

Laktoperoksidaz enzimini inhibe eden maddelerin belirlenmesi için yapılan bazı çalışmaların incelenmesi ve enzimin uygulama alanlarının örneklendirilmesi

Ece Kaya¹, H. İmge Oktay Başeğmez¹, Gözde Baydemir Peşint^{*1}

¹ *Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik, Adana*

Geliş Tarihi:27.06.2019

Kabul Tarihi:29.10.2019

Özet

Laktoperoksidaz (LPO; E.C. 1.11.1.7); 1940'lı yıllarda Theorell ve arkadaşları tarafından süttten izole edilmiştir ve daha sonraki yıllarda Morrison ve arkadaşları tarafından iyon değişim kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır. Bu enzim peroksidaz ailesinin bir üyesi olan ve prostetik grup olarak hem grubu içeren bir glikoproteindir. Laktoperoksidaz, yeni doğanların sindirim sisteminden salgılanan patojenlere karşı antimikrobiyal etki gösteren bir oksidoredüktazdır. Bu enzim sütün yanı sıra tükürükte ve gözyaşında da bulunmaktadır. Laktoperoksidaz inhibitörlerinin belirlenmesi antibiyotik kullanımı durumunda enzimin nasıl etkileneceğinin yenidoğan sağlığı açısından önemi oldukça büyüktür. Burada derlenen çalışmalarda laktoperoksidazın inhibitörlerinin ve bu inhibitörlerin inhibisyon derecesinin belirlenmesi yenidoğanlarda antibiyotik kullanımı açısından referanslar içermektedir. Aynı zamanda enzimin aktivitesinin artırıcı maddelerin bilinmesi özellikle gıda ve ilaç endüstrilerinde kullanılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enzim, İyon değişim kromatografisi, Laktoperoksidaz, Saflaştırma

Investigation of studies for determining substances inhibiting lactoperoxidase enzyme and sampling the application areas of enzyme

Abstract

Lactoperoxidase (LPO; E.C. 1.11.1.7) was isolated from milk in 1940s by Theorell et al., and in the following years, it was purified by Morrison et al. using ion-exchange chromatography. This enzyme is a glycoprotein that is a member of the peroxidase family and contains the heme group as a prosthetic group. Lactoperoxidase is an oxidoreductase enzyme that exhibits antimicrobial action against pathogens secreted from the digestive tract of newborns. This enzyme is found in saliva and tears as well as in milk. The determination of lactoperoxidase inhibitors and how the enzyme will be affected in case of antibiotic use is very important for newborn health. The studies reviewed here contain references for the determination of the inhibitors of lactoperoxidase and the degree of inhibition of these inhibitors, and the use of antibiotics in newborns. At the same time, it is very important to know the substances that increase the activity of the enzyme, especially for use in the food and pharmaceutical industries

Keywords: Enzyme, Ion exchange chromatography, Lactoperoxidase, Purification

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Gözde Baydemir Peşint, gpesint@atu.edu.tr
Artibilim:Adana Alparslan Turkes BTU Fen Bilimleri Dergisi

Laktoperoksidaz enzimini inhibe eden maddelerin belirlenmesi için yapılan bazı çalışmaların incelenmesi ve enzimin uygulama alanlarının örneklendirilmesi

1. Giriş

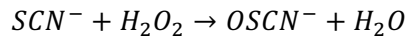
Laktoperoksidazın yapısı esas olarak alfa-heliks artı iki kısa antiparalel beta-şeritten oluşur ve aynı zamanda miyeloperoksidaz (MPO), eozinofil peroksidaz (EPO), tiroid peroksidaz (TPO) ve prostaglandin H sentezini içeren enzimlerin heme peroksidaz ailesine aittir. (PGHS). % 8-10 karbohidrattan oluşan bir glikoprotein olan LPO enzimi, 612 amino asidi ihtiva eden bir zinciri içerir ve yaklaşık 78 kDa'lık molekül ağırlığına sahip tek bir polipeptit zincirinden oluşur[1]. Her laktoperoksidaz enzimi bir demir molekülü içerir. İzoelektrik pH değeri 9.2 olan [2, 3] protez grubu olarak heme içeren basit bir proteindir. Ayrıca, asidik pH'ta çok aktiftir. Laktoperoksidaz, taze çiğ sütte doğal olarak bulunan bir enzimdir. Sığır sütü yaklaşık 30 mg / l laktoperoksidaz içerir ve konsantrasyon laktasyon boyunca oldukça sabittir.

Laktoperoksidaz, kendi başına antimikrobiyal etkiye sahip değildir, ancak hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında tiosiyanat iyonunu (SCN⁻) okside etme özelliğine sahiptir (bu bileşenler doğal olarak gözyaşlarında, tükürükte ve mide suları içerisinde bulunur). Elde edilen kimyasal bileşik, taze çiğ sütte antibakteriyel bir etkiye sahiptir. Streptokoklar ve laktobasiller gibi bazı normal bağırsak florasına karşı ortaya çıkan bileşik bakteriyostatik bir etkiye sahipken bazı gram negatif bakterilere, örneğin E.coli ve psödomonadlar, karşı bakterisidal etkisi vardır. Antimikrobiyal kapasitesinde, laktoperoksidaz, laktoferrin ve lizozim ile sinerjik bir şekilde hareket ettiği görülmektedir [4,5]. LPO'nun biyosidal aktivitesi, katalize ettiği kimyasal reaksiyonların ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Reaksiyonun ana ürünü olan hipotiosiyanat, çeşitli proteinlerin tiol grupları ile etkileşime girer ve bu da patojenlerin hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. LPO'nun bakteriler üzerindeki etkisi, sülfhidrilin oksidasyonundan kaynaklanır. -SH gruplarının oksidasyonu bakteriyel sitoplazmik zarın glikoz, potasyum iyonları, aminoasitler ve peptidleri taşıma yeteneğini kaybetmesine neden olur [6].

Bu enzimin biyolojik önemi, mikroorganizmaların istilasına karşı doğal bir koruma sistemi bulunduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Bu antimikrobiyal etki yanında hayvan hücrelerini çeşitli zararlar ve peroksidatif etkilere karşı koruduğu bildirilmektedir [7, 8]. Laktoperoksidaz, yenidoğan bebeklerinin sindirim sistemindeki patojen mikroorganizmalara karşı savunma sisteminin önemli bir ajanıdır. LPO enzimi, memelilerin immün olmayan biyolojik savunma sisteminin doğal bir bileşeni olarak işlev görür ve tiyosiyanat iyonunun antibakteriyel hipotiosiyanata oksidasyonunu katalize eder [9].

Laktoperoksidaz, inorganik iyon substratları, hidrojen peroksit ve oksitlenmiş ürünler ile birlikte, laktoperoksidaz sistemi olarak bilinir [9].

LPO



(Tiyosiyanat İyonu) + (Hidrojen Peroksit) → (Antibakteriyel Bileşik)

Laktoperoksidaz sistemi, doğal immün sistemde, süt ve mukozadaki bakterileri (çoğunlukla endodermal kökenli, epitel ile kaplı ve emilim ve salgı ile ilgili olan astarları) salgılayan bakterileri öldürerek önemli rol oynar; bu nedenle laktoperoksidaz sisteminin güçlendirilmesi terapötik uygulamalar gösterebilir. Ayrıca, laktoperoksidaz sisteminin ilavesi ya da arttırılması, gıda ve tüketici sağlık bakım ürünlerindeki bakterilerin kontrolünde potansiyel uygulamalara sahiptir. Laktoperoksidaz sistemi DNA'ya saldırılmaz ve mutajenez değildir. Bununla birlikte, belirli koşullar altında, laktoperoksidaz sistemi oksidatif strese katkıda bulunabilir [10].

LPO ilk kez süttten kristal haliyle izole edildiği için adlandırılmıştır. LPO daha sonra Morrison ve arkadaşları tarafından iyon değişim kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır [11]. Protein ayrıca lakrimal bezler, serten bezleri ve tükürük bezleri gibi diğer bezlerden salgılandığı bulundu [12, 13].

Antibakteriyel özellikleri sebebiyle laktoperoksidaz enzimi kozmetik ürünlerinde, dış macunlarında, gıda ürünlerinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda laktoperoksidaz enzimi canlılarda hem anne hem de yenidoğanın sağlığı açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle enzimin hangi koşullarda, hangi antibiyotikler ile inhibe olduğunun bilinmesi hem endüstriyel ürünlerin üretiminde hem de canlı sağlığında önemli rol oynamaktadır.

2. Laktoperoksidaz enziminin aktivasyonunu etkileyen durumlar

Antibiyotik kullanımı özellikle doğum öncesinde ve sonrasında sıklıkla görülebilen bir durumdur. Bu antibiyotik kullanımının sütte önemli bir enzim olan laktoperoksidazı inhibe etmesi özellikle yenidoğan sağlığı açısından olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu nedenle sığır, deve ve keçi sütlerinden saflaştırılan laktoperoksidaz enzimlerine çeşitli antibiyotiklerin etkileri farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bunun yanı sıra enzimin aktivasyonunu artıran maddelerin araştırılması gıda sektöründe laktoperoksidazın koruyucu olarak kullanılmasında, ilaç endüstrisinde kullanılmasında önemli bir basamak olmaktadır.

2.1. Keçi laktoperoksidaz enzimine antibiyotiklerin etkisi

Bu çalışmada keçi sütü afinite kromatografisiyle saflaştırılmıştır. Çalışmada ilk kez sentezlenen Sepharose 4B-L-tirozin- sülfanilamid jeli matris olarak kullanılmıştır. Daha sonra enzimin aktivitesi ölçümü gerçekleştirilmiştir. . Bu yöntem, H₂O₂ tarafından 2,2'-azino-bis (3-etilbenziazolin-6-sulfonik asit) (ABTS) kromojenik substratın yükseltgenmesi ve oluşan renkli bileşiğin meydana getirdiği absorbans artışının 412 nm'de izlenmesi esasına dayanmaktadır. Enzim aktivitesinin en yüksek olduğu örnekler kullanılarak ampisilin, iecilline, iespor, multisef ve unacefin antibiyotiklerinin inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Farklı konsantrasyonlardaki inhibitörlerin enzim üzerine etkisini belirlemek amacıyla spektrofotometrede 412 nm'de ölçüm yapılmıştır. Spektrofotometrik ölçüm sonuçlarından elde edilen değerler ile azalan değerler belirlenerek yüzde aktivite değerleri hesaplanmış, daha sonra % Aktivite-[I] grafikleri her bir inhibitör için oluşturulmuş ve grafiklerde ortaya çıkan y=ax+b doğru denkleminde değerler yerlerine yazılarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. IC₅₀ değerlerindeki azalma inhibisyonun arttığını göstermektedir. Yapılan deneyler sonucunda ampisilin, iespor ve multisef antibiyotikleri enzimi inhibe ederken unacefin ve iecilline antibiyotiklerinin herhangi bir etkisi gözlenmemiştir . Çalışmada 3,98 mM ile en düşük IC₅₀ değerine sahip olan multisef en fazla inhibe edici özelliği gösteren antibiyotiktir [14].

2.2 Sığır laktoperoksidaz enzimine antibiyotiklerin etkisi

Bu çalışma Murat Çankaya, Melda Şişecioğlu, Özgür Yörük ve Hasan Özdemir tarafından yapılmıştır.

Yapılan çalışmada sığır laktoperoksidazı, Sephadex G-100 jel filtrasyon ve CM Sephadex iyon değişim kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır. Enzim aktivitesi ölçümünden sonra Gentamicine sulphate ve ampiciline sodium antibiyotiklerinin enzim üzerinde inhibisyon etkilerine bakılmıştır. Oluşturulan % Aktivite-[I] grafiklerinden IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve Gentamicine sülfatının IC₅₀ değeri 3,71 mM, ampiciline sodiumun IC₅₀ değeri 0,89 mM olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en fazla inhibitör etkisini ampiciline sodium göstermiştir[6].

2.3. Deve laktoperoksidaz enziminde antibiyotiklerin, katekolaminlerin ve kortikosteroidlerin inhibisyon mekanizmalarının araştırılması

Bu çalışma Ishfaq A. Sheikh, Essam H. Jiffri, Ghulam Md. Ashraf, Mohammad A. Kamal ve Mohd A. Beg tarafından yapılmıştır. Çalışmada ampisilin, gentamisin, amaksisilin, prednizon ve norepinefrin inhibisyon mekanizmasının laktoperoksidazda yapısal yönlerinin aydınlatılması

Laktoperoksidaz enzimini inhibe eden maddelerin belirlenmesi için yapılan bazı çalışmaların incelenmesi ve enzimin uygulama alanlarının örneklendirilmesi

amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda kullanılan ilaçların ligandları deve laktoperoksidazı ile hidrojen bağı etkileşimi oluşturmuştur. Çalışmada bağlanma afinite değerleri gentamisin için en yüksek ve norepinefrin için en düşük olduğu görülmüştür. Çalışmada kullanılan beş ilacın da laktoperoksidaz aktivesini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. Deve laktoperoksidazının insan laktoperoksidazı ile çok yüksek dizi benzerliği içermesinden dolayı özellikle yeni doğan bebeklerde insan sağlığı için bu çalışma büyük bir önem taşımaktadır [15].

2.4. Leonurus cardiaca L. bitki özleri ve bileşenlerinin laktoperoksidaz aktivitesine etkisinin araştırılması

Bu çalışma Jörg Flemmig, Isabell Noetzel, Jürgen Arnhold ve Harn-Wilhelm Rauwald tarafından yapılmıştır. Aslankulağı (*Leonurus cardiaca* L.) bitkisi geleneksel tıpta anti inflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada RP-HPLC ile polifenolik içerikleri belirleyerek karakterize edilen *Leonurus* özleri hazırlanmış, daha sonra ekstraktların yanı sıra fenolik bileşenlerinden on tanesi ve beş Laminaceae-tipik kafeik asit türevi, laktoperoksidazın (LPO) psödo halojen oluşturma aktivitesini yeniden oluşturma kabiliyetleri açısından test edilmiştir. Bu aktivite esnasında, patojenlere karşı immün savunmaya katkıda bulunan bakterisidal ürün hipotiyosiyaniiti oluşturur. Aslında, 3,4-dihidroksifenil kısmi yapıya sahip fenolik *Leonurus* bileşenleri (örneğin, kafeik asit türevleri veya feniletanoidler), verimli LPO aktivite rejeneratörleri olarak ortaya çıkmıştır. Bu aynı zamanda LCH bütün özütlerinden elde edilen sonuçlarla da yansıtılmaktadır, burada özellikle bu tür bileşikler bakımından zengin olan etanol özü en güçlü etkiyi göstermiştir. Sonuçlar *Leonurus cardiaca*'nın bulaşıcı hastalıklarda uygulanmasını açıklayabilir [16].

2.5. Raf ömrünün uzatılması için laktoperoksidaz enziminin laktoz oksidaz ile aktivitesinin artırılması

Bu çalışma Sofia Lara-Aguilar ve Samuel D. Alcaine tarafından yapılmıştır. Çalışmada laktoz oksidaz laktozu okside ederek antimikrobiyal sistem olan laktoperoksidaz sisteminin aktivatörü olan H₂O₂ üretir. Laktoperoksidaz sistemi, tiyosiyanat (TCN) ve laktoperoksidaz (LP) bileşenlerine sahip olan ve olmayan farklı konsantrasyonlardaki antimikrobiyal etkisi model sistemlerde değerlendirilmiş ve pastörize süt ve çiğ sütlerde uygulanmıştır. Genel olarak, Laktoz oksidazdaki bir artış, model sistemlerinde *Pseudomonas fragi*'nin daha fazla azalmasına neden olduğu ve tedavilerin 6 ° C'de, 21 ° C'de olduğundan daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma laktoz oksidazın laktoperoksidaz sisteminde antimikrobiyal etkiyi artıran alternatif bir H₂O₂ kaynağı olduğunu göstermektedir. Bu çalışma soğuk zincir erişiminin kısıtlı olduğu uygulamalar için enzim kaynaklı teknolojileri geliştirmek için kullanılabilir [17].

2.6. Sığır laktoperoksidazın ektoin varlığında stabilizasyonu

Bu çalışma Marziyeh Borjian Boroujeni, Hashem Nayeri tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, ectoinin uyumlu bir çözün olarak laktoperoksidaz yapısı, ısıl kararlılık, termodinamik parametreler, aktivite ve kararlılık üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar, laktoperoksidazın katalitik aktivitesinin, ektoin konsantrasyonunun artırılmasıyla geliştirildiğini göstermiştir. UV-görünür absorpsiyon spektroskopisi ve FTIR spektrumları çalışmaları, ektoinin laktoperoksidaza kendiliğinden bağlanabileceğini göstermiştir. Ektoinin, laktoperoksidazın erime sıcaklığını artırdığı bulunmuştur. Ectoine, uyumlu bir çözünen madde olarak laktoperoksidazın yapısını ve aktivitesini stabilize ettiği görülmüştür. Bu çalışma sonucunda elde edilen bulgular ektoinin endüstriyel veya tıbbi amaçlar için laktoperoksidaz stabilize edici ajan olarak kullanılabilirliğini göstermektedir [18].

3. Laktoperoksidazın uygulama alanlarına örnekler

3.1. Laktoperoksidazın soğutma altında depolama sırasında yoğurttaki asit üretimini baskılaması

Bu çalışma Mayumi Nakada, Shun'ichi Dosako, Ryogo Hirano, Minoru Oooka, Ichiro Nakajima tarafından yapılmıştır. Çalışmada *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* veya bunların karma kültürleri kullanılarak üç tür fermente süt hazırlanmış ve buzdolabında depolama sırasında laktoperoksidazın asit üretimini baskıladığı görülmüştür. LPO ilavesinin, *L. bulgaricus* single kültürü dışında, 41 ° C'de inkübasyon süresini etkilemediği görülmüştür. Tek kültürlerin yaşayabilir hücre sayıları, LPO eklenerek veya eklenmeden depolama sırasında sabitken, karışık kültürdeki *L. bulgaricus*'un canlı hücre sayıları LPO varlığında azalmıştır. İnkübasyon sırasında LPO aktivitesinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. LPO ile muamele edilmiş yoğurttaki tiyosiyanatın konsantrasyonu, kontrol grubundakilerden 2-3 mg kg-1 daha düşük olduğu görülmüştür. LPO ilavesi ile depolama sırasında kabul edilebilir kaliteyi en az iki hafta koruyan yeni bir tür yoğurt üretilmiştir[19].

3.2. Serbest ve lipozom kapsüllenmiş laktoferrin ve laktoperoksidazın topikal uygulamasının sıçanlarda oral mikrobiyota ve dış çürüğü üzerine etkilerinin incelenmesi

Bu çalışma J.Martínez-Gomis, A.Fernández-Solanas, M.Viñas, P.González, M.E.Planas, S.Sánchez tarafından yapılmıştır. Çalışmada dört sıçan grubu *Streptococcus sobrinus* ATCC 33478 ile aşılanmış ve 42 gün boyunca karyojenik bir diyet uygulanmıştır. Distile su, sodyum florür (% 0,2), laktoferrin ve laktoperoksidaz içeren bir çözelti veya lipozom-kapsüllenmiş laktoferrin ve lipozom-kapsüllenmiş laktoperoksidaz içeren bir çözelti ile topikal işlem 35 gün aralıklarla uygulanmış ve lipozomla kapsüllenmiş laktoferrin ve laktoperoksidaz ile tedavi edilen gruplarda çürük insidansı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Canlı *Strep. sobrinus* sayısı ve *Strep. sobrinus*'un toplam sayıdaki oranı, lipozomla tedavi edilen gruplarda anlamlı olarak daha yüksektir. Serbest laktoferrin ve laktoperoksidaz, çürük insidansında önemli bir azalmaya neden olmadığı görülmüştür [20].

3.3. Laktoperoksidaz sistemini içeren antimikrobiyal yenilebilir yağsız soya küspesi bazlı filmler

Bu çalışma Hanna Lee ve Sea C.Min tarafından yapılmıştır. Antimikrobiyal filmler, yağ için soya fasulyesinin parçalanmasından sonra geriye kalan bir yan ürün olan yağsız soya unu (DSM) ve laktoperoksidaz sistemi (LS) kullanılarak geliştirilmiştir. Filmlerin kompozisyonunun, filmlerin fiziksel ve antimikrobiyal özellikleri ve filmlerde LS'den antimikrobiyal hipotiyosiyantin (OSCN-) difüzyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Antimikrobiyal DSM filmi agar besiyerinde *Salmonella*'yı inhibe ettiği görülmüştür. Filmin sararması ve uzaması artmış, filmdeki protein konsantrasyonu arttıkça hafiflik ve elastik modülü azalmıştır. Filmlerin bileşimi, antimikrobiyal aktivitelerini etkilememiştir. Filmdeki antimikrobiyal OSCN-'nin difüzyonu, filmde artan gliserol veya protein konsantrasyonları, depolama sıcaklığı veya filmin uygulandığı gıdanın su aktivitesinin artmasıyla artmış ve böylece film gerekli bir antimikrobiyal salım oranını elde etmek üzere formüle edilebileceği gösterilmiştir. DSM'nin bileşimi, farklı DSM'lerden hazırlanan DSM bazlı antimikrobiyal filmlerin fiziksel ve difüzyon özelliklerini tahmin etmek için kullanılabilir. DSM film kaplaması, dilimlenmiş jambonun duyuşal özelliklerini önemli ölçüde etkilememiştir, bu da ticari jambon ürünlerine uygulama potansiyelini göstermektedir[21].

3.4. Fonksiyonel kitosan-laktoperoksidaz sistemleri kaplamaları kullanılarak mango kalitesinin korunması

Bu çalışma Mohamed Cissé , Jessica Polidori ,Didier Montet, Gérard Loiseau, Marie Noëlle Ducamp-Collin tarafından yapılmıştır. Aktif antimikrobiyal laktoperoksidaz sistemi olan veya olmayan

Laktoperoksidaz enzimini inhibe eden maddelerin belirlenmesi için yapılan bazı çalışmaların incelenmesi ve enzimin uygulama alanlarının örneklendirilmesi

kitosan kaplamanın etkisi, hasat sonrası mangolarında çalışılmıştır. Mangolar, ikinci bir elektron donörü olarak iyotlu veya iyotsuz laktoperoksidaz içeren veya içermeyen üç konsantrasyonda kitosan (0.5; 1;% 1.5) ile muamele edilmiştir. Laktoperoksidaz sistemine dahil edilen% 1 ila% 1.5 kitosan içeren kaplamalar, mantar çoğalmasını ve gecikmiş mango olgunlaşmasını etkili bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. İyot, antifungal aktiviteyi etkilememiştir. Olgunlaşma parametreleri (sıklık, solunum, kilo kaybı ve renk) laktoperoksidaz sisteminden etkilenmemiş ancak kitosan konsantrasyonundan daha fazla etkilenmiştir. Tek başına kitosan kaplama ağırlık kaybını azaltmış ve sıklık ve solunum hızındaki düşüşü geciktirmiştir. Toplam çözünür katı madde (TSS), askorbik asit içeriği üzerinde yararlı bir etki sergilemiştir [22].

4. Sonuç ve öneriler

Laktoperoksidaz, canlı vücudunda tiyosiyanat iyonu ile hidrojen peroksitin reaksiyonunu katalizleyerek antimikrobiyal bir bileşik oluşturmada görevli olan ve sütte doğal olarak bulunan bir enzimdir[23-27]. Canlılarda antibiyotik kullanılması durumunda bu enzimin nasıl etkileyeceğini belirlemek özellikle yenidoğan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Burada derlenen çalışmalardan da görüleceği üzere bazı ilaçların, özellikle antibiyotiklerin laktoperoksidazı inhibe ettiği görülmektedir. Bu çalışmalar antibiyotik veya diğer inhibe edici etkisi gözlenmiş ilaçların kullanılması zorunlu durumlarda, hangi ilacın kullanılması gerektiğine ve bu ilacın alternatifi olmadığı durumlarda ise dozun belirlenmesinde önemli bir referans olacaktır. Tüm bunların yanında laktoperoksidazın antimikrobiyal özelliğinden dolayı ilaç, gıda ve kozmetik gibi alanlarda kullanılabilmesi için aktivitesinin artmasında hangi maddelerin etkili olduğu bilinmesi üretim aşamasında oldukça büyük katkılar sağlayacaktır.

Kaynakça

- [1] Ozdemir, H., Aygul, I., Kufrevioğlu, O.I. (2001). Laktoperoksidazın sığır sütünden arıtılması ve kinetik özelliklerinin incelenmesi. *Preparatif Biyokimya ve Biyoteknoloji*. 31 : 125-134
- [2] Pourtois, M., Binet, C., Van Tieghem, N., Courtois, P.R., Vandenabeele, A., Thirty, L. (1991) Saliva can contribute in quick inhibition of HIV infectivity. *AIDS*. 5:598-600
- [3] Kussendrager, K.D., van Hooijdonk, A.C.M. (2000) Lactoperoxidase: physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. *British Journal of Nutrition*.84:19-25. 10.1017/S0007114500002208
- [4] Reiter, B., HaÈrnulv, G. (1984) Lactoperoxidase antibacterial system: natural occurrence, biological functions and practical applications. *Journal of Food Protection*. 47:724-732
- [5] Roger, V., Tenovuo, J., Lenander-Lumikari, M., Söderling, E., Vilja, P. (1994). Lysozyme and lactoperoxidase inhibit the adherence of *Streptococcus mutans* NCTC 10449 (serotype c) to saliva-treated hydroxyapatite in vitro. *Caries Res*. 28 (6): 421-8.
- [6] Çankaya, M., Şişecioğlu, M., Yörük, Ö., Özdemir, H. (2006). In vitro effects of some antibiotic drugs on bovine lactoperoxidase enzyme. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 36, 301-306.
- [7] Reiter, B., Perraudin, J.P.(1991). Lactoperoxidase: biological functions. In: *Peroxydases in Chemistry and Biology*. Boca Raton: CRC Press; 143-180 pp
- [8] Reiter, B. (1983). "The biological significance of lactoferrin". *Int J Tissue React*. 5 (1): 87- 96.
- [9] Kumar, R., Bhatla, K.L. (1995). Purification, crystallization and preliminary x-ray crystallographic analysis of lactoperoxidase from buffalo milk. *Acta Crystallographica*. 51:1094

- [10] Eric J. Toone (2006). *Advances in enzymology and related areas of molecular biology, protein evolution* (Volume 75 ed.). Wiley-Interscience. ISBN 0471205036.
- [11] Morrison, M., Allen, P.Z., Bright, J., Jayasinghe, W. (1965). Lactoperoxidase. V. Identification and isolation of lactoperoxidase from salivary gland. *Arch Biochem Biophys.* 111:126–133.
- [12] Morrison, M., Allen, P.Z. (1966). Lactoperoxidase: identification and isolation from Harderian and lacrimal glands. *Science.* 152:1626–1628.
- [13] Morrison, M., Hamilton, H.B., Stotz, E. (1957). The isolation and purification of lactoperoxidase by ion exchange chromatography. *J Biol Chem.* 228:767–776.
- [14] Köksal, Z., Usanmaz, H., Bayrak, S., Özdemir, H. (2017). Improves chromatographic method for purification of lactoperoxidase from different milk sources. *Prep Biochemi Biotech,* 47,129-136
- [15] Sheikh, I. A., Jiffri, E. H., Ashraf, G. M., Kamal, M. A., Beg, M. (2018). Structural studies on inhibitory mechanisms of antibiotic, corticosteroid and catecholamine molecules on lactoperoxidase. *Life Sciences,* Volume 207, p.412-419
- [16] Flemmig, J., Arnhold, J., Noetzel, I., Rauwald, H. (2015). *Leonurus cardiaca* L. herb extracts and their constituents promote lactoperoxidase activity. *Journal of Functional Foods,* Volume 17, Pages 328-339.
- [17] S Lara-Aguilar, S., Alcaine, S.D. (2019). Lactose oxidase: A novel activator of the lactoperoxidase system in milk for improved shelf life. *Journal of Dairy Science,* Volume 102, Issue 3, Pages 1933-1942.
- [18] Boroujeni, M. B., Nayeri, H. (2018). Stabilization of bovine lactoperoxidase in the presence of ectoine. *Food Chemistry* Volume 265, Pages 208-215.
- [19] Nakada, M., Dosako, S. I., Hirano, R., Oooka, M., Nakajima, I. (1996). Lactoperoxidase suppresses acid production in yoghurt during storage under refrigeration. *International Dairy Journal,* 6(1), 33-42.
- [20] Martinez-Gomis, J., Fernández-Solanas, A., Vinas, M., Gonzalez, P., Planas, M. E., Sanchez, S. (1999). Effects of topical application of free and liposome-encapsulated lactoferrin and lactoperoxidase on oral microbiota and dental caries in rats. *Archives of Oral Biology* Volume 44, Issue 11, Pages 901-906.
- [21] Lee, H., C.Min, S. (2013). Antimicrobial edible defatted soybean meal-based films incorporating the lactoperoxidase syste. *LWT - Food Science and Technology* Volume 54, Issue 1, Pages 42-50.
- [22] Cissé, M., Polidori, J., Montet, D., Loiseau, G., Ducamp-Collin, M. N. (2015). Preservation of mango quality by using functional chitosan-lactoperoxidase systems coatings. *Postharvest Biology and Technology,* 101, 10-14.
- [23] Berg, Jeremy M., John L. Tymoczko, Stryer, L. *Biochemistry.* 6th ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2007.
- [24] Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. (2002) *Biochemistry.* W. H. Freeman and Company ISBN 0-7167-4955-6
- [25] Hussain, S., Slikker Jr, W., & Ali, S. F. (1995). Age-related changes in antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione in different regions of mouse brain. *International Journal of Developmental Neuroscience,* 13(8), 811-817.

Laktoperoksidaz enzimini inhibe eden maddelerin belirlenmesi için yapılan bazı çalışmaların incelenmesi ve enzimin uygulama alanlarının örneklendirilmesi

- [26] Sievers, G. (1980). Structure of milk lactoperoxidase. A study using circular dichroism and difference absorption spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 624: 249
- [27] Singh, A.K., Singh, N., Sharma, S., Kaur, P., Srinivasan, A., Singh, T.P. (2007). Crystal structure of lactoperoxidase at 2.4Å resolution. *J. Mol. Biol.* 376(1): 1060– 1075.