

PROTEOMİKS ve GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANIM ALANLARI

Güzin İplikçioğlu Çil*

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Dışkapı, Ankara

Geliş tarihi / Received: 07.05.2012

Düzeltilerek Geliş tarihi / Received in revised form: 13.07.2012

Kabul tarihi / Accepted: 03.08.2012

Özet

Proteomiks, bir organizma, doku veya hücrede herhangi bir anda bulunan proteinlerin tümünün, geniş çaplı protein ayırma ve tanımlama teknikleri kullanılarak analiz edilmesidir. 1994'te Avustralyalı araştırmacı Marc. R. Wilkins tarafından ortaya konmasının ardından günümüze kadar büyük gelişme göstererek sadece tıpta değil birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Gıda endüstrisi de bu alanlardan biridir. Proteomiks, gıda kalitesi, gıda güvenliği, genetiği değiştirilmiş gıdalar, depolama ve paketlenme gibi işlemlerin gıdalar üzerine etkileri, gıda alerjenleri gibi konularda yapılan araştırmalarda tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Bu derlemede proteomiksin ne olduğu, nasıl uygulandığı ve gıda endüstrisinde hangi alanlarda kullanıldığı hakkında genel bilgiler vermek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Proteomiks, proteom, iki boyutlu jel elektroforezi (2DE), kütle spektrometri (MS).

PROTEOMICS AND AREA OF USAGE IN FOOD INDUSTRY

Abstract

Proteomics is analyzing the total amount of proteins expressed in a certain time point, in an organism, a tissue or a cell, by using protein separation and identification techniques. From 1994, proteomics was first introduced by Marc. R. Wilkins, to now proteomics advanced and begins to use in several areas instead of clinical medicine. Food industry is one of these areas. Proteomics is a powerful tool used in food quality, food safety, genetically modified organisms, effects of storage and packaging on foods and food allergens researches. The aim of this review is to define proteomics and proteomics techniques and usage in food industry area.

Keywords: Proteomics, proteom, two-dimensional gel electrophoresis (2DE), mass spectrometry (MS).

*Yazışmalardan sorumlu yazar / Corresponding author;

✉ g.iplikcioglu@gmail.com,

© (+90) 312 317 0315/224

☎ (+90) 312 315 0010

GİRİŞ

Proteinler, aminoasitlerin belirli türde, belirli sayıda, belirli diziliş sırasında karakteristik olarak kovalent bağlarla birbirine bağlanmasıyla oluşan polipeptitlerdir. Kısaca aminoasit polimerleri olarak tanımlanabilirler. Canlılar için proteinler oldukça önemli yapıtaşlarıdır ve organizmada birçok önemli göreve sahiptirler (1). mRNA ekspresyonu için birçok farklı yöntem bulunsada, proteinler ile ilgili verilerin elde edilmesi 1970'li ve 1980'li yıllarda 2DE'in bu alanda kullanımına dayanmaktadır. 1990'ların başında kütle spektrometrisi gibi yeni tekniklerin gelişmesi, proteinlerin identifikasyonu, ekspresyonu üzerine geniş çaplı çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlamıştır. İlk kez bu süreçte, 1994'de İtalya'nın Siena kentinde düzenlenen 2DE toplantısında Mark Wilkins tarafından 'proteom' terimi ortaya çıkmıştır (2). Proteom, bir hücrede, bir dokuda ya da bir organizmada bulunan proteinlerin tümü demektir ve proteomiks proteomu araştırma yöntemlerine verilen ad olarak kabul edilmiştir (3). Proteomiks, fizik, kimya, bilgisayar, biyoinformatik ve matematiğin; biyokimya, biyoloji ve hekimlikle birleştirilmesi sonucu ortaya çıkmış, yaşam ile ilgili bilinmeyenleri çözmeyi hedefleyen bir yöntemdir (4). Başlangıçta proteomiks sadece proteinleri incelemek olarak nitelendirilirken artık proteomiks denildiğinde sadece bir hücredeki proteinler değil, proteinlerin tüm izoformlarının ve modifikasyonlarının, birbirleriyle etkileşimlerinin, yapısal tanımlarının ve yüksek yapılı bileşiklerinin tespiti akla gelmektedir (5). Post-genomik döneme ışık tutan ve halen gelişmekte olan proteomikste proteinlerin karakterizasyonu, ölçümü ve kapsamlı olarak incelenmesi için karmaşık ve ileri birçok teknik kullanılmaktadır. Bunlar arasında iki boyutlu jel elektroforezi (2DE), görüntü analizi, kütle spektrometrisi, aminoasit sekanslama ve biyoinformatik gibi teknikler yer almaktadır (6).

NEDEN PROTEOMİKS?

Genomiks, genler hakkında temel bilgileri ortaya koysa da gen ürünleri ve fonksiyonları ile ilgili yeterli bilgiler vermemektedir. Bir hücrenin protein içeriği ile genleri arasında kesin doğrusal bir ilişki yoktur (7). Proteinler, genlerin alternatif dizilimlerine ve yazılım sonrası modifikasyona bağlı olarak çok sayıda ve çeşitte olabilirler.

Translasyon sonrası birçok değişime uğrayabilirler, örneğin fosforilasyon, böylece tek bir genden farklı proteinler ortaya çıkabilmektedir. Çalışmalar gen başına düşen protein üretimini bakterilerde bire iki, mayalarda bire üç olarak tespit ederken insanlarda bu oran bire altıya kadar çıkmaktadır. Genlerin sayısı ile kıyaslandığında, proteinlerin yarım milyona ulaşan sayılarda olduğu bilinmektedir (8).

Proteinler genlerle karşılaştırıldıklarında oldukça dinamik yapılardır. Proteom iç ve dış uyaranlara yanıt olarak sürekli değişim halindedir. Hücrelerin fonksiyonlarını belirleyen değişimler de yine genetik düzeyde değil proteinler düzeyinde görülmektedir. Bunun yanında karaciğer hücresindeki bir DNA, deri veya beyin nöronundaki DNA ya benzemektedir oysa proteinler birbirine benzemez tüm bu nedenlerle sadece genetik dizilimi bilmek yeterli değildir, proteomikse ihtiyaç vardır (9).

Proteom Analiz Yöntemleri

Proteomiksin temelini oluşturan iki basamak proteinlerin seperasyonu ve görünür hale getirilmesinin ardından, identifikasyonun yapılmasıdır. Bu aşamalardan ilkinde en sık kullanılan yöntem iki boyutlu jel elektroforeziken (2DE), identifikasyon için kütle spektrometrisi tercih edilmektedir (10).

Çift yönlü elektroforez ilk boyutta izoelektrik fokuslama'nın (IEF), ikinci boyutta sodyum dodesil sülfat (SDS)-poliakrilamid jel elektroforeze (PAGE) eşlik ettiği ve kompleks protein karışımlarından proteinlerin izoelektrik noktaları ve kütle ağırlıklarına göre ayırımlarını sağlayan bir yöntemdir. Kullanılan jel boyutuna ve pH aralığına göre tek seferde 11200 proteini ve peptidi tek başına, tek bir uygulama ile ayırabilme ve her nokta için 1 ng dan az proteini tespit edebilme kapasitesine sahiptir. Bunun yanında 2DE'nin önemli özelliklerinden biri post translasyonel modifikasyona (PTM) uğramış proteinlerin tespitine de olanak sağlamasıdır (11, 12).

2DE jel elektroforez sonrası elde edilen sonuçlar oldukça komplekstir ve en iyi şekilde bilgisayar tabanlı görüntü analiz yöntemleri ile analiz edilebilmektedirler. Bu şekilde veri tabanları da elde etmek mümkündür (13).

Kütle spektrometrisi aşamasına geçiş için öncelikle eksizyon ve sindirim işlemi yapılmaktadır. Burada izlenebilecek iki yol vardır. Jelin tamamının eritilmesi ile örnekteki tüm proteinlerin incelenmesi ve identifikasyonu yapılabileceği gibi, belirli bir noktanın kesilmesi (eksizyonu), eritilip daha sonra kütle spektrometrisi ile incelenmesi mümkündür. Kesip, çıkarma bu iş için dizayn edilmiş özel robotik sistemler ile yapılmaktadır. Aynı şekilde sindirim işlemi için enzimler ve kimyasallar kullanılabilir gibi, bu iş için tasarlanmış otomatik makineler de kullanılabilir (14).

Bir kütle spektrometresi, iyon kaynağı, kütle-yük oranını ölçen bir kütle analizcisi ve her m/z değeri için iyon sayılarını tespit eden detektörden oluşmaktadır. Elektrospray iyonizasyon (ESI) ve Matris-destekli lazer dezorpsiyon/ iyonizasyon kütle spektrometri (MALDI- MS) analizlerde proteinleri ve peptitleri volatize ve iyonize hale getirmek için en sık kullanılan iki tekniktir. MALDI-MS genellikle daha basit peptit karışımları için kullanılırken, sıvı kromatografi ile kombine edildiğinde ESI-MS kompleks karışımları analiz etmede tercih edilmektedir (15).

Bu yöntemlere bakıldığında, proteomiks top-down (TD) veya bottom-up (BU) olarak temelde ikiye ayrılmaktadır. BU'da proteinler peptitlere parçalanmakta ve seperasyon sonrası analizleri yapılmaktadır. Bu nedenle uygulanacak yöntemden önce triptik parçalama uygulanmaktadır. TD'de MALDI-ESI gibi yöntemler kullanılırken, BU için LC- iyon tuzağı gibi yöntemler tercih edilmektedir. BU tipin en önemli avantajı fazla sayıda proteinin identifikasyonunu sağlamasıdır (16).

Proteomiksin temelini oluşturan bu yöntemler dışında, ikinci jenerasyon proteomiks teknikleri adı verilen yöntemlerde geliştirilmiştir. Bu teknikler ilk önce mayalar ve memeli hücrelerinde kullanım alanı bulmuş, daha sonra birçok alandaki proteomiks çalışmalarında kullanılmıştır (17).

İkinci jenerasyon proteomiks teknikleri arasında, biyolojik materyallerden daha hızlı ve daha hassas sonuçlar elde etmek için kullanılan ve kararlı izotoplarla, işaretleme prensibine dayanan, isotope-coded affinity tagging (ICAT), isobaric multiplexing tagging reagent (ITRAQ) ve stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) yer almaktadır (18-20).

PROTEOMİKSİN GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANIM ALANLARI

Dünya çapında, gıda ürünlerinin kalitesi ve güvenliği, halk sağlığı ve refahını direk olarak etkilediğinden, gıda endüstrisinin en önem verdiği konular arasındadır (21). Gıda alanında proteomiks öncelikle gıda kalitesinin belirlenmesi ve gıda alerjilerine yol açan proteinlerin tespiti amacıyla kullanılmaktadır. Bunun yanında depolama veya ürünün hazırlanması gibi işlemlerin, gıdaların yapısı üzerine ne gibi etkileri olduğunu araştıran çalışmalarda da proteomikse başvurulduğu görülmektedir (22).

Hayvansal gıda üretimini optimize eden biyomarkırlar; verim, ürün kalitesi ve hayvan refahı arasındaki dengenin sağlanması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle son yıllarda özellikle et ve süt üreten çiftlik hayvanları ile ilgili genomiks ve proteomiks çalışmaları hız kazanmıştır (23, 24). Bilindiği gibi birçok hayvansal ürünün (peynir, sucuk gibi) kalitesi, hammaddenin kalitesiyle doğrudan ilişkilidir (25).

Gevreklik, sululuk, lezzet ve koku gibi et kalite kriterleri, canlı hayvanın biyolojik ve genetik özelliklerine bağlıdır. Örneğin, kas doku içerisindeki yağ oranı, etin tat ve gevrekliğini arttırırken, deri altı yağ dokusu et üretimi açısından önem taşımaktadır. Proteomiks, dokular arasında yağ birikimini kontrol eden genin bulunmasını sağlayarak et kalitesinin geliştirilmesinde önemli bir teknik olarak kullanılmaktadır (26). Son yıllarda, birçok türe ait dokuların, domuz ve tavuk kas dokusu gibi, 2-DE haritaları çıkartılmıştır. Bu haritalar, et kalitesini etkileyen moleküler markerların tespitinde kullanılmakta, böylece et üretiminde daha derin bilgiler edinilmesini sağlamaktadır (27, 28). Gevreklik (tenderness) kasın ete dönüşümü sırasında hücrelerde meydana gelen çeşitli değişimlerden etkilenmektedir. Bu mekanizma hücresel düzeyde kolay anlaşılır değildir, ancak proteomiks bu konuya ışık tutacak çalışmaların yapılabilmesini sağlamaktadır (29).

Proteomiks, süt proteomu ile sütün; proteinleri, proteinlerinin polimorfizmi ve modifikasyonları gibi teknolojide önemli özellikleri arasında bağ kurulması amacıyla da kullanılmaktadır (30). Fermente süt ürünleri için tipik olan *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus*

delbrueckii ssp. *lactis*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Propionibacterium freudenreichii* gibi birçok mikroorganizma proteomiks ile çalışılmıştır. Bu mikroorganizmaların, sindirim siteminde dayanıklılığının, gıdaya adaptasyonlarının, peynir gibi kompleks yapılı gıdalarda enzim ve proteinlerle etkileşimlerinin araştırıldığı çalışmalarda proteomiksten yararlanılmıştır (31).

Protoemiks ile süt proteinlerinin çalışıldığı bir diğer alanda peynire tipik tekstür ve lezzetini veren proteoliz mekanizmasıdır. Değişik peynirlerde olgunlaşma sırasında kazeinin proteolizi sonucu açığa çıkan peptitler proteomiks ile tanımlanarak daha kaliteli ve çeşitli ürün elde edilmesinde yardımcı olabilecek sonuçlar elde edilmektedir (32). Örneğin yapılan bir çalışmada *Pseudomonas*'ların proteinazlarının etkisi ortaya konurken, *Penicillium caseicolum* ve *P. Roqueforti*'nin kazeinlere etkisi karşılaştırılmıştır. Gouda peynirlerinde α -kazein fraksiyonundaki değişimler proteomiks ile araştırılırken, Camembert peynirinde olgunlaşma sırasında rennet, plazmin ve *P. caseicolum* arasındaki etkileşimler ortaya konmuştur (33).

Mastitis, hem halk sağlığı hem de süt endüstrisi açısından oldukça önemli bir hastalıktır. Proteomiks metodları mastitisin, patofizyolojisinin anlaşılmasında ve erken evrede, hassas biyomarkırların tespiti amacıyla kullanılabilir. Böylece mastitis erken teşhis edilerek, uygun antibiyotik kullanılmakta, hayvan refahı, süt kalitesi ve ekonomi yönünden önemli avantajlar elde edilebilmektedir (34).

Yumurta, hem besleyici değeri hem de alerjik etkisi yönünden proteomiks çalışmalarına konu olmaktadır. Ayrıca yumurta proteinlerinin raf ömrü boyunca nasıl değiştiğini ve bunların beslenme açısından önemini araştırın çalışmalarda da proteomiks vazgeçilmez bir yöntem olarak kullanılmaktadır (35, 36).

Gıda alerjenleri ve intolerans da gıda ile ilgili çalışmalar içerisinde giderek önem kazanmaktadır. Ancak bilindiği gibi bir çok alerjide tedavi mümkün olmayıp, alerjeni içeren gıdaların diyetle alınmaması gerekmektedir (37). Gıda alerjenlerinin belirlenmesi için proteomiks tekniklerinin kullanıldığı araştırmalar allergenomiks adı altında toplanmaktadır (38). Allergenomiks çalışmaları çoğunlukla, hayvansal ve bitkisel gıdalardaki

alerjik proteinlerin tanımlanmasında yoğunlaşmaktadır, bunun yanında karışık gıdalar içerisinde alerjik proteinlerin aranması ve tespiti de yapılan çalışmalar arasındadır (39, 40). Alerji testlerinde kullanılan, 75 farklı alerjene karşı IgE reaksiyonunu tespit edebilen peptit mikro-array gibi, serolojik metodların geliştirilmesinde de proteomiks kullanılmaktadır (41).

Akuakültür alanında, balık besleme, balık refahı, kaliteli ve güvenli ürün üretme gibi konularda proteomiks kullanılarak yapılan araştırmalar bulunmaktadır (42). Bunun yanında proteomiks, balık fizyolojisinin araştırılması, biyolojisinin geliştirilmesi ve kontaminantların balıklara etkisini ortaya koymada da kullanılmaktadır. Zebra balığı bu alanda model olan türdür. Bunun yanında kültür balıkçılığında da alabalık gibi türlerde proteomiks kullanılarak bu araştırmalar sürdürölmektedir (43).

Spesifik gıda bozulmalarının göstergesi olan veya patojenik mikroorganizmaları belirleyen biyomarkırlar (proteinler, metabolitler), proteomiks ile tespit edilebilmektedir (44, 45).

Proteomiks ile özellikle bağırsak florasında bulunan mikroorganizmaların metabolomiksi (belirli bir örnekteki mikroorganizmaların tüm metabolitleri) ortaya konulabilmektedir. Bağırsak florasındaki mikroorganizmaların metabolomiks ve proteomiks çalışmaları ile gelecekte, kişisel diyetlerin oluşturulabileceği, bu canlıların ürettiği metabolitlerin belirli bir amaç veya hastalık için kullanılabilenleceği düşünölmektedir (46).

Beslenmenin, sağlıklı ve uzun yaşam üzerindeki etkileri bilinmektedir. Gıdalardaki biyoaktif komponentlerin keşfi ile vücudumuzun ihtiyaç duyduğu besin öğelerine daha rahat ulaşmak mümkün olmaktadır. Nutrisyonel peptidomiks, gıdalardaki biyoaktif peptitlerin bulunmasında ve sağlık üzerine etkilerinin araştırılmasında kullanılan bir yöntemdir (47, 48).

Rekombinant DNA teknolojisinin gösterdiği gelişim sonunda hızla artan transgenik ürünlerin gıda güvenliği açısından araştırılması gerekmektedir (49). Burada da proteomiks önemli bir yöntem haline gelmiştir, transgenik ve doğal ürünlerin yapılarının karşılaştırılmasında, bilinen ve bilinmeyen yan etkilerinin ortaya konması amacıyla kullanılmaktadır (50).

SONUÇ

Proteomiks sadece statik olan genleri değil, canlının en dinamik yapısı olan proteinleri araştırmada kullanılarak cevap bekleyen ve tam anlamıyla çözülmemiş konularda araştırmacılara yol haritası görevi görmektedir.

Son yıllarda sayıları artan birçok çalışma yapılmış ve her yeni çalışma bu metodun kullanımına yenilikler katmıştır. Gıda endüstrisi de her türlü yeni yöntemin uygulanmasına açık bir alandır. Proteinlerin de gıdaların nutrisyonel ve fonksiyonel olarak temel veya tamamlayıcı bileşenleri olduğu unutulmamalıdır. Proteomiks teknolojisi kullanılarak gıdalar üzerinde yapılacak çalışmalar ile gıda bilimi ve teknolojisi, gıda güvenliği ve halk sağlığı alanlarında önemli gelişmeler sağlanacaktır.

Her yöntemin olduğu gibi proteomiksinde bazı eksik tarafları bulunmaktadır. Bunların aşılması için bu teknikle yapılan çalışmaların artırılarak, yöntemin uygulanabilirliği, doğruluğu ve güvenilirliği geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. 2004. *Food Chemistry*. Springer Publishing, Berlin, 8-92 p.
2. Patterson SD, Aebersold RH. 2003. Proteomics: the first decade and beyond. *Nat Genet*, 33, 311-323.
3. Peng J, Gygi SP. 2001. Proteomics: the move to mixtures. *J Mass Spectrom*, 36 (10), 1083-1091.
4. Hochstrasser DF, Sanchez JC, Appel RD. 2002. Proteomics and its trends facing nature's complexity. *Proteomics*, 2 (7), 807-812.
5. Tyers M, Mann M. 2003. From genomics to proteomics. *Nature*, 422, 193-197.
6. Jürgen C, Matthias M. 2011. Quantitative, high-resolution proteomics for data-driven systems biology. *Annu Rev Biochem*, 80, 273-99.
7. Kellner R. 2000. Proteomics: concepts and perspectives. *J Anal Chem*, 366, 517-524.
8. Banks RE, Dunn MJ, Hochstrasser DF, Sanchez J, Blackstock W, Pappin DJ, Selby PJ. 2000. Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet*, 356, 1749-56.
9. Pandey A, Mann M. 2000. Proteomics to study genes and genomes. *Nature*, 405, 837-846.
10. Chich JF, David O, Villers F, Schaeffer B, Lutowski D, Huet SJ. 2007. Statistics for proteomics: experimental design and 2-DE differential analysis. *J Chromatogr B*, 849, 261-272.
11. Timms JF, Cramer R. 2008. Difference gel electrophoresis. *Proteomics*, 8, 4886-4897.
12. Rabilloud T, Chevallet M, Luche S, Lelong C. 2010. Two-dimensional gel electrophoresis in proteomics: past, present and future. *J Proteom*, 73, 2064-2077.
13. Hoogland C, Sanchez JC, Tonella L, Binz PA, Bairoch A, Hochstrasser DF, Appel RD. 2000. The 1999 SWISS-2DPAGE database update. *Nucleic Acids Res*, 28 (1), 286-288.
14. Mallick P, Kuster B. 2010. Proteomics: a pragmatic perspective. *Nat Biotechnol*, 28(7), 695-709.
15. Ruedi A, Matthias M. 2003. Mass spectrometry-based proteomics. *Nature*, 422, 198-207.
16. Armirotti A, Damonte G. 2010. Achievements and perspectives of top-down proteomics. *Proteomics*, 10, 3566-3576.
17. Jorr n JV, Maldonado AM, Castillejo MA. 2007. Plant proteome analysis: a 2006 update. *Proteomics*, 7, 2947-2962.
18. Ow SY, Salim M, Noirel J, Evans C, Rehman I, Wright PC. 2009. ITRAQ underestimation in simple and complex mixtures: "The good, the bad and the ugly". *J Proteome Res*, 8, 5347-5355.
19. Collier TS, Sarkar P, Franck WL, Rao BM, Dean RA, Muddiman DC. 2010. Direct comparison of stable isotope labeling by amino acids in cell culture and spectral counting for quantitative proteomics. *Anal Chem*, 82, 8696-8702.
20. Walther TC, Mann M. 2010. Mass spectrometry-based proteomics in cell biology. *Teo Cell Biol*, 190 (4), 491-500.
21. Costa AIA, Jongen WMF. 2006. New insights into consumer-led food product development. *Trends Food Sci Technol*, 17, 457-465.
22. Han JZ, Wang YB. 2008. Proteomics: present and future in food science and technology. *Food Sci Technol Int*, 19, 26-30.
23. Picard B, Berri C, Lefaucheur L, Molette C, Sayd T, Terlouw C. 2010. Skeletal muscle proteomics in livestock production. *Brief Funct Genomics*, 9, 259-278.
24. Guy PA, Fenaille F. 2006. Contribution of mass spectrometry to assess quality of milk-based products. *Mass Spectrom Rev*, 25, 290-326.

25. Emøke B, Marianne D, Kristin H, Elisabetta G, Ingrid M. 2011. Farm animal proteomics. *J Proteomics*, 74, 282-293.
26. Wimmers K, Murani E, Ponsuksili S. 2010. Functional genomics and genetical genomics approaches towards elucidating networks of genes affecting meat performance in pigs. *Brief Funct Genomics*, 9, 251-8.
27. Doherty MK, McLean L, Hayter JR, Pratt JM, Robertson DH, El Shafei A. 2004. The proteome of chicken skeletal muscle: changes in soluble protein expression during growth in a layer strain. *Proteomics*, 4, 2082-2093.
28. Lametsch R, Bendixen E. 2001. Proteome analysis applied to meat science: characterizing post mortem changes in porcine muscle. *J Agric Food Chem*, 49, 4531-4537.
29. Zapata I, Zerby HN, Wick M. 2009. Functional proteomic analysis predicts beef tenderness and the tenderness differential. *J Agric Food Chem*, 57, 4956-4963.
30. O'Donnella R, Holland JW, Deeth HC, Alewood P. 2004. Milk proteomics. *Int Dairy J*, 14, 1013-1023.
31. Roncada P, Piras C, Soggiu A, Turk R, Urbani A, Bonizzi L. 2012. Farm animal milk proteomics. *J Prot*, Baskıda.
32. Guarino C, Fuselli F, La MA, Longo L, Faberi A, Marianella RM. 2010. Peptidomic approach, based on liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, for detecting sheep's milk in goat's and cow's cheeses. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 24, 705-713.
33. Manso MA, Le'onil J, Jan G, Gagnaire V. 2005. Application of proteomics to the characterisation of milk and dairy products. *Int Dairy J*, 15, 845-855.
34. Green MJ, Leach KA, Breen JE, Green LE, Bradley AJ. 2007. National intervention study of mastitis control in dairy herds in England and Wales. *Vet Rec*, 160, 287-93.
35. Omana DA, Liang Y, Kav NV, Wu J. 2011. Proteomic analysis of egg white proteins during storage. *Proteomics*, 11, 144-153.
36. González-Buitrago JM, Ferreira L, Isidoro-García M, Sanz C, Lorente F, Dávila I. 2007. Proteomic approaches for identifying new allergens and diagnosing allergic diseases. *Clinica Chimica Acta*, 385, 21-27.
37. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. 2011. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*, 127(3), 558-573.
38. De Angelis M, Di Cagno R, Minervini F, Rizzello CG, Gobetti M. 2010. Two-dimensional electrophoresis and IgE mediated food allergy. *Electrophoresis*, 31, 2126-2136.
39. Mamone G, Picariello G, Caira S, Addeo F, Ferranti P. 2009. Analysis of food proteins and peptides by mass spectrometry-based techniques. *J Chromatogr A*, 1216, 7130-7142.
40. Monaci L, Visconti A. 2009. Mass spectrometry-based proteomics methods for analysis of food allergens. *Trend Anal Chem*, 28(5), 581-591.
41. Picariello G, Mamone G, Addeo F, Ferranti P. 2011. The frontiers of mass spectrometry-based techniques in food allergenomics. *J Chromatogr A*, 1218, 7386-7398.
42. Rodrigues PM, Silva TS, Dias J, Jessen F. 2012. Proteomics in aquaculture: applications and trends. *J Prot*, Baskıda.
43. Forne I, Abian J, Cerda J. 2010. Fish proteome analysis: Model organisms and non-sequenced species. *Proteomics*, 10, 858-872.
44. Carbonaro M. 2004. Proteomics: present and future in food quality evaluation. *Trends Food Sci Technol*, 15, 209-216.
45. Van Der Werf MJ, Schuren FHJ, Bijlsma S, Tas AC, Van Ommen B. 2001. Nutrigenomics: application of genomics technologies in nutritional sciences and food technology. *J Food Sci*, 66(6), 772-780.
46. O'Flaherty S, Klaenhammer TR. 2011. The impact of omic technologies on the study of food microbes. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2, 353-371.
47. Panchaud A, Affolter M, Kussmann M. 2012. Mass spectrometry for nutritional peptidomics: How to analyze food bioactives and their health effects. *J Proteom*, Baskıda.
48. Kussmann M, Panchaud A, Affolter M. 2010. Proteomics in nutrition: status quo and outlook for biomarkers and bioactives. *J Proteome Res*, 9, 4876-4887.
49. D'Alessandro A, Zolla L. 2012. We are what we eat: food safety and proteomics. *J Proteome Res*, 11, 26-36.
50. Pedreschi R, Hertog M, Lilley KS, Nicola B. 2010. Proteomics for the food industry: Opportunities and challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 50:680-692.