvel (ASC), geralmente são utilizadas solução ácidas para clivar ligações não-covalentes a fim de tornar o colágeno mais solúvel e remover moléculas não-colagenosas sem danos a sua estrutura. Os ácidos mais comuns utilizados nas soluções são o ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico e ácido clorídrico (HCL) (LIM et al., 2019).

O tratamento enzimático é uma alternativa, porém, é usualmente realizada em associação ao tratamento químico. Nessa metodologia (método pepsina-solúvel (PSC), enzimas proteolíticas, frequentemente a pepsina, são utilizadas para aumentar a solubilidade das moléculas colagenosas através da quebra de algumas ligações peptídicas de forma específica, o que

também contribui para uma menor geração de resíduos e aumento do rendimento ao final do processo da extração (IDEIA *et al.*, 2019; BLANCO *et al.*, 2017).

Colágeno hidrolisado e produtos derivados

A hidrólise de uma molécula com alta massa molecular como o colágeno, leva a geração de fragmentos de menor peso molecular, conhecidos como peptídeos. Esses produtos gerados apresentam propriedades e utilidades variáveis, diferentes daquelas observadas nas moléculas nativas, assim, ao longo dos anos foram investigados hidrolisados de diferentes fontes como leveduras (MARSON *et al.*, 2020), leite (AL-SHAMSI *et al.*, 2018), resíduos lignocelulósicos (LI; QIWAN, 2020), carne suína (LI *et al.*, 2020), carne de aves (WANG & SHAHIDI, 2018) e resíduos pesqueiros (DE *et al.*, 2020; KRASNOVA; SEMENOV; ZARUBIN, 2020), sendo os últimos fontes promissoras de colágeno.

A hidrólise do colágeno desintegra suas pontes de hidrogênio, o que resulta na conversão de sua estrutura nativa (tripla-hélice) em estruturas espirais “aleatórias”. Esse produto pode ser fracionado ainda mais para obtenção de uma variedade de subunidades menores (Figura 3), com propriedades modificadas (menor viscosidade, baixo Ponto Isoelétrico, aumento da biodisponibilidade) (LEÓN-LÓPEZ *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2014).

Figura 3. Esquema simplificado da degradação do colágeno (etapas de degradação e hidrólise).

Fonte: Própria com imagens de SMART – Servier Medical Art (2020).

A hidrólise do colágeno (uma proteína fibrosa) é mais difícil de ser realizada quando comparada a proteínas globulares, o que leva a uma baixa taxa de hidrólise. Essa característica torna o colágeno vantajoso para aplicações comerciais (ARAUJO *et al.*, 2020). Os principais

produtos dessa hidrólise são: a gelatina e os peptídeos com funções biológicas diversificadas de acordo com a fonte de colágeno (HALIM *et al.*, 2016).

Gelatina

A gelatina é um produto derivado da sua hidrólise parcial do colágeno (16-150 kDa). Dessa forma, por se tratar de um extrato natural, é de interesse dos ramos biomédico e nutracêuticos, como na formulação de biofilmes, medicamentos cicatrizantes e na produção de peptídeos, respectivamente (CAO *et al.*, 2020; MICHELINI *et al.*, 2020).

Apesar de ser um produto derivado, a gelatina não possui as mesmas propriedades do colágeno nativo, comumente são encontrados em sua composição outras proteínas, gorduras, sais e umidade. No entanto, vale destacar que, assim, como outros derivados de colágeno, as propriedades da gelatina são altamente influenciadas pelo material-fonte, assim como das técnicas de extração utilizadas para sua obtenção (KARAYANNAKIDIS; ZOTOS, 2014). Durante o processo de extração da gelatina, o material-fonte é submetido a prétratamento com soluções ácidas ou alcalinas a fim de aumentar a eficiência na extração (Figura 4). Durante o processo ácido, é gerada a gelatina tipo A (ponto isoelétrico (pI) 6-9), com a utilização de solução ácida (solução de ácido acético) (GIRALDO-RIOS; RIOSZAPATAMONTOYA, 2020); a técnica alcalina compreende a extração em meio alcalino (solução de NaOH) (LIU *et al.*, 2015), gerando a gelatina tipo B (pI em pH 5). Após o tratamento com a solução adequada, a amostra passa então por extração sob temperaturas elevadas (faixa de 70°C-90°C) (AL-HASSAN, 2020; ABEDINIA, 2017).

Figura 4. Tratamento do material-fonte rico em colágeno para a produção da gelatina.

Fonte: Própria com imagens de SMART – Servier Medical Art (2020).

A hidrólise química (meio ácido ou alcalino) pode ainda ser seguida pela adição de enzimas ao processo. Nessa etapa, proteases colagenolíticas são empregadas para clivar ainda mais a estrutura do colágeno previamente desarranjada pelas técnicas anteriores. Assim, como também visto nos protocolos de extração do colágeno, a amostra passa ainda por centrifugação, precipitação e diálise para obtenção do produto purificado (IDEIA et al., 2019).

A gelatina possui algumas características, como propriedade emulsificante, capacidade espumante, capacidade de retenção de água e ligação de gorduras e força de gel que devem ser consideradas quanto a sua aplicação, como demonstrado no Quadro 1.

Quadro1. Características da gelatina com influência direta sobre sua aplicabilidade.

Características	Informações adicionais
Força de gel	Influencia a capacidade de gelificação; varia entre 100-300 Bloom.
Propriedade emulsificante	Influenciada pela solubilização da proteína; comparável a emulsificantes comerciais.
Capacidade espumante	A densidade e estabilidade da espuma formada aumentam proporcionalmente a concentração de proteínas.
Capacidade de retenção de água e ligação com gorduras	Diretamente relacionada a textura da gelatina através de interações com água, óleos e outros constituintes da gelatina.

Fonte: CAO et al. (2020); BALTI et al. (2011).

A gelatina encontra aplicabilidade na indústria alimentícia, na forma de gelificantes, emulsificantes e agentes espumantes, melhorando a elasticidade e viscosidade dos produtos; pode ser empregada também em outros segmentos, como na produção de filmes comestíveis e no processo de encapsulamento, técnica de interesse para produção de biomateriais e produtos biofarmacêuticos. Além disso, é de grande interesse na utilização para obtenção de peptídeos com funções biológicas variáveis de acordo com a fonte da matéria-prima (NURILMALA et al., 2020; KARAYANNAKIDIS; ZOTOS, 2014).

Peptídeos Bioativos

Peptídeos são fragmentos de baixa massa molecular obtidos a partir da clivagem de uma proteína, e são dotados de características não observadas na molécula nativa, como maior biodisponibilidade e absorção pelo organismo, o que propicia suas variadas atividades biológicas (ZAMORANO-APODACA et al., 2020; CHUN et al., 2017).

Os peptídeos são fisiologicamente importantes para o organismo, desempenhando funções fisiológicas importantes, como: Insulina (hormônio liberado pelo pâncreas, responsável pela redução da glicemia sanguínea) (QASEM et al., 2019); Ocitocina (neurotransmissor secretado pela hipófise, essencial durante o parto e lactação) (SUZUKI, 2018); Peptídeo Natriurético Atrial (produzido pelo tecido cardíaco, atuando na manutenção da homeostase do tecido cardiovascular) (MAISEL et al., 2018); e Gastrina (associada ao estímulo da liberação do ácido gástrico pelo estômago e ao comportamento alimentar) (BOHLER et al., 2019).

Para a produção de peptídeos de uma molécula colagenosa nativa é necessária a prévia desnaturação de sua estrutura, que não é facilmente degradada por qualquer enzima. Por isso, para a sua produção se faz necessário o tratamento químico prévio do colágeno nativo ou a utilização da gelatina como matéria-prima. A partir do colágeno desnaturado são empregadas collagenases (metaloproteinases), enzimas capazes de clivar a tripla hélice do colágeno de forma específica (OLIVEIRA et al., 2017). Assim, as cadeias polipeptídicas geradas se tornam susceptíveis a ação de outras enzimas, as proteases com propriedades colagenolíticas, como papaína, tripsina e quimiotripsina, que, por sua vez, auxiliam na clivagem das estruturas em fragmentos ainda menores (Figura 5) (OLATUNJI, 2020).

Figura 5. Degradação do colágeno nativo e digestão enzimática que resulta na formação de peptídeos

Fonte: Própria com imagens de SMART – Servier Medical Art (2020).

Os peptídeos gerados têm massa molecular que pode variar entre 3-6 kDa, dependendo das proteases colagenolíticas empregada no processo, visto que as ligações-alvo de diferentes enzimas variam e, conseqüentemente, a sua massa molecular. Há uma grande variedade de propriedades alcançáveis a partir da hidrólise do colágeno, como diferentes solubilidades, ações no organismo e condições ótimas de atividade (LEÓN-LÓPEZ et al., 2019).

Os peptídeos de colágeno são conhecidos por suas variadas funções biológicas, como com potencial antioxidante (WU et al., 2018), anti-hipertensivo (inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA)) (FU et al., 2016), antitumoral (KISLING; LUST; KATWA, 2019), cicatrizante (YAMANAKA; OKADA; SANADA, 2017), antienvhecimento (ZHANG et al., 2020); formação e manutenção óssea (ZHU et al., 2020), podendo ser empregados pelas indústrias farmacêuticas e cosméticas como na produção de hidratantes e medicamentos cicatrizantes, assim como na indústria alimentícia na produção de alimentos e bebidas funcionais, suplementos alimentares, fortificantes, entre outros, beneficiando a saúde tanto humana quanto animal (Figura 6) (LI et al., 2020; FELICIAN et al., 2019; KUMAR et al., 2019).

Figura 6. Aplicações dos peptídeos bioativos de colágeno nas diversas indústrias.

Fonte: LI et al. (2020); FELICIAN et al. (2019); KUMAR et al. (2019).

Considerações finais

O colágeno tem sido considerado um dos biopolímeros mais valiosos comercialmente, muito devido a sua biocompatibilidade com o tecido humano. Os produtos derivados de sua hidrólise têm despertado atenção do mercado industrial por suas múltiplas e valiosas oportunidades de aplicação, servindo de matéria-prima biomédica, farmacêutica, nutracêutica e cosmética. Dos produtos em ascensão, a gelatina tem dominado o mercado e fontes alternativas que permitam o barateamento do processo são altamente desejáveis. Igualmente importante, os peptídeos gerados durante a produção da gelatina têm sido objeto de investigações devido suas bioatividades (antioxidantes, antimicrobianos, anti-hipertensiva, antitrombótico, antitumoral, cardioprotetor, antienvhecimento, entre outros). Colágeno, gelatina e peptídeos podem ser produtos derivados da mesma fonte e suas características

físicoquímicas e estruturais vão se alterar de acordo com o tipo de produto desejado pela indústria. Nesta revisão, demos atenção às fontes aquáticas devidas suas propriedades similares ao colágeno de mamíferos, tornando-se uma alternativa viável e ecologicamente correta de fornecimento de colágeno, gelatina e/ou de peptídeos para o mercado global de proteínas.

Referências

- ABEDINIA, A. et al. Extraction and characterization of gelatin from the feet of Pekin duck (*Anas platyrhynchos domestica*) as affected by acid, alkaline, and enzyme pretreatment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 98, p. 586-594, 2017.
- ADAMIAK, K.; SIONKOWSKA, A. Current methods of collagen cross-linking: Review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 161, p. 550-560, 2020.
- AL-HASSAN, A. Gelatin from camel skins: Extraction and characterizations. **Food Hydrocolloids**, v. 101, n. 105457, 2020.
- AL-SHAMSI, K. et al. Camel milk protein hydrolysates with improved technofunctional properties and enhanced antioxidant potential in in vitro and in food model systems. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 1, p. 47-60, 2018.
- AHMED, M. et al. Extraction and characterization of gelatin from camel skin (potential halal gelatin) and production of gelatin nanoparticles. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, n. 6, p. 1596-1601, 2020.
- ARAÚJO, J. et al. Enzymatic Hydrolysis of Fish Waste as an Alternative to Produce High Value-Added Products. **Waste and Biomass Valorization**, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12649-020-01029-x#article-info>>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- BALTI, R. et al. Extraction and functional properties of gelatin from the skin of cuttlefish (*Sepia officinalis*) using smooth hound crude acid protease-aided process. **Food Hydrocolloids**, v. 25, n. 5, p. 943-950, 2011.
- BLANCO, M. et al. Hydrolysates of Fish Skin Collagen: An Opportunity for Valorizing Fish Industry Byproducts. **Marine Drugs**, v. 15, n. 5, Artigo 131, 2017.
- BOHLER, M. et al. Gastrin releasing peptide-induced satiety is associated with hypothalamic and brainstem changes in chicks. **Neuroscience Letters**, v. 713, Artigo 134529, 2019.
- CAO, S. et al. Structure and physical properties of gelatin from bovine bone collagen influenced by acid pretreatment and pepsin. **Food and Bioproducts Processing**, v. 121, p. 213-223, 2020.
- CARVALHO, D. et al. Marine collagen-chitosan-fucoidan cryogels as cell-laden biocomposites envisaging tissue engineering. **Biomedical Materials**, 2020. Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/ab9f04>>. Acesso em: 30 jul. 2020.

Collagen Market Size Worth \$7.5 Billion By 2027 | CAGR 6.4%. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-collagen-market>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

CHEN, L. et al. Effects of pressure on gelatinization of collagen and properties of extracted gelatins. **Food Hydrocolloids**, v. 36, p. 316-322, 2014.

CHEN, Y. et al. Physicochemical, antioxidant properties of giant croaker (*Nibea japonica*) swim bladders collagen and wound healing evaluation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 138, p. 483-491, 2019.

CHEN, Y. et al. Production of new cellulose nanomaterial from red algae marine biomass *Gelidium elegans*. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1210-1219, 2016.

CHUN, J.; MIN, S.; JO, Y. Production of low molecular collagen peptides-loaded liposomes using different charged lipids. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 209, p. 1-8, 2017.

DE, D. et al. Effect of fish waste hydrolysate on growth, survival, health of *Penaeus vannamei* and plankton diversity in culture systems. **Aquaculture**, v. 524, Artigo 735240, 2020.

FELICIAN, F. et al. The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish *Rhopilema esculentum*. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 22, n. 1, p. 12-20, 2019.

FU, Y. et al. Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides from bovine collagen: insights into inhibitory mechanism and transepithelial transport. *Food Research International*, v. 89, p. 373-381, 2016.

GEORGE, A. et al. A comprehensive review on chemical properties and applications of biopolymers and their composites. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 154, p. 329-338, 2020.

GIRALDO-RIOS, D.; RIOS, L.; ZAPATA-MONTOYA, J. Kinetic modeling of the alkaline deproteinization of Nile-tilapia skin for the production of collagen. *Heliyon*, v. 6, n. 5, Artigo 03854, 2020.

HALIM, N.; YUSOF, H.; SARBON, N. Functional and bioactive properties of fish protein hydrolysates and peptides: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology*, v. 51, p. 24-33, 2016.

HONG, H. et al. Preparation of low-molecular-weight, collagen hydrolysates (peptides): Current progress, challenges, and future perspectives. **Food Chemistry**, v. 301, Artigo 125222, 2019.

HUANG, G. et al. Characterization of a bifunctional alginate lyase as a new member of the polysaccharide lyase family 17 from a marine strain BP-2. **Biotechnology Letters**, v. 41, n. 10, p. 1187-1200, 2019.

IDEIA, P. et al. Fish Processing Industry Residues: A Review of Valuable Products Extraction and Characterization Methods. **Waste and Biomass Valorization**, v. 11, n. 7, p. 3223-3246, 2019.

KARAYANNAKIDIS, P.; ZOTOS, A. Fish Processing By-Products as a Potential Source of Gelatin: A Review. **Journal of Aquatic Food Product Technology**, v. 25, n. 1, p. 65-92, 2014.

KISLING, A.; LUST, R.; KATWA, L. What is the role of peptide fragments of collagen I and IV in health and disease?. **Life Sciences**, v. 228, p. 30-34, 2019.

KRASNOVA, I.; SEMENOV, G.; ZARUBIN, N. Modern technologies for using fish wastes in the production of collagen hydrolysates and functional beverages. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**, v. 421, Artigo 062030, 2020.

KUMAR, A. et al. Marine collagen peptide as a fortificant for biscuit: Effects on biscuit attributes. **LWT- Food Science and Technology**, v. 109, p. 450-456, 2019.

LEÓN-LÓPEZ, A. et al. Hydrolyzed Collagen—Sources and Applications. **Molecules**, v. 24, n. 22, p. 4031, 2019.

LI, P. et al. Extraction and characterization of collagen from sea cucumber (*Holothuriacinerascens*) and its potential application in moisturizing cosmetics. **Aquaculture**, v. 515, p. 734590, 2020.

LI, Q. et al. Plastein from hydrolysates of porcine hemoglobin and meat using Alcalase and papain. **Food Chemistry**, v. 320, p. 126-654, 2020.

LI, Y.; QI, B.; WAN, Y. Separation of monosaccharides from pretreatment inhibitors by nanofiltration in lignocellulosic hydrolysate: Fouling mitigation by activated carbon adsorption. **Biomass and Bioenergy**, v. 136, Artigo 105527, 2020.

LIM, Y. et al. Marine Collagen as A Promising Biomaterial for Biomedical Applications. **Marine Drugs**, v. 17, n. 8, p. 467, 2019.

LIU, D. et al. Effects of alkaline pretreatments and acid extraction conditions on the acid-soluble collagen from grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) skin. **Food Chemistry**, v. 172, p. 836-843, 2015.

MAISEL, A.; DURAN, J.; WETTERSTEN, N. Natriuretic Peptides in Heart Failure. **Heart Failure Clinics**, v. 14, n. 1, p. 13-25, 2018.

MARSON, G. et al. Proteolytic enzymes positively modulated the physicochemical and antioxidant properties of spent yeast protein hydrolysates. **Process Biochemistry**, v. 91, p. 3445, 2020.

MICHELINI, L. et al. Characterization of gelatin hydrogels derived from different animal sources. **Materials Letters**, v. 272, Artigo 127865, 2020.

MOHAN, K. et al. Extraction and characterization of chitin from sea snail *Conus inscriptus* (Reeve, 1843). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 126, p. 555-560, 2019.

NURILMALA, M. et al. Characterization and Antioxidant Activity of Collagen, Gelatin, and the Derived Peptides from Yellowfin Tuna (*Thunnus albacares*) Skin. **Marine Drugs**, v. 18, n. 2, p. 98, 2020.

OLATUNJI, O. Aquatic Biopolymers: Understanding their Industrial Significance and Environmental Implications. 1. ed. [s.l.] Springer International Publishing, 2020.

OLIVEIRA, V. et al. Colágeno: características gerais e produção de peptídeos bioativos - uma revisão com ênfase nos subprodutos do pescado. **Acta off Fisheries and Aquatic Resources**, v. 5, n. 2, p. 56-68, 2017.

QASEM, R. et al. Identification of recombinant human insulin and biosynthetic insulin analogues by multiplexed targeted unlabeled mass spectrometry of proteotypic tryptic peptides. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 172, p. 357-363, 2019.

SADASIVUNI, K. et al. Recent advances in mechanical properties of biopolymer composites: a review. **Polymer Composites**, v. 41, n. 1, p. 32-59, 2019.

SUZUKI, Y. Development of a fluorescent peptide for the highly sensitive and selective detection of oxytocin. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 254, p. 321-328, 2018.

WANG, D.; SHAHIDI, F. Protein hydrolysate from turkey meat and optimization of its antioxidant potential by response surface methodology. **Poultry Science**, v. 97, n. 5, p. 1824-1831, 2018.

WU, R. et al. Antioxidant and anti-freezing peptides from salmon collagen hydrolysate prepared by bacterial extracellular protease. **Food Chemistry**, v. 248, p. 346-352, 2018.

XU, E. et al. Advances in conversion of natural biopolymers: A reactive extrusion (REX)-enzyme-combined strategy for starch/protein-based food processing. **Trends in Food Science & Technology**, v. 99, p. 167-180, 2020.

YAMANAKA, H.; OKADA, S.; SANADA, H. A multicenter, randomized, controlled study of the use of nutritional supplements containing collagen peptides to facilitate the healing of pressure ulcers. **Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism**, v. 8, p. 51-59, 2017.

YORGANCIOGLU, A.; BAŞARAN, B.; SANCAKLI, A. Value Addition to Leather Industry Wastes and By-Products: Hydrolyzed Collagen and Collagen Peptides. Textile Industry and Waste, 2020. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/online-first/value-addition-to-leather-industry-wastes-and-by-products-hydrolyzed-collagen-and-collagen-peptides>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

ZAMORANO-APODACA, J. et al. Biological and functional properties of peptide fractions obtained from collagen hydrolysate derived from mixed by-products of different fish species. **Food Chemistry**, v. 331, Artigo 127350, 2020.

ZHANG, Y. et al. Biomaterials Based on Marine Resources for 3D Bioprinting Applications. **Marine Drugs**, v. 17, n. 10, p. 555, 2019.

ZHANG, Z. et al. The effects and mechanism of collagen peptide and elastin peptide on skin aging induced by D-galactose combined with ultraviolet radiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 210, Artigo 111964, 2020.

COSTA, B. A. M. et al.

ZHU, L. et al. Porcine bone collagen peptides promote osteoblast proliferation and differentiation by activating the PI3K/Akt signaling pathway. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 103697, 2020.