

Süt ve Süt Ürünlerinde Bulunan Biyoaktif Peptitler ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Ezgi EDEBALI^{1*}, Salih ÖZDEMİR¹, Cihat ÖZDEMİR²

ÖZET: Proteinler insan sağlığı için önemli organik maddeler olup, vücut için gerekli tüm aminoasitleri sağlamaktadırlar. Süt proteinleri çok önemli biyoaktif peptit kaynağı olarak kabul edilmektedir. Sığır sütü, kolostrum ve diğer süt türleri doğal biyoaktif peptitlerin en önemli doğal kaynağı olarak görülmektedir. Biyoaktif peptitler süttten; kazein ve serum proteinlerinden elde edilebilir. Süttten elde edilen biyoaktif peptitler gıdalarda sağlığı geliştiren maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu peptitler insanlarda sinir, gastrointestinal, kardiyovasküler ve immün sistemin gelişmesine katkı sağlamaktadır. Böylece peptitler kanser, osteoporoz, hipertansiyon ve diğer sağlık sorunlarının önlenmesinde hayati bir rol oynar. Biyolojik aktivitenin çoğunluğu doğal proteinlerin birincil sekansıdır ve enzimatik hidroliz, proteoliz ya da mikrobiyal fermentasyon sonucunda serbest bırakılabilmektedir. Fermente süt ürünlerinde, ekşi sütlerde, peynir altı suyunda ve olgunlaşmış peynirlerde biyoaktif peptitler yüksek düzeyde belirlenmiştir. Peynir üretimi gerçekleştirilirken ideal proteolitik aktivite ve biyopeptit miktarını artırmak için ideal bakteri suşunun ve bakteri kombinasyonunun seçilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Süt ürünleri, Biyoaktif peptitler, İnsan sağlığı, Proteoliz

Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products and Their Effects on Human Healths

ABSTRACT: Proteins are important organic components for human health and they provide all necessary amino acids for the body. Milk proteins are considered very important source of bioactive peptides. Bovine milk, colostrum and other milk types are seen as the most important natural source of natural bioactive peptides. Bioactive peptides from milk; It can be obtained from casein and serum proteins. Bioactive peptides derived from milk have been identified as foods promoting health in foods. These peptides contribute to the development of the nervous, gastrointestinal, cardiovascular and immune systems in humans. Thus, it plays a vital role in the prevention of cancer, osteoporosis, hypertension and other health problems. The majority of biological activity is the primary sequence of natural proteins and can be released by enzymatic hydrolysis, proteolysis or microbial fermentation. Bioactive peptides have been identified in fermented milk products, sour milk, whey and ripened cheeses. It is also important to select the ideal bacterial strain and bacterial combination for ideal proteolytic activity and increase the bioactive peptide amount when producing the cheese.

Keywords: Dairy products, Bioactive peptides, Human health, Proteolysis

¹Ezgi EDEBALI (Orcid ID: 0000-0001-6912-7569), Salih ÖZDEMİR (0000-0002-8576-3327), Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Erzurum, Türkiye

²Cihat ÖZDEMİR (Orcid ID: 0000-0001-2345-6789), Oltu Meslek Yüksek Okulu, Gıda Teknolojisi Bölümü, Erzurum, Türkiye

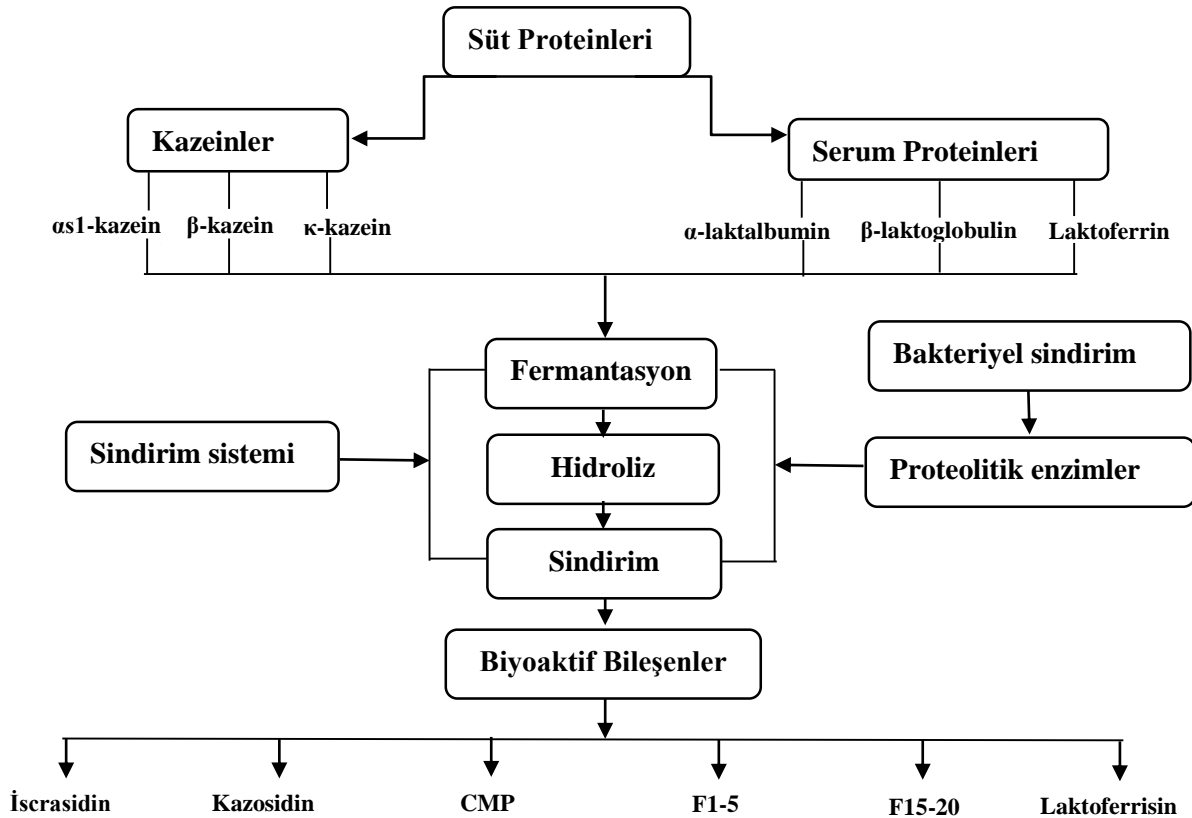
*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ezgi EDEBALI, e-mail: ezgi4955@hotmail.com

GİRİŞ

Süt; inek, koyun, keçi ve mandaların meme bezlerinden salgılanan, kendine özgü tadı ve kıvamı olan, içine başka maddeler ilave edilmemiş, içinden herhangi bir maddesi alınmamış, beyaz ya da krem renkli sıvı şeklinde tanımlanmaktadır (Besler ve Ünal, 2006). Sütün temel bileşenleri protein yapısında olan ve protein yapısında olmayan azotlu bileşenler olarak ayrılır. Sütün protein yapısında olan azotlu bileşenleri; kazein ve serum proteinlerinden ibarettir. Serum proteinleri globüler bir yapıya sahip olup, β -laktoglobulin, α -laktalbumin, serum albümini, proteoz-peptonlar ve immunoglobulinler ile diğer minör protein fraksiyonlarını içermektedir (Smithers, 2008). Süt hem yetişkinler hem de yeni doğanlar için immünolojik koruma sağlayan ve vücut için gerekli kritik besin öğelerini içeren biyolojik olarak aktif bileşenler yani biyoaktif peptitler içermektedir (Madureira ve ark., 2007). Bu biyoaktif peptitler ise hücrede büyük peptitler şeklinde sentezlenmekte ve daha sonra parçalanarak aktif ürünler verecek şekilde modifiye edilmektedirler (George ve ark., 1997). Biyoaktif peptitler yapısal protein içerisinde inaktif bir formda bulunmaktadır ve ancak enzimatik aktivite sonucunda açığa çıkabilmektedir (Haque ve ark., 2009; Beermann ve Hartung, 2013). Biyoaktif peptitler süt, yumurta, et, balık, soya ve buğday gibi besinlerden elde edilebilmektedir (Hartmann ve Meisel, 2007). Ancak günümüzde süt proteinleri biyoaktif peptitlerin en önemli kaynağı olarak kabul edilmektedir (Korhonen ve Pihlanto-Leppala, 2003; Silva ve Malcata, 2005; Karakaya, 2009).

Sütte Bulunan Biyoaktif Peptitler

Süt kaynaklı biyoaktif peptitler kazeinler (%80) ve serum proteinleri (%20) olmak üzere 2 grup altında incelenmektedir (Gill ve ark., 2000). Süt proteinlerinden biyoaktif peptit oluşumu Şekil 1'de verilmiştir (Shortt ve O'Brien, 2004).



Şekil 1. Süt proteinlerinden biyoaktif peptit oluşumunun şematik gösterimi

Biyoaktif Peptitlerin Üretimi

Biyoaktif peptitlerin süt proteinlerinden faydalanılarak üretilmesinin 3 farklı yolu bulunmaktadır.

Mikrobiyal fermantasyonla peptit üretimi

Bu aşamada süt kontrollü şartlar altında proteolitik mikroorganizmalar ile fermente edilmektedir (Exl, 2001). Endüstriyel olarak kullanılan birçok laktik asit bakteri kültürü belirli bir dereceye kadar proteolitikdir. Bu nedenle starter olan veya olmayan *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus* gibi laktik asit bakterileri (LAB) proteolitik aktiviteye sahip olduklarından fermente süt ürünlerinden biyoaktif peptitlerin elde edilmesi için kullanılmaktadır. Fermente süt ürünlerinde biyoaktif peptitlerin konsantrasyonunu artırmanın yolu yüksek proteolitik aktiviteye sahip olan LAB suşlarının seçilmesidir. Fakat çok fazla proteolitik aktivite üründe biyoaktif peptitlerin oluşumunu engellemektedir. Ayrıca çeşitli biyoaktif peptitler mikrobiyal proteoliz vasıtasıyla süttten ayrılmaktadır (Gobbetti ve ark., 2004).

Gastrointestinal sindirim ile peptit üretimi

Biyoaktif peptitler pepsin, tripsin ya da kimotripsin gibi sindirim enzimlerinin etkisi ile gastrointestinal sindirim boyunca in vitro olarak oluşabilmektedir (Korhonen, 2009). Diyet proteinleri midenin parietal hücreleri tarafından denatürasyona maruz kalmaktadır. Bu asit pepsinojeni aktive ederek aktif pepsin formuna dönüştürmekte ve aktif forma geçen pepsin de aminoasitleri metabolize etmek için proteinlere etki etmektedir. Gastrointestinal sindirim ise protein hidrolizinden sorumlu olan pepsin, tripsin veya kimotripsin gibi ince bağırsak enzimlerinin ortaya çıkmasına izin verir (Korhonen ve Pihlanto-Leppala, 2003). Ayrıca birkaç biyoaktif peptitin (antibakteriyel, antihipertansif ve opioid peptitler) gastrointestinal sindirim sırasında kazein veya serum proteinlerinden meydana geldiği bilinmektedir (Meisel ve Fitzgerald, 2003; Yamamoto ve ark., 2003; Gobetti ve ark., 2004). Alkalaz ve termolizin gibi diğer bazı proteolitik enzimler gastrointestinal sindirimi stimüle etmek için pepsin ve tripsin ile kullanılabilirler (McDonagh ve Fitzgerald 1998).

Enzimatik hidroliz ile peptit üretimi

Süt proteinlerinden biyoaktif peptitlerin oluşması süt tüketen kişilerin gastrointestinal sisteminde sindirim süresince pepsin ve pankreatik enzimler (tripsin, kimotripsin ve aminopeptidaz) vasıtasıyla olur (Schlimme ve Meisel, 1995). Biyoaktif peptitlerin birçoğu gastrointestinal enzimlerden ağırlıklı olarak pepsin ve tripsin kullanılarak üretilmektedir. Örneğin Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE), kalsiyum bağlayıcı fosfopeptitler süt proteinlerinden sıklıkla tripsin kullanılarak üretilmektedir (Fitzgerald ve ark., 2004). Bu peptitler enzimatik hidroliz yolu ile genelde alkalaz, pepsin tripsin, pankreatin, termolizin ve kimotripsin kullanılarak üretilmektedir. (Kılara ve Panyam, 2003; Korhonen, 2009b). Bu enzimatik reaksiyon sonucunda diğer peptitler ile çözelti halinde bulunan biyoaktif peptitler mikrofiltrasyon, nanofiltrasyon ve ultrafiltrasyon yöntemleri ile saflaştırılmaktadırlar (Kamau ve ark., 2010).

Süt Ürünlerinin Üretilmesi Esnasında Oluşan Biyoaktif Peptitler

Farklı biyoaktif peptitler bazı peynir çeşitleri ve fermente süt ürünleri gibi birçok süt ürünlerinde tespit edilmiştir (Gobbetti ve ark., 2002; Matar ve ark., 2003; Fitzgerald ve Murray, 2006). Fermantasyon süreci boyunca kazeinin parçalanması ile çeşitli uzunluğa sahip oligopeptitler açığa çıkabilmektedir. Bu açığa çıkan peptitler diğer enzimler aracılığı ile parçalanma reaksiyonuna maruz bırakıldığında ise biyoaktif peptitlerin ya da bunların ön bileşiklerin oluşumu gerçekleşmektedir (Pihlanto-Leppala, 2001).

Sütteki ACE-inhibitör aktivitesinin, starter kültür olarak *Lactobacillus helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* içeren süttün fermantasyonu sırasında arttığı bulunmuştur. İki ACE-inhibitörü

peptit Val-Pro-Pro (VPP) ve Ile-Pro-Pro (IPP) ekşi süttten izole edilmiş ve tanımlanmıştır (Akpınar ve Uysal, 2013; Rasika ve ark., 2015). Yoğurt proteinleri biyoaktif peptitler açısından çok iyi bir kaynak olarak bilinmektedir. Yoğurttan elde edilen biyoaktif peptitler ACE inhibisyonu, antimikrobiyal, antioksidatif, antihipertansif, immünomodülatör ve mineral bağlayıcılık gibi farklı fizyolojik etkilere sahiptir (Karagözlü, 2019). Papadimitriou ve ark., (2007), koyun sütü ile hazırlanmış oldukları probiyotik yoğurt örneklerinde starter kültür olarak *Lactobacillus paracasei* kullanmışlar ve üretilen bu yoğurtlarda açığa çıkan peptitlerin ACE inhibitör aktivitesine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu peptitlerin büyük bir kısmının da β -kazeinden açığa çıktığını bildirmişlerdir. Şanlı ve ark., (2016) doğal kefir danesi ve farklı kefir starter kültürleri kullanarak ürettikleri kefirlerin biyoaktif peptit içeriklerini inceledikleri bir çalışmada; *Lb. casei*, *Lb. helveticus* ve *Lb. acidophilus* mikroorganizmalarını içeren starter kültürlerin, kefirlerde farklı düzeylerde ACE inhibitör aktivitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca 5 günlük depolama sürecinden sonra, *Lb. helveticus* ile fermente edilmiş numunenin ACE inhibitör aktivitesinde önemli bir artış olduğunu bildirilmişlerdir. Ayrıca kefirde ortalama 236 tane peptit mevcut olup, bu peptitlerin ise fermantasyon sürecinden sonra oluştuğu bildirilmiştir (Ebner ve ark., 2015).

Çeşitli peynir türlerinde ve fermente süt ürünlerinde farklı biyoaktiviteye sahip peptitler bulunmuştur (Gobbetti ve ark., 2002). Peynirin üretimi sırasında ve olgunlaşma süreci boyunca oluşan bu peptitler son ürünün tadına, aromasına ve tekstürüne katkı sağlamaktadır. Ayrıca bu aktif peptitler peynirde antihipertansif, opioid, antimikrobiyal ve antioksidan gibi çeşitli etkiler de oluşturmaktadır (Timon ve ark., 2014; Sanchez-Rivera ve ark., 2014). Peynirin olgunlaşma sürecinde en önemli biyokimyasal olay proteolizdir. Proteoliz sonucunda proteinazlar aracılığıyla kazeinler, peptitler ve amino asitlere parçalanmaktadır (Gomez-Ruiz ve ark., 2002). Peptitlerin belli bir kısmının peynirlerin olgunlaşması sırasında oluştuğu ve birçoğunun da biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Orta derecede olgunlaşmaya tabi tutulmuş peynirlerde daha yüksek ACE inhibitör aktivitesi tespit edilmiştir (Koçak ve Şanlı, 2016). Ayrıca, sekonder proteoliz sırasında peynir olgunlaşması diğer biyoaktif peptitlerin oluşmasına yol açabilmekte ve bu biyoaktivitenin oluşumu peynirin olgunlaşma aşamasına bağlı olmaktadır. Meisel ve ark., (1997) kısa veya uzun süreli olgunlaşmaya tabi tutulmuş Gouda peynirinin ara parçalanma ürünlerinde yüksek ACE inhibitör aktivitesi saptamışlardır. Buna göre taze peynir, kuark peyniri ve yoğurt gibi düşük proteoliz derecesine sahip ürünleri düşük ACE inhibitör aktivitesine sahip ürünler olarak bildirmişlerdir. Diğer yandan Saito ve ark., (2000) ACE inhibitör aktivitesini çeşitli peynirler arasında en yüksek 8 aylık Gouda peynirinde ölçmüş ve birkaç peptit Gouda peynirinden izole edilerek tanımlanmıştır. Buna göre α 1-kazein ile β -kazeinden türetilmiş bu 2 peptit güçlü ACE inhibitör aktivitesi göstermiştir. Bazı çalışmalarda Cheddar ve Comte peynirinde kalsiyum fosfopeptitleri tanımlanmış (Roudot-Algaron ve ark., 1994; Singh ve ark., 1997) ve Hergard peynirinde de biyoaktif peptitler tespit edilmiştir (Ardö ve ark., 2007). Gagnaire ve ark., (2001) Emmental peynirinde toplam 91 adet peptit tanımlamıştır. Bu peptitlerin 28 tanesinin antihipertansif, immunostimülatör, antimikrobiyal gibi çeşitli biyoaktiviteler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca starter kültür olan ve olmayan laktik asit bakterilerinden salınan peptitlerin olgunlaşma süreci boyunca biyoaktif peptitlerin oluşmasına katkıda bulunduğu da bildirilmektedir (Muehlenkamp ve Warthesen 1996). Sabikhi ve Mathur, (2001) Edam peynirinde olgunlaşma sırasında küçük miktarda β -kasomorfinlerin varlığını tespit etmiş ancak uzun kasomorfinleri tespit edememişlerdir. Bütikofer ve ark., (2007) İsviçre orjinli 44 farklı yumuşak, yarı sert ve sert peynir örneklerinde IPP ve VPP oluşumu ve bu peptitlerin miktarlarının belirlenmesi üzerine araştırma yapmışlardır. Bu iki peptitten VPP 0-224mg/kg arasında ve IPP de 0-95,4 mg/kg arasında tespit edilmiştir. En yüksek miktarlar Emmental,

Gouda ve Gruyere gibi peynir çeşitlerinde belirlenmiştir. Ong ve ark., (2007) Cheddar peyniri üzerine ACE inhibitör aktivitesini incelemiş oldukları bir çalışmada starter laktokok ve probiyotik suşlar olan *L. casei*'yi olgunlaşma sırasında izole etmiş ve tanımlamışlardır. Ayrıca peynir üretiminde yüksek proteolitik aktiviteye sahip laktik asit bakterilerinin kullanımıyla fonksiyonel peptitlerin aktivitesi arttırılabilmektedir (Dimitrov ve ark., 2015). Ancak aşırı proteoliz ile oluşan biyoaktif peptitler parçalanarak inaktif forma dönüştürebildiği için peynir üretiminde doğru bakteri suşunun ve kombinasyonunun seçilmesi önemlidir (Gupta ve ark., 2009).

Biyoaktif Peptitlerin İnsan Sağlığına Etkileri

Biyoaktif peptitlerin insan sağlığı üzerine olumlu etkileri 4 alanda incelenebilir.

Sindirim sistemi üzerine etkileri

Süt içimini takiben mide ve duodenumda kazeinofosfopeptitlerin (KFP) oluştuğu kanıtlamıştır (Chabance ve ark., 1998). Bazı KFP'lerin ileostomi sıvısındaki varlığı ilk kez Meisel ve ark., (2003) tarafından belirlenmiş olup bu peptitlerin insan distal ileuma gastrointestinal geçiş sırasında parçalanarak ulaştığı kanıtlanmıştır. Yüksek derişimdeki KFP'lerin negatif yükleri onların proteolize karşı daha da dirençli olmalarını sağlamaktadır (Silva ve Malcata, 2005; Korhonen ve Pihlanto-Leppälä, 2006). Ayrıca bu aminoasitlerin özellikle fosfat gruplarındaki negatif yüklü yan zincirleri mineraller için bağlanma bölgeleri oluşturmaktadır (Korhonen ve Pihlanto-Leppälä, 2006; Meisel, 2005). Kazeinomakropeptitler (KMP) kalsiyum, magnezyum ve demir gibi makro elementlerin yanı sıra çinko, bakır, nikel, kobalt ve selenyum gibi oligoelementler için de bağlanma bölgelerine sahiptir. KMP'lerin anemi tedavisini geliştirdiği ve demir depolayan dokularda yeniden depolanma sağladığı gözlenmiştir (Oukhatar, 1999). Fosfoseril rezidülerinin negatif yüklü yan zincirleri minareller için anyonik bağlanma noktaları olarak görev yapmaktadır. Bağırsaklardaki proteolizden etkilenmeyen fosfopeptitler kalsiyum ile çözünür kompleksler oluşturduğu ve bu durumum da kalsiyumun bağırsak emilimini arttırarak vücutta tutulmasını sağladığı bildirilmiştir (Meisel ve Schlimme, 1995). Kazein kökenli fosfopeptitler Fe, Mn, Cu ve Se gibi eser elementler ile taşıyıcı organofosfat tuzları oluşturmakta ve bu tuzlar da raşitizm tedavisinde kullanılabilir (Meisel ve Schlimme, 1990).

Glikomakropeptit (GMP) enzimatik peynir üretimi sırasında meydana gelmektedir. Peynir mayası veya kimozi, κ -kazein peptit zincirini 105 ile 106 rezidü arasından hidroliz ile koparmakta ve bu şekilde GMP oluşarak peynir altı suyuna geçmektedir. GMP molekülü κ -kazeinin 106-169 amino asit rezidülerini içermektedir. Bu kısım molekülün C-ucu olup treonin ve serin bağlı oligosakkaritler bulundurduğu için de ana molekülden daha hidrofilik özellik göstermektedir. GMP benzersiz bir aminoasit kompozisyonuna sahip olup, aromatik aminoasitlerden yoksun ve dallanmış zincirlerce zengindir. Büyük GMP molekülü absorbe edilemez, kan bileşenleri üzerine etki göstermesi için daha küçük peptit parçalarına bölünmesi gerekmektedir (Silva ve Malcata, 2005). Glikomakropeptitin dallanmış zincirli aminoasitlerden zengin olması nedeniyle çeşitli karaciğer hastalıklarının kontrolüne yönelik diyetlerde karbon kaynağı olarak kullanılabilir (El-Salam ve ark., 1996). Glikomakropeptit, aromatik aminoasitler açısından fakir, dallanmış aminoasitlerce zengin olduğu bildirilmektedir. Ayrıca fenilalanin içermediği için de fenilketonüri hastaları açısından güvenli bir protein kaynağı olarak kabul edilmektedir (Marshall, 2004).

İmmün sistem üzerine etkileri

Antimikrobiyal etki

Son zamanlarda antibiyotiğe dirençli bakterilerin hızla artış göstermesi bu tür dirençli bakterilerin çoğalmasını önlemek için yeni araştırmaların gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır (Lopez-Meza ve ark.,

2015). Bu bağlamda birçok araştırmacı süttten salgılanan ve toksik özellik taşımayan antimikrobiyal peptitler üzerine yoğunlaşmışlardır (Benkerroum, 2010). Bu peptitlerin bakteriyel aktiviteleri vardır ve normal membran geçirgenliğini bozmaktadırlar (Gobbetti ve ark., 2007; Park 2009a). Süttten elde edilen bu antimikrobiyal peptitlerin *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus* dahil birçok gram (+) ve gram (-) patojenleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Mohanty ve ark., 2014). Laktoferrinin parçası olarak izole edilmiş laktoferrampin, *Staphylococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas aerupinos*'a karşı inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Van der Kraan ve ark., 2004). Süttten kaynaklanan biyoaktif peptitler enfekte olmuş hedef hücreleri bulmalarından, geniş doğal spektrumlarından ve güvenli olmalarından dolayı avantajlı olarak görülmektedir (Agyei ve Danquah 2011).

Antioksidatif etki

Birkaç süt peptidi hücrelerin yaşamsal faaliyetleri için gerekli olan oksidatif metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Oksidatif serbest radikallerin hücrede fazla olması kansere, romatoid artrit ve diyabet gibi hastalıklara neden olmaktadır (Abuja ve Albertini, 2001; Hallivel ve Whiteman, 2004). α 1-kazeinden türetilen peptitler, serbest radikalleri temizleme etkinliğine sahiptir. Bundan dolayı enzimatik ve enzimatik olmayan lipit peroksidasyonunu inhibe etmektedir (Rival ve ark., 2001). Düşük sıcaklıklarda işlenmiş olan peynir altı suyu proteinleri yüksek seviyelerde spesifik dipeptitler içermektedir. Bu dipeptitler hücrel koruma ve onarım işlemleri için önemli bir antioksidan olan glutasyon sentezini teşvik edebilmektedir (Bounous ve Gold, 1991). Ayrıca Barac ve ark. (2016) yapmış oldukları bir çalışmada, peynirlerin olgunlaşma sürecinde α ve β -kazein kaynaklı biyoaktif peptitlerin antioksidan etkiye sahip düşük moleküler ağırlıklı parçalanma ürünlerinin oluştuğunu tespit etmişlerdir.

İmmünomodülatör etki

Bağışıklık sisteminin bireyin bakteriyel, viral, parazitik ya da fungal enfeksiyonlara ve kansere karşı korunmasında merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Biyoaktif peptitlerin de bireyin bağışıklık sistemini olumlu yönde uyarıcı etki gösterdiği bildirilmektedir (Haque ve ark., 2009; Beermann ve Hartung, 2013). Süt kazeinlerinden ve büyük peynir altı suyu proteinlerinden üretilen peptitler ve protein hidrolizatları, lenfosit proliferasyonu, antikör sentezi ve sitokin regülasyonu dahil üzere çeşitli immünomodülatör etkiler gösterebilmektedir (Gill ve ark., 2000). Süttten üretilen immünomodülatör peptitler arasında pepsin-kimozin hidrolizi ile sentezlenen α 1-kazein ve immuno-peptitler bulunmaktadır (Matar ve ark., 2003). Kazeinden üretilen sitomodülatör peptitler bağışıklık sisteminden sorumlu olan hücreleri uyararak kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilmekte (Meisel ve Fitzgerald, 2003), gırtlak (Knyazeva ve ark., 2008) ve akciğer kanserinde tedavi amaçlı kullanılabilir (Zhang ve ark., 2009). β -kazein formu ise insanlarda fagositleri etkileyebilmekte (Migliore-Samour ve Jolles, 1998), κ -kazein ile α -laktalbumin insanlarda bağışıklık sisteminin yetersizliği ile oluşan virüs enfeksiyonlarına karşı bireyi koruyabilmektedir (Hadden, 1991).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Antitrombotik etki

Antitrombotik etkiye sahip olan biyoaktif peptitlerin kanda pıhtı oluşumunu azaltma ya da engelleme özelliğinin olduğu bilinmektedir. Kazeinomakropeptitler (KMP), süt proteinlerinin rennin enzimi vasıtasıyla pıhtılaştırılması ile κ -kazein formundan elde edilmektedir (Fiat ve ark., 1993). Yani bu KMP'ler kanın pıhtılaşmasında önemli bir role sahip olan fibrinojenin, trombositlerin yüzeyine

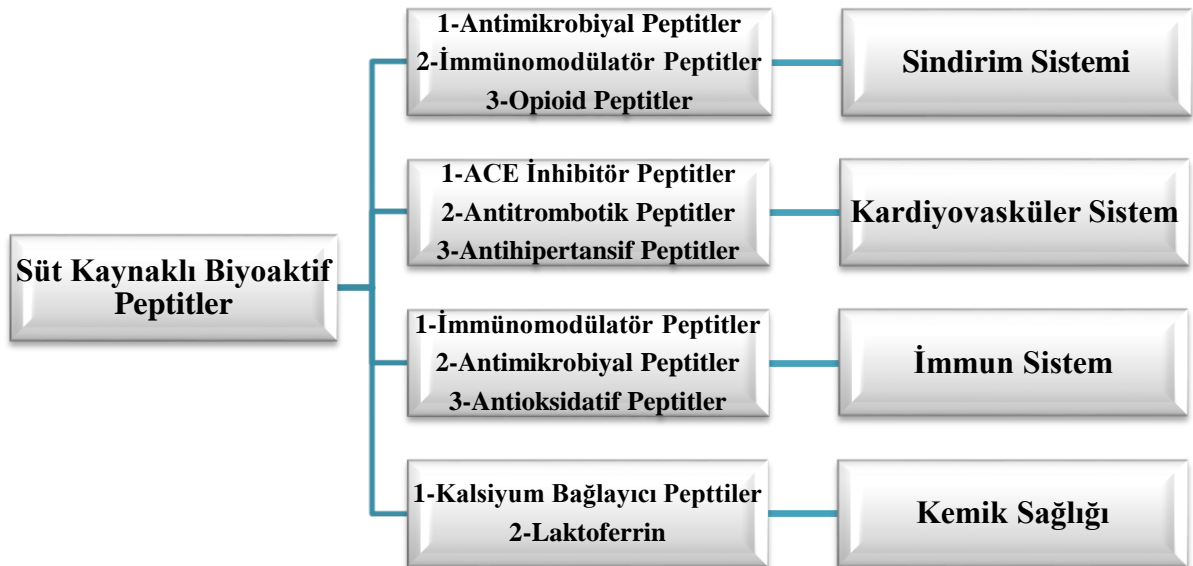
lokalize olmuş glikoprotein reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek (Smacchi ve Gobetti, 2000; Silva ve Malcata, 2005) trombositlerinin kümeleşmesine engel olmaktadır (Fiat ve ark., 1993).

Antihipertansif etki

Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Renin anjiyotensin sistemi, kan basıncının önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, renin anjiyotensin sisteminin ya inhibe eden Anjiyotensin I Dönüştürücü Enzim (ACE) ya da anjiyotensin reseptörlerini bloke eden ilaçlar hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Seppo ve ark., 2003). Çok fonksiyonlu ACE, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye katalitik dönüşümü yoluyla kan basıncını düzenlemektedir (Saito, 2008). Fermantasyon yoluyla, bu sistemi inhibe (ACE) edici ve dolayısıyla kan basıncını düşürücü etkiye sahip peptitler süt proteinlerinden elde edilebilmektedir (Yamamoto ve Takano, 1999). Kazein, ACE'nin doğal bir inhibitörüdür (Aihara ve ark., 2009). Aynı zamanda süt kaynaklı antihipertansif peptitler, hipertansif etkiye sahip ACE inhibitörü kazokinin ve laktokininler olarak bilinmektedir. Çeşitli peptit substratlarını uçtaki karbon atomundan parçalayarak dipeptit açığa çıkaran bir ekzopeptidaz olup vücut kan basıncının ve su dengesinin ayarlanmasında önemli etkilere sahiptir (Ebringer ve ark., 2008; Nielsen ve ark., 2009). Yani süttten elde edilen biyoaktif peptitler damar sertliği, damar tıkanıklığı gibi bir takım kalp hastalıklarının önlenmesinde çok önemli bir konuma sahiptir. (Solieri ve ark., 2015).

Sinir sistemi üzerine etkisi

Teschmacher ve ark., (1997)'e göre sinir sisteminde aktif olarak rol alan biyoaktif peptitler opioid peptitler olarak bilinirler. Opioid peptitlerin ayrıca afyon (morfin) ile farmakolojik benzerliği bulunmaktadır. Bu peptitler agonistik ve antagonistik aktivitelere sahip opioid reseptör ligandlarıdır (Park, 2009a). α 1kazein, β -kasomorfinler ve laktorfinler opioid agonistleri olarak hareket ederken, kasoksinler opioid antagonistleri olarak işlev görür (Gobetti ve ark., 2007).



Şekil 2. Biyoaktif peptitlerin vücut sistemi üzerine etkisi (Korhonen ve Pihlanto-Leppala, 2003).

Lactobacillus GG ile fermente edilmiş UHT sütünün pepsin/tripsin tarafından hidrolizinin sonucunda α 1 ve α -laktalbuminden birkaç opioid peptit salgıladığı belirlenmiştir (Rokka ve ark., 1997). Opioid aktiviteye sahip olan biyoaktif peptitler sosyal davranışların düzenlenmesi, boşaltım hızının azalması, amino asit transferinin düzenlenmesi, insülin ve somatostatin hormonlarının salgılanması gibi önemli işlevlerin gerçekleşmesinde önemli rol oynadıkları tespit edilmiştir (Meisel, 2005). Ayrıca bu

peptitlerin kana enjekte edilmesi ile yatıştırıcı ve analjezik etki gösterdiği ve uykunun düzenlenmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir (Xu, 1998). Serum proteinlerinden proteoz-peptonun, plazmin enzimi ile hidrolizi sonucu PP 8 (f1-28) peptiti oluşmakta ve bu peptitin opioid agonist aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Biyoaktif peptitlerin vücut sistemi üzerinde etkisi Şekil 2’de verilmiştir.

Diğer etkiler

Biyoaktif peptitlerin iştahı baskılama işlevlerine sahip olduğu ve bu özelliğinden ötürü aşırı kilo alınmasını önleyerek obeziteye engel olduğu bilinmektedir. Diyetteki toplam peynir altı suyu proteinlerinin, LDL kolesterolünün düşürülmesinde ve iştah bastırıcı bir hormon olan kolesistokinin salınımının artmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Zhang ve Beynen, 1993). Peynir altı suyu proteinlerinin biyoaktif fonksiyonları, aktif peynir altı suyu protein fraksiyonlarının veya amino asit dizilimlerinin kombinasyonlarından kaynaklandığı bildirilmiştir.

Spesifik kazeinofosfopeptit (KFP) formları olan α ve β kazeinler özellikle kalsiyum için mineral taşıyıcı olarak işlev gören çözümlü organofosfatları oluşturabilmektedir (Schlimme ve Meisel, 1995; Meisel ve Olieman, 1998). KFP’lerin dişlerin demineralizasyonunu ve plak oluşumunu engellediği bildirilmiştir (Soetan ve ark., 2010). Aynı zamanda KFP’ler diş macunlarına olası bir demineralizasyon ve çürük önleme etkisi nedeniyle eklenmektedir (Whelton, 2011). Ayrıca peynir altı suyu proteinleri kalsiyum iyonlarını bağlayıcı işlev gördüklerinden kemik sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. (Meisel ve Fitzgerald, 2003). Bunun yanında süttten elde edilen biyoaktif peptitlerin birçok büyüme faktörünü de bünyesinde barındırdığı bilinmektedir (Grosvenor ve ark., 1992; Wu ve Elsasser, 1995). Çoğu memelide özellikle kolostrum sütünde çok yoğun miktarda biyoaktif peptit bulunduğu ve bunların ilk 3 günden sonra hızlı bir şekilde düşüş gösterdiği bildirilmektedir (Denhard ve ark., 2000). Sığır sütü proteinlerinden elde edilen ve insan sağlığı üzerinde etkili olan biyoaktif peptitlerin sınıflandırılması Çizelge 1’de verilmiştir.

Çizelge 1. Sığır sütü proteinlerinden elde edilen ve insan sağlığı üzerinde etkili olan biyoaktif peptitler

Fonksiyon	Öncü protein	Fragment	Referans
Antihipertansif	β -Laktoglobulin	f (40-42)	Hernandez-Ledesma ve ark., (2004)
Antihipertansif	β -Laktoglobulin	f (122-124)	Hernandez-Ledesma ve ark., (2004)
Antihipertansif	β -kazein	f (60-66)	Hernandez- Ledesma ve ark., (2004)
Antihipertansif	α -Laktoglobulin	f (59-60)	Martin ve ark., (2008)
Antitrombotik	κ -kazein	f (114-124)	Chabance ve ark., (1995)
Opioid	β -kazein	f (60-66)	De Noni, (2008)
İmmunomodülatör	β -kazein	-	Bouzerzour ve ark., (2012)
Mineral bağlayıcı	β -kazein	-	Miquel ve ark., (2005)
Antimikrobiyal	κ -kazein	f (106-169)	Bruck ve ark., (2003)
Antihipertansif	β -Laktoglobulin	f (40-42)	Hernandez-Ledesma ve ark., (2004)

SONUÇ

Biyoaktif süt peptitleri potansiyel sağlık yararları bağlamında ticari olarak fonksiyonel gıdaların konusu olmuştur. Şimdiye kadar en fazla antihipertansif, mineral bağlayıcı, antikaryojenik peptitlerin fizyolojik etkileri üzerine çalışılmıştır. Gıda kaynaklı biyoaktif peptitlerin kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipertansiyon, serum lipid düzeyi, glikoz dengesi ve vücut kitle indeksi gibi metabolik sendromun çeşitli risk faktörlerini yönetmek için daha fazla peptit bazlı ürünün geliştirilmesi beklenmektedir. Mevcut küresel artış eğilimi durumlarında obezite ve ilişkili hastalıkların yaygınlaşması özellikle tip 2 diyabet hastalığında tokluğu indükleyebilen ve insülin direncini azaltan doğal diyet biyoaktif peptitler üzerine daha fazla deneysel çalışmalara odaklanılmalıdır. Biyoaktif peptitlerle ilgili yeni çalışma alanları hafıza ile ilgili hastalıkların

ve ruh kontrolü üzerinedir. Bu bağlamda antioksidatif ve opioid özelliklere sahip olan süt peptitlerinin birçoğu daha fazla araştırmaya değer olabilir.

KAYNAKLAR

- Abuja P, Albertini R, 2001. Methods for Monitoring Oxidative Stress, Lipid Peroxidation and Oxidation Resistance of Lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 306: 1–17.
- Agyei D, Danquah MK. 2011. Industrial-scale Manufacturing of Pharmaceutical-grade Bioactive Peptides. *Biotechnology Advances*, 29 (3): 272–277.
- Aihara K, Ishii H, Yoshida M, 2009. Casein-derived Tripeptide, val-pro-pro (vpp), Modulates Monocyte Adhesion to Vascular Endothelium. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 16 (5): 594–603.
- Akpınar A, Uysal HR, 2013. Gıda Kaynaklı Antihipertensif Peptitlerin Biyoyararlılığı, Üretimi ve İlaç Olarak Kullanım Olanakları. *Gıda*,38(3).
- Ardö Y, Lilbaek H, Kristiansen KR, Zakora M, Otte J, 2007. Identification of Large Phosphopeptides from β -casein that Characteristically Accumulate during Ripening of the Semihard Cheese Herrgard. *International Dairy Journal*, 17: 513–524.
- Barac M, Smiljanic M, Zilic S, Pesic M, Stanojevic S, Vasic M, Vucic T, 2016. Protein Profiles and Total Antioxidant Capacity of Water Soluble and Insoluble Protein Fractions of White Cow Cheese at Different Stage of Ripening, *Mljekarstvo*, 66: 187-197.
- Beermann C, Hartung J, 2013. Physiological Properties of Milk Ingredients Released by Fermentation. *Food and Function*, 4: 185-199.
- Benkerroum WN, 2010. Antimicrobial Peptides Generated from Milk Proteins: A Survey and Prospects for Application in the Food Industry. A Review, *International Journal Dairy Technology*, 63: 320-338.
- Besler H, Ünal S, 2006. Ankara’da Satılan Sokak Sütlerinin Bazı Vitaminler Açısından Değerlendirilmesi ve Ev Koşullarında Uygulanan Kaynatmanın Süreye Bağlı Olarak Vitaminlere Olan Etkisi. IV Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi Bildiri Kitabı.
- Bounous G, Gold P 1991. The Biological activity of Un-denatured Whey Proteins: Role of Glutathione. *Clinical Invest Medicine*, 14: 296-309.
- Bouzerzour K, Morgan F, Cuinet I, Bonhomme C, Jardin J, Le Huëou-Luron I, Dupont D, 2012. In Vivo Digestion of Infant Formula in Piglets: Protein Digestion Kinetics and Release of Bioactive Peptides. *British Journal Nutrition*, 108: 2105–2114.
- Bruck WM, Graverholt G, Gibson GR, 2003. A Two-stage Continuous Culture System to Study the Effect of Supplemental α -lactalbumin and Glycomacropeptide on Mixed Cultures of Human Gut Bacteria Challenged with Enteropathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella serotype typhimurium*. *J. Appl. Microbiol.* 95: 44–53.
- Bütikofer U, Meyer J, Sieber R, Wechsler D. 2007. Quantification of the Angiotensin-converting Enzymeinhibiting Tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in Hard, Semi-hard and Soft Cheeses. *International Dairy Journal*, 17: 968–975.
- Chabance B, Jollès P, Izquierdo C, Mazoyer E, Francoual C, Drouet L, Fiat AM, 1995. Characterization of an Antithrombotic Peptide From Kappa-Casein in Newborn Plasma After Milk Ingestion. *British Journal Nutrition* 73: 582-90.
- Chabance B, Marteau P, Rambaud JC, Migliore- Samour D, Boynard M, Perrotin P, Guillet R, Jollès P, Fait AM, 1998. Casein Peptide Release and Passage to the Blood in Humans During Digestion of Milk or Yogurt. *Biochimie*, 80: 155-65.
- De Noni I, 2008. Release of β -casomorphins 5 and 7 During Simulated Gastrointestinal Digestion of Bovine β -casein Variants and Milk- based Infant Formulas. *Food Chemistry*, 110:897-903.
- Denhard M, Claus R, Munz O, Weiler U, 2000. Course of Epidermal Growth Factor (EGF) and Insulin-like Growth Factor in Mammary Secretions of the Goat During Endpregnancy and Early Lactation. *Journal Veterinary Medicine Series A*, 47: 533-540.

- Dimitrov Z, Chorbadjiyska E, Gotova I, Pashova K, Ilieva S, 2015. Selected Adjunct Cultures Remarkably Increase the Content of Bioactive Peptides in Bulgarian White Brined Cheese, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 29 (1): 78-83.
- Ebner J, Arslan AA, Fedorova M, Hoffmann R, Küçükçetin A, Pischetsrieder M, 2015. Peptide Profiling of Bovine Kefir Reveals 236 Unique Peptides Released From Caseins During its Production by Starter Culture or Kefir Grains. *Journal of Proteomics*, 117: 41-57.
- Ebringer L, Ferenčík M, Krajčovič J, 2008. Beneficial Health Effects of Milk and Fermented Dairy Products. *Folia Microbiologica*, 53: 378-394.
- El-Salam A, El-Shibiny S, Buchheim W, 1996. Characteristics and Potential Uses of the Casein Macropeptide. *International Dairy Journal*, 6 (4): 327-341.
- Exl BM, 2001. A Review of Recent Developments in the Use of Moderately Hydrolyzed Whey Formula in Infant Nutrition. *Nutrition Research*, 21: 355-379.
- Fiat AM, Miglilore-Samour D, Jolles P, Crouet L, Collier C, Caen J, 1993. Biologically active Peptides from Milk Proteins with Emphasis on Two Example Concerning Antithrombotic and Immunomodulating Activities. *Journal Dairy Science*, 76: 301-310.
- Fitzgerald RJ, Murray BA, Walsh DJ, 2004. Hypotensive Peptides from Milk Proteins. *Journal of Nutrition*, 134: 980-988.
- Fitzgerald RJ, Murray BA, 2006. Bioactive Peptides and Lactic Fermentations. *International Journal of Dairy Technology*, 59: 118-125.
- Hadden JW, 1991. Immunotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Trends Pharmacology Science*, 12: 107-111.
- Halliwell B, Whiteman M. 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal Pharmacology*, 142; 231-255.
- Hartmann R, Meisel H, 2007. Food-derived Peptides with Biological Activity: From Research to Food Applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 18: 163-169.
- Hernandez-Ledesma B, Amigo L, Ramos M, Recio I, 2004. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity in Commercial Fermented Products. Formation of Peptides Under Simulated Gastrointestinal Digestion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 52: 1504-1510.
- Gagnaire V, Molle D, Herrouin M, Leonil J. 2001. Peptides Identified During Emmental Cheese Ripening: Origin and Proteolytic Systems Involved. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49: 4402-4413.
- George DG, Dodson RJ., Garavelli JS, Haft DH, Hunt Lt, Marzec Cr, Orcutt BC, Sidman KE, Srinivasarao GY, Yeh LS, Arminskini LM, Ledley Rs, Tsugita A, Barker WC, 1997. The Protein Information Resource (PIR) and PIR-international Protein Sequence Database. *Nucleic Acids Research*, 25: 24-27.
- Gill HS, Rutherford KJ, 1998. Immunomodulatory Properties of Bovine Milk. *Bulletin of IDF*, 336: 31-35.
- Gill HS, Doull F, Rutherford KJ, Cross ML, 2000. Immunoregulatory peptides in bovine milk. *British Journal of Nutrition*, 84 (1): 111-117.
- Gobbetti M, Stepaniak L, De Angelis M, Corsetti A, Di Cagno R, 2002. Bioactive Peptides in Dairy Products in Milk Proteins: Proteolytic Activation and Significance in Dairy Processing. *Latent Bioactive Peptides Italian Journal Animal Science*, 42: 223-239.
- Gobbetti M, Minervini F, Rizzello CG, 2004. Angiotensin I Converting-enzyme-inhibitory and Antimicrobial Bioactive Peptides. *International Journal Dairy Technology* 57: 172-188.
- Gobbetti M, Minervini F, Rizzello CG, 2007. Bioactive Peptides in Dairy Products In: Hui Y. H., editor. *Handbook of Food Products Manufacturing. Health, Meat, Milk, Poultry and Vegetables*, 489-517.
- Gomez-Ruiz JA, Ramos M, Recio I, 2002. Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitory Peptides in Manchego Cheeses Manufactured with Different Starter Cultures. *International Dairy Journal*, 12: 697-706.

- Grosvenor CE, Picciano MF, Baumrucker CR, 1992. Hormones and Growth Factors in Milk. *Endocrin Reviews*, 14: 710-728.
- Gupta A, Mann B, Kumar R, Sangwan RB, 2009. Antioxidant Activity of Cheddar Cheeses at Different Stages of Ripening. *International Journal of Dairy Technology*, 62 (3): 339-347.
- Haque E, Chand R, Kapila S, 2009. Biofunctional Properties of Bioactive Peptides of Milk Origin. *Food Reviews International*, 25: 28-43.
- Kamau SM, Lu RR, Chen W, Liu XM, Tian FW, Shen Y, Gao T, 2010. Functional Significance of Bioactive Peptides Derived From Milk Proteins. *Food Reviews International*, 26: 386-401.
- Karakaya S, 2009. Gıda Biyokimyası Ders Notu. (<https://www.slideshare.net/betulkaplan/gdabiyokimyas-ders-notu>, Erişim tarihi:17.06.2019).
- Karagözlü F, 2019. Yoğurt Proteinleri ve Biyoaktif Peptidleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1-18.
- Kilara A, Panyam D, 2003. Peptides from Milk Proteins and Their Properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 43: 607-633.
- Kitts DD, Weiler K, 2003. Bioactive Proteins and Peptides from Food Sources. Applications of Bioprocesses Used in Isolation and Recovery. *Current Pharmaceutical Design*, 9: 1309-1323.
- Knyazeva EL, Grishchenko VM, Fadeev RS, Akatov VS, Permyakov SE, Permyakov EA, 2008. Who is Mr. Hamlet Interaction of Human α -lactalbumin with Monomeric Oleic Acid. *Biochemistry*, 47: 13127-13137.
- Koçak A, Şanlı T, 2016. Süt Proteinini Kaynaklı ACE-inhibitör Peptitleri: Oluşumu, Etki Mekanizması ve Biyoyararlılıkları. *Gıda*, 41:275-282.
- Korhonen H, 2009. Milk-derived Bioactive Peptides: From Science to Applications. *Journal of Functional Foods*, 1: 177-187.
- Korhonen H, Pihlanto-Leppala A, 2000. Milk Protein-Derived Bioactive Peptides- Novel Opportunities For Health Promotion. *Bulletin of IDF*, 363: 17-26.
- Korhonen H, Pihlanto-Leppälä A, 2006. Bioactive Peptides: Production and Functionality. *International Dairy Journal*, 16: 945-960.
- Korhonen H, Pihlanto-Leppala A, 2003. Food-derived Bioactive Peptides-Opportunities for Designing Future Foods. *Current Pharmaceutical Design*, 9: 1297-1308.
- Korhonen H, 2009b. Bioactive Milk Proteins and Peptides: From Science to Functional Applications. *The Australian Journal of Dairy Technology*, 64: 16-25.
- Lopez-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Barboza-Corona JE, Bideshi DK, 2015. Antimicrobial Peptides: Current and Potential Applications in Biomedical Therapies. *BioMed Research International*, 367-243.
- McDonagh D, FitzGerald RJ, 1998. Production of Caseinophosphopeptides (CPPs) from Sodium Caseinate Using a Range of Commercial Protease Preparations. *International Dairy Journal*, 8: 39-45.
- Madureira AR, Pereira CI, Gomes AMP, Pintado ME, Malcata FX, 2007. Bovine Whey Proteins- Overview on the Main Biological Properties. *Food Research International*, 40:1197-1211.
- Marshall K, 2004. Therapeutic Applications of Whey Protein. *Alternative Medicine Review*, 9: 136-156.
- Martin M, Wellner A, Ossowski I, Henle T, 2008. Identification and Quantification of Inhibitors for Angiotensin-converting Enzyme in Hypoallergenic Infant Milk Formulas. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 56: 6333-6338.
- Matar C, LeBlanc JG, Martin L, Perdigon G, 2003. Biologically Active Peptides Released in Fermented Milk: Role and Functions. In *Handbook of Fermented Functional Foods*. Functional Foods and Nutraceuticals Series, 177-201.
- Meisel H, Olieman C, 1998. Estimation of Calcium-binding Constants of Casein Phosphopeptides by Capillary Zone Electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 372: 291-297.
- Meisel H, Goepfert, Gunther, S, 1997. ACE- Inhibitory Activities in Milkproducts. *Milchwissenschaft*, 52: 307-311.

- Meisel H, Schlimme E, 1990. Milk Proteins: Precursors of Bioactive Peptides, Trends Food Science Technology, 1: 41–43.
- Meisel H, 2005. Biochemical Properties of Peptides Encrypted in Bovine Milk Proteins. Current Medicinal Chemistry, 12: 1905-1919.
- Meisel H, FitzGerald RJ, 2003. Biofunctional Peptides from Milk Proteins: Mineral Binding and Cytomodulatory Effects. Current Pharmaceutical Design, 9:1289-1295.
- Migliore-Samour D, Jolle's P, 1998. Casein Prohormone with an Immunomodulating Role for the Newborn. Experientia, 44: 188–193.
- Miquel E, Gómez JA, Alegría A, Barberá R, Farré R, Recio, 2005. Identification of Casein Phosphopeptides Released After Simulated Digestion of Milk-based Infant Formulas. Journal Agricultural Food Chemical, 53: 3426–3433
- Mohanty DP, Tripathy P, Mohapatra S, Samantaray DP, 2014. Bioactive Potential Assessment of Antibacterial Peptide Produced by *Lactobacillus* Isolated from Milk and Milk Products. International Journal Current Microbiological. Applied Sciences, 3: 72–80.
- Muehlenkamp MR, Warthesen JJ, 1996. β -Casomorphins: Analysis in Cheese and Susceptibility to Proteolytic Enzymes from *Lactococcus lactis ssp. cremoris*. Journal of Dairy Science, 79: 20–26.
- Nielsen MS, Martinussen T, Flambard B, Sørensen KI, Otte J, 2009. Peptide Profiles and Angiotensin-I-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Fermented Milk Products: Effect of Bacterial Strain, Fermentation pH, and Storage Time. International Dairy Journal, 19: 155-165.
- Ong L, Henriksson A, Shah NP, 2007. Angiotensin Converting Enzyme-inhibitory Activity in Cheddar Cheeses Made with the Addition of Probiotic *Lactobacillus casei ssp.* Lait, 87: 149–165.
- Oukhatar N.A, Bouhallab S, Arhan P, Maubois JL, Drosowsky M, Bougle D, 1999. Iron Tissue Storage and Hemoglobin Levels of Deficient Rats Repleted with Iron Bound to the Caseinophosphopeptide 1-25 of β -casein. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 47 (7): 2786–90.
- Papadimitriou CG, Valfopoulou Mastrogiannaki A, Silva SV, Gomes A, Malcata FX, Alichanidis E, 2007. Identification of Peptides in Traditional and Probiotic Sheep Milk Yoghurt with Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) – Inhibitory Activity. Food Chemistry, 105: 647 – 656.
- Park YW, 2009a. Bioactive Components of Goat Milk. In: Bioactive Components in Milk and Dairy Products, 43-82.
- Pihlanto-Leppälä A, 2001. Bioactive Peptides Derived From Bovine Whey Proteins: Opioid and ACE Inhibitory Peptides. Trends in Food Science And Technology, 11: 347-356.
- Rasika DMD, Ueda T, Jayakody LN, Suriyagoda LDB, Silva KFST, Ando S, Vidanarachchi JK, 2015. ACE-inhibitory Activity of Milk Fermented with *Saccharomyces cerevisiae* K7 and *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* NBRC 12007. Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka, 43: 141-151.
- Rival SG, Boeriu CG, Wichers HJ, 2001. Caseins and Casein Hydrolysates. 2. Antioxidative Properties and Relevance to Lipoxigenase Inhibition. Journal Agricultural Food Chemical. 49 (1): 295-302.
- Rokka T, Syvoja EL, Tuominen J, Korhonen H, 1997. Release of Bioactive Peptides by Enzymatic Proteolysis of *Lactobacillus GG* Fermented UHT Milk. Milchwissenschaft. 52: 675–678.
- Roudot-Algaron F, LeBars D, Kerhoas L, Einhorn J, Gripon JC, 1994. Phosphopeptides from Comté Cheese: Nature and Origin. Journal of Food Science. 59: 544-550.
- Saito T, Nakamura T, Kitazawa H, Kawai Y, Itoh T, 2000. Isolation and Structural Analysis of Antihypertensive Peptides that Exist Naturally in Gouda Cheese. Journal Dairy Science, 83:1434–1440.
- Saito T, 2008. Antihypertensive Peptides Derived from Bovine Casein and Whey Proteins. In: Bioactive Components of Milk. New York, USA: Springer, 295–317.
- Sabikhi L, Mathur BN, 2001. Qualitative and Quantitative Analysis of β -casomorphins in Edam Cheese. Milchwissenschaft, 56: 198–200.
- Sanchez-Rivera L, Martinez-Maqueda D, Cruz-Huerta E, Miralles B, Recio I, 2014. Peptidomics for Discovery, Bioavailability and Monitoring of Dairy Bioactive Peptides. Food Research International, 63: 170-181.

- Schlimme E, Meisel H, 1995. "Bioactive Peptides Derived from Milk Proteins. Structural, Physiological and Analytical Aspects". *Die Nahrung*, 39: 1-29.
- Seppo L, Jauhianien T, Poussa T, Korpela R, 2003. A Fermented Milk High in Bioactive Peptides has a Blood Pressure-lowering Effect in Hypertensive Subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77 (2): 326-330.
- Shortt C, O'Brien J, 2004. *Handbook of Functional Dairy Products*. Pp. 155-168. Published by Crc Press Llc, USA.
- Smacchi E, Gobetti M, 2000. Bioactive Peptides in Dairy Products; Synthesis and Interaction with Proteolytic Enzymes. *Food Microbiology*. 17: 129-41.
- Silva SV, Malcata FX, 2005. Caseins as Source of Bioactive Peptides. *International Dairy Journal*, 15: 1-15.
- Singh TK, Fox PF, Healy A, 1997. Isolation and Identification of Further Peptides in the Diafiltration Retentate of the Water-soluble Fraction of Cheddar Cheese. *Journal Dairy Research*, 64: 433-443.
- Smithers GW, 2008. Whey and Whey Proteins—From "Gutter-to-Gold". *International Dairy Journal*, 18: 695-704.
- Soetan KO, Olaiya CO, Oyewole OE, 2010. The Importance of Mineral Elements for Humans, Domestic Animals and Plants a Review. *African Journal Food Science*, 4: 200–222.
- Solieri L, Rutella GS, Tagliazucchi D, 2015. Impact of Non-starter Lactobacilli on Release of Peptides with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitory and Antioxidant Activities During Bovine milk Fermentation. *Food Microbiology*, 51: 108-116.
- Şanlı T, Akal HC, Yetişemiyen A, Hayaloğlu AA, 2016. Influence of Adjunct Cultures on AngiotensinConverting Enzyme (ACE)-Inhibitory Activity, Organic Acid Content and Peptides Profile of Kefir. *International Journal of Dairy Technology*, 69:1-9.
- Teschemacher H, Koch G, Brantl V, (1997). Milk Proteinderived Opioid Receptor Ligands. *Biopolymers*, 43; 99–117.
- Timon M L, Parra V, Otte J, Broncano JM, Petron MJ, 2014. Identification of Radical Scavenging Peptides (<3 kDa) from Burgos-type Cheese. *LWT-Food Science and Technology*, 57: 359-365.
- Van der Kraan MI, Nazmi K, Teeken A, Groenink J, Vant Hof W, Veerman EC, Bolscher, JG, Nieuw Amerongen AV, 2004. Lactoferrampin an Antimicrobial Peptide of Bovine Lactoferrin, Exerts Its Candidacidal Activity by a Cluster of Positively Charged Residues at the C-terminus in Combination with a Helix-facilitating N-terminal Part. *Biological Chemistry*, 386: 137–142.
- Whelton H, 2011. Nutritional and Oral Health-Promoting Properties of Dairy Products: Caries Prevention and Oral Health, In: *Encyclopedia of Dairy Sciences*. Fuquay, J., Fox, P., McSweeney, P., editors, 2nd ed, Academic Press, pp. 1034-1040.
- Wu Fy, Elasser Th, 1995. Studies on Cell Growth Promoting Activity in Goat Milk. *Journal Chinese Agricultural Chemistry Society*, 33: 326-332.
- Xu RJ, 1998. Bioactive Peptides in Milk and Their Biological and Health Implications. *Food Review International*, 14: 1–16.
- Yamamoto N, Takano T, 1999. Antihypertensive Peptides Derived from Milk Proteins. *Nahrung*, 43: 159–64.
- Yamamoto N, Ejiri M, Mizuno S, 2003. Biogenic Peptides and Their Potential Use. *Current Pharmaceutical Design*, 9: 1345-1355.
- Zhang X, Beynen AC, 1993. Lowering Effect of Dietary Milk-Whey Protein. Casein on Plasma and Liver Cholesterol Concentrations in Rats. *British Journal Nutrition*, 70 (1): 139-46.
- Zhang M, Yang Jr F, Yang F, Chen J, Zheng CY, Liang Y, 2009. Cytotoxic Aggregates of α -lactalbumin Induced by Unsaturated Fatty Acid Induce Apoptosis in Tumor Cells. *Chemico Biological Interactions*, 180: 131–142.