molecules

MDPI

Обзор

Гидролизат коллагена - источники и применение

Arely León-López [1], Alejandro Morales-Peñaloza [2], Víctor Manuel Martínez-Juárez [1], Apolonio Vargas-Torres [1], Dimitrios I. Zeugolis [3,4] and Gabriel Aguirre-Álvarez [1,*]

1 Институт сельскохозяйственных наук, Автономный Государственный Университет Идальго, Av. Universidad km 1. Ex Hacienda de Aquetzalpa. Tulancingo, Идальго 43600, Мексика; arlely@hotmail.com (A.L.-L.); victormj@uaeh.edu.mx (V.M.M.-J.); apolovt@hotmail.com (A.V.-T.)

2 Автономный Государственный Университет Идальго, Высшая школа Апана, Carretera Apan-Calpulalpan s/n, Colonia, Chimalpa Tlalayote, Apan, Hidalgo 43920 Mexico; lacirem71@yahoo.com.mx

3 Лаборатория регенеративных, модульных и конструкторских разработок (REMODEL), Национальный университет Ирландии Голуэй (NUI Голуэй), H91 TK33 Голуэй, Ирландия; dimitrios.zeugolis@nuigalway.ie

4 Научный Фонд Ирландии (SFI) Центр Исследований в области медицинских Приборов (CÚRAM) Национальный Университет Ирландии Голуэй (NUI Голуэй), H91 TK33 Голуэй, Ирландия

* Для корреспонденции: aguirre@uaeh.edu.mx; Tel.:+52-775-145-9265

Академические Редакторы: Мануэла Пинтадо, Эсекьель Коскуэта и Мария Эмилия Брассеско

check for updates

Получено: 7 октября 2019 года; Принято: 5 ноября 2019 года; Опубликовано: 7 ноября 2019 года

Резюме: Гидролизованный коллаген (HC) - это группа пептидов с низкой молекулярной массой (3-6 КДА), которые могут быть получены ферментативным действием в кислых или щелочных средах при определенной температуре инкубации. HC может быть извлечен из различных источников, таких как бык или свинья. В последние годы эти источники представляли собой ограничения для здоровья. В последнее время исследования показали хорошие свойства HC, обнаруженного в коже, чешуе и костях из морских источников. Тип и источник экстракции являются основными факторами, влияющими на свойства HC, такие как молекулярная масса пептидной цепи, растворимость и функциональная активность. HC широко используется в нескольких отраслях промышленности, включая пищевую, фармацевтическую, косметическую, биомедицинскую и кожевенную промышленность. В настоящем обзоре представлены различные типы HC, источники экстракции и их применение в качестве биоматериала.

Ключевые слова: гидролизованный коллаген; пептид; антиоксидантная активность; денатурация; гидролизаты

1. Введение

Коллаген является наиболее важным белком, вырабатываемым человеческим организмом, он в основном образуется аминокислотами глицином (33%), пролином и гидроксипролином (22%) (первичная структура) в триплексной спирали, которая образована тремя α-цепями. Каждая Альфа-цепь состоит примерно из 1014 аминокислот с молекулярной массой около 100 КДА. Эти цепи свернуты в левостороннюю спираль с тремя аминокислотами на оборот (вторичная структура). Цепи скручиваются друг вокруг друга в тройную спираль, образуя жесткую структуру (третичную структуру). Супер спираль представляет собой основную структуру коллагена (четвертичную структуру). Эта структура коллагена очень стабильна из-за внутримолекулярных водородных связей между глицином в соседних цепях. Молекула коллагена образуется для тройной спиральной области и двух негелевых областей на обоих концах спиральной структуры с молекулярной массой ≈300 КДА, длиной 280 Нм и диаметром 1,4 Нм [1–3].

Было идентифицировано почти 28 типов коллагена, но коллаген I типа наиболее распространен в коже, костях, зубах, сухожилиях, связках, сосудистой лигатуре и органах. Коллаген II типа присутствует в хрящах. Для коллагена III типа наиболее распространенными источниками этого белка являются кожа, мышцы и кровеносные сосуды. Тип IV был зарегистрирован в секретируемом эпителием слое базальной мембраны и базальной пластинке. Коллаген V типа является одним из основных компонентов клеточных поверхностей и плаценты [4–9]. Коллагены различны по своему составу α-цепи, в зависимости от повторения и длины повторения аминокислоты Gly–X–Y, с перерывами и без перерывов,

а также от занятия позиций X и Y пролином и его гидроксилированной формой, гидроксипролином, соответственно [1,10].

Коллаген был классифицирован на различные семейства, такие как фибриллярные и сеткообразующие коллагены, FACITs (фибрилл-ассоциированные коллагены с прерывистыми тройными спиралями), MACIT (мембраносвязанные коллагены с прерывистыми тройными спиралями) и MULTIPLEXINs (множественные тройные спиральные домены и перерывы) [11,12]. Фибриллярный коллаген является наиболее распространенным коллагеном у позвоночных, и он играет структурную роль, внося вклад в молекулярную архитектуру, форму и механические свойства тканей, такие как прочность на разрыв в коже и устойчивость к растяжению в связках (коллагены типа I, II, III , V, XI, XXIV и XXVII) [13–15].

FACITs (фибрилл-ассоциированные коллагены с прерывистыми тройными спиралями) сами по себе не образуют фибрилл, но они связаны с поверхностью коллагеновых фибрилл. Коллагены FACIT имеют тройную спираль, прерываемую неколлагеновыми доменами, которые могут действовать как суставы. Эти прерывания полезны, поскольку они позволяют протеолитическому расщеплению структуры преодолевать устойчивость к протеазам нативных тройных спиралей. [2,16]. Семейство коллагена MULTIPLEXIN включает типы XV и XVIII. Коллаген типа XV и XVIII представляет собой молекулу базальных мембран. Коллаген XV обнаружен в скелетной и сердечной мышцах, а коллаген типа XVIII является компонентом печени. Коллагеновое семейство MACIT имеет многочисленные прерывания в тройной спирали, не самоорганизуется в фибриллы и играет роль в клеточной адгезии и передаче сигналов. Другие типы коллагена находятся в очень низкой концентрации и в определенных органах в организме [14,17].

Нативный коллаген типа I может быть извлечен из разных источников, однако основным источником извлечения является бычий из-за его доступности, а также его биосовместимости. Извлечение коллагена может быть осуществлено из разных тканей, таких как кости, сухожилия, легочная ткань или иная соединительная ткань [18–21].

Еще один распространенный источник-свиной субпродукт. Этот источник имеет большое сходство с человеческим коллагеном. Нет никаких аллергических ограничений на его использование, потому что он широко используется для укрепления сухожилий [22,23], устранения грыжи [24], и для заживления кожи и ран как материал для пластической и реконструктивной хирургии [25].

Альтернативные источники для извлечения нативного коллагена, которые не имеют бычьего или свиного происхождения, были разработаны из сухожилий и кожи овец [26, 27]; рыбных тканей, таких как кости, кожа, чешуя или отходы рыбных побочных продуктов, или другие источники, такие как кожа цыпленка, утки и кролика [28–32].

Экстракция может быть проведена кислотной или щелочной обработкой [33]. Экстракция при кислотной обработке обычно применяется для экстракции коллагена типа I из тканей кожи свиньи или рыбы [34]. Уксусная кислота является наиболее распространенным реагентом для экстракции коллагена. Концентрация этой кислоты будет влиять на конечное значение pH, изменяя электростатическое взаимодействие и структуру. Он также определяет растворимость и способность к экстракции из тканей животных [35]. Комбинация как кислотной, так и ферментативной обработки обеспечивает более высокий и эффективный процесс экстракции коллагена [26]. Пепсин может быть получен из слизистой оболочки желудка свиньи. Этот фермент воздействует на телопептидную область в молекуле коллагена, увеличивая его растворимость в кислой среде [36,37]. Использование ультразвука в качестве альтернативного метода извлечения коллагена не меняет молекулы и способствует ферментативному действию. Эта технология может применяться в различных тканях, таких как кожа рыб и бычьи сухожилия, для получения более высоких концентраций коллагена за более короткое время экстракции [38–40].

Условия предварительной обработки, диализ и источник экстракции являются основными факторами, определяющими конечные характеристики коллагена, такие как молекулярная масса, аминокислотный состав и молекулярная структура. [41,42].

2. Гидролизованный коллаген: экстракция и свойства.

2.1. Экстракция и структура гидролизованного коллагена.

Из рисунка 1 видно, что денатурация нативного коллагена приводит к образованию трех α-цепей в их случайной спиральной форме. Это можно наблюдать при термической обработке коллагена выше 40 °C. Как только цепи разделены, гидролиз осуществляется под действием протеолитических ферментов (алкалаза, папаин, пепсин и др.). Полученный продукт обычно называют гидролизованным коллагеном (HC). Он состоит из небольших пептидов с низкой молекулярной массой 3–6 кДа [43–46]. Его растворимость и

функциональная активность (антиоксидантая, антимикробная) связаны с типом и степенью гидролиза, а также с типом фермента, используемого в процессе [47–50]. Другим типом гидролиза является использование химических продуктов в кислых [45,51–53] (уксусная кислота, соляная кислота и фосфорная кислота) или щелочных средах [27,52]. Эти два типа экстракции являются сильно коррозийными и вызывают высокую концентрацию соли в конечном продукте после нейтрализации [54]. Альтернативные методы экстракции состоят в термической обработке [55] или применении высокой температуры и давления к белку. Он включает докритический уровень воды (SCW), который существует при температуре от 100 до 374 ° C и давлении менее 22 МПа [56,57].

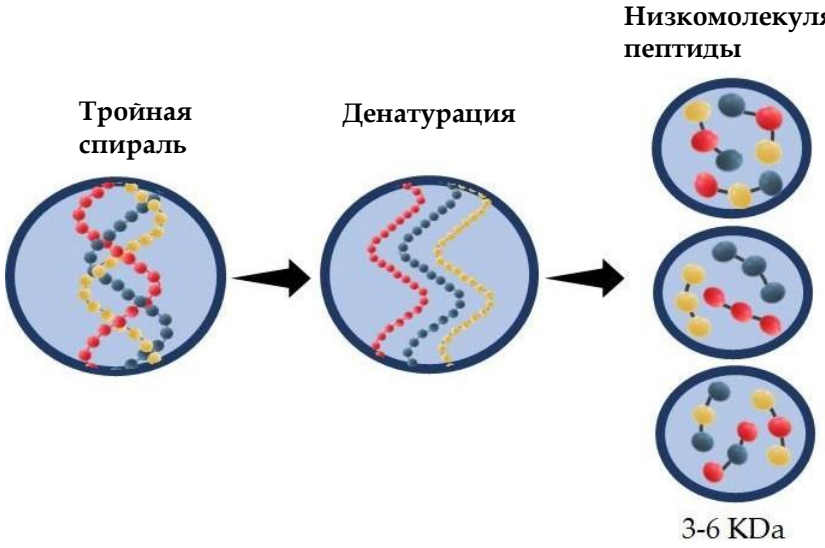

Рисунок 1. Денатурация нативного коллагена в мелкие низкомолекулярные пептиды.

2.2. Методы измерения молекулярной массы НС

Определение молекулярной массы НС является сложной задачей из-за его низкой молекулярной массы (Mw), которая находится в диапазоне от 3 до 6 кДа. Наиболее распространенным методом является SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия). Он может разделять белки в диапазоне масс от 1 до 100 кДа. Молекулы разделены в соответствии с их зарядом, скорость движения связана с зарядом молекулы. В этом методе используются полиакриламидные гели (PAGE - электрофорез в полиакриламидном геле) в присутствии анионогенного детергента додецилсульфата натрия (SDS). Гель-полимеризация акриламидных мономеров дает линейные цепи. Включая бисакриламид, это сформировало трехмерную матрицу геля. Размер образующихся пор зависит от концентрации акриламида и степени сшивания. Первый гель - это гель для нанесения покрытия, это гель с низкой концентрацией (4%), а второй гель, называемый рассасывающимся гелем, обычно имеет концентрацию 10–12,5% и используется для разделения белков в диапазоне 1–100 кДа. Таким образом, варьирование концентрации акриламида и бисакриламида в гелевом препарате приводит к различной степени пористости и, следовательно, к различным интервалам разделения белка. [58–60].

Масс-спектрометрия времени пролета с помощью лазерной десорбции / ионизации с помощью матрицы (MALDI-TOF MS) является еще одним методом, который помогает обнаруживать молекулы в широком диапазоне молекулярных масс. Это метод, при котором пептиды сначала смешивают с большим молярным избытком матричного соединения, такого как DHB (2,5-дигидроксибензойная кислота), для ионизации низкомолекулярных пептидов, после чего матрица, которая несет пептиды, испаряется лазерным излучением и, наконец, масса испаренных пептидов определяется по ионному времени пролета. Однако ограничением этого метода является то, что некоторые пептидные пики не могут быть разделены в одной матрице. [61–63].

ВЭЖХ-МС / МС является мощным инструментом не только для идентификации, но и для количественного определения пептидов и белков. Она довольно ограничена количественным определением отдельных пептидов биологической важности, таких как количественное определение коллагена. Количественное определение типов коллагена обычно осуществляется с помощью аминокислотного анализа [64–66].

2.3. Свойства гидролизатов коллагена

Свойства нативного коллагена сильно отличаются от свойств гидролизованного коллагена, как показано в Таблице 1. После денатурации структура тройной спирали нативного коллагена изменяется на случайную спиральную форму из-за диссоциации водородных связей, когда коллаген подвергается гидролизу. Эта обработка может разорвать связи в полипептидной цепи, чтобы получить большое количество пептидов. Молекулярная масса коллагеновых пептидов, полученных в результате гидролиза, очень низка (3-6 КДА) по сравнению с молекулярной массой нативного коллагена-предшественника (285-300 КДА). Ферментативный гидролиз влияет не только на размер пептидов, но и на физико-химические и биологические свойства [67,68]. Вязкость является одним из физико-химических свойств коллагена; нативная форма проявляет более высокие значения из-за более сильного электростатического отталкивания между молекулярными цепями даже при низких концентрациях раствора коллагена. Однако его гидролизованная форма показывает очень низкую вязкость независимо от концентрации из-за низкой молекулярной массы мелких сегментов цепи [69]. Электростатические свойства белков, такие как изоэлектрическая точка (pl), являются важными параметрами, которые связаны с соотношением кислотных аминокислотных остатков и основных аминокислотных остатков в белке. Коллаген-это амфотерная макромолекула, которая обладает значением pI между 7 и 8. В процессе гидролиза значение pI смещается к более низким значениям между 3,68 и 5,7. Это изменение будет зависеть от аминокислотных последовательностей и распределения аминокислотных остатков в зависимости от типа или времени гидролиза [65,70–72]. Состав и степень гидролиза коллагена являются факторами, повышающими его функциональные свойства, такие как антиоксидантная способность, антимикробная активность и более высокая биодоступность. Эти свойства связаны главным образом со значением молекулярной массы. Это заставляет НС действовать в качестве донора электронов для получения более стабильных продуктов, реагирующих со свободными радикалами [73,74].

Нативный коллаген широко используется в различных отраслях промышленности, поскольку он обладает отличной биосовместимостью и биоразлагаемостью, низкой иммуногенностью и высокой универсальностью для изготовления пленок. Однако НС хорошо растворим в воде, но не способен самостоятельно образовывать пленки. Необходимо сочетать его с другими биополимерами [26,75]. НС представляет несколько преимуществ по сравнению с нативным коллагеном. Некоторые из них заключаются в более высокой терапевтической нагрузке, экономичности и не требующей многоступенчатой экстракционной процедуре, хорошо усваиваются и легко усваиваются и распределяются в организме человека [75,76]. Кроме того, он обладает более низкой вязкостью в водном растворе, нейтральным запахом, бесцветностью, прозрачностью, эмульгированием и стабилизацией, пенообразованием, пленкообразованием, смачиваемостью, растворимостью, диспергируемостью, сжимаемостью порошка, веществом-носителем и низкой аллергенностью. [65,77].

Коллагеновые пептиды можно использовать в качестве ингредиента для функциональных пищевых добавок, поскольку они обладают антиоксидантной и антимикробной активностью [6,78,79], а их качество зависит от методологии, использованной для их извлечения [76]. Эти пептиды обладают способностью связывать ионы Ca +, способствуя биодоступности и делая его более совместимым с организмом человека [80,81]. НС также помогает улучшить здоровье памяти, показанное в исследованиях in vivo, они могут быть кандидатом в состав лекарств, используемых для лечения и улучшения здоровья [82]. В пищевой науке НС помогает минимизировать или предотвратить повреждение клеток и тканей при хранении в морозильной камере, поэтому его можно использовать в продуктах питания, требующих хранения при низких температурах. [83].

Таблица 1. Свойства нативного и гидролизованного коллагенов

Свойства	Тип коллагена		Ссылка
	Нативный	Гидролизат	
Молекулярный вес (Mw)	~300 кДа	3–6 кДа	[65,68]
Изоэлектрическая точка (pI)	7.0–8.3	3.68–5.7	[72,84]
Вязкость	Высокая	Низкая (0 Ср)	[27,69]
Пленкообразование	Да	Нет	[26,75]

3. Гидролизат коллагена: источники и применение

3.1. Источники

3.1.1. Коровий

НС может быть извлечен из различных источников и тканей [71], он может быть извлечен из бычьего ахиллова сухожилия с помощью различных ферментов, таких как алкалаза, пепсин, трипсин и коллагеназа, продуцируемые Penicillium aurantiogriseum. Он проявляет антигипертензивную, антиоксидантную и антимикробную активность [85,86]. НС из легких крупного рогатого скота проявлял антиоксидантную и противовоспалительную активность [87]. НС из затылочной связки крупного рогатого скота под действием папаина может быть использован в качестве перспективного предшественника ингибирующих ангиотензин-I-превращающий фермент (АПФ) пептидов [88].

3.1.2. Свиной

Еще одним традиционным источником НС является свиная кожа. Он представляет собой низкомолекулярную массу около 1-10 КДА. Производится гидротермальным способом и фракционируется ультрафильтрационными мембранами; проявляет антиоксидантные, омолаживающие, проникающие в кожу свойствами [89] и ингибирующую активность АПФ [90]. НС из свиной кожи содержит функциональные пептиды, обычно используемые в пищевых добавках [91]. Извлечение НС свиньи может быть осуществлено обработками, включающими высокую температуру (150-250 °C) и давление (350-3900 кПа). Эти параметры экстракции генерируют пептиды с более низкой молекулярной массой, чем 15 КДА [92].

3.1.3. Морской

Извлечение НС из традиционных источников, таких как свинина и крупный рогатый скот, сопряжено с некоторыми ограничениями из-за проблем со здоровьем, таких как свиной грипп [93] и губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота [94]. Кроме того, необходимо изключить религиозные вопросы [95]. Исследователи были сосредоточены на разработке нового источника добычи. Альтернативные источники были исследованы из морских составляющий, таких как рыба и беспозвоночные, такие как медузы или губки [25,96,97]. НС из Prionace glauca, экстрагированный ферментативным гидролизом алкалазой, содержит пептиды с молекулярной массой ниже 20 КДА и обладает нутрицевтическими эффектами [98]. Чешуйки тилапии (Oreochromis niloticus) были использованы для получения НС с высоким качеством и низким M [99]. НС, извлеченный из отходов pacu и rohu с использованием коллагеназы типа I из клостридий, показал молекулярную массу гидролизатов около 5 КДА. Он использовался в качестве ингибитора перекиси в липидной пище и цитопротектора в клеточной культуре [100]. Морские субпродукты, такие как рыбьи внутренности, также являются хорошим источником для извлечения НС. Эти отходы были использованы для получения НС с функциональными биоактивными свойствами [101]. Однако, изменяя параметры экстракции при различных температурах (150-300 °c), давлении (50-100 бар) и времени реакции (5 мин), можно получить НС из кожи тунца с низкой молекулярной массой (<600 да) и антиоксидантной и антимикробной активностью [102].

Другие морские источники для получения НС были получены из гидролизата белка трески (Gadus morhua) [103], Аляскинского минтая [104] и хряща куньих акул [105]. Полученные биоматериалы показали более низкую молекулярную массу (3-5 КДА) и антиоксидантную активность.

3.1.4. Альтернативные источник

Некоторые альтернативные источники обладают большими функциональными свойствами. НС, экстрагированный из куриных окорочков ферментативным действием (протеазами) [106] и кожи дальневосточной лягушки кислотным гидролизом [107], проявлял высокую растворимость, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента и антиоксидантную активность. Куриные ножки, обработанные ферментами папаина при различных температурах (4, 30 и 56 ° C) и различном времени экстракции (20, 24 и 28 ч), показали функциональные свойства, такие как способность удерживать воду и масло, а также эмульгирующие и пенообразующие свойства [108,109].

3.2. Применение

Молекулярная масса и функциональные свойства НС зависели от источника, типа экстракции и типа фермента, используемого при экстракции. Эти свойства могут помочь определить применение НС в косметической, фармацевтической, биоматериальной, пищевой и нутрицевтической промышленности [101,110,111].

3.2.1. Пероральные добавки коллагена

Потеря коллагена в организме начинается в возрасте 18-29 лет, после 40 лет человеческий организм может терять около 1% в год, а примерно в 80 лет выработка коллагена в организме может уменьшиться на 75% в целом по сравнению с молодыми взрослыми [112,113]. Есть и другие факторы, способствующие этому, такие как свободные радикалы в организме, недостаточное питание, курение, алкоголизм и болезни. Роль коллагена в организме очень важна, потому что он помогает развитию органов; заживлению ран и тканей; восстановлению роговицы, десен и кожи головы. Коллаген помогает в восстановлении костей и кровеносных сосудов. В роговице коллагеновая ткань приобретает механические и оптические свойства. Он присутствует в биологических функциях клетки, таких как пролиферация, выживание клеток и дифференцировка; поэтому коллаген присутствует в человеческом теле в целом - в костях, сухожилиях, связках, волосах, коже и мышцах [2,114,115].

Кожа является самым крупным органом в организме человека, коллагеновые эластические волокна и гиалуроновая кислота являются его основными структурными компонентами. Кожа защищает организм от внешних повреждений, регулирует температуру и выполняет другие функции организма [116-118]. Старение-это естественный процесс, который включает в себя изменения в организме человека; кожа страдает морфологическим, структурным и функциональным ухудшением; коллаген уменьшается, а эластиновые волокна способствуют образованию линий и морщин. Контроль старения кожи является сложной задачей в косметической промышленности, но НС оказался альтернативным решением в замедлении эффектов старения [74,110,119,120]. НС из чешуи молочных рыб демонстрировал отличную влагоудерживающую способность, поглощение влаги и её удержание, а также эффекты анти-старение кожи и анти-меланогенные способности, доказывая свой потенциал активного ингредиента в продуктах по уходу за кожей [121].

Гидролизованный коллаген действует в дерме в двух разных формах; в первом действии свободные аминокислоты обеспечивают строительные блоки для образования волокон коллагена и эластина. Во втором действии олигопептиды коллагена действуют как лиганды, связываясь с рецепторами на мембране фибробластов и стимулируя выработку нового коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. [76].

В последние годы пероральные добавки с коллагеном стали популярны, так как они все чаще продаются потребителям как омолаживающие продукты, потому что пероральные добавки с НС достигают более глубоких слоев кожи и улучшают физиологию кожи и ее внешний вид, повышая увлажнение, эластичность, упругость, уменьшая морщины и омоложивая кожу [122,123] (Таблица 2).

Исследования in vivo у женщин в возрасте от 40 до 60 лет с пероральной добавкой НС в течение 12 недель показали значительное улучшение гидратации кожи, морщинистости и эластичности [117]. Доказано, что НС в качестве пероральной питательной добавки у женщин в возрасте от 35 до 65 лет после трёх месяцев лечения повышает толщину дермы, упругость и эластичность кожи [124]. Еще одно исследование с участием 120 испытуемых в течение 90 дней, где они ежедневно потребляли пероральную добавку жидкого нутрицевтика, содержащего рыбий НС, привело к улучшению текстуры и эластичности кожи. Кроме того, наблюдался защитный эффект на здоровье суставов [119]. Пероральная добавка НС у женщин в возрасте от 40 до 59 лет выявила значительное увеличение гидратации кожи и плотности коллагена на уровне дермы. Фрагментация дермальной коллагеновой сети значительно уменьшилась после четырех недель приема добавок, и эти эффекты сохранялись и через 12 недель [125].

Исследование шестидесяти здоровых женщин в возрасте от 40 до 50 лет после 28 дней приема пероральных добавок показало, что они оказывают более выраженное воздействие на эхогенность дермы, уменьшая поры кожи, улучшая увлажнение, текстуру, эластичность и упругость кожи. Пероральный добавочный продукт состоял из НС со смесью витаминов A, C, E и цинка [126]. НС из рыбьей чешуи тилапии (Oreochromis mosambicus) в виде 20 мл напитка (Nitta Gelatin Inc ® ., Индия) употреблялся здоровыми женщинами в возрасте 30-60 лет в течение 12 недель, после чего в результате повышалось увлажнение кожи лица [127]. Ампулы питьевого НС с фруктовым экстрактом, витаминами C, E, цинком и биотином ELASTEN®

давали 36 здоровым женщинам в возрасте 35 лет и старше в течение 12 недель, и их кожа показала более высокую гидратацию, эластичность, гладкость и плотность [123].

Таблица 2. Применение гидролизованного коллагена (НС) в качестве пищевой добавки, оказывающей положительное влияние на кожу.

Продукт	Источник	Функциональность	Ссылка
НС из рыбы	Чешуя молочной рыбы	Превосходная влагоудерживающая способность, впитывание и удержание влаги, а также анти-старение кожи и анти-меланогенные способности.	[121]
Пероральный НС	Шкура сомчи	Улучшение гидратации, морщин и эластичности кожи у женщин в возрасте 40–60 лет в течение 12 недель.	[117]
Пероральная пищевая добавка с НС	Delphynol®	Улучшение толщины кожи, упругости и эластичности кожи у женщин в возрасте 35-65 лет в течение трех месяцев	[124]
Пероральная добавка с НС из рыбы	Рыба	Улучшение текстуры и эластичности кожи, а также защитное воздействие на здоровье суставов у 120 пациентов в течение 90 дней.	[119]
Добавка НС	Рыба	Повышение гидратации кожи и плотности коллагена в дерме у женщин в возрасте от 40 до 59 лет.	[125]
Пероральная добавка НС с витаминами А, С, Е и цинком.	Не определено авторами	Улучшение гидратации, текстуры, эластичности и упругости кожи у женщин между 40 и 50 годами после 28 дней лечения.	[126]
Напиток из НС	Nitta Gelatin Inc®	Изменения периорбитальных морщин, увлажнения кожи лица и эластичности кожи у здоровых женщин в возрасте 30–60 лет.	[127]
Ампулы с питьевым НС, экстрактом плодов ацеролы, витамином С, Е, цинком и биотином	ELASTEN®	12 недель приема внутрь улучшали свойства кожи, такие как: увлажнение, эластичность, шероховатость и плотность.	[123]

3.2.2. Пищевая промышленность

НС обладает антиоксидантной и антимикробной активностью, поэтому его можно использовать и в качестве функционального ингредиента пищевых добавок [6,78,79]. Гидролизаты коллагена способны присоединять ионы кальция, улучшая его биодоступность, поэтому НС может быть использован в функциональных пищевых ингредиентах при лечении минеральной недостаточности [80,81]. НС действует как антикоагулянт, поскольку он помогает уменьшить повреждения в клетках и тканях, вызванные низкими температурами, поэтому он может быть полезен в продуктах питания, требующих хранения в холодных или морозильных температурах [128]. НС был использован в приготовлении различных продуктов, таких как мясные продукты, напитки, супы и другие. Это помогает увеличить и поддерживать их сенсорные, химические и физические свойства.

НС был использован в обработанных пищевых продуктах, таких как колбасы, чтобы заменить свиной жир на уровне 50% замены. Конечный продукт имел большую водоудерживающую способность, лучшую стабильность после варки и улучшенную текстуру, такую как твердость и жевательность [129]. Использование рыбного НС в мясных продуктах, таких как буйволиные котлеты, привело к более высокому содержанию белка, более низкому содержанию жира, аналогичной сенсорной приемлемости и лучшей текстуре по сравнению с буйволиными котлетами без НС [130]. НС из кожи крупного рогатого скота использовали в сочетании с модифицированным крахмалом и гуаровой камедью при производстве ветчины. Более низкий синерезис с 2,0% конечной концентрации НС в продукте был признан лучшим сочетанием [131].

НС из рыбы может быть добавлен в напитки, такие как апельсиновый сок (2,5%), и продукт показал улучшение питательных и функциональных свойств с более высоким содержанием белка, биодоступностью и низкой вязкостью, а также высокой растворимостью в воде [48]. Разработка кисломолочного напитка с использованием творожной сыворотки рикотты с добавлением НС в качестве функционального ингредиента показала низкий синерезис и седиментацию, хорошие физико–химические и микробиологические свойства [132]. Молочные напитки с использованием НС, мякоти асаи и сыра показали более высокую сенсорную приемлемость, положительно влияя на вязкость и представляя адекватные физико-химические и микробиологические параметры после 28 дней хранения [133].

НС также можно добавлять в суп, он оказывает влияние на его вязкость и функциональные свойства. Он обладал высокой активностью по поглощению радикалов 2,2-Дж-Азино-бис-3-этилбензотиазолин-6-сульфокислоты (АБТС) и 2,2-дифенил-1-пикрил-гидразила (ДППГ) [134]. Добавление НС из стружки свиной кожи (коллагеновых отходов) в напиток из хризантем показало отличный эффект осветления, лучшее сенсорное качество и стабильность хранения. Однако количество НС, добавляемого в качестве осветлителя, было ниже по сравнению с другими коммерческими осветлителями [135] (табл.3). НС из свиной кожи, экстрагированный ферментативным действием, проявлял высокую флокуляционную способность в кислых и нейтральных условиях, что могло быть обусловлено синергетическим эффектом оптимального распределения молекулярной массы и электрического заряда [136]. Кроме того, НС был использован в различных пищевых продуктах для развития их физико-химических и функциональных свойств. Это делает НС одним из самых перспективных функциональных ингредиентов, поскольку он не влияет на сенсорные свойства.

Таблица 3. Гидролизат коллагена в пищевой индустрии.

Продукт	Источник	Функциональность	Ссылка
НС в колбасных изделиях для замены свиного шпика	Germina®	Колбасы с большей влагоёмкостью и улучшенной текстурой.	[129]
Рыбный НС в буйволиных котлетах	Az-Zahrah Sdn. Bhd®	Продукт с более высоким содержанием белка, низким содержанием жира	[130]
Ветчина с бычьим НС-модифицированным крахмалом и гуаровой камедью	Бычья кожа	Ветчина с низким синерезисом	[131]
Рыбный НС в апельсиновом соке	Рыба	Более высокое содержание белка и высокая растворимость в воде, низкая вязкость	[48]
Кисломолочный напиток	Luchebras®	Низкий синерезис и седиментация, с хорошими физико-химическими и микробиологическими свойствами	[132]
Молочный напиток с НС, мякотью асаи и сыром.	Tovani Benzaquen Ingredients®	Высокая сенсорная приемлемость, хорошие физико-химические и микробиологические показатели.	[133]
НС в травяном супе	Кожа сибаса	Высокая антиоксидантная активность при ингибировании радикалами ABTS и DPPH.	[134]
Напиток из хризантем	Свиная кожа	Превосходный эффект осветления и улучшение сенсорных качеств и стабильности хранения	[135]

3.2.3. Биоматериалы

Коллаген обладает хорошей биосовместимостью и способностью к биологическому разложению, следовательно, он безопасен и эффективен в качестве биоматериала, в последние годы его использовали в качестве безопасного и эффективного биоматериала в тканевой инженерии и клинических применениях. [75,137,138].

По сравнению с нативным коллагеном, НС имеет главное преимущество - он обладает более высокой растворимостью; кроме того, экстракция НС проста и не требует многоэтапной процедуры экстракции [75, 139, 140]. Однако НС не может образовывать каркасы сам по себе из-за низкой молекулярной массы пептидов, но его можно смешивать с другими биополимерами, такими как целлюлоза и хитозан.

Пленки, приготовленные из смеси целлюлоза-НС, показали хорошую прозрачность, хорошее поглощение ультрафиолетового излучения и отличную поддержку адгезии и пролиферации клеток. Высокая биосовместимость диктует, что пленки будут иметь многообещающее применение в области биоматериалов [139]. Пленки коллаген-НС, полученные из кожаных отходов, были очень прозрачными и обладали превосходными барьерными свойствами против ультрафиолетового света, и такие исследования, как FTIR и дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), показали полную смешиваемость между обоими полимерами. [141].

Разработка коллагенового биоматериала с НС может быть полезна для лечения заболеваний костей и суставов из-за низкого молекулярного веса НС и аминокислотного состава. Он более биодоступен и способствует лучшей остеоинтеграции, способствуя синтезу коллагена[140].

Альтернативными биоматериалами с НС являются хитозановые губки. Их готовят по методике перехода золь-гель, демонстрируя пористую морфологию, улучшенную биостабильность, хорошую способность к поглощению воды, превосходную биосовместимость и антимикробную активность в присутствии НС [75].

НС использовался в разработке гидрогеля для доставки лекарств, таких как инсулин и метиленовый синий, показывая более низкую водопоглощающую способность. Доставка гидрогеля была быстрее при pH 2. Это удобно для лекарств, чувствительных к деградации в кислой и протеолитической среде желудочного сока [142]. Гидрогели, приготовленные с использованием хитозана и рыбных НС, показали антибактериальную активность в отношении кишечной палочки, золотистого стафилококка, пролиферации и миграции клеток и эффективности заживления ран [143]. Нановолокнистые каркасы могут быть функционализированы с помощью НС в качестве регенеративного компонента с использованием методики электроспиннинга. Он представлял собой пористую морфологию, адекватную механическую прочность, превосходную биосовместимость и антимикробные свойства против E. coli и Pseudomonas aeruginosa [144] (Таблица 4).

Таблица 4. Применение гидролизованного коллагена в биоматериале.

Продукт	Источник	Функциональность	Ссылка
Целлюлозно-НС пленки	Jinjian Gelatin Co. Ltd.®	Способность к поглощению ультрафиолетового излучения и хорошая поддержка адгезии и пролиферации клеток, демонстрирующая хорошую биосовместимость	[139]
Коллаген-НС пленки	Отходы кожевенной промышленности	Отличные защитные свойства от ультрафиолета	[141]
Биоматериал из НС	Шкура телёнка	Полезно для устранения и коррекции расстройств в структуре костей и суставов	[140]
НС-хитозановые губки	Бычье ахиллово сухожилие	Хорошая способность поглощать воду и превосходная биосовместимость и антимикробная активность	[75]
НС гидрогели	Udomkorn Engineering Co., Ltd.®	Низкая водопоглощающая способность и более быстрое высвобождение препарата при кислом pH	[142]
НС-хитозановых гидрогелей	Рыба тилапия	Антибактериальная активность в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка	[143]
Нановолокнистый функционализированный каркас с НС	Рыба тилапия	Антимикробные свойства против кишечной палочки и синегнойной палочки	[144]

4. Перспективы

Гидролизованный коллаген можно получить из агропродовольственных отходов (костей, сухожилий и кожи). Переработка этих побочных продуктов может помочь уменьшить загрязнение, создаваемое этими типами отходов, превращая их в новый продукт с высокой функциональной ценностью. Традиционно денатурация коллагена осуществлялась кислотами или щелочными продуктами, однако для уменьшения утилизации химических продуктов были исследованы новые технологии, такие как сочетание высоких температур и давлений, а также ультразвук высокой интенсивности. Низкомолекулярные пептиды могут быть применены в пищевых системах, например, напитки с НС демонстрируют большое преимущество легкого переваривания, высокой усвояемости (около 80%) и хорошей абсорбции на кишечном уровне. Было бы важно разработать напитки с НС учитывая что они будут иметь функциональные свойства для потребления большинством людей из за своей нулевой токсичности и нулевой аллергенности [111,145].

5. Выводы

НС имеет широкий спектр применения Благодаря своим свойствам, таким как: низкая вязкость в водных растворах, нейтральный запах, бесцветность, прозрачность, эмульгирование и стабилизация, пенообразование, пленкообразование, смачиваемость, растворимость, диспергируемость, сжимаемость порошка, субстанция-носитель низкой аллергенности, а также антиоксидантная и антимикробная активность. Для косметических применений некоторые исследования показали, что НС обладает хорошими биологическими функциями, такими как увеличение пролиферации клеток, влагоудерживающая способность, поглощение влаги, удержание и омолаживание кожи. НС широко используется в качестве функционального ингредиента в пищевой промышленности из-за его свойств для увеличения удержания воды в мясных продуктах, сенсорного развития и улучшения химических и физических свойств напитков и молочных продуктов. В биомедицинской промышленности применение НС, смешанного с целлюлозой или хитозаном, для

приготовления каркасов, способствовало стимулированию синтеза коллагена, лечению заболеваний костей и суставов, лечению ран, отличной биосовместимости и антимикробным свойствам.

Авторский вклад: A.L.-L., A.M.-P., V.M.M.-J., and A.V.-T. разработали концепцию рецензирования и написали рукопись в соавторстве. D.I.Z. and G.A.-Á. пересмотр и редактирование рукописи

Финансирование: Это исследование финансировалось Национальным советом по науке и технике (CONACYT), грант № 621400.

Конфликт интересов: Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

Литературные ссылки

1. Sorushanova, A.; Delgado, L.M.; Wu, Z.; Shologu, N.; Kshirsagar, A.; Raghunath, R.; Mullen, A.M.; Bayon, Y.; Pandit, A.; Raghunath, M.J.A.M. The collagen suprafamily: From biosynthesis to advanced biomaterial development. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1801651. [CrossRef] [PubMed]
2. Gelse, K.; Pöschl, E.; Aigner, T. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 1531–1546. [CrossRef] [PubMed]
3. Schrieber, R.; Gareis, H. *Gelatine Handbook. Theory and Industrial Practice*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2007; pp. 45–117.
4. Asghar, A.; Henrickson, R.L. Chemical, Biochemical, Functional, and Nutritional Characteristics of Collagen in Food Systems. In *Advances in Food Research*; Chichester, C.O., Mrak, E.M., Stewart, G.F., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 1982; Volume 28, pp. 231–372.
5. Bateman, J.F.; Lamande, S.R.; Ramshaw, J.A. Collagen superfamily. *Extracell. Matrix* **1996**, *2*, 22–67.
6. Gómez-Guillén, M.C.; Giménez, B.; López-Caballero, M.E.; Montero, M.P. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocoll.* **2011**, *25*, 1813–1827. [CrossRef]
7. Lin, K.; Zhang, D.; Macedo, M.H.; Cui, W.; Sarmento, B.; Shen, G. Advanced collagen-based biomaterials for regenerative biomedicine. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *29*, 1804943. [CrossRef]
8. Liu, D.; Nikoo, M.; Boran, G.; Zhou, P.; Regenstein, J.M. Collagen and gelatin. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2015**, *6*, 527–557. [CrossRef]
9. Nimni, M.E. Biochemistry. In *Collagen*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2018; Volume 1, pp. 23–35.
10. Muiznieks, L.D.; Keeley, F.W. Molecular assembly and mechanical properties of the extracellular matrix: A fibrous protein perspective. *Biochim. Et Biophys. Acta (Bba) - Mol. Basis Dis.* **2013**, *1832*, 866–875. [CrossRef]
11. Haq, F.; Ahmed, N.; Qasim, M. Comparative genomic analysis of collagen gene diversity. *3 Biotech.* **2019**, *9*, 83. [CrossRef]
12. Shoulders, M.D.; Raines, R.T. Collagen structure and stability. *Annu. Rev.* **2009**, *78*, 929–958. [CrossRef]
13. Ricard-Blum, S. The collagen family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2011**, *3*, a004978. [CrossRef]
14. Purcel, G.; Meli¸tă, D.; Andronescu, E.; Grumezescu, A.M. Collagen-based nanobiomaterials: Challenges in soft tissue engineering. In *Nanobiomaterials in Soft Tissue Engineering. Applications of Nanobiomaterials*; Grumezescu, A.M., Ed.; William Andrew Publishing: Oxford, UK, 2016; Volume 5, pp. 173–200.
15. Bella, J.; Hulmes, D.J.S. Fibrillar Collagens. In *Fibrous Proteins: Structures and Mechanisms*; Parry, D.A.D., Squire, J.M., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017; Volume 82, pp. 457–490.
16. Gordon, M.K.; Hahn, R.A. Collagens. *Cell Tissue Res.* **2009**, *339*, 247. [CrossRef]
17. Fang, M.; Yuan, J.; Peng, C.; Li, Y. Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biol.* **2014**, *35*, 2871–2882. [CrossRef] [PubMed]
18. Ferraro, V.; Gaillard-Martinie, B.; Sayd, T.; Chambon, C.; Anton, M.; Santé-Lhoutellier, V. Collagen type I from bovine bone. E**ff**ect of animal age, bone anatomy and drying methodology on extraction yield, self-assembly, thermal behaviour and electrokinetic potential. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *97*, 55–66. [CrossRef] [PubMed]
19. Darine, S.; Christophe, V.; Gholamreza, D. Production and functional properties of beef lung protein concentrates. *Meat Sci.* **2010**, *84*, 315–322. [CrossRef] [PubMed]
20. Santos, M.H.; Silva, R.M.; Dumont, V.C.; Neves, J.S.; Mansur, H.S.; Heneine, L.G.D. Extraction and characterization of highly purified collagen from bovine pericardium for potential bioengineering applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2013**, *33*, 790–800. [CrossRef]
21. Paschou, A.M.; Katsikini, M.; Christofilos, D.; Arvanitidis, J.; Ves, S. High pressure Raman study of type-I collagen. *Febs J.* **2018**, *285*, 2641–2653. [CrossRef] [PubMed]

22. Lin, Y.-K.; Lin, T.-Y.; Su, H.-P. Extraction and characterisation of telopeptide-poor collagen from porcine lung. *Food Chem.* **2011**, *124*, 1583–1588. [CrossRef]
23. Rieu, C.; Picaut, L.; Mosser, G.; Trichet, L. From tendon injury to collagen-based tendon regeneration: Overview and recent advances. *Curr. Pharm. Des.* **2017**, *23*, 3483–3506. [CrossRef] [PubMed]
24. Abraham, G.A.; Murray, J.; Billiar, K.; Sullivan, S.J. Evaluation of the porcine intestinal collagen layer as a biomaterial. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *51*, 442–452. [CrossRef]
25. Silvipriya, K.; Kumar, K.K.; Bhat, A.; Kumar, B.D.; John, A.; Lakshmanan, P. Collagen: Animal sources and biomedical application. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2015**, *5*, 123–127. [CrossRef]
26. Fauzi, M.B.; Lokanathan, Y.; Aminuddin, B.S.; Ruszymah, B.H.I.; Chowdhury, S.R. Ovine tendon collagen: Extraction, characterisation and fabrication of thin films for tissue engineering applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2016**, *68*, 163–171. [CrossRef]
27. León-López, A.; Fuentes-Jiménez, L.; Hernández-Fuentes, A.D.; Campos-Montiel, R.G.; Aguirre-Álvarez, G. Hydrolysed collagen from sheepskins as a source of functional peptides with antioxidant activity. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 3931. [CrossRef] [PubMed]
28. Bhagwat, P.K.; Dandge, P.B. Isolation, characterization and valorizable applications of fish scale collagen in food and agriculture industries. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2016**, *7*, 234–240. [CrossRef]
29. Oechsle, A.M.; Akgün, D.; Krause, F.; Maier, C.; Gibis, M.; Kohlus, R.; Weiss, J. Microstructure and physical–chemical properties of chicken collagen. *Food Struct.* **2016**, *7*, 29–37. [CrossRef]
30. Kim, H.-W.; Yeo, I.-J.; Hwang, K.-E.; Song, D.-H.; Kim, Y.-J.; Ham, Y.-K.; Jeong, T.-J.; Choi, Y.-S.; Kim, C.-J. Isolation and characterization of pepsin-soluble collagens from bones, skins, and tendons in duck feet. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* **2016**, *36*, 665. [CrossRef]
31. Martínez-Ortiz, M.A.; Hernández-Fuentes, A.D.; Pimentel-González, D.J.; Campos-Montiel, R.G.; Vargas-Torres, A.; Aguirre-Álvarez, G. Extraction and characterization of collagen from rabbit skin: Partial characterization. *Cyta-J. Food* **2015**, *13*, 53–258.
32. Zou, Y.; Wang, L.; Cai, P.; Li, P.; Zhang, M.; Sun, Z.; Sun, C.; Xu, W.; Wang, D. E**ff**ect of ultrasound assisted extraction on the physicochemical and functional properties of collagen from soft-shelled turtle calipash. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *105*, 1602–1610. [CrossRef] [PubMed]
33. Schmidt, M.; Dornelles, R.; Mello, R.; Kubota, E.; Mazutti, M.; Kempka, A.; Demiate, I. Collagen extraction process. *Int. Food Res. J.* **2016**, *23*, 913–922.
34. Almeida, A.J.; Fernandes, A.I. Exploring a new jellyfish collagen in the production of microparticles for protein delivery AU - Calejo, M. Teresa. *J. Microencapsul.* **2012**, *29*, 520–531.
35. Liu, D.; Wei, G.; Li, T.; Hu, J.; Lu, N.; Regenstein, J.M.; Zhou, P. E**ff**ects of alkaline pretreatments and acid extraction conditions on the acid-soluble collagen from grass carp (Ctenopharyngodon idella) skin. *Food Chem.* **2015**, *172*, 836–843. [CrossRef]
36. Li, Z.-R.; Wang, B.; Chi, C.-f.; Zhang, Q.-H.; Gong, Y.-d.; Tang, J.-J.; Luo, H.-y.; Ding, G.-f. Isolation and characterization of acid soluble collagens and pepsin soluble collagens from the skin and bone of Spanish mackerel (Scomberomorous niphonius). *Food Hydrocoll.* **2013**, *31*, 103–113. [CrossRef]
37. Yu, D.; Chi, C.-F.; Wang, B.; Ding, G.-F.; Li, Z.-R. Characterization of acid-and pepsin-soluble collagens from spines and skulls of skipjack tuna (Katsuwonus pelamis). *Chin. J. Nat. Med.* **2014**, *12*, 712–720. [CrossRef]
38. Kim, H.K.; Kim, Y.H.; Kim, Y.J.; Park, H.J.; Lee, N.H. E**ff**ects of ultrasonic treatment on collagen extraction from skins of the sea bass Lateolabrax japonicus. *Fish. Sci.* **2012**, *78*, 485–490. [CrossRef]
39. Li, D.; Mu, C.; Cai, S.; Lin, W. Ultrasonic irradiation in the enzymatic extraction of collagen. *Ultrason. Sonochemistry* **2009**, *16*, 605–609. [CrossRef] [PubMed]
40. Ran, X.G.; Wang, L.Y. Use of ultrasonic and pepsin treatment in tandem for collagen extraction from meat industry by-products. *J. Sci. Food Agric.* **2014**, *94*, 585–590. [CrossRef]
41. Prestes, R. Collagen and its derivatives: Characteristics and applications in meat products. *Rev. Unopar Cient. Ciên. Biol. Saúde* **2013**, *15*, 65–74.
42. Skopinska-Wisniewska, J.; Olszewski, K.; Bajek, A.; Rynkiewicz, A.; Sionkowska, A. Dialysis as a method of obtaining neutral collagen gels. *Mater. Sci. Eng. C* **2014**, *40*, 65–70. [CrossRef]
43. Ketnawa, S.; Benjakul, S.; Martínez-Alvarez, O.; Rawdkuen, S. Fish skin gelatin hydrolysates produced by visceral peptidase and bovine trypsin: Bioactivity and stability. *Food Chem.* **2017**, *215*, 383–390. [CrossRef]

44. Thuanthong, M.; De Gobba, C.; Sirinupong, N.; Youravong, W.; Otte, J. Purification and characterization of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides from Nile tilapia (Oreochromis niloticus) skin gelatine produced by an enzymatic membrane reactor. *J. Funct. Foods* **2017**, *36*, 243–254. [CrossRef]
45. Hong, H.; Chaplot, S.; Chalamaiah, M.; Roy, B.C.; Bruce, H.L.; Wu, J. Removing cross-linked telopeptides enhances the production of low-molecular-weight collagen peptides from spent hens. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 7491–7499. [CrossRef]
46. Cheung, I.W.Y.; Li-Chan, E.C.Y. Enzymatic production of protein hydrolysates from steelhead (Oncorhynchus mykiss) skin gelatin as inhibitors of dipeptidyl-peptidase IV and angiotensin-I converting enzyme. *J. Funct. Foods* **2017**, *28*, 254–264. [CrossRef]
47. Barzideh, Z.; Lati**ff**, A.A.; Gan, C.-Y.; Abedin, M.Z.; Alias, A.K. ACE inhibitory and antioxidant activities of collagen hydrolysates from the ribbon jellyfish (Chrysaora sp.). *Food Technol. Biotechnol.* **2014**, *52*, 495–504. [CrossRef]
48. Bilek, S.E.; Bayram, S.K. Fruit juice drink production containing hydrolyzed collagen. *J. Funct. Foods* **2015**, *14*, 562–569. [CrossRef]
49. O**ff**engenden, M.; Chakrabarti, S.; Wu, J. Chicken collagen hydrolysates di**ff**erentially mediate anti-inflammatory activity and type I collagen synthesis on human dermal fibroblasts. *Food Sci. Hum. Wellness* **2018**, *7*, 138–147. [CrossRef]
50. Masuda, R.; Dazai, Y.; Mima, T.; Koide, T. Structure-activity relationships and action mechanisms of collagen-like antimicrobial peptides. *Pept. Sci.* **2017**, *108*, e22931. [CrossRef]
51. Chi, C.-F.; Cao, Z.-H.; Wang, B.; Hu, F.-Y.; Li, Z.-R.; Zhang, B. Antioxidant and functional properties of collagen hydrolysates from spanish mackerel skin as influenced by average molecular weight. *Molecules* **2014**, *19*, 11211–11230. [CrossRef]
52. Onuh, J.O.; Girgih, A.T.; Aluko, R.E.; Aliani, M. In vitro antioxidant properties of chicken skin enzymatic protein hydrolysates and membrane fractions. *Food Chem.* **2014**, *150*, 366–373. [CrossRef]
53. Lin, Y.-J.; Le, G.-W.; Wang, J.-Y.; Li, Y.-X.; Shi, Y.-H.; Sun, J. Antioxidative peptides derived from enzyme hydrolysis of bone collagen after microwave assisted acid pre-treatment and nitrogen protection. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 4297–4308. [CrossRef]
54. Hong, H.; Fan, H.; Chalamaiah, M.; Wu, J. Preparation of low-molecular-weight, collagen hydrolysates (peptides): Current progress, challenges, and future perspectives. *Food Chem.* **2019**, *301*, 125222. [CrossRef]
55. Elavarasan, K.; Shamasundar, B.; Badii, F.; Howell, N. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity and structural properties of oven-and freeze-dried protein hydrolysate from fresh water fish (Cirrhinus mrigala). *Food Chem.* **2016**, *206*, 210–216. [CrossRef]
56. Powell, T.; Bowra, S.; Cooper, H.J. Subcritical water hydrolysis of peptides: Amino acid side-chain modifications. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2017**, *28*, 1775–1786. [CrossRef] [PubMed]
57. Jo, Y.-J.; Kim, J.-H.; Jung, K.-H.; Min, S.-G.; Chun, J.-Y. E**ff**ect of sub-and super-critical water treatment on physicochemical properties of porcine skin. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* **2015**, *35*, 35. [CrossRef] [PubMed]
58. Laemmli, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* **1970**, *227*, 680. [CrossRef]
59. Schägger, H. Tricine–sds-page. *Nat. Protoc.* **2006**, *1*, 16. [CrossRef]
60. Haider, S.R.; Reid, H.J.; Sharp, B.L. Tricine-sds-page. In *Protein Electrophoresis: Methods and Protocols*; Kurien, B.T., Scofield, R.H., Eds.; Humana Press: New York, NY, USA, 2012; Volume 869, pp. 81–91.
61. Karas, M.; Hillenkamp, F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. *Anal. Chem.* **1988**, *60*, 2299–2301. [CrossRef]
62. Hema, G.; Joshy, C.; Shyni, K.; Chatterjee, N.S.; Ninan, G.; Mathew, S. Optimization of process parameters for the production of collagen peptides from fish skin (Epinephelus malabaricus) using response surface methodology and its characterization. *J. Food Sci. Technol.* **2017**, *54*, 488–496. [CrossRef]
63. Lecchi, P.; Olson, M.; Brancia, F.L. The role of esterification on detection of protonated and deprotonated peptide ions in matrix assisted laser desorption/ionization (MALDI) mass spectrometry (MS). *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2005**, *16*, 1269–1274. [CrossRef]
64. Pataridis, S.; Eckhardt, A.; Mikulikova, K.; Sedlakova, P.; Mikšík, I. Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS. *J. Sep. Sci.* **2008**, *31*, 3483–3488. [CrossRef]

65. Zhang, G.; Sun, A.; Li, W.; Liu, T.; Su, Z. Mass spectrometric analysis of enzymatic digestion of denatured collagen for identification of collagen type. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1114*, 274–277. [CrossRef]
66. Mikulíková, K.; Eckhardt, A.; Pataridis, S.; Mikšík, I. Study of posttranslational non-enzymatic modifications of collagen using capillary electrophoresis/mass spectrometry and high performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **2007**, *1155*, 125–133. [CrossRef]
67. Zhang, Y.; Zhang, Y.; Liu, X.; Huang, L.; Chen, Z.; Cheng, J. Influence of hydrolysis behaviour and microfluidisation on the functionality and structural properties of collagen hydrolysates. *Food Chem.* **2017**, *227*, 211–218. [CrossRef]
68. Li, Z.; Wang, B.; Chi, C.; Gong, Y.; Luo, H.; Ding, G. Influence of average molecular weight on antioxidant and functional properties of cartilage collagen hydrolysates from Sphyrna lewini, Dasyatis akjei and Raja porosa. *Food Res. Int.* **2013**, *51*, 283–293. [CrossRef]
69. Sun Pan, B.; En Chen, H.O.A.; Sung, W.C. Molecular and thermal characteristics of acid-soluble collagen from orbicular batfish: E**ff**ects of deep-sea water culturing. *Int. J. Food Prop.* **2018**, *21*, 1080–1090. [CrossRef]
70. Chen, J.; Li, L.; Yi, R.; Xu, N.; Gao, R.; Hong, B. Extraction and characterization of acid-soluble collagen from scales and skin of tilapia (Oreochromis niloticus). *Lwt-Food Sci. Technol.* **2016**, *66*, 453–459. [CrossRef]
71. Abdollahi, M.; Rezaei, M.; Jafarpour, A.; Undeland, I. Sequential extraction of gel-forming proteins, collagen and collagen hydrolysate from gutted silver carp (Hypophthalmichthys molitrix), a biorefinery approach. *Food Chem.* **2018**, *242*, 568–578. [CrossRef]
72. Kezwoń, A.; Chromińska, I.; Frączyk, T.; Wojciechowski, K. E**ff**ect of enzymatic hydrolysis on surface activity and surface rheology of type I collagen. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* **2016**, *137*, 60–69.
73. Wang, J.; Luo, D.; Liang, M.; Zhang, T.; Yin, X.; Zhang, Y.; Yang, X.; Liu, W. Spectrum-e**ff**ect relationships between high-performance liquid chromatography (HPLC) fingerprints and the antioxidant and anti-inflammatory activities of collagen peptides. *Molecules* **2018**, *23*, 3257. [CrossRef]
74. Wang, L.; Jiang, Y.; Wang, X.; Zhou, J.; Cui, H.; Xu, W.; He, Y.; Ma, H.; Gao, R. E**ff**ect of oral administration of collagen hydrolysates from Nile tilapia on the chronologically aged skin. *J. Funct. Foods* **2018**, *44*, 112–117. [CrossRef]
75. Ramadass, S.K.; Perumal, S.; Gopinath, A.; Nisal, A.; Subramanian, S.; Madhan, B. Sol–gel assisted fabrication of collagen hydrolysate composite sca**ff**old: A novel therapeutic alternative to the traditional collagen sca**ff**old. *Acs Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 15015–15025. [CrossRef]
76. Sibilla, S.; Godfrey, M.; Brewer, S.; Budh-Raja, A.; Genovese, L. An overview of the beneficial e**ff**ects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals J.* **2015**, *8*, 29–42. [CrossRef]
77. Denis, A.; Brambati, N.; Dessauvages, B.; Guedj, S.; Ridoux, C.; Me**ff**re, N.; Autier, C. Molecular weight determination of hydrolyzed collagens. *Food Hydrocoll.* **2008**, *22*, 989–994. [CrossRef]
78. Najafian, L.; Babji, A.S. A review of fish-derived antioxidant and antimicrobial peptides: Their production, assessment, and applications. *Peptides* **2012**, *33*, 178–185. [CrossRef]
79. Santana, R.C.; Perrechil, F.A.; Sato, A.C.K.; Cunha, R.L. Emulsifying properties of collagen fibers: E**ff**ect of pH, protein concentration and homogenization pressure. *Food Hydrocoll.* **2011**, *25*, 604–612. [CrossRef]
80. Guo, L.; Harnedy, P.A.; Zhang, L.; Li, B.; Zhang, Z.; Hou, H.; Zhao, X.; FitzGerald, R.J. In vitro assessment of the multifunctional bioactive potential of Alaska pollock skin collagen following simulated gastrointestinal digestion. *J. Sci. Food Agric.* **2015**, *95*, 1514–1520. [CrossRef]
81. Pal, G.K.; Suresh, P.V. Sustainable valorisation of seafood by-products: Recovery of collagen and development of collagen-based novel functional food ingredients. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **2016**, *37*, 201–215. [CrossRef]
82. Pei, X.; Yang, R.; Zhang, Z.; Gao, L.; Wang, J.; Xu, Y.; Zhao, M.; Han, X.; Liu, Z.; Li, Y. Marine collagen peptide isolated from Chum Salmon (Oncorhynchus keta) skin facilitates learning and memory in aged C57BL/6J mice. *Food Chem.* **2010**, *118*, 333–340. [CrossRef]
83. Wang, J.; Pei, X.; Liu, H.; Zhou, D. Extraction and characterization of acid-soluble and pepsin-soluble collagen from skin of loach (Misgurnus anguillicaudatus). *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *106*, 544–550. [CrossRef]
84. Chi, C.; Hu, F.; Li, Z.; Wang, B.; Luo, H. Influence of di**ff**erent hydrolysis processes by trypsin on the physicochemical, antioxidant, and functional properties of collagen hydrolysates from Sphyrna lewini, Dasyatis akjei, and Raja porosa. *J. Aquat. Food Prod. Technol.* **2016**, *25*, 616–632. [CrossRef]

85. Zhang, Y.; Olsen, K.; Grossi, A.; Otte, J. E**ff**ect of pretreatment on enzymatic hydrolysis of bovine collagen and formation of ACE-inhibitory peptides. *Food Chem.* **2013**, *141*, 2343–2354. [CrossRef]
86. Lima, C.A.; Campos, J.F.; Lima Filho, J.L.; Converti, A.; da Cunha, M.G.C.; Porto, A.L. Antimicrobial and radical scavenging properties of bovine collagen hydrolysates produced by Penicillium aurantiogriseum URM 4622 collagenase. *J. Food Sci. Technol.* **2015**, *52*, 4459–4466. [CrossRef]
87. O'Sullivan, S.M.; Lafarga, T.; Hayes, M.; O'Brien, N.M. Bioactivity of bovine lung hydrolysates prepared using papain, pepsin, and Alcalase. *J. Food Biochem.* **2017**, *41*, e12406. [CrossRef]
88. Fu, Y.; Young, J.F.; Løkke, M.M.; Lametsch, R.; Aluko, R.E.; Therkildsen, M. Revalorisation of bovine collagen as a potential precursor of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides based on in silico and in vitro protein digestions. *J. Funct. Foods* **2016**, *24*, 196–206. [CrossRef]
89. Choi, D.; Min, S.G.; Jo, Y.J. Functionality of porcine skin hydrolysates produced by hydrothermal processing for liposomal delivery system. *J. Food Biochem.* **2018**, *42*, e12464. [CrossRef]
90. O'Kee**ff**e, M.B.; Norris, R.; Alashi, M.A.; Aluko, R.E.; FitzGerald, R.J. Peptide identification in a porcine gelatin prolyl endoproteinase hydrolysate with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory and hypotensive activity. *J. Funct. Foods* **2017**, *34*, 77–88. [CrossRef]
91. Yazaki, M.; Ito, Y.; Yamada, M.; Goulas, S.; Teramoto, S.; Nakaya, M.-a.; Ohno, S.; Yamaguchi, K. Oral ingestion of collagen hydrolysate leads to the transportation of highly concentrated Gly-Pro-Hyp and its hydrolyzed form of Pro-Hyp into the bloodstream and skin. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 2315–2322. [CrossRef]
92. Min, S.-G.; Jo, Y.-J.; Park, S.H. Potential application of static hydrothermal processing to produce the protein hydrolysates from porcine skin by-products. *Lwt-Food Sci. Technol.* **2017**, *83*, 18–25. [CrossRef]
93. Dandagi, G.L.; Byahatti, S.M. An insight into the swine-influenza A (H1N1) virus infection in humans. *Lung India* **2011**, *28*, 34–38. [CrossRef]
94. Bradley, R. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): The current situation and research. *Eur. J. Epidemiol.* **1991**, *7*, 532–544. [CrossRef]
95. Regenstein, J.M.; Chaudry, M.M.; Regenstein, C.E. The kosher and halal food laws. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2003**, *2*, 111–127. [CrossRef]
96. Felician, F.F.; Xia, C.; Qi, W.; Xu, H. Collagen from marine biological sources and medical applications. *Chem. Biodivers.* **2018**, *15*, e1700557. [CrossRef]
97. Pati, F.; Adhikari, B.; Dhara, S. Isolation and characterization of fish scale collagen of higher thermal stability. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 3737–3742. [CrossRef] [PubMed]
98. Sanchez, A.; Blanco, M.; Correa, B.; Perez-Martin, R.; Sotelo, C. E**ff**ect of fish collagen hydrolysates on type I collagen mRNA levels of human dermal fibroblast culture. *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 144. [CrossRef] [PubMed]
99. Chen, J.; Li, L.; Yi, R.; Gao, R.; He, J. Release kinetics of Tilapia scale collagen I peptides during tryptic hydrolysis. *Food Hydrocoll.* **2018**, *77*, 931–936. [CrossRef]
100. Das, J.; Dey, P.; Chakraborty, T.; Saleem, K.; Nagendra, R.; Banerjee, P. Utilization of marine industry waste derived collagen hydrolysate as peroxide inhibition agents in lipid-based food. *J. Food Process. Preserv.* **2018**, *42*, e13430. [CrossRef]
101. Villamil, O.; Váquiro, H.; Solanilla, J.F. Fish viscera protein hydrolysates: Production, potential applications and functional and bioactive properties. *Food Chem.* **2017**, *224*, 160–171. [CrossRef]
102. Ahmed, R.; Chun, B.-S. Subcritical water hydrolysis for the production of bioactive peptides from tuna skin collagen. *J. Supercrit. Fluids* **2018**, *141*, 88–96. [CrossRef]
103. Sabeena Farvin, K.H.; Andersen, L.L.; Otte, J.; Nielsen, H.H.; Jessen, F.; Jacobsen, C. Antioxidant activity of cod (Gadus morhua) protein hydrolysates: Fractionation and characterisation of peptide fractions. *Food Chem.* **2016**, *204*, 409–419. [CrossRef]
104. Liu, C.; Ma, X.; Che, S.; Wang, C.; Li, B. The e**ff**ect of hydrolysis with neutrase on molecular weight, functional properties, and antioxidant activities of Alaska pollock protein isolate. *J. Ocean. Univ. China* **2018**, *17*, 1423–1431. [CrossRef]
105. Tao, J.; Zhao, Y.-Q.; Chi, C.-F.; Wang, B. Bioactive peptides from cartilage protein hydrolysate of spotless smoothhound and their antioxidant activity in vitro. *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 100. [CrossRef]
106. Saiga, A.; Iwai, K.; Hayakawa, T.; Takahata, Y.; Kitamura, S.; Nishimura, T.; Morimatsu, F. Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides obtained from chicken collagen hydrolysate. *J. Agric. Food Chem* **2008**, *56*, 9586–9591. [CrossRef]

107. Zhao, Y.; Wang, Z.; Zhang, J.; Su, T. Extraction and characterization of collagen hydrolysates from the skin of Rana chensinensis. *3 Biotech.* **2018**, *8*, 181. [CrossRef] [PubMed]
108. Dhakal, D.; Koomsap, P.; Lamichhane, A.; Sadiq, M.B.; Anal, A.K. Optimization of collagen extraction from chicken feet by papain hydrolysis and synthesis of chicken feet collagen based biopolymeric fibres. *Food Biosci.* **2018**, *23*, 23–30. [CrossRef]
109. Soladoye, O.P.; Saldo, J.; Peiro, L.; Rovira, A.; Mor-Mur, M. Antioxidant and angiotensin 1 converting enzyme inhibitory functions from chicken collagen hydrolysates. *J. Nutr. Food Sci.* **2015**, *5*, 1–9. [CrossRef]
110. Venkatesan, J.; Anil, S.; Kim, S.-K.; Shim, M. Marine fish proteins and peptides for cosmeceuticals: A review. *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 143. [CrossRef]
111. Hashim, P.; Sofberi, M.; Ridzwan, M.; Bakar, J.; Mat Hashim, D. Collagen in food and beverage industries. *Int. Food Res. J.* **2015**, *22*, 1–8.
112. Varani, J.; Dame, M.K.; Rittie, L.; Fligiel, S.E.G.; Kang, S.; Fisher, G.J.; Voorhees, J.J. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am. J. Pathol* **2006**, *168*, 1861–1868. [CrossRef]
113. Baumann, L. Skin ageing and its treatment. *J. Pathol.* **2007**, *211*, 241–251. [CrossRef]
114. Hays, N.P.; Kim, H.; Wells, A.M.; Kajkenova, O.; Evans, W.J. E**ff**ects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *J. Am. Diet. Assoc.* **2009**, *109*, 1082–1087. [CrossRef]
115. Zorrilla García, A.E. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev. Cuba. De Investig. Biomédicas* **2002**, *21*, 178–185.
116. Zouboulis, C.C.; Makrantonaki, E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin. Dermatol.* **2011**, *29*, 3–14. [CrossRef]
117. Kim, D.-U.; Chung, H.-C.; Choi, J.; Sakai, Y.; Lee, B.-Y. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* **2018**, *10*, 826. [CrossRef] [PubMed]
118. Tobin, D.J. Introduction to skin aging. *J. Tissue Viability* **2017**, *26*, 37–46. [CrossRef] [PubMed]
119. Czajka, A.; Kania, E.M.; Genovese, L.; Corbo, A.; Merone, G.; Luci, C.; Sibilla, S. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial e**ff**ect on joint and general wellbeing. *Nutr. Res.* **2018**, *57*, 97–108. [CrossRef] [PubMed]
120. Haydont, V.; Bernard, B.A.; Fortunel, N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech. Ageing Dev.* **2019**, *177*, 150–156. [CrossRef]
121. Chen, Y.-P.; Wu, H.-T.; Wang, G.-H.; Liang, C.-H. *Improvement of Skin Condition on Skin Moisture and Anti-Melanogenesis by Collagen Peptides from Milkfish (Chanos chanos) Scales*; IOP Conference Series; Materials Science and Engineering: Nanjing, China, 2018; pp. 1–7.
122. Jhawar, N.; Wang, J.V.; Saedi, N. Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future? *J. Cosmet. Dermatol.* **2019**. [CrossRef]
123. Bolke, L.; Schlippe, G.; Gerß, J.; Voss, W. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: Results of a randomized, placebo-controlled, blind study. *Nutrients* **2019**, *11*, 2494. [CrossRef]
124. Addor, F.A.S.; Cotta Vieira, J.; Abreu Melo, C.S. Improvement of dermal parameters in aged skin after oral use of a nutrient supplement. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2018**, *11*, 195–201. [CrossRef]
125. Asserin, J.; Lati, E.; Shioya, T.; Prawitt, J. The e**ff**ect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: Evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J. Cosmet. Dermatol.* **2015**, *14*, 291–301. [CrossRef]
126. Maia Campos, P.M.; Melo, M.O.; Siqueira César, F.C. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J. Cosmet. Dermatol.* **2019**. [CrossRef]
127. Koizumi, S.; Inoue, N.; Shimizu, M.; Kwon, C.-j.; Kim, H.-y.; Park, K.S. E**ff**ects of dietary supplementation with fish scales-derived collagen peptides on skin parameters and condition: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2018**, *24*, 397–402. [CrossRef]
128. Wang, W.; Chen, M.; Wu, J.; Wang, S. Hypothermia protection e**ff**ect of antifreeze peptides from pigskin collagen on freeze-dried Streptococcus thermophiles and its possible action mechanism. *Lwt-Food Sci. Technol.* **2015**, *63*, 878–885. [CrossRef]

129. Sousa, S.C.; Fragoso, S.P.; Penna, C.R.A.; Arcanjo, N.M.O.; Silva, F.A.P.; Ferreira, V.C.S.; Barreto, M.D.S.; Araújo, Í.B.S. Quality parameters of frankfurter-type sausages with partial replacement of fat by hydrolyzed collagen. *Lwt-Food Sci. Technol.* **2017**, *76*, 320–325. [CrossRef]
130. Ibrahim, F.N.; Ismail-Fitry, M.R.; Yusoff, M.M.; Shukri, R. Effects of Fish Collagen Hydrolysate (FCH) as fat replacer in the production of buffalo patties. *J. Adv. Res. Appl. Sci. Eng. Technol.* **2018**, *11*, 108–117.
131. Prestes, R.C.; Carneiro, E.B.B.; Demiate, I.M. Hydrolyzed collagen, modified starch and guar gum addition in turkey ham. *Ciência Rural* **2012**, *42*, 1307–1313. [CrossRef]
132. Gerhardt, Â.; Monteiro, B.W.; Gennari, A.; Lehn, D.N.; Souza, C.F.V.d. Características físico-químicas e sensoriais de bebidas lácteas fermentadas utilizando soro de ricota e colágeno hidrolisado. Physicochemical and sensory characteristics of fermented dairy drink using ricotta cheese whey and hydrolyzed collagen. *Rev. Do Inst. De Laticínios Cândido Tostes* **2013**, *68*, 41–50. [CrossRef]
133. Da Mata Rigoto, J.; Ribeiro, T.H.S.; Stevanato, N.; Sampaio, A.R.; Ruiz, S.P.; Bolanho, B.C. Effect of açaí pulp, cheese whey, and hydrolysate collagen on the characteristics of dairy beverages containing probiotic bacteria. *J. Food Process. Eng.* **2019**, *42*, e12953. [CrossRef]
134. Benjakul, S.; Chantakun, K.; Karnjanapratum, S. Impact of retort process on characteristics and bioactivities of herbal soup based on hydrolyzed collagen from seabass skin. *J. Food Sci. Technol.* **2018**, *55*, 3779–3791. [CrossRef]
135. Zhang, Q.-X.; Fu, R.-J.; Yao, K.; Jia, D.-Y.; He, Q.; Chi, Y.-L. Clarification effect of collagen hydrolysate clarifier on chrysanthemum beverage. *LWT* **2018**, *91*, 70–76. [CrossRef]
136. Fu, R.; Yao, K.; Zhang, Q.; Jia, D.; Zhao, J.; Chi, Y. Collagen hydrolysates of skin shavings prepared by enzymatic hydrolysis as a natural flocculant and their flocculating property. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2017**, *182*, 55–66. [CrossRef]
137. Ramshaw, J.A. Biomedical applications of collagens. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* **2016**, *104*, 665–675. [CrossRef]
138. Zeugolis, D.I.; Paul, R.G.; Attenburrow, G. Factors influencing the properties of reconstituted collagen fibers prior to self-assembly: Animal species and collagen extraction method. *J. Biomed. Mater. Res. Part. A* **2008**, *86*, 892–904. [CrossRef] [PubMed]
139. Pei, Y.; Yang, J.; Liu, P.; Xu, M.; Zhang, X.; Zhang, L. Fabrication, properties and bioapplications of cellulose/collagen hydrolysate composite films. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *92*, 1752–1760. [CrossRef] [PubMed]
140. Ficai, A.; Albu, M.G.; Birsan, M.; Sonmez, M.; Ficai, D.; Trandafir, V.; Andronescu, E. Collagen hydrolysate based collagen/hydroxyapatite composite materials. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1037*, 154–159. [CrossRef]
141. Ocak, B. Film-forming ability of collagen hydrolysate extracted from leather solid wastes with chitosan. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2018**, *25*, 4643–4655. [CrossRef] [PubMed]
142. Noppakundilograt, S.; Choopromkaw, S.; Kiatkamjornwong, S. Hydrolyzed collagen-grafted-poly [(acrylic acid)-co-(methacrylic acid)] hydrogel for drug delivery. *J. Appl. Polym. Sci.* **2018**, *135*, 45654. [CrossRef]
143. Ouyang, Q.-Q.; Hu, Z.; Lin, Z.-P.; Quan, W.-Y.; Deng, Y.-F.; Li, S.-D.; Li, P.-W.; Chen, Y. Chitosan hydrogel in combination with marine peptides from tilapia for burns healing. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *112*, 1191–1198. [CrossRef]
144. Ramadass, S.K.; Nazir, L.S.; Thangam, R.; Perumal, R.K.; Manjubala, I.; Madhan, B.; Seetharaman, S. Type I collagen peptides and nitric oxide releasing electrospun silk fibroin scaffold: A multifunctional approach for the treatment of ischemic chronic wounds. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* **2019**, *175*, 636–643. [CrossRef]
145. Sontakke, S.B.; Jung, J.-h.; Piao, Z.; Chung, H.J. Orally available collagen tripeptide: Enzymatic stability, intestinal permeability, and absorption of Gly-Pro-Hyp and Pro-Hyp. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 7127–7133. [CrossRef]

© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).