

PAPER DETAILS

TITLE: Süt Serum Proteinleri ve Türevlerinin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri

AUTHORS: Filiz GÜR,Melih GÜZEL,Nilgün ÖNCÜL,Zeliha YILDIRIM,Metin YILDIRIM

PAGES: 23-31

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1189438>

Süt Serum Proteinleri ve Türevlerinin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri

Filiz Gür, Melih Güzel, Nilgün Öncül, Zeliha Yıldırım, Metin Yıldırım

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Tokat
E-posta: zelihay@gop.edu.tr

ÖZET

Süt proteinlerine, kalp-damar rahatsızlıkları, tip II diyabet ve obezite gibi beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların görülme riskinin azaltılmasında veya önlenmesinde potansiyel fonksiyonel gıda bileşenleri olarak oldukça fazla ilgi duyulmaktadır. Buna bağlı olarak son yıllarda süt proteinleri ve bunlardan kaynaklanan biyoaktif peptidler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Biyoaktif peptidler, süt protein molekülerinin içerisinde inaktif olarak bulunan, ancak sütün tüketilmesiyle beraber sindirim sisteminde parçalanması veya süt ürünlerinin fermentasyonu ya da olgunlaşması için kullanılan starter kültürlerin aktiviteleri sonucunda açığa çıkmaktadırlar. Biyoaktif peptidler, vücut fonksiyonları ve sağlık üzerine doğrudan pozitif etkileri bulunan proteinler olarak tanımlanmaktadır. Serum proteinleri, biyoaktif özellikteki birçok protein ve peptidleri içermektedir. Serum albümini, immunoglobulinler, proteoz-peptonlar, laktoferrin, laktoperoksidaz ve büyüme faktörleri fizyolojik aktiviteye sahip olan proteinlerdir. Bunların yanı sıra, serum proteinlerinin enzimatik parçalanması sonucunda da α -laktoforin, β -laktoforin, β -laktotensin, laktokinin, albutensin, seroforin, laktoferrisin gibi birçok biyoaktif peptid açığa çıkmaktadır.

Anahtar Kelime: Süt, Serum proteinleri, Biyoaktif peptidler, İnsan sağlığı

Biological and Physiological Activities of Whey Proteins and Their Derivatives

ABSTRACT

Milk proteins have received increasing attention as potential ingredients of functional foods reducing or preventing the risk of diet-related diseases, such as cardiovascular disease, diabetes type two and obesity. Due to these properties, studies have recently been focused on milk proteins and their bioactive peptides. Such peptides are inactive within the sequence of the milk protein and can be released by digestive enzymes during gastrointestinal transit or by starter cultures used for fermentation or ripening of dairy products. Bioactive peptides have been defined as specific protein fragments that have a positive impact on body functions and may ultimately influence human health. Whey contains a multitude of biologically active proteins and peptides. Physiologically active serum proteins are serum albumine, immunoglobulins, protease-peptone, lactoferrin, lactoperoxidase and growth factors. In addition to these, enzymatic degradation of serum proteins releases a number of bioactive peptides such as α -lactophorin, β -lactophorin, β -lactotensin, lactokinine, albutensin, serophorin and lactoferricin.

Key Words: Milk, Whey proteins, Bioactive peptides, Human health

GİRİŞ

Süt proteinleri özellikle esansiyel aminoasitleri içermesi bakımından önemlidir. Yapılan araştırmalar sonucunda, süt proteinlerinin önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Son yıllarda, *in vivo* ve *in vitro* koşullarda yapılan araştırmalarla, süt proteinlerinin ve bunlardan kaynaklanan peptidlerin, beslenmenin de ötesinde insan sağlığı üzerine birçok yararlarının olduğu; hayvansal ve bitkisel kaynaklı proteinler içerisinde ise süt proteinlerinin, biyoaktif peptidler açısından en önemli

kaynak olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir [1, 2, 3].

Süt proteinlerinin bir grubunu oluşturan serum proteinleri, kimyasal, fiziksel ve fonksiyonel özellikleri açısından oldukça farklı proteinleri içermektedir. Serum proteinlerinin, esansiyel aminoasit içeriklerinin yanı sıra, *in vivo* koşullarda yapılan çalışmalar bunların spesifik fizyolojik fonksiyonlara da sahip olduklarını göstermiştir [1, 4, 5, 6]. Kazein miselleri daha çok beslenme açısından önem taşıırken (kalsiyum, fosfat ve aminoasit kaynağı), serum proteinleri iz elementler (demir),

kalsiyum ve vitaminler (vitamin A) gibi önemli besin maddelerinin taşınımı ve emilimini teşvik etmekte, laktoz sentezinde kritik rol oynamakta ve ayrıca koruyucu bir fonksiyona da sahip bulunmaktadır. Bu bilgilerden, serum proteinlerinin çok fonksiyonlu bileşikler olduğu anlaşılmaktadır [3,7, 8].

Bu derlemede, serum proteinleri ve bunlardan oluşan biyoaktif peptidlerin çeşitleri, insan sağlığı üzerindeki etkileri ve ticari uygulamaları hakkında bilgi verilmektedir.

SERUM PROTEİNLERİ

Sütte bulunan proteinlerin yaklaşık % 80'ini kazeinler, % 20'sini ise serum proteinleri oluşturmaktadır. Serum proteinleri globüler yapıda olup, β -laktoglobulin (%50), α -laktalbümin (%20), serum albümini (%10), immünoglobulinler (%10) ve proteoz-peptonlar (%10) ile diğer minör protein fraksiyonlarını (laktoferrin vb.) içermektedir. Serum proteinleri ikincil, üçüncül ve dördüncül yapılaraya sahip olan ısıya duyarlı proteinlerdir. Doğal formlarında suda çözünür halde bulunurlar. Serum proteinleri biyolojik değeri en yüksek olan protein grubudur. Serum proteinlerinin besinsel ve fonksiyonel özellikleri bu proteinlerin yapısal nitelikleri ile ilişkilidir [4, 9,10].

Tablo 1. İnek sütü ve peyniraltı suyunun bileşimi (4)

Bileşenler	Oranı (% , ağırlık esasında)	
	İnek Sütü	Peyniraltı Suyu
Kazeinler	2.8	<0.1
Serum proteinleri	0.7	0.7
Yağ	3.7	0.1
Kül	0.7	0.5
Laktoz	4.9	4.9
Toplam kurumadde	12.8	6.3

Peynir ve kazein üretiminin yan ürünü olan peyniraltı suyu, serum proteinleri açısından önemli bir kaynaktır (Tablo 1). Bu açıdan değerlendirildiğinde, dünyada yüksek miktarlarda üretilen peyniraltı suyu (150 milyon ton/yıl) serum proteinlerinin en önemli kaynağı konumundadır. Dünya süt üretimindeki artışa bağlı olarak peyniraltı suyunun da her yıl %2 oranında arttığı belirtilmektedir [4, 11]. Bu nedenle peyniraltı suyundaki serum proteinlerinin gıda endüstrisine kazandırılması oldukça önemlidir.

Serum Proteinlerinin Besin Değeri

Kazeinlere göre daha hızlı emilen serum proteinlerinin besin değerlerini ortaya koyabilmek için biyolojik değer ve aminoasit içerikleri açısından irdelemek gerekmektedir.

Biyolojik Değer: Bir gıda bileşeninin (örneğin proteinin) vücut tarafından kullanılan yüzde oranını ifade etmektedir. Diğer bir ifade ile biyolojik değer, vücudun tüketilen gıda bileşenini ne kadar iyi ve hızlı kullandığının bir göstergesidir. Serum proteinleri yüksek bir biyolojik değere sahiptir. Yumurta proteinleri ile karşılaştırıldığında biyolojik değerinin %15 daha fazla

olduğu belirtilmektedir [4, 12]. Serum proteinlerinin vücut geliştiriciler, atletler ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler için en uygun proteinler olduğu belirtilmektedir [13].

Esansiyel Aminoasitler: Serum proteinleri diğer gıda proteinleri ile karşılaştırıldığında esansiyel aminoasitler ve dallanmış aminoasitler (lösin, izolösin ve valin) açısından zengin (>20%) bir kaynaktır. Bu dallanmış aminoasitler, protein ve glukoz homeostazında (dengesinde), lipit metabolizmasında, doku gelişimi ve onarımında metabolik regülatör olarak rol oynadıkları gibi kilo kontrolünde de etkin oldukları belirlenmiştir [5, 13,]. Bunlardan özellikle lösin, protein metabolizmasında kas proteinlerinin sentezinin başlamasında anahtar aminoasit (sinyal verici) olarak rol oynamaktadır [3, 13, 15].

Kükürtlü Aminoasitler: Serum proteinleri kükürt içeren metiyonin ve sistein aminoasitleri açısından da zengindir. Sistein esansiyel bir amino asit olmamasına karşın bebekler için elzem bir amino asittir; çünkü insan metabolizmasında önemli bir sülfür kaynağıdır. Sistein aminoasidi vücutta bir antioksidan olarak rol oynadığı gibi, kuvvetli bir hücre içi antioksidan madde olan glutatyon sentezinde başlangıç maddesi olarak görev yapmaktadır. Sisteinin sülfidril veya thiol (-SH) grubu, hem glutatyon sentezinde proton-donoru olarak rol oynamakta, hem de glutatyonun biyolojik aktivitesinden sorumludur. Ayrıca, tekli karbon atomu metabolizmasında da (bir karbon atomunun metil grubu şeklinde taşınması gibi) önemli fonksiyonları bulunmaktadır [16].

Serum Proteinlerin Biyolojik Aktiviteleri

Yüzyıllardır çeşitli kültür ve toplumlarda hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde serum proteinlerinin kullanıldığına dair bilgiler bulunmaktadır. 17. yüzyılda İtalya'da akut septik ve gastrointestinal enfeksiyonlarına karşı kullanıldığına dair belgeler mevcuttur [7].

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, serum proteinlerinden beta-laktoglobulin, alfa-laktalbümin, serum albümini, immünoglobulinler, proteoz-pepton, laktoferrin ve laktoperoksidaz ile diğer süt proteinlerinin birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Tablo 2). Biyolojik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı serum proteinleri ve bunlardan kaynaklanan peptidler, fonksiyonel gıdaların üretiminde önemli bir yer tutmaktadırlar [7, 12, 17–22].

Serum proteinlerinin biyolojik olarak aktif proteinler ve peptidler içerdiği için birçok değişik besinsel ve fizyolojik etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda serum proteinlerinin (i) eksersiz yaptıktan sonra fiziksel performansın geri kazanılmasında, (ii) kilo kontrolünde, (iii) kalp sağlığının korunmasında, (iv) kanseri önlemede, (v) yaranın iyileşmesinde, (vi) enfeksiyonun önlenmesi veya azalmasında, (vii) bebek beslenmesinde, (viii) sağlıklı yaşlanmanın gerçekleşmesinde önemli rol oynadıkları belirtilmektedir [4, 5, 13, 14, 23-25]. İn vivo ve in vitro koşullarda yapılan birçok araştırma, serum proteinlerinin kolon, meme, deri

ve prostat kanserlerinin oluşumu ve gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur [7, 23, 24, 28]. Bunların yanı sıra serum proteinlerinin kan

basıncını düşürücü, hipertansiyonu önleyici fonksiyona sahip olduğu da belirlenmiştir [21, 28].

Tablo 2. Süt proteinlerinin biyolojik fonksiyonları [3, 7, 18].

Protein	Konsantrasyon (g/L)		Fonksiyon
	İnek	İnsan	
Toplam kazeinler	26.0	2.7	İyon taşıyıcı (Ca, PO ₄ , Fe, Zn, Cu), biyoaktif peptidler için ön madde
α-kazein	13.0	-	
β-kazein	9.3	-	
κ-kazein	3.3	-	
Toplam serum proteini	6.3	7.3	
β-laktoglobulin	3.2	-	- Retinol taşıyıcı, yağ asitlerini bağlar, antioksidan - Laktoz sentezinde rol oynar, Ca taşıyıcı, immunomodulator, antikanserojen
α-laktalbumin	1.2	1.9	
İmmunoglobulinler	0.7	1.3	
Serum albumini	0.4	0.4	- Yağ asitleri taşıyıcısı, antioksidan - Antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, immunomodulator, demir bağlayıcı, antikanserojen, anti-inflamatuar, yararlı bakterilerin gelişimini teşvik edici
Laktoferrin	0.1	0.2	
Laktoperoksidaz	0.03	-	- Antimikrobiyal
Proteoz-pepton	0.8	-	
Lizozim	0.0004	0.1	- Antimikrobiyal - Antiviral, enterotoksin bağlayıcı, bifidojenik
Glikomakropeptit	1.2	-	
Diğerleri	0.8	1.1	

β-Laktaglobulin (β-LG): Serum proteinlerinin %50-60'ını oluşturmaktadır. Globüler yapısı nedeniyle, midede bulunan proteolitik enzimlere ve asitliğe karşı dayanıklılık göstermektedir. Bu dayanıklılık, β-LG'e inekten buzağıya retinol (provitamin A) taşıyıcısı özelliği kazandırmaktadır. β-LG, retinolü bağlayarak ince bağırsığa taşımaktadır. Ancak bu biyolojik fonksiyonun bebekler için önemi azdır. Bu da insan sütünde β-LG'in neden az üretildiğini açıklamaktadır [29]. β-LG sistence zengindir. Bu aminoasit glutatyonun (L-gammaglutamil-L-sisteinilglisin) sentezini teşvik etmektedir. Glutasyon, karaciğer vasıtasıyla üretilen bir tripeptid (sistein, glisin ve glutamik asit) olup bağırsak tümörlerine karşı koruyucu bir fonksiyona sahiptir. Glutasyon güçlü bir antioksidant olup serbest radikallerin serbest radikallerin nötralizasyonunda direkt olarak rol oynadığı gibi dışarıdan alınan C ve E vitamini gibi antioksidanların aktif (indirgen) formda kalmalarında da etkilidirler. Bunlara ilaveten glutasyon vücuda alınan yabancı maddelerin (ksenobiyotikler) detoksifikasyonunda önemli bir etkiye sahiptir [22, 23, 27]. Glutasyonun bağışıklık sisteminin esansiyel bir bileşeni olduğundan, HIV taşıyıcısı insanların bağışıklık sisteminin iyileşmesinde de görev aldığı belirlenmiştir [30]. Kükürtlü aminoasitler açısından zengin olan β-LG ve laktoferrinin, kolon kanserinin önlenmesinde toplam serum proteinlerine göre daha etkili oldukları belirtilmektedir. Bu bileşenleri nedeniyle serum proteinlerinin soya proteinlerine göre daha yüksek bir antikanserojen aktiviteye sahip olduğu ifade edilmektedir. Metionin ve sistein açısından zengin proteinlerin antikanserojen aktivitesinin, metillenmiş DNA'ların stabilitesini arttırmalarından kaynaklandığı belirtilmektedir [3, 23, 27, 31].

α-Laktalbumin (α-LA): Serum proteinlerinin yaklaşık %25'ini oluşturan ve pepsin enzimi ile hidrolize olabilen α-LA'nın biyolojik fonksiyonu, meme bezlerinde laktozun

biyosentezinde bir koenzim gibi davranıp sentezi teşvik etmektedir. Bazı ülkelerde α-LA, bebek formüllerini insan sütüne benzer hale getirmek için ticari olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca α-LA bağışıklık sistemini geliştirmekte ve bazı kanser türlerinin risklerini de azaltmaktadır. α-LA kısa zincirli aminoasitlerin iyi bir kaynağı olmasından dolayı aynı zamanda sporcuların beslenmesinde de kullanılmaktadır [9].

İmmunoglobülinler (Ig): İnek sütünde salgılanan başlıca immunoglobülin IgG'dir. Sütte bulunan IgG, kan serumundaki IgG'ye benzemektedir. Süt ile sindirim sistemine taşınan IgG, bebeklerde pasif bağışıklığın taşıyıcısı olarak rol oynamaktadır. Sütte bulunan diğer Ig'ler IgA ve IgM (euglobulinler)'dir. Süt Ig'lerinin temel fonksiyonu, bağışıklık sistemini desteklemek olduğundan bunlar insanların enfeksiyonlara karşı direncini arttırmakta ve bağırsak sağlığını iyileştirmektedir [3, 4, 9, 32].

Serum albümini (BSA): BSA, kan serum albümine benzer yapıda olup muhtemelen meme bezlerindeki kan damarları vasıtasıyla süte taşınmaktadır. BSA, kanda çözünmeyen serbest yağ asitlerini bağlayarak taşınmalarını sağladıkları gibi yüksek sistein içeriği nedeniyle karaciğerde glutasyon sentezinde de önemli bir kaynak olarak rol oynamaktadır [3, 9].

Laktoferrin: Bir glikoprotein olan laktoferrin, tek bir polipeptit zincirine ve iki demir bağlama noktasına sahiptir. Laktoferrinin inek kolostrum ve sütündeki oranları sırasıyla yaklaşık 1,5-5,0 mg/l ve 100 µg/ml iken insan kolostrum ve sütünde 6-8 mg/ml ile 20-200 µg/ml düzeyinde bulunmaktadır. Bu durum, laktoferrinin insanlar için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir [3, 33]. Laktoferrin, bebeklerde patojenlere karşı birincil savunma mekanizması olarak rol oynamaktadır [34-36].

Laktoferrinin biyoaktivitesi demir-bağlama özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu aktivitesine paralel olarak mikrobiyal gelişimi ve oksidatif reaksiyonları önleyici rol oynamaktadır. Laktoferrin gram negatif bakterilerin dış membranı ile etkileşime girerek membran stabilitesinin bozulmasına ve dolayısıyla koruyucu bariyer olarak rol oynayan lipopolisakkaritlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Laktoferrin bir antibiyotik gibi davranmaktadır. Laktoferrin birçok mikroorganizmaya karşı hem bakterisidal hem de bakteriostatik etki gösterebilmektedir. Laktoferrin dış çürümesi etmeni *Streptococcus mutans* ve diğer birçok gram pozitif ve negatif bakterilere örneğin *E. coli*, *Salmonella Typhimurium*, *Shigella dysenteriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus stearothermophilus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı antimikrobiyal etkiye sahiptir. Pepsinle muamele edilen veya asidik pH'da ısıtılma tabi tutulan laktoferrinden açığa çıkan peptidlerin de antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [35]. Laktoferrin antioksidan aktiviteye de sahiptir. Bu aktivitesi demir bağlama özelliğinden ve sistein aminoasidi açısından zengin bir protein olmasından kaynaklanmaktadır. Sistein intrasellüler antioksidan olan glutatyon sentezinde anahtar rol oynamaktadır. Bunlara ilaveten laktoferrinin antiviral ve antikanserojen aktiviteye sahip olduğu da belirtilmektedir [7, 10, 19, 24, 38, 39]. Laktoferrinin kemik gelişimini iyileştirme özelliğine sahip olduğu da ortaya konulmuştur. Bu etkisini osteoblastların (kemik oluşturan hücreler) gelişimini teşvik ve osteoaklastları (kemiği bağlayan hücreler) inhibe ederek gösterdiği belirlenmiştir. Araştırmacılar osteoporosisin önlenmesinde ve tedavisinde laktoferrinin kullanılabileceğini bildirmektedirler [40, 41].

Laktoperoksidaz (LP): Meme bezlerinde salgılanan ve porfirin içeren bir peroksidazdır. Sütte fazla miktarda bulunan önemli enzimlerden birisidir. Bu enzim, sütte antimikrobiyal aktiviteye sahip LP sisteminin bir parçasını oluşturmaktadır. LP, H_2O_2 varlığında tiyosiyanatın (SCN^-) oksidasyonunu katalizleyerek antibakteriyel etkiye sahip oksidatif ürünlerin (hipotiyosiyanat ($OSCN^-$) ve yüksek oksi-asitlerin) oluşmasına yol açar. Gram negatif bakteriler, gram pozitiflere göre LP sistemine daha duyarlıdır [19, 42, 43]. Birçok alanda kullanıma olanağı vardır. Dış macunu, ağız çalkalama solüsyonu gibi ağız sağlığı ile ilgili ürünlerde etkili bir şekilde kullanılmaktadır [10, 44].

Lizozim: Serum proteinleri arasında yer alan lizozim enzimi, bakteri hücre duvarında bulunan N-asetil müramik asit ile N-asetil glikozamin arasındaki β -1,4 glikozidik bağı parçalayarak bakterilerin lize olmasına yol açan antimikrobiyal bir enzimdir. Lizozimin kolostrum ve normal sütteki miktarı sırasıyla 0,14-0,70 ve 0,07-0,60 mg/l'dir [10, 19, 43].

Glikomakropeptid (GMP): Kazeinomakropeptit olarak da bilinen glikomakropeptit, bir glikofosfopeptit olup peynir üretimi sırasında kimozin enziminin κ -kazein üzerindeki hidrolitik aktivitesi sonucunda oluşmakta ve peyniraltı suyu proteinlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır. GMP, dallanmış aminoasitlerce zengin olmasına karşın aromatik aminoasitler (fenilalanin,

triptofan ve tirozin) açısından fakirdir. Fenilalanin içermediğinden fenilketonüri hastaları için oldukça güvenli bir protein kaynağıdır [3, 45]. Peptide bağlı glikozidik yapılar (karbonhidratlar), GMP'nin biyoaktivitesinde önemli rol oynamaktadırlar. GMP'deki glikozidik yapılar, *Vibrio cholerae* ve *E. coli* tarafından salgılanan enterotoksinler için spesifik reseptörler olarak davrandıkları için söz konusu enterotoksinler GMP'ye bağlanarak kompleks oluştururlar ve bağırsak sisteminden dışarı atılırlar [46]. GMP'nin influenza virüslerini hemaglutine ederek inhibe ettiği de belirlenmiştir. Ayrıca, GMP'nin prebiyotik olarak da rol oynadığı ve probiyotik bakterilerden bifidobakterilerin gelişimini teşvik ettiği belirlenmiştir [47,48].

SERUM PROTEİNLERİ TÜREVLİ BİYOAKTİF PEPTİDLER

Biyoaktif Peptid Nedir?

Süt proteinlerinin dizisi içinde inaktif halde bulunan biyoaktif peptidler, sütün gastrointestinal sistemden geçişi esnasında sindirim sistemi enzimlerinin veya sütün fermantasyonu sırasında laktik asit bakterileri tarafından salgılanan proteinaz ve peptidaz enzimlerinin hidrolizasyonu sonucu oluşan ve insan sağlığı üzerine pozitif etkiye sahip olan spesifik protein fragmentleri şeklinde tanımlanabilir. Biyoaktif bileşikler açığa çıktuktan sonra hormon benzeri aktiviteleriyle düzenleyici bileşikler gibi rol oynarlar. Bundan dolayı "gıda hormonu" veya "formonlar" olarak da adlandırılmaktadırlar. Biyoaktif peptidler gıdalarla alındıklarında veya bağırsak sisteminde üretildikten sonra bağırsakta hedef bölgeleriyle interaksyona girerler. Bunu takiben, absorbe edilerek periferik organlara ulaşırlar [6, 49-51].

Biyoaktif bileşikler ilk kez Mellander [50] tarafından belirlenmiş ve günümüzde süt proteinlerinden opioid, antitrombotik, antihipertansif, antimikrobiyal, antikanserojen, mineral taşıyıcı veya immunomodülatör aktiviteye sahip birçok biyoaktif peptidler ortaya konulmuştur. Biyolojik aktiviteleri, aminoasit kompozisyonlarına ve dizilerine bağlıdır. Biyoaktif peptidler genellikle 3-20 aminoasit kalıntısı içermektedirler. Hayvansal ve bitkisel proteinler de biyoaktif diziler içermelerine karşın süt proteinleri biyoaktif peptidler açısından başlıca kaynak olarak değerlendirilmektedir [6, 53-56].

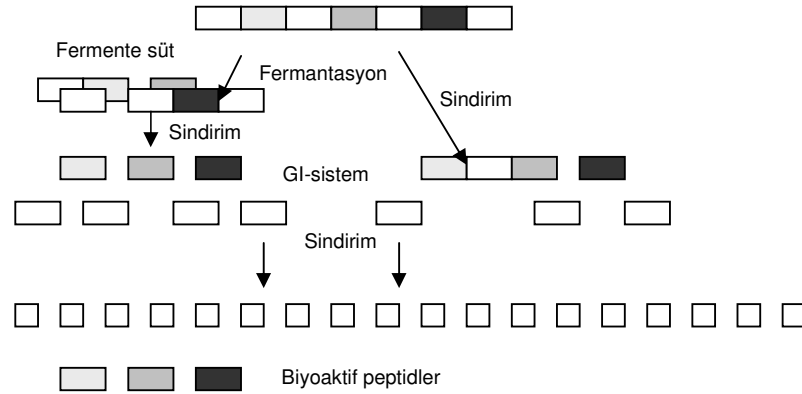
Serum Protein Türevli Biyoaktif Peptidlerin Üretimi ve Sağlık Üzerine Etkileri

Biyoaktif peptidler tüm bağırsak sisteminde açığa çıkarak ince ve kalın bağırsakta biyoaktivite gösterebilirler. Fakat çoğu gıda proteinleri ince bağırsakta geçişleri sırasında parçalanmaktadır. Sindirim esnasında mikrobiyal enzimler vasıtasıyla açığa çıkan biyoaktif peptitler, proteinlerin kalın bağırsağa da ulaştığını göstermektedir. Örneğin laktoferrin ve immunoglobulinler ince bağırsakta parçalanmadan geçerler. Sindirim enzimleri bağırsakta veya gıdada bulunan mikrobiyal enzimlerle

karşılaştırıldığında farklı parçalanma bölgelerini kullanılmaktadır. Bundan dolayı mikrobiyal enzimlerle sindirim enzimleri tarafından açığa çıkarılan peptidler farklı olmaktadır. Hatta bağırsakta açığa çıkan bazı peptidler mikrobiyal enzimler için biyoaktif madde oluşumunda ön madde olarak da rol oynayabilirler [6, 56].

Serum proteinlerinden biyolojik aktiviteye sahip peptidlerin elde edilmesi için değişik metotlar mevcuttur: (i) süt ve ürünlerinin tüketimi sırasında sindirim enzimleri

vasıtasıyla hidrolizasyon; (ii) sütün işlenmesi esnasında proteinlerin hidrolizine neden olan ısıtma işlemi, asit veya alkali uygulaması; (iii) proteolitik starter kültürlerle sütün fermentasyonu; (iv) mikrobiyal veya bitkisel kaynaklı proteolitik enzimlerin vasıtasıyla hidrolizasyon (Şekil 1). Biyoaktif peptidlerin üretimi için en çok tercih edilen yöntem enzimatik hidrolizasyondur. Bu amaç için en fazla kullanılan enzimler pepsin, tripsin ve kimotripsindir. Bunların dışında alkalaz, thermolisin, subtilisin ve diğer mikrobiyal kökenli proteolitik enzimler de kullanılmaktadır [6, 20, 56].



Şekil 1. Fermentasyon ve/ya gastrointestinal (GI) sindirim vasıtasıyla proteinlerden biyoaktif peptidlerin oluşumu (6)

Serum proteinlerinin enzimatik hidrolizasyonu ile biyoaktif peptidlerin oluştuğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Serum proteinlerinin enzimatik hidrolizasyonu sonucunda, antihipertansif (angiotensin-I-dönüştürücü enzim inhibitörü), opioid,

antimikrobiyal, immunolojik ve antitrombotik aktiviteye sahip ve ileum (ince bağırsağın son kısmı) üzerinde etkili olan biyoaktif peptidler oluşmaktadır (Tablo 3) [4, 20, 56-60].

Tablo 3. Serum proteinleri türevli biyoaktif peptidler

Protein Kaynağı	Enzim	Peptid	Biyoaktivitesi
α-Laktalbumin	Pepsin	α-Laktoforin	ACE inhibitörü
	Pepsin	α-Laktoforin (f50-53)	Opioid aktivite, ACE inhibitörü
	Tripsin	α-LA (f50-51), α-LA (f99-108), α-LA (f104-108)	ACE inhibitörü
	Tripsin	α-LA (f18-20)	İmmunopeptit
β-Laktoglobulin	Pepsin	β-Laktoforin	İleum'un uyarılması
	Tripsin-pepsin	β-Laktoforin (f142-148)	ACE inhibitörü
	Tripsin-pepsin	β-Laktoforin (f 102-105)	Opioid aktivite, ACE inhibitörü
	Kimotripsin	β-Laktotensin (f146-149)	İleum'un kasılması
	Tripsin	β-LG (f22-25), β-LG (f32-40), β-LG (f78-80), β-LG (f81-83)	ACE inhibitörü
	Proteinaz K	β-laktokinin (f102-103)	ACE inhibitörü
Serum Albumini	Tripsin	Albutensin (f208-216)	ACE inhibitörü, ileum'un kasılması
	Pepsin	Serorfin (f399-404)	Opioid aktivite
	Pepsin	Serorfin (f399-404)	Opioid aktivite
Laktoferrin	Kimotripsin	Laktoferrisin B (f17-47)	Antimikrobiyal
	Pepsin	Laktoferroksin A (f318-323), B (f536-540) ve C (f673-679)	Opioid antagonist
Laktotransferrin	Pepsin	Trombin inhibitör peptit (f39-42)	Antitrombotik
	Pepsin	Kasoplatelin	Antitrombotik
Proteoz-pepton	Plasmin	PP 8 (f1-28)	Opioid aktivite, Ca-bağlama
Glikomakropeptit	Tripsin	Trombin inhibitör peptit	Antitrombotik

Serum protein türevli bazı peptidlerin morfin benzeri özelliklere sahip olduğu ve dolayısıyla sinir sisteminde aktif rol oynadıkları belirlenmiştir. Bu peptidler opioid peptidler olarak bilinirler. Bunlar, agonistik veya

antagonistik aktiviteye sahiptirler [61]. Memelilerin bağırsak, sinir ve endokrin sistemlerinde lokalize olmuş opioid reseptörleri (μ-, δ- ve κ-tipi reseptörler) bulunmaktadır. Bu reseptörlere tipik ve atipik opioid

peptidler bağlanabilir. Tipik opioid peptidler olan enkefalin, endorfin ve dinorfin'in N-terminal dizilimleri (Tyr-Gly-Gly-Phe) ortaktır ve agonistik aktiviteye sahiptirler. Atipik opioid peptidler ise agonistik veya antagonistik aktiviteye sahip olabilirler. Agonistik aktiviteye sahip olan peptidler morfin benzeri uyuşturucu bir etki gösterirlerken antagonistik peptidler ise bu etkiyi azaltıcı ve engelleyici yönde davranmaktadır. Opioid antagonistler enkefalinin agonistik aktivitesini bastırmaktadırlar. α -laktorfin, β -laktorfin ve serorfin opioid agonistik, laktoferroksin A, B ve C opioid antagonistik aktiviteye sahiptir (Tablo 3). Opioid aktiviteye sahip peptidlerin sosyal davranışın düzenlenmesinde, ağrının giderilmesinde, sindirim sistemi boşalım hızının azalmasında, ishalin önlenmesinde, aminoasit transferinin düzenlenmesinde, insülin ve somatostatin hormonlarının salgılanmasında önemli rol oynadıkları belirtilmektedir [19, 58, 60-64]. Serum proteinlerinden proteoz-peptonun, plasmin enzimi ile hidrolizasyonu sonucu oluşan PP 8(f1-28) peptidin de opioid agonist aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca bir fosfopeptid olduğundan Ca-bağlama yeteneğinde olduğu ve buna paralel olarak da kemik sağlığında önemli rol oynadığı ifade edilmektedir [65].

Plazma, akciğer, böbrek, kalp, iskelet kası, pankreas, beyin gibi dokularda bulunan anjiyotensin-I-dönüştürücü enzim (ACE, kininaz II), birçok fonksiyona sahiptir ve bazı endojen biyoaktif peptidlerin lokal düzeyde regülasyonunda anahtar fizyolojik rol oynamaktadır. ACE, periferik kan basıncını kontrol eden renin-anjiyotensin sistemiyle birlikte bulunmaktadır. ACE anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürerek kan damarlarının daralmasına ve buna bağlı olarak da kan basıncının yükselmesine neden olan enzimdir [66, 67]. ACE'nin inhibe edilmesi antihipertansif etkiye neden olmaktadır [61]. Kan basıncına ilaveten, ACE inhibisyonu, organizmanın savunma ve sinir sistemi aktivitesini de içeren farklı kontrol sistemlerini de etkileyebilmektedir. Serum proteinleri türevli biyoaktif proteinlerden α -laktoforin, α -laktorfin, β -laktorfinler, β -laktokininler, albutensin, α -LA ve β -LG'nin birçok fragmentlerinin ACE inhibitör aktivitesine sahip oldukları belirlenmiştir (Tablo 3) [20, 67]. Serum protein türevli opioid peptidler (α -laktorfin ve β -laktorfin) orta düzeyde ACE aktivitesini inhibe etmektedirler. N-terminal dipeptidi Tyr-Leu olan β -laktoglobulinin triptik peptidi α -laktorfinin (f142-148) serum proteinleri arasında en yüksek ACE inhibitör aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Kazein türevli biyoaktif peptidlerin ACE inhibitör aktivitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [20, 57, 60-62, 68].

Trombin, fibrinogeni fibrine hidrolize edip kanın pıhtılaşmasına neden olmaktadır. Glikomakropeptit ve laktotransferrinin hidrolitik fragmentlerinin trombositler üzerindeki fibrinogenin bağlandığı reseptörlere

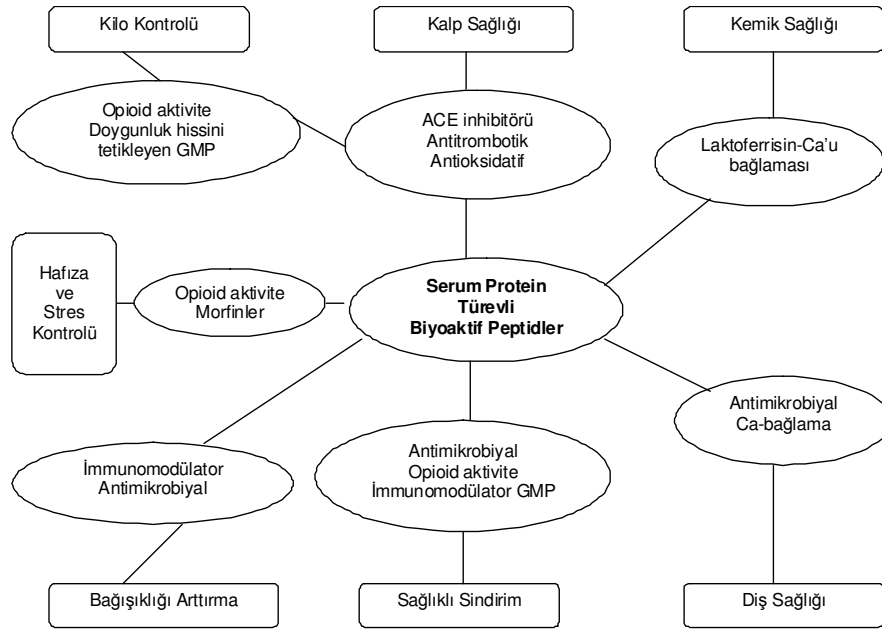
bağlanarak antitrombotik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [58].

Laktoferrinin hidrolitik parçalanma ürünü olan laktoferrinin antimikrobiyal aktivitesi sahip olduğu net pozitif yükten kaynaklanmaktadır. Laktoferrinin önemli özelliklerinden birisi yüksek oranda ve asimetrik olarak kümeleşmiş bazik aminoasit içermesidir. Yirmibeş amino asidin sekizi bazik amino asit ve bunlardan 6'sı α -heliks yapıdaki N-terminalinde bulunmaktadır. Katyonik, amfipatik ve α -heliks yapılar vasıtasıyla laktoferrinin hücre membranında iyon kanalları oluşturarak ve membran geçirgenliğini artırarak antimikrobiyal etki göstermektedir. Laktoferrinin antimikrobiyal aktivitesi laktoferrine göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir [61].

α -Laktalbuminin α -LA (f18-20) fragmentinin bağışıklık sisteminde rol alan periferik kan limfositlerinin sentezini teşvik ettiğinden immün reaktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Opioid peptidler, limfositlerinin immün reaktivitesini opioid reseptörleri vasıtasıyla etkileyebilmektedirler. İmmün sistem ile opioid peptidler arasında yüksek bir ilişkinin olduğu araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Bu ilişkinin nedeni opioid reseptörlerinin T-limfositler ile fagositik lökositlerde bulunmasıdır [61, 69]. Serum proteinleri türevli biyoaktif peptidlerin sağlık üzerine etkileri Şekil 2'de özetlenmiştir. Biyoaktif serum proteinleri ve peptidlerinin, antimikrobiyal ve antiviral özellikleri, immün sistemini desteklemeleri, antioksidan etkileri, antikanserojenik aktiviteleri ve hipokolesterolomik etkileri söz konusudur [58, 68]. Serum proteinlerinin; kardiyovasküler hastalıklarda, tip II diyabet hastalığında, obezite gibi durumlarda diyetle bulunması önerilmektedir. Ayrıca, peyniraltı suyu proteinlerinin kısa zincirli aminoasitler açısından zengin olmaları bunların stres altında kas tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmasına imkân sağlamaktadır [6, 25, 58, 70].

Ticari Uygulamaları

Fonksiyonel gıda ve yem sanayi ile diğer sağlık ürünlerini (diş macunu, ağız çalkalama ürünleri vb.) üreten endüstrilerde son yıllarda biyolojik aktiviteye sahip serum proteinleri ve peptidler ile bunların türevleri olan biyoaktif peptidlere oldukça fazla rağbet vardır. Laktoperoksidaz, laktoferrin ve glikomakropeptit günümüzde ağız ve diş sağlığının korunması amacıyla diş macunlarına katılmaktadırlar. Serum proteinleri türevli peptidlerin elde edilmesinde uygulanabilecek en uygun teknikler membran filtrasyon ve kromatografik ayırma yöntemlerdir. Membran filtrasyon tekniklerden ultrafiltrasyon ve nanofiltrasyon spesifik moleküler ağırlığa sahip olan biyoaktif peptidlerin ayrılmasında kullanılabilir [41, 44, 71, 72].



Şekil 2. Serum protein türevli biyoaktif peptidlerin sağlık üzerine yararlı etkileri

SONUÇ

Son yıllarda, tüketicilerin fonksiyonel gıdalara artan ilgisinden dolayı serum proteinleri ve bunlardan kaynaklanan peptidlere de ilgi artmıştır. Bu bağlamda biyolojik aktiviteye sahip serum proteinleri ve fizyolojik aktiviteye sahip biyoaktif peptidlerin, antibakteriyel, antiviral, antikanserojenik, antioksidan ve hipokolestrolemik özelliklerinin bilimsel olarak ortaya konmaya başlanması, bunların gelecekte hem yeni hem de halen tüketilen gıdaların vazgeçilmez bileşenleri olacaklarını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Regester, G.O., McIntosh, G.H., Lee, V.W.K., Smithers, G.W. 1996. Whey proteins as nutritional and functional food ingredients. *Food Australia* 48: 123-127.
- [2] Walzem R.L., Dillard C.J., German J.B. 2002. Whey components: millennia of evolution create functionalities for mammalian nutrition: what we know and what we may be overlooking. *Critical Review on Food Science and Nutrition* 42: 353-375.
- [3] Marshall, K. 2004. Therapeutic applications of whey protein. *Alternative Medicine Review* 9:136-156.
- [4] Smithers, G.W. 2008. Whey and whey proteins—From 'gutter-to-gold'. *International Dairy Journal* 18: 695-704.
- [5] Smilowitz, J.T., Dillard, C.J., German, J.B. 2005. Milk beyond essential nutrients: The metabolic food. *Australian Journal of Dairy Technology* 60: 77-83.
- [6] Moller, N. P., Scholz-Ahrens, K. E., Roos, N., Schrezenmeir, J. 2008. Bioactive peptides and proteins from foods: Indication for health effects. *European Journal of Nutrition* 47: 171-182.
- [7] McIntosh, G.H., Royle, P.J., Le Leu, R.K., Regester, G. O., Johnson, M. A., Grinstead, R. L., et al. 1998. Whey proteins as functional food ingredients? *International Dairy Journal* 8: 425-434.
- [8] McMahon, D.J., Oommen, B.S. 2008. Supramolecular structure of the casein micelle. *Journal of Dairy Science* 91:1709-1721.
- [9] de Wit, J.N. 1998. Nutritional and functional characteristics of whey proteins in food products. *Journal of Dairy Science* 81: 597-608.
- [10] Aimutis, R.W. 2004. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticarcinogenesis. *The Journal of Nutrition* 20: 989-995.
- [11] FAO, 2006. Food Outlook no. 2, December 2006. <http://www.fao.org/docrep/009/>.
- [12] Özen, A.E., Kılıç, M. 2007. Peynir altı suyundan elde edilen serum proteinlerinin fonksiyonel özellikleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 3: 45-49.
- [13] Ha, E., Zemel, M.B. 2003. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: Mechanisms underlying health benefits for active people. *Journal of Nutritional Biochemistry* 14: 251-258.
- [14] Zemel, M.B. 2004. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *American Journal of Clinical Nutrition* 79(Suppl.): 907S-912S.
- [15] Kimball, S.R. 2002. Regulation of global and specific mRNA translation by amino acids. *Journal of Nutrition* 132: 883-886.
- [16] Shoveller, A. K., Stoll, B., Ball, R. O., Burrin, D. G. 2005. Nutritional and functional importance of intestinal sulphur amino acid metabolism. *Journal of Nutrition* 135: 1609-1612.
- [17] Meisel, H., Schlimme, E. 1996. Bioactive peptides derived from milk proteins: Ingredients of functional foods? *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte* 48: 343-357.

- [18] Korhonen, H., Pihlanto-Leppala, A., Rantamaki, P., Tupasela, T. 1998. Impact of processing on bioactive proteins and peptides. *Trends in Food Science and Technology* 9: 307-319.
- [19] Shah, P.N. 2000. Effects of milk-derived bioactives: an overview. *British Journal of Nutrition* 84(Suppl.): 1, S3-S10.
- [20] Pihlanto-Leppala, A., Koskinen, P., Piilola, K., Tupasela, T., Korhonen, H. 2000. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: Concentration and characterization of active peptides. *Journal of Dairy Research* 67: 53-64.
- [21] Lee, Y.M., Skurk, T., Hennig, M., Hauner, H. 2007. Effect of a milk drink supplemented with whey peptides on blood pressure in patients with mild hypertension. *European Journal of Nutrition* 46: 21-27.
- [22] Karagözlü, C., Bayarer, M. 2004. Peyniraltı Suyu Proteinlerinin Fonksiyonel Özellikleri Ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Ege Üniv. Ziraat Fakültesi Dergisi* 41: 197-207.
- [23] Bounous, G., Batist, G., Gold, P. 1991. Whey proteins in cancer prevention. *Cancer Letters* 57: 91-94.
- [24] Dillar, C.J., Walzem, R.L., German, J.B. 2002. Whey components: Millennia of Evolution create functionalities for mammalian nutrition. *Critical Review on Food Science and Nutrition* 42: 353-375.
- [25] Haque, E., Chand, R. 2008. Antihypertensive and antimicrobial bioactive peptides from milk proteins. *European Food Research and Technology* 227: 7-15.
- [26] Nutte, R.L., Kettering, J.D., Aprecio, R.M., Weeks, D.A., Gridley, D.S. 1990. Effect of dietary fat and proetin on DMH induced tumor development and immune responses. *Nutrition and Cancer* 13: 141-152.
- [27] McIntosh, G. H., G. D. Regester, R. K. Lelue, P. J. Royle, and G. W. Smithers. 1995. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *Journal of Nutrition* 125:809-816.
- [28] Pins, J. J., Keenan, J. M. 2006. Effects of whey peptides on cardiovascular disease risk factors. *Journal of Clinical Hypertension* 8: 775-782.
- [29] Papiz, M.Z., Sawyer, L., Eliopoulos, E.E., North, A.C., Findlay, J.B., Sivaprosadaro, R., Jones, T.A., Newcomer, M.E., Kraulis, P.J. 1986. The structure of β -lactoglobulin and its similarity to plasma retinol-binding protein. *Nature (Lond.)* 324: 383-385.
- [30] Gold, P., Inventors G.B., 1993. Method of treatment of HIV-seropositive individuals with dietary whey proteins. WHO Pat. No. 93/20831.
- [31] Fleet, J.C. 1995. New role for lactoferrin: DNA-binding and transcription activation. *Nutrition Reviews* 53: 226-227.
- [32] Cross, M.L., Gill, H.S. 2000. Immunomodulatory properties of milk. *British Journal of Nutrition* 84:S81-S89.
- [33] Brock, J.H. 1980. Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant. *Archives of Disease in Childhood* 55: 417-421.
- [34] Tsuji, S., Hirata, Y., Mukai, F., Ohtagaki, S. 1990. Comparison of lactoferrin content in colostrum between different cattle breeds. *Journal of Dairy Science* 73: 125-128.
- [35] Viljoen, M. 1995. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 80: 252-267.
- [36] Steijns, J.M., van Hooijdonk, A.C. 2000. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *British Journal of Nutrition* 84:S11-S17.
- [37] Tomita, M., Bellamy, W., Takase, M., Yamauchi, K., Wakabayashi, H., Kawase, K. 1991. Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin. *Journal of Dairy Science* 74: 4137-4142.
- [38] Bezault, J., Bhimani, R., Wiprovnick, J., Furmanski, P. 1994. Human lactoferrin inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases in mice. *Cancer Research* 54: 2310-2312.
- [39] Shimazaki, K. 2000. Lactoferrin: a marvelous protein in milk? *Animal Science of Journal* 71: 329-347.
- [40] Cornish, J. 2004. Lactoferrin promotes bone growth. *BioMetals* 17: 331-335.
- [41] Cornish, J., Palmano, K., Callon, K.E., Watson, M., Lin, J.M., Valenti, P., Naot, D., Grey, A.B., Reid, I.R. 2006. Lactoferrin and bone; structure-activity relationships. *Biochemistry of Cell Biology* 84: 297-302.
- [42] Kussendrager, K.D., van Hooijdonk, A.C. 2000. Lactoperoxidase: physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. *British Journal of Nutrition* 84: S19-S25.
- [43] Tenovuo, J. 2002. Clinical applications of antimicrobial host proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in xerostomia: Efficacy and safety. *Oral Diseases* 8: 23-29.
- [44] Boots, J.W., Floris, R. 2006. Lactoperoxidase: From catalytic mechanism to practical applications. *International Dairy Journal* 16: 1272-1276.
- [45] Manso, M. A., Lopez-Fandino, R. 2004. κ -casein macropeptides from cheese whey: Physicochemical, biological, nutritional, and technological features for possible uses. *Food Reviews International* 20: 329-355.
- [46] Kawasaki, Y., Isoda, H., Tanimoto, M., Dosako, S., Idota, T., Ahiko, K. 1992. Inhibition by lactoferrin and κ -casein glycomacropeptide of binding of cholera toxin to its receptor. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 56: 195-198.
- [47] Kawasaki, Y., Isoda, K., Shinmoto, H., Tanimoto, M., Dosako, S., Idota, T., Nakajima, I. 1993. Inhibition by κ -casein glycomacropeptide and lactoferrin of influenza virus hemagglutination. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 57: 1214-1215.
- [48] Poch, M., Bezkorovainy, A. 1991. Bovine milk κ -casein trypsin digest is a growth enhancer for the genus *Bifidobacterium*. *Journal of Agriculture and Food Chemistr*, 39: 73-77.
- [49] Minervini, F., Algaron, F., Rizella, C.G., Fox, P.F., Monnet, V., Gogetti, M. 2003. Angiotensin I-converting-enzyme-inhibitory and antibacterial

- peptides from *Lactobacillus helveticus* PR4 proteinase-hydrolyzed caseins of milk from six species. *Applied and Environmental Microbiology* 69: 5297-5305.
- [50] Kitts, D.D., Weiler, K. 2003. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Current Pharmaceutical Design* 9: 1309-1323.
- [51] Meisel, H. 2005. Biochemical properties of peptides encrypted in bovine milk proteins. *Current Medicinal Chemistry* 12: 1905-1919.
- [52] Mellander, O. 1950. The physiological importance of the casein phosphopeptide calcium salts II. Peroral calcium dosage of infants. *Acta of the Society of Medicine of Uppsala* 55: 247-255.
- [53] FitzGerald, R.J., Meisel, H., 2000. Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. *British Journal of Nutrition* 84: S33-S37.
- [54] Pihlanto, A. 2006. Antioxidative peptides derived from milk proteins. *International Dairy Journal*, 16: 1306-1314.
- [55] Hartmann, R., Meisel, H. 2007. Food-derived peptides with biological activity: From research to food applications. *Current Opinion in Biotechnology* 18: 1-7.
- [56] Korhonen H., 2009. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. *Journal of Functional Foods* (in press), doi:10.1016/j.jff.2009.01.007.
- [57] Mullally, M. M., Meisel, H., FitzGerald, R. J. 1997. Identification of a novel angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptide corresponding to a tryptic fragment of bovine β lactoglobulin. *FEBS Letter*, 402: 99-101.
- [58] Clare, D.A., Swoisgoodt. 2000. Bioactive Milk Peptides: A Prospectus. *Journal of Dairy Science* 83: 1187-1195.
- [59] Roufik, S., Gauthier, S. F., Turgeon, S. L. 2006. In vitro digestibility of bioactive peptides derived from bovine β -lactoglobulin. *International Dairy Journal* 16: 294-302.
- [60] Kınık, Ö., Gürsoy, O. 2002. Süt proteinleri kaynaklı biyoaktif peptitler. *Mühendislik Bilimleri Dergisi* 8: 195-208.
- [61] Silva, S.V., Malcata, F.X. 2005. Caseins as source of bioactive peptides. *International Dairy Journal*, 15: 1-15.
- [62] Meisel, H., 1998. Overview on Milk Protein-Derived Peptides. *International of Dairy Journal* 8: 363-373.
- [63] Meisel, H., Bockelmann, W. 1999. Bioactive peptides encrypted in milk proteins: Proteolytic activation and thropho-functional properties. *Antonie van Leeuwenhoek* 76: 207-215.
- [64] Paakkari, I., Jarvinen, A., Antila, P., Mattila, M.J., Pihlanto-Leppalla, A. 1994. Opioid effects of the milk whey-protein derived peptides α - and β -lactorphin in β -casomorphins and related peptides. Recent development (Brantl, V., Teschemacher, H., eds.), VCH, Weicheim, pp 33-37.
- [65] Kitts, D.D., Yuan, Y.V., 1992. Caseinophosphopeptides and calcium bioavailability. *Trends in Food Science and Technolog* 3: 31-35.
- [66] Ariyoshi, Y., 1993. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors derived from food proteins. *Trends in Food Science and Technolog* 4: 139-144.
- [67] Gobbetti, M., Minervini, F., Rizzello, C.G. 2004. Angiotensin I converting-enzyme-inhibitory and antimicrobial bioactive peptides. *International Journal of Dairy Technolog* 57: 172-188.
- [68] Gauthier, S. F., Pouliot, Y., Saint-Sauveur, D. 2006. Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey proteins. *International Dairy Journal* 16: 1315-1323.
- [69] Faith, R.E., Liang, H.J., Murgo, A.J., Plotnikoff, N.P., 1984. Neuroimmunomodulation with enkephalins: enhancement of human natural killer (NK) cell activity in vitro. *Clinical Immunology and Immunopathology* 31: 412-418.
- [70] Zimecki, M., Kruzel, M.L. 2007. Milk-derived proteins and peptides of potential therapeutic and nutritive value. *Journal of Experimental Therapy and Oncolog* 6: 89-106.
- [71] Pouliot, Y., Gauthier, S.F., Groleau, P.E. 2006. Membrane-based fractionation and purification strategies for bioactive peptides. In Y. Mine, F. Shahidi (Eds.). *Nutraceutical proteins and peptides in health and disease nutraceutical science and technology* (Vol. 4). Boca Raton, FL: Taylor and Francis, pp. 639-658.
- [72] Korhonen, H., Pihlanto, A. 2007. Technological options for the production of health-promoting proteins and peptides derived from milk and colostrum. *Current Pharmaceutical Design* 13: 829-843.