



## Laktoz Türevi Olarak Laktobionik Asit

### *Lactobionic Acid as Lactose Derivative*

Özge Duygu Okur

Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Zonguldak, Türkiye

### Öz

Laktoz gıda endüstrisinde yüksek değerli türevlerinin üretiminde öncül madde olarak kullanılmaktadır. Laktozun enzimatik, mikrobiyal veya kimyasal modifikasyonu ile elde edilen laktobionik asit üretimi bazı önemli gelişmeler göstermektedir. Bu derlemede, biyoaktif bileşik olarak potansiyel uygulamaları olan laktobionik asitin temel özellikleri, üretim metotları ve uygulamaları değerlendirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Laktobionik asit, Gıda, Laktoz

### Abstract

Lactose is used as a precursor for the production of high-value derivatives in the food industries. Some significant developments include the manufacture of lactobionic acid, which is obtained by enzymatic, microbial or chemical modification of lactose. In this review, the main characteristics, manufacturing methods, and applications of lactobionic acid with high potential applications as a bioactive compound will be evaluated.

**Keywords:** Lactobionic acid, Food, Lactose

## 1. Giriş

Sütün temel karbonhidratı laktoz, peynir ve kazein üretiminde yan ürün olarak önem teşkil etmektedir. Laktoz temelde gıda, içecek ve şekerleme endüstrisinde bileşen olarak yer almakta, ilaç endüstrisinde ise tabletlerde ve ilaçların taşınmasında sulandırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte laktoz kullanımı, düşük tatlılık ve çözünürlük özellikleri ile çoğu uygulamada sınırlıdır ve sadece küçük bir kısmı saf kimyasalların üretimi için hammadde olarak değerlendirilmektedir (Gutiérrez vd. 2011). Ancak, laktozun dünya çapında ihtiyaç fazlası ve düşük maliyetli olması; gıda, farmasötik ve kimyasal endüstrilerinde genişleyen uygulamaları ile değerli laktoz türevleri üretimleri için yenilikçi süreçler üzerine araştırmaları ivmelendirmiştir. Yüksek değerlikli farmasötik ürünlerin ve içlerinden bazıları ticari olarak da başarılı olan laktitol, laktobiyonik asit (LBA), laktosukroz, laktuloz ve galaktooligosakkaritler gibi fonksiyonel gıda

bileşenlerinin üretiminde önemli gelişmeler mevcuttur (Gänzle vd. 2008). Bu kapsamda, gelişmekte olan uygulamaları sayesinde galaktooligosakkaritler, laktuloz ve laktitol üzerine çeşitli derlemeler yapılmıştır (Gänzle 2011, Gänzle 2012, Panesar ve Kumari 2011, Schuster-Wolff-Buhring vd. 2010, Seki ve Saito 2012 Torres vd. 2010).

LBA üzerine araştırmalar yüksek potansiyel uygulamalarından dolayı son zamanlarda yaygın olmasına karşın, bu laktoz türevi derleme şeklinde hemen hemen hiç sunulmamıştır. Bu derlemede, laktozun oksidasyon ürünü olan LBA'nın temel karakteristikleri, üretim metotları, fizyolojik etkileri ve uygulamaları özellikle gıda alanı içerisinde değerlendirilecektir.

## 2. Laktobionik Asidin Özellikleri

LBA (4-O-β-D-galaktopiranozil-D-glukonik asit; C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>12</sub>; FW (M<sub>a</sub>) 358.30 Da; pKa 3.8) antioksidan, şelatlama ve nemlendirici özelliklerinden dolayı gıda ve farmasötik ürünlerinde bir bileşen olarak yer alma kapasitesine sahiptir. LBA ve mineral tuzları (temelde Na, Ca ve K-laktobiyonat) ticari olarak endüstriyel ve medikal uygulamalar için küçük miktarlarda üretilmektedir. LBA, laktozun oksidasyonundan elde edilen bir aldonic

\*Sorumlu yazarın e-posta adresi: [oduyguokur@beun.edu.tr](mailto:oduyguokur@beun.edu.tr)

asittir ve eter benzeri bağ ile glukonik asit molekülüne bağlanmış galaktoz parçasından oluşmaktadır. Yüksek sayıdaki hidroksil gruplarından dolayı LBA çok higroskopiktir ve yaklaşık %14 atmosferik nemde jel oluşturmaktadır (Gutiérrez vd. 2012). Laktobionik asidin gıda sanayinde yoğurt, peynir üretimi sırasında olgunlaşma ve ekşimeyi azaltmada, acılığı gidermede, sabit bir jel yapısının oluşumunu teşvik etmede, tat ve aromanın zenginleştirilmesinde, ekşilik tadını iyileştirmede, bitkisel yağların kısmi hidrojenizasyonunda, oksidasyonunun engellenmesi ve taze aromanın korunması gibi birçok etkisi üzerinde araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir (Saarela vd. 2003).

### 3. Laktobionik Asit Üretimi

Laktozun ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ) LBA ( $C_{12}H_{22}O_{12}$ )'ya seçici dönüşümü, laktoz molekülündeki glikozun serbest aldehit grubunun karboksil grubuna oksidasyonu ile oluşmaktadır. LBA ilk kez Fischer ve Meyer (1889) tarafından brom ile okside edilmiş laktozdan sentezlenmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda LBA'nın üretimi için kimyasal, heterojen katalitik oksidasyon, elektrokimyasal ve biyokatalitik yöntemler araştırılmıştır. Endüstriyel uygulamalar dikkate alındığında son üç oksidasyon prosesi ekonomik açıdan uygun bulunmaktadır.

Laktozun heterojen katalitik oksidasyonunda uygulanan çoğu proses diğer laktoz transformasyon teknolojileri ile kolaylıkla entegre olabildiği için, heterojen katalitik oksidasyon umut verici bir alan olarak kabul edilmektedir. Reaksiyon süresince istenilen LBA temel ürün olan laktozdan elde edilmektedir. Bununla beraber katalitik aktiviteye bağlı olarak, laktuloz ve 2-keto LBA gibi arzu edilmeyen ürünler de oluşabilmektedir (Gutiérrez vd. 2011).

Laktozdan heterojen katalitik oksidasyonu yoluyla laktobionik asit üretimi konusunda ilgili heterojen reaksiyon şartlarını da içerir şekilde oldukça fazla sayıda araştırma bulunmaktadır (Tokarev vd. 2006, 2007, 2008; Murzina vd. 2008; Maki-Arvela vd. 2010).

LBA aynı zamanda elektrolitik oksidasyon prosesi ile de hazırlanabilmektedir. Isbell (1934), grafit elektrot kullanımı ile brom ve kalsiyum karbonat varlığında laktozun elektrokimyasal oksidasyonu ile kalsiyum laktobiyonat üretmiştir. Daha sonra LBA'nın elektrokimyasal üretimi üzerine birçok araştırma yapılmıştır (Aoun vd. 2003; Kokoh ve Alonso-Vante 2006; Karim-Nezhad vd. 2009).

LBA'nın biyokatalitik üretimi, biyokatalizör olarak mikroorganizma veya spesifik enzimler kullanılarak laktozun oksidasyonu sonucunda oluşmaktadır (Nakano vd. 2010). Proses genellikle düşük sıcaklık koşullarında (25-

50°C) gerçekleştirilmekte ve reaksiyon süresince Na, Ca veya K ilaveleri ile pH değerinin sabit tutulması gerekmektedir. Laktobionat tuzları üretildiği zaman, çözelti kation değişim reçinelerinden geçirilerek LBA çözeltisi elde edilmektedir. Laktozdan LBA üretimi için biyokatalitik oksidasyon sürecinde farklı biyokatalizörler kullanılarak yapılmış çalışmalar mevcuttur (Satory vd. 1997, da Silva vd. 2011, Pedruzzi vd. 2011).

### 4. Laktobionik Asidin Ticari Uygulamaları

LBA, FDA tarafından gıda katkısı olarak onaylanmış ve gıda endüstrisinde umut verici uygulamalara dahil olmuştur. Tat ve aromada (özellikle ekşi tat oluşumunda), peynir üretiminde dolgu maddesi olarak, gıda endüstrisinde sıkılaştırıcı ajan olarak, Fe ve Cu gibi esansiyel mineraller ile fonksiyonel içecekleri zenginleştirmek için (Ca taşıyıcısı olarak), peynir ve yoğurt üretiminde fermantasyon ve olgunlaşma süresini kısaltmak için, aromayı arttırmak için, gıdaların ekşi veya acı tatlarının geliştirilmesi için, aroma sürekliliğinin korunması için ve indirgenmiş laktoz içerikli süt ürünlerinin üretiminde kullanılabilir (Nordkvist vd. 2007, Playne ve Crittenden 2009, Nakano vd. 2010; Alonso vd. 2011). Nielsen (2009), LBA'yı katkı olarak; donma ve sonraki çözülme aşamasında veya pişirme sırasında daha az su kaybı olan et esaslı bir gıda ürünü üretmek için önermiştir. LBA'nın biyobozunur, şelatlama ve biyoyumlu özellikleri, bu ürünü antikorozyf kaplamalar ve şekere dayalı yüzey aktif maddelerde ve özellikle biyomateryaller ile biyobozunur deterjanlarda yararlı kılmaktadır (Gerling 1998, Oskarsson vd. 2007).

LBA'nın en önemli fizyolojik etkisi, onun sülfatlanmış türevi olan bislaktobionik asit amidlerinin antikoagulan ve antitrombotik etkileridir (Raake vd. 1989, Colwell vd. 1999). LBA güçlü bir nem tutucu olarak, ince çizgi ve kırışıklıkların görünümünü azaltarak yüz topografyasında düzleştirme ve deri dolgunluğunu içeren yaşlanma karşıtı etkileri göstermektedir (Tasic-Kostov vd. 2010). Son zamanlarda, LBA karaciğer ve göğüs kanserinin tedavisinde, laktobionik-modifiye materyallerin üretiminde kullanılmaya başlanmıştır (Stannard vd. 2010, Zhang vd. 2011).

### 5. Sonuç

Süt ürünleri için en heyecan verici katkılardan biri, yüksek değerlikli laktoz türevleri üretimi için transformasyon proseslerinin gelişimi olmuştur. Laktozun oksidasyon ürünü olarak LBA, antioksidan, şelatlama, nem tutma ve emülsifiye özelliklerinden dolayı, gıda, ilaç ve kimya endüstrilerindeki potansiyel uygulamaları ile nispeten

yeni bir laktoz ürünü olarak yer almaktadır. Laktozun karlı kullanımı için yeni proseslerin tasarımı, dünya çapında artan miktar ve düşük maliyet sayesinde oldukça gelişme göstermiştir. Laktozun oksidasyon ürünü LBA, bu noktada araştırılması gereken türevlerden biri olarak değerlendirilmelidir.

## 6. Kaynaklar

- Alonso, S., Rendueles, M., Diaz, M. 2011. Efficient lactobionic acid production from whey by *Pseudomonas taetrolens* under pH-shift conditions. *Bioresour. Technol.* 102: 9730-9736.
- Aoun, SB., Bang, GS., Koga, T., Nonaka, Y., Sotomura, T., Taniguchi, I. 2003. Electrocatalytic oxidation of sugars on silver-UPD single crystal gold electrodes in alkaline solutions. *Electrochem. Commun.* 5: 317-320.
- Colwell, NS., Grupe, MJ., Tollefsen, DM. 1999. Amino acid residues of heparin cofactor II required for stimulation of thrombin inhibition by sulphated polyanions. *BBA-Protein Struct M.* 1431: 148-156.
- da Silva, EAB., Pedruzzi, I., Rodrigues, AE. 2011. Simulated moving bed technology to improve the yield of the biotechnological production of lactobionic acid and sorbitol. *Adsorption.* 17: 145-158.
- Fischer, E., Meyer, J. 1889. Oxydation des milchzuckers. *Ber Dtsch Chem Ges.* 22: 361-364.
- Gänzle, M.G., Haase, G., Jelen, P. 2008. Lactose: crystallization, hydrolysis and value-added derivatives. *Int. Dairy J.*, 18: 685-694.
- Gänzle, MG. 2011. Lactose and oligosaccharides-lactose: derivatives. In JW. Fuquay, PF. Fox, & PLH. McSweeney (Eds.), *Encyclopedia of Dairy Sciences* (2nd ed.). (pp. 202-208) San Diego, CA, USA: Academic Press.
- Gänzle, MG. 2012. Enzymatic synthesis of galacto-oligosaccharides and other lactose derivatives (hetero-oligosaccharides) from lactose. *Int Dairy J.* 22: 116-122.
- Gerling, KG. 1998. Large scale production of lactobionic acid-use and new applications. In *Whey: Proceedings of the second international whey conference* (pp. 251-261). Chicago, IL, USA: International Dairy Federation.
- Gutiérrez, LF., Hamoudi, S., Belkacemi, K. 2011. Selective production of lactobionic acid by aerobic oxidation of lactose over gold crystallites supported on mesoporous silica. *Appl Catal A-Gen.* 402: 94-103.
- Gutiérrez, LF., Hamoudi, S., Belkacemi, K. 2012. Lactobionic acid: A high value-added lactose derivative for food and pharmaceutical applications. *Int Dairy J.* 26: 103-111.
- Isbell, H.S. 1934. Process for the preparation of calcium lactobionate. US Patent 1.980.996.
- Karim-Nezhad G., Hasanzadeh M., Saghatforoush L., Shadjou N., Earshad S., Khalilzadeh, B. 2009. Kinetic study of electrocatalytic oxidation of carbohydrates on cobalt hydroxide modified glassy carbon electrode. *J Brazil Chem Soc.* 20: 141-151.
- Kokoh, KB., Alonso-Vante, N. 2006. Electrocatalytic oxidation of lactose on gold nanoparticle modified carbon in carbonate buffer. *J Appl Electrochem.* 36: 147-151.
- Maki-Arvela, P., Murzina, EV., Campo, B., Heikkilä, T., Leino, AR., Kordas, K., Wolf, D., Tokarev, AV., Murzin, DY. 2010. The effect of palladium dispersion and promoters on lactose oxidation kinetics. *Res Chem Intermediat.* 36: 423-442.
- Murzina, EV., Tokarev, AV., Kordas, K., Karhu, H., Mikkola, JP., Murzin, DY. 2008. D-Lactose oxidation over gold catalysts. *Catal Today.* 131: 385-392.
- Nakano, H., Kiryu, T., Kiso, T., Murakami, H. 2010. Biocatalytic production of lactobionic acid. In CT Hou, & JF Shaw (Eds.), *Biocatalysis and Biomolecular Engineering* (pp. 391-404). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Nielsen, PM. 2009. Meat based food product comprising lactobionic acid. US Patent 20090214752.
- Nordkvist, M., Nielsen, PM., Villadsen, J. 2007. Oxidation of lactose to lactobionic acid by a *Microdochium nivale* carbohydrate oxidase: kinetics and operational stability. *Biotechnol Bioeng.*, 97: 694-707.
- Oskarsson, H., Frankenberg, M., Annerling, A., Holmberg, K. 2007. Adsorption of novel alkylaminoamide sugar surfactants at tailor-made surfaces. *J Surfactants Deterg.*, 10: 41-52.
- Panesar, PS., Kumari, S. 2011. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol Adv.*, 29: 940-948.
- Pedruzzi, I., Borges da Silva, EA., Rodrigues, AE. 2011. Production of lactobionic acid and sorbitol from lactose/fructose substrate using GFOR/GL enzymes from *Zymomonas mobilis* cells: a kinetic study. *Enzyme Microb Tech.* 49: 183-191.
- Playne, M.J., Crittenden, RG. 2009. Galacto-oligosaccharides and other products derived from lactose. In PLH. McSweeney, & PF Fox (Eds.), *Lactose, water, salts and minor constituents* (3rd ed.). *Advanced Dairy Chemistry*, Vol. 3 (pp. 121-201) New York, NY, USA: Springer.
- Raake, W., Klauser, RJ., Elling, H., Meinetsberger, E. 1989. Anticoagulant and antithrombotic properties of synthetic sulfated bis-lactobionic acid-amides. *Thromb Res.*, 56: 719-730.
- Saarela, M., Hallamaa, K., Mattila-Sandholm, T., Mättö, J. 2003. The effect of lactose derivatives lactulose, lactitol and lactobionic acid on the functional and technological properties of potentially probiotic *Lactobacillus* strains. *Int. Dairy J.*, 13: 291-302.

- Satory, M., Furlinger, M., Haltrich, D., Kulbe, KD., Pittner, F., Nidetzky, B. 1997.** Continuous enzymatic production of lactobionic acid using glucose-fructose oxidoreductase in an ultrafiltration membrane reactor. *Biotechnol Lett.*, 19: 1205-1208.
- Schuster-Wolff-Buhning, R., Fischer, L., Hinrichs, J. 2010.** Production and physiological action of the disaccharide lactulose. *Int Dairy J.*, 20: 731-741.
- Seki, N., Saito, H. 2012.** Lactose as a source for lactulose and other functional lactose derivatives. *Int Dairy J.*, 22: 110-115.
- Stannard, KA., Collins, P.M., Ito, K., Sullivan, EM., Scott, SA., Gabutero, E. 2010.** Galectin inhibitory disaccharides promote tumour immunity in a breast cancer model. *Cancer Lett.*, 299: 95-110.
- Tasic-Kostov, M., Savic, S., Lukic, M., Tamburic, S., Pavlovic, M., Vuleta, G. 2010.** Lactobionic acid in a natural alkylpolyglucoside-based vehicle: assessing safety and efficacy aspects in comparison to glycolic acid. *J. Cosmet. Dermatol.* 9: 3-10.
- Tokarev, AV., Murzina, EV., Kuusisto, J., Mikkola, JP., Eranen, K., Murzin, DY. 2006.** Kinetic behaviour of electrochemical potential in three-phase heterogeneous catalytic oxidation reactions. *J Mol Catal A-Chem.*, 255: 199-208.
- Tokarev, AV., Murzina, EV., Mikkola, JP., Kuusisto, J., Kustov, LM., Murzin, DY. 2007.** Application of in situ catalyst potential measurements for estimation of reaction performance: lactose oxidation over Au and Pd catalysts. *Chem. Eng. J.*, 134: 153-161.
- Tokarev, AV., Murzina, EV., Seelam, PK., Kumar, N., Murzin, DY. 2008.** Influence of surface acidity in lactose oxidation over supported Pd catalysts. *Micropor. Mesopor. Mat.*, 113: 122-131.
- Torres, DPM., Goncalves, MDF., Teixeira, JA., Rodrigues, LR. 2010.** Galacto-oligosaccharides: production, properties, applications, and significance as prebiotics. *Compr. Rev. Food Sci. F.*, 9: 438-454.
- Zhang, J., Li, C., Xue, ZY., Cheng, HW., Huang, FW., Zhuo, RX. 2011.** Fabrication of lactobionic-loaded chitosan microcapsules as potential drug carriers targeting the liver. *Acta Biomater.*, 7: 1665-1673.