

SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDEN ELDE EDİLEN PEPTİTLERİN PATOJEN MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNE ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Sinan AKBAL^{1*}, Zübeyde ÖNER²

¹Pamukkale Üniversitesi, Acıpayam Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Denizli/Türkiye

²SüleymanDemirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta/Türkiye

ÖZ

Biyoaktif peptitler, protein kaynağı olan gıdalardan enzimatik hidroliz, fermentasyon ve benzeri yollarla proteinlerin parçalanması sonucu elde edilen antimikrobiyal, antioksidan, bağırsak sistemini düzenleyici ve antihipertansif gibi aktivite gösteren bileşiklerdir. Biyoaktif peptitlerin antimikrobiyal aktivitesi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda, biyoaktif peptitlerin gıdalarda kullanılabilir sentetik ve doğal antimikrobiyal maddelere önemli bir alternatif olabileceği gösterilmiştir. Antimikrobiyal peptitler insanlar için patojen özellik gösteren *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhimurium* ve *Staphylococcus aureus* gibi birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir. Bu derlemede, süt ve süt ürünlerinden elde edilen peptitlerin etki mekanizması, amino asit profili ve mikroorganizmalar üzerine etkisi tartışılmıştır.

Anahtar kelime: Antimikrobiyal peptit, Patojen, Süt, Süt ürünleri

ANTIMICROBIAL EFFECT OF PEPTIDES OBTAINED FROM MILK AND DAIRY PRODUCT ON PATHOGEN MICROORGANISMS

ABSTRACT

Bioactive peptides are compounds that show activity such as antimicrobial, antioxidant, intestinal system regulator and antihypertensive which are obtained as a result of degradation of proteins by enzymatic hydrolysis, fermentation and the like from foods that are a source of protein. The antimicrobial activity of bioactive peptides is the subject of many studies. In these studies, bioactive peptides have been shown to be an important alternative to synthetic and natural antimicrobial agents that can be used in foods. Antimicrobial peptides are effective against many microorganisms such as *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhimurium* and *Staphylococcus aureus* which are pathogenic for humans. In this review, the mechanism of action of peptides obtained from milk and dairy products, amino acid profiles, and its effect on microorganisms are discussed.

Keyword; Antimicrobial peptides, Pathogen, Milk, Dairy product,

Sorumlu Yazar: Sinan AKBAL, sakbal@pau.edu.tr

1. GİRİŞ

Biyoaktif peptitler, vücut fonksiyonları üzerinde olumlu bir etkisi olan spesifik protein fraksiyonlarıdır. Büyüklükleri genellikle 2 ile 20 amino asit arasında değişir ve birçoğu fonksiyonel özelliklere sahiptir [1]. Peptitler antimikrobiyal, antikarsinojenik, bağışıklık sistemini düzenleyici ve antihipertansif gibi etkilere sahiptir [2].

Biyoaktif peptitlerin en önemli özelliklerinden birisi antimikrobiyal aktivitedir. Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), genellikle membran hasarı yoluyla mikroorganizmalar üzerine etki gösterirler. Bugüne kadar bakteri, mantar, virüs ve hatta kanserli hücreleri öldürdüğü bildirilen 5000'den fazla AMP tespit edilmiştir [3].

Gıdaların muhafazasında patojen mikroorganizmaların gelişimini engellemek amacıyla birçok kimyasal maddelerin kullanıldığı bilinmektedir. Kullanılan antimikrobiyal maddenin de insan sağlığına olumsuz etkileri geçmişten bugüne tartışılmakta ve tüketicinin doğal özellikleri en iyi şekilde korunmuş sağlıklı gıda tüketimi için son yıllarda çalışmalar artmaktadır. Bazı antimikrobiyal maddelerin kullanımı sonucu mikroorganizmaların antimikrobiyal dirençlerinin de değiştiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Bu derlemede, önceki çalışmalarda belirlenen süt kaynaklı proteinlerden elde edilen peptitlerin amino asit dizilerine yer verilmiş ve antimikrobiyal etki gösterdiği mikroorganizmalar belirtilmiştir.

2. Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizması

AMP'lerin ana etki mekanizması membran geçirgenliği ve yapısal bozulması üzerinedir. Yapılan çalışmalarda, hücre ölümünün gerçekleşmesi peptit geçirgenliğinin artmasından kaynaklanan membran lizisine bağlı olduğunu göstermiştir. AMP'ler ayrıca mikroorganizmaların protein, enzim, DNA veya RNA gibi kritik sitoplazmik bileşenlerinin biyolojik etkilerini de bozabilir [4, 5]. Bu peptit etkilerinin bazıları çoğu antibiyotiğin hücre üzerindeki etkisine benzemektedir.

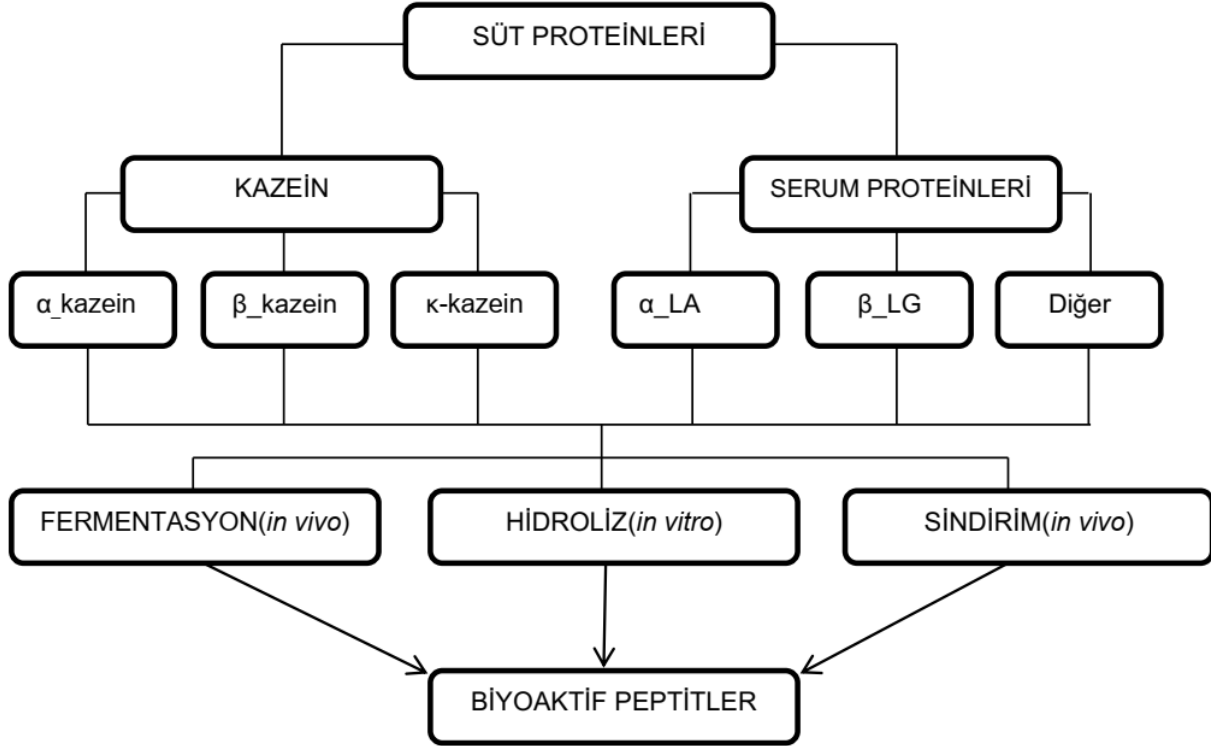
Peptit moleküllerinin patojenlere karşı antimikrobiyal etki mekanizmasının ilk adımı, AMP'ler ve membranlar arasındaki zıt yüklerden kaynaklanan elektrostatik çekimdir [6]. AMP'ler genellikle iki ortak fiziksel özelliğe sahiptir; bu özellikler katyonik bir yüke sahip olmaları ve birçoğunun hidrofobik karakterde olmasıdır [7]. Bu nedenle, anyonik lipitlerle beraber bakteri membranında bulunan lipopolisakarit ve teikoik asitler elektrostatik etkileşmeyi ve bağlanmayı kolaylaştırır.

AMP'ler patojen mikroorganizmanın dış zarına bağladıktan sonra, bazı peptitler membran yüzeyi boyunca yayılır daha sonra iç zara ulaşır. Antimikrobiyal etki AMP miktarına veya patojen mikroorganizmanın membran yüzeyi için gerekli peptit konsantrasyonuna bağlıdır. Peptit miktarı arttıkça membrana nüfuz etme derecesi de artar. Antimikrobiyal etki için gerekli eşik konsantrasyonu genellikle deneysel prosedürlerde peptit/lipit oranı (P/L) olarak belirtilir. Bu değer, ortam pH'sı, sıcaklık ve iyonik kuvvet gibi özelliklerin yanına peptit konsantrasyonu, bağlanma eğilimi, membran bileşimi, akışkanlık ve lipitlerin kafa grubu (hidrofilik kısım) tipi gibi birçok özelliğe bağlıdır [8,9]. Düşük P/L değerlerindeki peptitler, lipid kafa grubu yüzeyinde konsantre olur. Bununla birlikte, bu durum zarı geçirgenleştirmek için yeterli değildir. P/L oranının artırılmasıyla, peptitler membrana bir dizi mekanik işlemle yerleşmeye ve geçmeye başlar.

Helikspeptidlerin çoğu sulu çözeltilerde bir yumak biçimindedir. Onlar membran benzeri (taklidi) ortamlarda yüksek ölçüde amfipatik konfigürasyonlarına devam ederler. Hücreye geçişin olabilmesi için bazı peptitlerin negatif yüklü çift katmana maruz kalması gerekir. Bunun aksine, β konformasyonlu antimikrobiyal peptitlere hem sulu ortamlarda hem de membran benzeri ortamlarda daha fazla karşılaşıldığı görülmüştür. Disülfid bağları ve peptit omurga döngüsü β konformasyonunun dengelenmesine yardımcı olur. Dimerizasyon ile β tabakaya sahip peptitler zarın hidrofobik çekirdeğinde daha derine ulaşmaları kolaylaşır ve antimikrobiyal aktiviteleri artar. Bazı peptitler, hedef membranlarla etkileşime girdiğinde kendi kendine birleşebilir veya multimerize olabilir. Bazı peptitler ise spesifik mekanik etkilere uğramış negatif yüklü membranların varlığında amiloid benzeri yapılar oluşturabilirler [10].

3. Süt ve Ürünleri Kaynaklı Antimikrobiyal Peptitler

Biyoaktif peptitler; peynir, kefir, süt ve yoğurt dahil olmak üzere birçok süt ürünlerinden elde edilebilmektedir. Bu peptitler, protein molekülleri içerisinde aktif durumda değildirler. α kazein, β kazein, κ kazein, α laktoalbumin (LA), β laktoglobulin (LG) ve diğer süt proteinlerinin pepsin, tripsin ve kimotripsin gibi sindirim enzimleri, starter kültürler tarafından gerçekleştirilen fermentasyon ve mikrobiyal-bitkisel kaynaklı enzimler aracılığı ile parçalanması sonucu biyoaktif peptitler açığa çıkmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Süt proteinlerinden muhtemel biyoaktif peptit oluşumu

3.1. İnek, Keçi ve Koyun Sütünden Elde Edilen AMP

Süt proteinleri biyoaktif peptitler için doğal bir kaynaktır. Sütte proteinlerin parçalanması sonucu oluşan biyoaktif peptitlerin önemli bir özelliği antimikrobiyal etki göstermeleridir. Yapılan bir çalışmada, süttten elde edilen biyoaktif peptitlerin *Esherichia coli* MTCC82, *Aeromonas hydrophila* ATTC7966, *Salmonella typhi* MTCC3216, *Bacillus cereus* ATTC10702, *Salmonella typhimurium* SB300, *Salmonella enteridis* 125109, *Staphylococcus aureus* MTCC96 gibi Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaları inhibe ettiğini bildirilmiştir [11]. Süt proteinlerinden elde edilen AMP ve etkili olduğu mikroorganizmalar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Süt proteinlerinden kaynaklı AMP

Protein kaynağı	Protein fraksiyonu	Amino asit dizilimi	Mikroorganizma	Kaynak
α LA	f(117-121)	K ₁₁₇ VGIN ₁₂₁	<i>Listeria ivanovii</i>	[12]
β LG	f(14-18)	K ₁₄ VAGT ₁₈		
α_{s2} kazein	f(164-207)	L ₁₆₄ KKISQRYQK FALPQY ₂₀₇	<i>B. cereus</i>	[13]
	f(175-207)	A ₁₇₅ LPQYLKTVYQH QKAMKPWIQPKTKV IPYVRYL ₂₀₇	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Listeria innocua</i> <i>L. monocytogenes</i>	
	f(181-207)	K ₁₈₁ VYQHQA KMPWIQPKTKVI PYVRYL ₂₀₇	<i>E. coli</i> <i>S. enteritidis</i>	
			<i>B. subtilis</i> <i>L. innocua</i> <i>L. monocytogenes</i>	
α_{s1} kazein	f(99-109)	L ₉₉ RLKKYKVPQL ₁₀₉	<i>Citrobacter freundii</i> <i>E. coli</i> <i>S. enteritidis</i>	[14]
β LG	f(15-20)	V ₁₃ AGTWY ₂₀	<i>B. subtilis</i> ,	[15]
	f(78-83)	I ₇₈ PAWFK ₈₃	<i>Micrococcus luteus</i>	
	f(25-40)	A ₂₅ ASDISLLD AQSAPLR ₄₀	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus epidermidis</i>	
α_{s2} kazein	f(92-100)	V ₉₂ LVLDTDYK ₁₀₀	<i>S. typhimurium</i>	
α_{s2} kazein	f(165-188)	K ₁₆₅ KISQRYQKFALP QYLKTVYQHQA ₁₈₈	<i>E. coli</i>	
α_{s1} kazein	f(6-15)	I ₆ KHQGLPQEV ₁₅	<i>B. subtilis</i>	[16]
κ kazein	f(136-146)	T ₁₃₆ EAVESTVATL ₁₄₆		
α_{s2} kazein (koyun)	f(165-181)	L ₁₆₅ KKISQ ₁₈₁	<i>E. coli</i>	[17]
			<i>Serratia marcescens</i>	
			<i>Staphylococcus carnosus</i> <i>S. epidermidis</i>	
α_{s2} kazein (inek)	f(183-207)	V ₁₈₃ QHQA KMPWIQPKTKVIPYVRYL ₂₀₇	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>L. innocua</i>	
β LG (inek)	f(84-91)	I ₈₄ DALNENK ₉₁	<i>L. monocytogenes</i>	[18]
	f(125-135)	T ₁₂₅ PEVDDEALEK ₁₃₅	<i>S. aureus</i>	
β LG (keçi)	f(33-39)	D ₃₃ AQSAPL ₃₉	Tüm peptitlerin <i>E. coli</i> üzerine inhibisyon >%10	
	f(125-134)	T ₁₂₅ PEVDKEALE ₁₃₄		
β kazein	f(61-72)	P ₆₁ FTGPIPNSLPQ ₇₂	κ kazein fraksiyonlarının ayrıca <i>B. cereus</i> (yaklaşık %5) ve <i>L. monocytogenes</i>	[19]

κ kazein	f(130-139) f(126-133)	P ₁₃₀ TVHSTPTTE ₁₃₉ A ₁₂₆ SAEPTVH ₁₃₃	(yaklaşık%7)'e etkisi bulunmuştur.	
α_{s2} kazein (inek)	f(24-31)	S ₂₄ SSEESII ₃₁	<i>L. innocua</i> <i>M. luteus</i> <i>E. coli</i> <i>S. enteritidis</i>	[20]
α_{s2} kazein	f(194-199)	T ₁₉₄ TMPLW ₁₉₉	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>M. luteus</i> <i>Candida albicans</i>	[2]
β kazein (inek)	f(100-105) f(108-113) f(177-183) f(170-176) f(98-105) f(106-113) f(100-107) f(170-183)	E ₁₀₀ AMAPK ₁₀₅ E ₁₀₈ MPFPK ₁₁₃ A ₁₇₇ VPYPQR ₁₈₃ V ₁₇₀ LPVPQK ₁₇₆ V ₉₈ KEAMAPK ₁₀₅ H ₁₀₆ KEMFPK ₁₁₃ E ₁₀₀ AMAPKHK ₁₀₇ V ₁₇₀ LPVPQKAVP YPQR ₁₈₃	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	[21]
β kazein (insan)	f(213-226)	V ₂₁₃ TQPLAPVH NPISV ₂₂₆	<i>S. aureus</i> , <i>Yersinia.enterocolitica</i> , <i>L. monocytogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>B. subtilis</i>	[22]

Kazeinin kimozin enzimi ile parçalanması sonucu kazeisidin peptitleri açığa çıkmaktadır. Bu peptitler *Staphylococcus* spp., *B. subtilis* ve *Streptococcus pyogenes*'e karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca α kazeininden elde edilen isracidin, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *L. monocytogenes*'e karşı güçlü koruyucu etki gösteren bir peptit olduğu rapor edilmiştir [23]. Laktoferrin ve onun türevleri *Clostridium perfringens*, *C. albicans*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *L. monocytogenes*, *S. enteritidis*, *S. aureus*, *Vibrio cholerae* gibi çeşitli patojenlere karşı *in vitro* şartlarda antibakteriyel etki göstermektedir [24, 25]. Laktoferrampin (laktoferrinin bir fraksiyonu) *S. mutans*, *E. coli*, *B. subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı inhibe edici bir aktivite göstermektedir [26]. Peynir altı suyu proteinlerinden elde edilen laktoferrin'in *Bacillus stearothermophilus*, *B. subtilis*, *Clostridium* spp., *Haemophilus influenzae*, *S. mutans*, *V. cholerae* ve *E. coli*'e karşı hem *in vivo* hem de *in vitro* şartlarda bakteriyostatik bir etki gösterdiği net bir şekilde belirlenmiştir [27,28]. β laktoalbumininden elde edilen f(15-209), f(25-

40), f(78-83) ve f(92-100) peptitleri de Gram pozitif bakterilerin inhibisyonunu sağladığı bilinmektedir [15]. β laktoglobulinin ve α laktalbuminin tripsin, kimotripsin, pepsin ve pankreatin ile hidrolize edilmesi sonucu oluşan hidrolizatların *E. coli*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris* ve *Candida tropicalis*'in aralarında bulunduğu birçok mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [29].

Peynir altı suyundan pepsin, tripsin ve kimotripsin ile elde edilen hidrolizatların antimikrobiyal etkisi *L. ivanovii* ve *E. coli* üzerine denenmiştir. Tripsin ve kimotripsinden elde edilen hidrolizatlar önemli bir antimikrobiyal etki göstermemiştir. Fakat pepsin enzimi (45-90 dk) ile parçalanması sonucu açığa çıkan peynir altı suyu protein hidrolizatları *L. ivanovii*'e karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Yine pepsin enzimi ile elde edilen hidrolizatlar *E. coli* üzerine etki sağlamamıştır [12]. Bir başka çalışmada, yağsız kolostrum ve peynir altı suyu proteinlerinin alkalaz ve neutrase ile hidrolizasyonu sonucu elde edilen hidrolizatların antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal etkinin impedimetrik yöntemle ölçüldüğü çalışmada, kolostrumun neutrase ile parçalanması sonucu elde edilen hidrolizatın *E. coli* ATCC 8739 ve *S. aureus* ATCC 6538 üzerine sırasıyla %82 ve %19 oranında inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu hidrolatın alkalaz ile elde edilen diğer hidrolizatlara göre daha yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir [30].

Tripsin, fisin ve bu iki enzimin kombinasyonu ile keçi sütünün hidrolizasyonunun yapıldığı bir çalışmada, elde edilen hidrolizatların *E. coli* ve *B. cereus* üzerine antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hidrolizatlar ultrafiltrasyon (UF) ile molekül ağırlıklarına göre fraksiyonlarına ayrılmıştır. Fisin ile elde edilen hidrolizatlardan elde edilen 3 kDa'dan daha küçük molekül ağırlığına sahip fraksiyonlar *E. coli* ve *B. cereus* üzerine en yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren fraksiyonlar olmuştur [31]. Başka bir çalışmada, keçi sütünden elde edilen peynir altı suyu hidrolizatları, *Bacillus licheniformis*'den üretilen alkalaz enzimi kullanılarak elde edilmiştir. En yüksek hidroliz derecesine sahip keçi peyniraltı suyu hidrolizatı, hidrolize olmayan keçi peyniraltı suyundan daha yüksek antibakteriyel etki göstermiştir. Ayrıca elde edilen 4 peptit fraksiyonundan biri *E. coli* ve *B. cereus*'a karşı sırasıyla 0.09 and 0.03 mg/mL minimum inhibisyon konsantrasyon (MIK) değerine sahip antibakteriyel etki göstermiştir. Elde edilen peptitlerden iki tanesi de *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal etki göstermiştir [32].

Kazein'in *Jacaratia corumbensis*'ten elde edilen yeni bir proteaz ile hidrolizi sonucu antimikrobiyal peptitler elde edilmiştir. Elde edilen tüm hidrolizatlar 62.5 mg/ml üzeri konsantrasyonda *E. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal etki göstermiştir [33]. İnek α_{s2} kazeininden üretilen ve IKHQGLPQE, VLNENLLR ve SDIPNPIGSENSEK olarak tanımlanan 3 peptit (Sodyum kazeinatın *Lactobacillus acidophilus* DPC6026 fermentasyonu tarafından üretilen) *Enterobacter sakazakii* ATCC 12868 ve *E. coli* DPC5063'in patojenik suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [34]. Başka bir çalışmada, *Bacillus* sp. P7'den ekstraselüler proteaz enzimi ile elde edilen sodyum kazeinat hidrolizatlarının *L. monocytogenes* ATCC 15131, *Corynebacterium fimi* NCTC 7547, *S. enteritidis* ATCC 13076 ve *E. coli* ATCC 8739 üzerine antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [35]. *E. coli*, *S. aureus*, *L. casei* ve *L. acidophilus* üzerine 8 adet peptidin (β C1, β C3, β C5, β C6, β C8, β C11, β C12, β C14) antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Peptitlerin MİK değerlerine bakıldığında, Gram pozitif bakteriler Gram negatif bakterilere göre daha fazla hassasiyet göstermiştir. 8 antibakteriyel peptit LC_mass kullanılarak belirlenmiştir ve β C1, β C3, β C5, β C6, β C8, β C11, β C12 ve β C14'in molekül kütleleri β kazeinin sırasıyla f(100-105), f(108-113), f(177-183), f(170-176), f(98-105), f(106-113), f(100-107) ve f(170-183) bölgelerine karşılık gelmiştir. Peptitlerin hidrofobik özellikte olması onların antibakteriyel özelliklerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuçlara bakıldığında Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel peptitlerin MİK değerleri 10 ile 30 μ g/ml arasında değişirken Gram negatiflere karşı 30 ile 60 μ g/ml arasında değişmiştir [21]. Bu durum Gram pozitif bakterilerin kullanılan peptitlere daha fazla hassas olduğunu göstermiştir. Benzer olarak başka bir çalışmada, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etki gösteren peptitlerin MİK değerleri belirlenmiştir. MİK değerleri, α_{s2} kazein'den elde edilen f(181-207) için 21-168 μ g/ml, f(175-207) için 10.7-171.2 μ g/ml ve α_{s1} kazein'den elde edilen f(99-109) için 125-500 μ g/ml olarak belirlenmiştir [13, 14].

Cezayir'de geleneksel olarak üretilen fermente bir gıdadan izole edilen *Lactococcus lactis subsp. lactis* BR16 tarafından üretilen hücre dışı bir enzim olan serin metaloproteaz, kazeini hidrolize etmek için kullanılmıştır. α_{s2} kazein'den f(24-31)'e denk gelen SSSEESII olan yeni bir antimikrobiyal peptit tanımlanmıştır. Bu peptit *L. innocua* ATCC 33090 ve *M. luteus* ATCC 4698

olan iki farklı Gram pozitif bakteriye ve *E. coli* ATCC 25922 ve *S. enteritidis* ATCC13076 olan iki farklı Gram negatif bakteriye karşı inaktive edici bir özellik göstermiştir [20].

Sütten elde edilen α_{s2} kazein₁₅₁₋₁₈₁ peptidinin *B. subtilis* üzerine antimikrobiyal etkisi gözlemlenmiştir. α_{s2} kazein₁₅₁₋₁₈₁ *B. subtilis*'e karşı minimum inhibitör konsantrasyonu 3.10 ile 6.67 μM arasında ve minimum bakterisidal konsantrasyon ise 16.00 μM 'in altında olduğunu tespit edilmiştir. Ayrıca α_{s2} kazein₁₅₁₋₁₈₁, *B. subtilis* sporlarına karşı %50 ve %90 inhibisyonuna karşılık gelen IC₅₀ ve IC₉₀ değeri sırasıyla 8.07 μM and 16.22 μM olarak belirlenmiştir [36].

Avusturya'da satışı bulunan 3 farklı ticari Cheddar peynirlerinin biyoaktif peptitlerinin özelliklerinin incelendiği çalışmada *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC 6538 ve *B. cereus* ATCC 11778 üzerinde peptitlerin antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir. Peynirlerden elde edilen peptitlerin *S. aureus* üzerine önemli bir etkisi olmadığı, *B. cereus* ve *E. coli* üzerine inhibe edici etki gösterdiği belirlenmiştir [37]. Bu çalışmaya benzer bir başka çalışmada çeşitli İtalyan peynirlerinden elde edilen suda çözünür peptitlerin (0.6-1 mg / ml peptit konsantrasyonu) *E. coli*, *Bacillus megaterium*, *L. innocua* ve *S. aureus*'u içeren bakterilere karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir [38]. Brezilya'da piyasada satışı bulunan Canastra Zanaat Minas peynirlerinden 9, 23 ve 30. gün suda çözünen peptit fraksiyonlarından 4 tanesi α_{s1} kazeinden ve 2 tanesi β kazeinden olmak üzere toplam 6 farklı fraksiyona sahip antimikrobiyal peptit elde edilmiştir. Bu peptitlerin *E. coli* üzerine bakteriyosidal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [39]. Rekonstitüe Cheddar peyniri ile yapılan bir çalışmada ise, peynir altı suyu proteinlerinden tripsin enzimi ile elde edilen hidrolizatların nanofiltrasyonuyla üretilen anyonik peptitlerle zenginleştirilmiş bir ekstraktın (APEE) *L. innocua* ve *L. monocytogenes*'in üzerine inhibisyonu araştırılmıştır. Rekonstitüe peynirde APEE'in antimikrobiyal aktivitesi *L. monocytogenes*'e karşı *L. innocua*'dan daha fazla olmuştur. Ayrıca antimikrobiyal aktivite 30 °C' de depolamada 4°C'den daha yüksek olduğu belirlenmiştir [40].

Ticari olarak satılan manda sütü ile üretilen peynirlerinden suda çözünür peptitler elde edilmiştir. 6.25 ile 200 mg/ml aralığındaki konsantrasyonlarda suda çözünür peptitlerin *B. subtilis* ATCC 6633, *E. faecalis* ATCC 6057, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 29665, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *S. aureus* ATCC 6538 üzerine antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Suda çözünür peptitler, *B. subtilis* ATCC 6633 ve *E. faecalis* ATCC 6057'e karşı 12.5 mg/ml'dan daha yüksek

konsantrasyonlarda antimikrobiyal etki gösterirken diğer mikroorganizmalara karşı bir etki göstermemiştir [41].

Farklı Koopah peyniri (Çiğ koyun veya inek sütünden üretilen kendine özgü tadı olan ve olgunlaştırılarak tüketilen geleneksel bir İran peyniridir) örneklerinden elde edilen suda çözünür ekstraktların, Gram pozitif (*B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus*) ve Gram negatif (*E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. enterica*) mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Suda çözünür ekstraktların *P. aeruginosa*, *B. cereus* ve *S. enterica*'ya karşı önemli antimikrobiyal aktivite göstermiştir [42].

Aspergillus flavipes ve *Aspergillus oryzae* küflerinden katı hal fermentasyonu ile farklı saflık oranlarına sahip proteazlar (%40, %60 ve %80) üretilmiştir. Bu proteazlar aracılığıyla inek ve keçi sütleri hidrolize edilmiştir. Elde edilen hidrolizatlar *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *E. coli*, *S. aureus*, *L. monocytogenes* gibi birçok bakteri (Gram pozitif ve Gram negatif) ve *C. albicans*, *Penicillium expansum*, *Fusarium oxysporum* gibi funguslara antimikrobiyal aktivite göstermiştir [43]. Bir başka çalışmada, bir tür fungustan elde edilen plectasin'in 100 µg/mL konsantrasyonda, süte inoküle edilen 5×10^5 kob/mL *S. aureus*'u %100 inhibe ettiği bildirilmiştir [44].

Tibet kefirinden, *Lactobacillus paracasei subsp. tolerans* tarafından 18 amino asit içeren antimikrobiyal peptit F1 üretilmiştir. F1, 62.5 ile 250 µg/mL arasında konsantrasyonlarda, *E. coli*, *S. aureus*, *S. enterica*, *Shigella dysenteriae*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus nigricans* ve *Penicillium glaucum* gibi hem bakteri hem de küflere karşı birçok mikroorganizmaya antimikrobiyal etki göstermiştir [45, 46].

Brezilya'da koyun sütü ile üretilen kefirde suda çözünür ekstraktlar elde edilmiş ve bu ekstraktların antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. 4°C'de yapılan depolamanın 7. günü ile 28. gününde elde edilen suda çözünür peptit ekstraktları (25 mg/ml) *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 29665, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. cereus* ATCC 33019, *B. subtilis* ATCC 6633 ve *S. aureus* ATCC 6538 üzerine %100 inhibisyon göstermiştir [47].

3.2. Deve Sütünden Elde Edilen AMP

Alkalaz, kimotripsin ve papain enzimleri kullanılarak elde edilen deve sütü kazein hidrolizatları ultrafiltre edilmiş ve daha sonra elde edilen farklı fraksiyonların antimikrobiyal aktiviteleri

incelenmiştir. Antibakteriyel aktivite, agar difüzyon testi uygulanarak Gram pozitif (*L. monocytogenes*, *B. cereus* ve *S. aureus*) ve Gram negatif (*E. coli*) bakteriler üzerinde değerlendirilmiştir. Elde edilen tüm fraksiyonlar test edilen bakterilere karşı antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu çalışmada bütün hidrolizatlar, fraksiyonları ile karşılaştırıldığında daha yüksek aktivite göstermiştir [48].

Deve sütü β kazeinin ve onun peptik hidrolizatının antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. Hidrolizat 1 kDa ve 10 kDa şeklinde ultrafiltrasyon ile fraksiyonlarına ayrılmıştır. β kazeinin ve onun peptik hidrolizatlarının *S. aureus* CNRZ 3, *L. innocua* ATCC 33090 ve *E. coli* ATCC 25922'ye karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. *S. aureus* ve *L. innocua*'nın gelişimi β kazein tarafından inhibe edilmediği; *E. coli* suşu ise düşük oranda inhibe edildiği belirlenmiştir. Fakat tüm hidrolizat fraksiyonlarının bir miktar antibakteriyel aktivite sergilediği gözlenmiştir. Her iki farklı Gram pozitif bakteriye karşı 1 kDa'dan daha düşük olan fraksiyonlar daha güçlü bir antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır [49].

Deve sütünün *Lactobacillus plantarum* ile fermentasyonu sonucu elde edilen peptitlerin *S. feacalis*, *S. dysenteriae*, *S. aureus* ve *E. coli*'nin gelişimlerini sırasıyla %20, %20-25, %20-25 ve %15 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir [50]. Deve sütü kolostrumunun sindirim sisteminde üretilen pepsin ve pankreatin aktivitesi yoluyla elde edilen peyniraltı suyu proteinlerinin hidrolizatlarının antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiştir. Hem hidrolize olan hem de hidrolize olmayan peyniraltı suyu proteinleri *E. coli* XL1 ve *L. innocua* LRGIA01'in gelişimini inhibe etmiştir. Özellikle hidrolize olmayan protein (40 g/L) *E. coli* ve *L. innocua* gelişimini sırasıyla %22 ve %16 oranında inhibe ederken, hidrolizatlar (10 g/L) sırasıyla %9 ve %11 oranında inhibisyon sağlamıştır [51]. Deve sütü ile yapılan bir başka çalışmada, deve sütü peynir altı suyu proteini 0.5 g/L konsantrasyonda *E. coli* Dh1 α üzerine büyükbaş hayvan sütüyle karşılaştırıldığında daha yüksek bir antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Proteinler üzerine proteinaz K enzimi ile hidrolize edildiğinde sırasıyla deve ve inekten elde edilen peynir altı suyu proteinlerinden elde edilen tüm hidrolizatların antimikrobiyal aktivitesinin 2.9 ve 4 kat arttığı görülmüştür. Ayrıca tripsin, kimotripsin ve termolislin ile hidroliz sonucu elde edilen hidrolizatların, hidroliz olmayan proteinlerle karşılaştırıldığında antimikrobiyal potansiyelde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu proteinlerin UF fraksiyonları (3 kDa membran permeatı) *E. coli* üzerine daha fazla aktivite

göstermiştir. Bu yüzden farklı peynir altı suyu proteininin antibakteriyel aktivitesindeki farklılık düşünüldüğünde hidroliz için kullanılan substrat ve proteaz antimikrobiyal peptit üretimini etkilemektedir [52].

Deve sütünden izole edilen *Trichosporon asahii* ICVY021 suşu, süt ürünlerinde enzimatik bozulmalardan sorumlu olan ve deve sütünde kontaminasyonun bir göstergesi olarak bilinen *Micrococcaceae* familyasına ait *Kocuria rhizophila* CIP 53.45'a karşı oranisin P16 olarak adlandırılan antimikrobiyal peptit ürettiği tespit edilmiştir [53].

3.3. İnsan Sütünden Elde Edilen AMP

İnsan sütü doğal olarak yüzlerce antimikrobiyal peptit içermektedir. Bu peptitlerin yıllardır çeşitli hastalıkları engellediği bilinmektedir. İnsan sütü β kazeinin f(213-226) fraksiyonuna sahip PCD213 olarak isimlendirilen bir peptit, mikrodilüsyon metodu kullanılarak *S. aureus*, *Y. enterocolitica*, *L. monocytogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *B. subtilis*'in gelişimini engelleyici bir antimikrobiyal olarak denenmiştir. *S. aureus* ve *Y. enterocolitica*'nın PDC213'e diğer dört patojene karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. PDC213'ün (15 mg/ml) *S. aureus* ve *Y. enterocolitica* gelişiminin en az %80'ini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Buna karşın PDC213'ün konsantrasyonu 50 mg/ml'de de diğer patojenlere karşı bir antimikrobiyal etki göstermemiştir [22]. İnsan sütü beta defensin 2(hBD_2) gibi spesifik antimikrobiyal peptit grupları içerir. hB 2, *Salmonella* spp. ve *E. coli* içeren patojen mikroorganizmaların yanında *S. marcescens*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumoni* gibi mikroorganizmaların gelişimini inhibe ederek bağışıklık sistemini destekleyebilmektedir [54,55].

SONUÇ

Bu derlemede farklı sütlerden elde edilen peptitlerin patojen mikroorganizmaların gelişimini engellemede önemli bir potansiyel olduğu ortaya konmuştur. Son zamanlarda antibiyotik dirençliğinin artması ile daha az işlem görmüş ve koruyucu ilave edilmemiş gıdalara olan ilginin artması ile sütten elde edilebilecek peptitlerin mikrobiyal gelişimi engellemesi umut vadetmektedir. Ayrıca süt kaynaklı elde edilen peptitlerin göstermiş olduğu yüksek antimikrobiyal

etki eczacılık, tıp gibi çeşitli alanlarda enfeksiyonların engellenmesinde kullanımının ilerleyen zamanlarda artacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Li-Chan, E. C., Bioactive peptides and protein hydrolysates: research trends and challenges for application as nutraceuticals and functional food ingredients, *Current Opinion in Food Science* 1, 28-37, 2015.
- [2] McClean, S., Beggs, L. B., Welch, R. W., Antimicrobial activity of antihypertensive food-derived peptides and selected alanine analogues, *Food Chemistry* 146, 443-447, 2014.
- [3] Ciumac, D., Gong, H., Hu, X., Lu, J. R., Membrane targeting cationic antimicrobial peptides, *Journal of Colloid and Interface Science* 537, 163-185, 2019.
- [4] Hancock, R. E., Sahl, H. G., Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies, *Nature Biotechnology* 24(12), 1551, 2006.
- [5] Brogden, K. A., Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews Microbiology* 3(3), 238, 2005.
- [6] Malanovic, N., Lohner, K., Gram-positive bacterial cell envelopes: The impact on the activity of antimicrobial peptides, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1858(5), 936-946, 2016.
- [7] Nguyen, L. T., Haney, E. F., Vogel, H. J., The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action, *Trends in Biotechnology* 29(9), 464-472, 2011.
- [8] Huang, H. W., Action of antimicrobial peptides: two-state model, *Biochemistry* 39(29), 8347-8352., 2000.
- [9] Teixeira, V., Feio, M. J., Bastos, M., Role of lipids in the interaction of antimicrobial peptides with membranes, *Progress in Lipid research* 51(2), 149-177, 2012.
- [10] Mahalka, A. K., Kinnunen, P. K., Binding of amphipathic α -helical antimicrobial peptides to lipid membranes: lessons from temporins B and L. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1788(8), 1600-1609, 2009.
- [11] Mohanty, D. P., Tripathy, P., Mohapatra, S., Samantaray, D. P., Bioactive potential assessment of antibacterial peptide produced by *Lactobacillus* isolated from milk and milk products, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 3, 72-80, 2014.

- [12] Théolier, J., Hammami, R., Labelle, P., Fliss, I., Jean, J., Isolation and identification of antimicrobial peptides derived by peptic cleavage of whey protein isolate, *Journal of Functional Foods* 5(2), 706-714, 2013.
- [13] McCann, K. B., Shiell, B. J., Michalski, W. P., Lee, A., Wan, J., Roginski, H., Coventry, M. J., Isolation and characterisation of antibacterial peptides derived from the f (164–207) region of bovine α_{s2} -casein, *International Dairy Journal* 15(2),133-143, 2005.
- [14] McCann, K. B., Shiell, B. J., Michalski, W. P., Lee, A., Wan, J., Roginski, H., Coventry, M. J., Isolation and characterisation of a novel antibacterial peptide from bovine α S1-casein, *International Dairy Journal* 16(4), 316-323, 2006.
- [15] Pellegrini, A., Dettling, C., Thomas, U., Hunziker, P., Isolation and characterization of four bactericidal domains in the bovine β -lactoglobulin, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 1526(2), 131-140, 2001.
- [16] Elbarbary, H. A., Abdou, A. M., Nakamura, Y., Park, E. Y., Mohamed, H. A., Sato, K., Identification of novel antibacterial peptides isolated from a commercially available casein hydrolysate by autofocusing technique, *Biofactors* 38(4), 309-315, 2012.
- [17] López-Expósito, I., Gómez-Ruiz, J. Á., Amigo, L., Recio, I., Identification of antibacterial peptides from ovine α s2-casein, *International Dairy Journal* 16(9), 1072-1080, 2006.
- [18] Demers-Mathieu, V., Gauthier, S. F., Britten, M., Fliss, I., Robitaille, G., Jean, J., Antibacterial activity of peptides extracted from tryptic hydrolyzate of whey protein by nanofiltration, *International Dairy Journal* 28(2), 94-101, 2013.
- [19] Almaas, H., Eriksen, E., Sekse, C., Comi, I., Flengsrud, R., Holm, H., Jensen, E., Jacobsen, M., Langsrud, T., Vegarud, G. E., Antibacterial peptides derived from caprine whey proteins, by digestion with human gastrointestinal juice, *British Journal of Nutrition* 106(6), 896-905, 2011.
- [20] Bougherra, F., Dilmi-Bouras, A., Balti, R., Przybylski, R., Adoui, F., Elhameur, H., Chevalier, M., Flahaut, C., Dhulster, P., Naima, N., Antibacterial activity of new peptide from bovine casein hydrolyzed by a serine metalloprotease of *Lactococcus lactis* subsp *lactis* BR16, *Journal of Functional Foods* 32, 112-122, 2017.
- [21] Sedaghati, M., Ezzatpanah, H., Boojar, M. M. A., Ebrahimi, M. T., Kobarfard, F., Isolation and identification of some antibacterial peptides in the plasmin-digest of β -casein, *LWT-Food Science and Technology* 68, 217-225, 2016.
- [22] Sun, Y., Zhou, Y., Liu, X., Zhang, F., Yan, L., Chen, L., Wang, X., Ruan, H., Ji, C., Cui, X., Wang, J., Antimicrobial activity and mechanism of PDC213, an endogenous peptide from

human milk, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 484(1), 132-137, 2017.

- [23] Lahov, E., Regelson, W., Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides, *Food and Chemical Toxicology* 34(1), 131-145, 1996.
- [24] Farnaud, S., Evans, R. W., Lactoferrin—a multifunctional protein with antimicrobial properties, *Molecular Immunology* 40(7), 395-405, 2003.
- [25] Pan, Y., Rowney, M., Guo, P., Hobman, P., Biological properties of lactoferrin: an overview, *Australian Journal of Dairy Technology* 62(1), 31, 2007.
- [26] Van der Kraan, M. I., Groenink, J., Nazmi, K., Veerman, E. C., Bolscher, J. G., Amerongen, A. V. N., Lactoferrampin: a novel antimicrobial peptide in the N1-domain of bovine lactoferrin, *Peptides* 25(2), 177-183, 2004.
- [27] Rodríguez-Franco, D. A., Vázquez-Moreno, L., Ramos-Clamont Montfort, G., Antimicrobial mechanisms and potential clinical applications of lactoferrin, *Revista Latinoamericana de Microbiología* 47(3-4), 102-111, 2005.
- [28] Ward, P. P., Paz, E., Conneely, O. M., Lactoferrin, *Cellular and Molecular Life Sciences* 62(22), 2540, 2005.
- [29] Biziulevičius, G. A., Kislukhina, O. V., Kazlauskaitė, J., Žukaitė, V., Food-protein enzymatic hydrolysates possess both antimicrobial and immunostimulatory activities: a ‘cause and effect’ theory of bifunctionality, *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 46(1), 131-138, 2006.
- [30] Halavach, T. M., Dudchik, N. V., Tarun, E. I., Zhygankov, V. G., Kurchenko, V. P., Romanovich, R. V., Khartitonov, V. D., Asafov, V. A., Biologically active properties of hydrolysed and fermented milk proteins, *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(4), 714-720, 2020.
- [31] Esmailpour, M., Ehsani, M. R., Aminlari, M., Shekarforoush, S., Hoseini, E., Antimicrobial activity of peptides derived from enzymatic hydrolysis of goat milk caseins, *Comparative Clinical Pathology* 25(3), 599-605, 2016.
- [32] Osman, A., Goda, H. A., Abdel-Hamid, M., Badran, S. M., Otte, J., Antibacterial peptides generated by Alcalase hydrolysis of goat whey, *LWT-Food Science and Technology* 65, 480-486, 2016.
- [33] Arruda, M. S., Silva, F. O., Egito, A. S., Silva, T. M. S., Lima-Filho, J. L., Porto, A. L. F., Moreira, K. A., New peptides obtained by hydrolysis of caseins from bovine milk by protease

extracted from the latex *Jacaratia corumbensis*, LWT-Food Science and Technology 49(1), 73-79, 2012S

- [34] Hayes, M., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Hill, C., Stanton, C., Casein-derived antimicrobial peptides generated by *Lactobacillus acidophilus* DPC6026, Applied and Environmental Microbiology 72(3), 2260-2264, 2006.
- [35] Hidalgo, M. E., Córrea, A. P. F., Canales, M. M., Daroit, D. J., Brandelli, A., Risso, P., Biological and physicochemical properties of bovine sodium caseinate hydrolysates obtained by a bacterial protease preparation, Food Hydrocolloids 43, 510-520, 2015.
- [36] Liu, Y., Ma, Y., Hou, C., Song, S., Inhibitory effect of milk-derived peptide α S2-casein151-181 against spore-forming bacteria, International Dairy Journal, 104, 104651, 2020.
- [37] Pritchard, S. R., Phillips, M., Kailasapathy, K., Identification of bioactive peptides in commercial Cheddar cheese, Food Research International 43(5), 1545-1548, 2010.
- [38] Rizzello, C. G., Losito, I., Gobbetti, M., Carbonara, T., De Bari, M. D., Zambonin, P. G., Antibacterial activities of peptides from the water-soluble extracts of Italian cheese varieties, Journal of Dairy Science 88(7), 2348-2360, 2005.
- [39] Fialho, T. L., Carrijo, L. C., Júnior, M. J. M., Baracat-Pereira, M. C., Piccoli, R. H., de Abreu, L. R., Extraction and identification of antimicrobial peptides from the Canastra artisanal minas cheese, Food Research International 107, 406-413, 2018.
- [40] Demers-Mathieu, V., Gauthier, S. F., Britten, M., Fliss, I., Robitaille, G., Jean, J., Inhibition of *Listeria monocytogenes* growth in Cheddar cheese by an anionic peptides-enriched extract from whey proteins, International Dairy Journal 32(1), 6-12, 2013.
- [41] da Silva, D. D., de Lima, M. D. S. F., da Silva, M. F., da Silva, G. R., Campos, J. F., Albuquerque, W. W., Cavalcanti, M. T. H., Porto, A. L. F., Bioactive water-soluble peptides from fresh buffalo cheese may be used as product markers, LWT 108, 97-105, 2019.
- [42] Banihashemi, S. A., Nikoo, M., Ghasempour, Z., & Ehsani, A., Bioactive peptides fractions from traditional Iranian Koopeh cheese; lactic fermentation products, Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 29, 101798, 2020.
- [43] Zanutto-Elgui, M. R., Vieira, J. C. S., do Prado, D. Z., Buzalaf, M. A. R., de Magalhães Padilha, P., de Oliveira, D. E., Fleuri, L. F., Production of milk peptides with antimicrobial and antioxidant properties through fungal proteases, Food chemistry, 278, 823-831, 2019.

- [44] Li, L., Wang, L., Gao, Y., Wang, J., Zhao, X., Effective antimicrobial activity of plectasin-derived antimicrobial peptides against *Staphylococcus aureus* infection in mammary glands, *Frontiers in Microbiology* 8, 2386, 2017.
- [45] Miao, J., Guo, H., Ou, Y., Liu, G., Fang, X., Liao, Z., Ke, C., Chen, Y., Zhao, L., Cao, Y., Purification and characterization of bacteriocin F1, a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus paracasei* subsp. *tolerans* FX-6 from Tibetan kefir, a traditional fermented milk from Tibet, China, *Food Control* 42, 48-53, 2014.
- [46] Miao, J., Liu, G., Ke, C., Fan, W., Li, C., Chen, Y., Dixon, W., Song, M., Cao, Y., Xiao, H., Inhibitory effects of a novel antimicrobial peptide from kefir against *Escherichia coli*, *Food Control* 65, 63-72, 2016.
- [47] de Lima, M. D. S. F., da Silva, R. A., da Silva, M. F., da Silva, P. A. B., Costa, R. M. P. B., Teixeira, J. A. C., Porto A. L. F., Cavalcanti, M. T. H., Brazilian kefir-fermented sheep's milk, a source of antimicrobial and antioxidant peptides, *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(3), 446-455, 2018.
- [48] Kumar, D., Chatli, M. K., Singh, R., Mehta, N., Kumar, P., Antioxidant and antimicrobial activity of camel milk casein hydrolysates and its fractions, *Small Ruminant Research* 139, 20-25, 2016.
- [49] Almi-Sebbane, D., Adt, I., Degraeve, P., Jardin, J., Bettler, E., Terreux, R., Oulahal, N., Mati, A., Casesidin-like anti-bacterial peptides in peptic hydrolysate of camel milk β -casein, *International Dairy Journal* 86, 49-56, 2018.
- [50] Muhialdin, B. J., Alboory, H. L., Identification of low molecular weight antimicrobial peptides from Iraqi camel milk fermented with *Lactobacillus plantarum*, *Pharma Nutrition* 6(2), 69-73, 2018.
- [51] Jrad, Z., El Hatmi, H., Adt, I., Girardet, J. M., Cakir-Kiefer, C., Jardin, J., Degreave, P., Khorchani, T., Oulahal, N., Effect of digestive enzymes on antimicrobial, radical scavenging and angiotensin I-c onverting enzyme inhibitory activities of camel colostrum and milk proteins, *Dairy Science & Technology* 94(3), 205-224, 2014.
- [52] Salami, M., Moosavi-Movahedi, A. A., Ehsani, M. R., Yousefi, R., Haertle, T., Chobert, J. M., Ravazi, S. H., Henrich, R., Balalaie, S., Ebadi, S. A., Pourtakdoost, S., Niasari-Naslaji, A., Improvement of the antimicrobial and antioxidant activities of camel and bovine whey proteins by limited proteolysis, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58(6), 3297-3302, 2010.
- [53] Ider, S., Belguesmia, Y., Cazals, G., Boukherroub, R., Coucheney, F., Kihal, M., Enjalbal, C., Drider, D., The antimicrobial peptide oranicin P16 isolated from *Trichosporon asahii*



ICVY021, found in camel milk's, inhibits *Kocuria rhizophila*, *Food Bioscience*, 36, 100670, 2020.

- [54] Hakansson, A. P., Protective effects of human milk antimicrobial peptides against bacterial infection, *Jornal de Pediatria* 91(1), 04-05, 2015.
- [55] Mohanty, D., Jena, R., Choudhury, P. K., Pattnaik, R., Mohapatra, S., Saini, M. R., Milk derived antimicrobial bioactive peptides: a review, *International Journal of Food Properties* 19(4), 837-846, 2016.