



Peynirlerde Bulunan Biyoaktif Peptitler Bioactive Peptides in Cheeses

Neslihan TURAN¹, M. Zeki DURAK²

¹ Gıda Yük. Müh., Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, BURSA, TÜRKİYE-ORCID ID:0000-0001-8342-6557

² Doç. Dr., Yıldız Teknik Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İSTANBUL, TÜRKİYE- ORCID ID:0000-0001-7245-1116

Geliş Tarihi : 18.10.2019

Kabul Tarihi : 07.01.2020

Öz

Amaç: Süt proteinleri çeşitli besinsel, fonksiyonel ve biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Pek çok süt proteini, spesifik biyoaktiviteler gösteren peptitlerin kaynaklarıdır. Süt proteinlerinin birincil yapıları içinde gizli olan biyoaktif peptitler, ana protein dizilimi içinde inaktiftir. Proteolitik enzimlerin hidrolizi, proteolitik starter kültürlerle fermentasyon ve gastrointestinal sindirim sonucu ana protein yapısından salınırlar ve çeşitli biyolojik aktiviteler sergilerler. Bu biyoaktiviteler arasında; anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitör, opioid, mineral bağlama, antioksidan, antibakteriyel ve antikarsinojen gibi etkiler yer almaktadır.

Sağlıklı bir diyetin önemli bir bileşeni olan peynirler, tüketiciler tarafından beğenilen duyu özellikleri ve yüksek seviyedeki tüketimleri ile biyoaktif peptitlerin alımı için en popüler gıdalardır. Farklı ve karmaşık üretim yöntemleri ile üretilen peynirler, son ürünün tat, koku ve tekstür gibi özelliklerini etkileyen pek çok peptit içermektedir. Bu çalışmada, peynirlerde bulunan biyoaktif peptitlerle ilgili çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoaktif Peptitler, Peynir, Proteoliz, ACE İnhibitör Etki, Antioksidan Etki, Antimikrobiyal Etki

Abstract

Objective: Milk proteins exert various nutritional, functional and biological functions. Many milk proteins are sources of peptides possess specific bioactivities. Bioactive peptides, which are hidden in the primary structures of milk proteins, are inactive in the main protein sequence and are released by hydrolysis of proteolytic enzymes, fermentation with proteolytic starter cultures and gastrointestinal digestion. These bioactivities include; ACE inhibitor, opioid, mineral binding, antioxidant, antibacterial and anticancer effects.

Cheeses, as a part of healthy diet, are the most popular foods for the intake of bioactive peptides with their pleasant sensory properties and high consumption. Cheeses contain numerous peptides which affect the taste, odor and texture properties of the final product due to the variety and complexity of the production methods. In this work, studies on bioactive peptides in cheeses were reviewed.

Keywords: Bioactive Peptides, Cheese, Proteolysis, ACE Inhibitor Activity, Antioxidant Activity, Antimicrobial Activity

1.Giriş

Biyoaktif peptitler, diyetle alınan proteinlerin gıda işleme prosesleri ve sindirimleri sonrasında oluşan ve vücutta çeşitli fonksiyonların yürütülmesini sağlayan peptit dizilimleri olarak değerlendirilmektedir (Korhonen ve Pihlanto 2006). Yapısal olarak endojen peptitlere benzer özellikte olan bazı peptitler, organizmada hormon, nörotransmitter (nöronlar arasında veya bir nöron ile başka bir hücre arasında iletişimi sağlama) veya antibiyotik gibi davranabilir (De Simone ve ark. 2009, Skwarek ve ark. 2018). Gıdalarda bulunan biyoaktif peptitler hakkında sayısız çalışma bulunmakla birlikte ilk kez süt

ürünlerinde keşfedilmişlerdir ve sağlık yararları nedeniyle süt ürünleri çok çalışılmıştır (Toldrá ve ark. 2018, Korhonen ve Pihlanto 2006, De Castro ve Sato 2015, Santiago-López ve ark. 2018). Bilinen pek çok biyoaktif peptit kısa aminoasit zincirlerinden (2-20 amino asit kalıntısı) oluşmaktadır (Korhonen ve Pihlanto 2006). Bu özellikleriyle, büyük moleküllere göre sindirim kanallarından kolayca geçebilme ve kan dolaşımına ulaşıp hedef dokulara ulaşabilme gibi avantajlara sahiptir (De Simone ve ark. 2009). Farmasötik ilaçlara bilinen yan etkisi olmayan alternatifler olarak değerlendirilen biyoaktif peptitler, proteince zengin çeşitli gıdalarla günlük olarak

tüketilebilmektedir. Farklı kaynaklar kullanarak biyoaktif peptit üretme ve bunları fonksiyonel gıda, ilaç veya kozmetik üretiminde kullanma konusuna ilgi artmaktadır (Kunda ve ark. 2012).

Genel olarak süt ürünleri özellikle fermente süt ürünleri tüketiciler tarafından beğenilen duyuşal özellikleri ve yüksek seviyedeki tüketimleri ile biyoaktif peptitlerin alımı için en popüler gıdalardır (Ahtesh ve ark. 2018). Süt ürünleri arasında peynirler üretim yöntemlerinin farklılığı ve karmaşıklığı nedeniyle, son ürünün tat, koku ve tekstür gibi özelliklerini etkileyen sayısız peptit içermektedir. Bu peptitlerden bazıları ACE inhibitör, opioid, mineral bağlama, antioksidan, antibakteriyel gibi özelliklere de sahiptir (Sienkiewicz-Szapka ve ark. 2009, De Simone ve ark. 2009, Saito ve ark. 2000, Bütikofer ve ark. 2007, Baptista ve ark. 2018).

2. Peynirde Biyoaktif Peptitlerin Oluşumu

Süt proteinlerinin birincil yapıları içinde gizli olan biyoaktif peptitler, ana protein dizilimi içinde inaktiftir, proteolitik enzimlerin hidrolizi, proteolitik starter kültürlerle fermentasyon ve gastrointestinal sindirim sonucu salınırlar (Korhonen ve Pihlanto 2006). Peynir, üretim ve olgunlaşma sırasında gerçekleşen proteoliz sonucu salınan çok sayıda peptit içeren önemli bir süt ürünüdür. Biyolojik ve biyokimyasal olarak dinamik bir ürün olan peynirin üretimi sırasında uygulanan, ısıtma işlemi, homojenizasyon, basınç uygulamaları, sütün koagülasyonu ve olgunlaştırma gibi teknolojik işlemler süt bileşenlerinin yapısını etkiler ve biyoaktif bileşiklerin salınmasını tetikleyebilir (Santiago-López ve ark. 2018). Son ürünün peptit profili, peynirin çeşidi ve olgunlaşma süresine bağlıdır (Gómez-Ruiz ve ark. 2006).

Peynir üretiminde farklı sıcaklıklarda uygulanabilen ısıtma işlemler peynir kompozisyonu ve dolayısıyla peynir kalitesini etkilemenin yanı sıra son ürünün biyoaktif peptit içeriğini de etkilemektedir (Santiago-López ve ark. 2018, Silva ve ark. 2006). Süt proteinleri açısından bakıldığında ısıtma işlemi sütün stabilitesinin belirlenmesinde ve fonksiyonel performansında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, ısıtma işlemi sırasında gerçekleşen reaksiyonlar nedeniyle proteinlerin yapılarında oluşan değişimlerin biyoaktivitesini etkileyebileceği belirtilmiştir (Otağ ve Hayta 2013).

Peynirlerin olgunlaşması sırasında kazeinler proteozomlarla büyük peptitlere parçalanmakta ve ikinci aşamada peptidazlarla küçük peptitlere ve aminoasitlere indirgenmektedir (Bütikofer ve ark. 2007). Kazeinin indirgenmesinden sorumlu hidroliz enzimlerinin kaynakları arasında kazein kalıntı peptitleri, doğal süt enzimleri, starter kültür enzimleri,

ikincil kültürler ve starter olmayan laktik asit bakterilerinin enzimleri yer almaktadır (Baptista ve ark. 2018). Isıtma işlemler sonucu sütte bulunan doğal enzimlerin aktivitelerinde değişimler oluşmaktadır ve bu değişimler sonucu sütün ve bu sütle üretilen son ürünün peptit içeriği de etkilenmektedir (Santiago-López ve ark. 2018).

Olgunlaştırılmış peynirlerin mikrobiyal nişi; laktik asit bakterileri (LAB), mayalar ve bazı küflerin bulunduğu karmaşık bir ortamdır. Bu mikroorganizmalar son ürünün kendine has duyuşal özelliklerinin gelişmesi açısından önemlidir. Peynirde bulunan LAB bir kısmı üretim sırasında starter olarak katılabilirken, bazıları starter kültür olarak ilave edilmeyen peynirde doğal olarak bulunan laktik asit bakterileridir (starter olmayan LAB; örneğin, laktobasiller, pediokoklar, enterokoklar, lökonostoklar). Starter olmayan LAB için temel kaynak süt olmakla birlikte peynir katkıları veya üretimde kullanılan alet-ekipmanlardan da ürüne LAB bulaşabilmektedir ve böylece konsantrasyonları artmaktadır (Santiago-López ve ark. 2018). Olgunlaşma sırasında LAB, biyoaktif peptitler, ekzopolisakkaritler, vitaminler, gama aminobütirik asit (GABA) ve oligosakkaritlerin salınmasını sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda üretim sırasında, peynir üretiminde kullanılan geleneksel starter kültürün yanı sıra ilave kültür kullanımının biyoaktif etkileri artırdığı belirlenmiştir (Ong ve ark. 2007, Ong ve Shah 2008, Gupta ve ark. 2009, Torres-Llanez ve ark. 2011, Padghan ve ark. 2018).

3. Biyoaktif Peptitlerin Fonksiyonları

Biyoaktif peptitler ilaç veya hormon benzeri özellikler göstermektedir. Bu peptitler, hedef hücrelerin üzerine spesifik reseptörlerle bağlanarak ve farklı biyolojik tepkiler başlatarak biyolojik fonksiyonları değiştirebilmektedir. Peynirlerde bulunan biyoaktif peptitlerin sergilediği biyolojik aktiviteler ve dizilimleri ile ilgili çalışmalar Çizelge 1’de özetlenmiştir.

3.1. Antihipertansif Etki

Arteriyel hipertansiyon, vücutta dolaşan kanı oksijenlenmek üzere kalpten akciğerlere getiren damarlarda (pulmoner arterlerde) kan basıncının artması olarak tanımlanmaktadır (De Castro ve Sato 2015). Arteriyel hipertansiyon dünyada yetişkinlerin %25’ ini etkilemektedir, 2025 yılına kadar toplam nüfusun %29’ unu yaklaşık 1,65 milyar insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir (De Castro ve Sato 2015). Hipertansiyon kontrol edilebilir olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıklar ve felç için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Torres-Llanez ve ark. 2011).

Çizelge 1- Farklı peynir çeşitlerinde belirlenen biyoaktif peptitler ve etkileri

Peynir Çeşidi	Peptit Dizilimi ve Kaynak Protein	Biyoaktivite ve Özelliği	Kaynak
Gouda, Emmental, Blue, Camembert, Havarti	RPKHPIKHQ α 1-kazein (f 1–9), RPKHPIKHQGLPQ α 1-kazein (f 1–13), YPPFGPIPN β -kazein (f 60–68) MPFPKYVPVQPF β -kazein (f 109–119)	ACE inhibitör etki <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i>	Saito ve ark. 2000
Pecorino Romano, Canestrato Pugliese, Crescenza, Caprino del Piemonte, Caciocavallo, Mozzarella (İtalya)	RFVVAPFPE, FVAPFPEVFG, GLSPEVLNENLL, MAIPPKNQD, YPFTGPIPN	Antibakteriyel etki	Rizzello ve ark. 2005
Cabrales, Idiazábal, Roncal, Manchego, Mahón ve keçi peyniri (İspanya)	VRGP, PFP, QP, DKIHHP, PKHP, FP, PP, DKIHHPF	ACE inhibitör etkinin 1000 kDa molekül ağırlığından düşük permeatta daha yoğun	Gomez-Ruiz ve ark. 2006
39 İsviçre peyniri ve olgun Gouda, Allgauer Limburger, Munster, Reblochon, Gorgonzola, Roquefort, Manchengo, Feta	IPP ve VPP	ACE inhibitör etkili oldukları bilinen IPP ve VPP miktarlarının çiğ süttten üretilen ve olgunlaştırılmış çeşitlerde daha yüksek miktarda	Bütikofer ve ark. 2007
Cheddar	RPKHPIKHQ α 1-kazein (f 1–9), RPKHPIK α 1-kazein (f 1–7), RPKHPI α 1-kazein (f 1–6), DKIHHPF β -kazein (f 47–52), FVAPFPEVF α 1-kazein (f 24–32), KKYKVPQLE α 1-kazein (f 102–110), YQEPVLPVVRGPFPIIV β -kazein (f 193–209)	ACE inhibitör etkide probiyotik kültür kullanımıyla artış	Ong ve ark. 2007
Cheddar	ARHPHPH κ -kazein (f 96-102), RPKHPIKHQ α 1-kazein (f 1-9), RPKHPIK α 1-kazein (f 1-7), RPKHPI α 1-kazein (f 1-6), FVAPFPEVF α 1-kazein (f 24-32), YQEPVLPVVRGPFPIIV β -kazein (f 193-209)	ACE inhibitör etki, ilave probiyotik kültür kullanımıyla artmış, olgunlaşmaya bağlı	Ong ve Shah 2008
Cheddar	-	Antioksidan etki, ilave kültür kullanımıyla artan olgunlaşmaya bağlı	Gupta ve ark. 2009
Brie, Rokpol, Edamski, Gouda, Kasztelan	-	Agonistik ve antagonistik opioid etki	Sienkiewicz-Szfaqpa ve ark. 2009
Asiago d'allevo	PFPE α 1-kazein f(27–30), DKIHHPF β -kazein f(47–52) FVAPFPE α 1-kazein f(24–30), NVPGEIVE β -kazein f(7–14), RELEEL β -kazein f(1–6), FVAPFPEVF α 1-kazein f(24–32), YQEPVLPVVRGPFPIIV β -kazein f(193–209)	ACE inhibitör etki olgunlaşmayla değişmemiştir.	Lignitto ve ark. 2010
Japonya'da satılan Montagnard, Pont-l'evéque, Brie, Camembert, Danablu ve Blue	-	Antiproliferatif etki (Lösemi hücre kültürü)	Yasuda et al. 2010
Fresco (Meksika, taze peynir)	YQEPVLPVVRGPFPI β -kazein (f193–207), YQEPVLPVVRGPFPIIV β -kazein (f193–209), FVAPFPEVFGK α 1-kazein (f24–34), EVLNENLLRF α 1-kazein (f14–23), RPKHPIKHQGLPQEV α 1-kazein (f1–15) RPKHPIKHQGLPQEVLNENLLR α 1-kazein (f1–22) YQEPVLPVVRGPF β -kazein (f193–205)	Antioksidan etki	Torres-Llanez ve ark. 2011
Coalho (Brezilya)	israsidin (α 1-kazein f(1-23))	Antioksidan etki, Antimikrobiyal etki, Zn bağlama etkisi	Silva ve ark. 2012

Parmigiano-Reggiano		Antioksidan etki olgunlaşmadan ve gastrik sindirimden etkilenmemiştir.	Bottessini ve ark. 2013
Süzme (Cottage) Peynir (Meksika)		Antioksidan etki olgunlaşmaya bağlıdır.	Abadía-García ve ark. 2013
Burgos tipi peynir (İspanyol)	SDIPNPIGSENSEKTTMPLW α 1-kazein (180-199), YQQPVLGPVVRGPFPIIV β -kazein (193-209), LLYQQPVLGPVVRGPFPIIV β -kazein (191-209)	Antioksidan etki üretimde kullanılan enzim çeşidine göre değişim göstermiştir.	Timón ve ark. 2014
Stracchino (İtalya)	EAMAPK, AVYPYQ	Antioksidan etki	Pepe ve ark. 2016
Cheddar		Antikarsinojenik etki	Rafiq ve ark. 2018
Tulum peyniri (keçi ve ineksütünden üretilmiş)	-	Antioksidan etki, antimikrobiyal etki, Fe ²⁺ bağlama etkisi süt elde edilen türe göre değişmiştir.	Öztürk ve Akın 2018
Kalari Peyniri (Himalayalar)	-	Antikarsinojenik etki, antimikrobiyal etki, bağışıklık düzenleyici etki, antidiyabetik etki probiyotik ilave kültür kullanımıyla artmıştır.	Mushtaq ve ark. 2019
Chiapas (Meksika)	-	Antihipertensif ve ACE inhibitör etki, antioksidan etki	Gonzalez-Gonzalez ve ark. 2019

(-) Belirlenmemiştir.

ACE, ACE renin–angiotensin ve kallikrein–kinin sistemleri yoluyla kan basıncının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan çok fonksiyonlu bir dipeptidilkarboksipeptidazdır (EC 3.4.15.1) (Li ve ark. 2015). Angiotensin-I oktapeptittir ve bu halde inaktiftir, hidrolizi sonrası oluşan angiotensin-II bir hegzapeptittir ve güçlü bir damar daraltıcıdır (vazokonstriktör). ACE, Angiotensin-I'in angiotensin-II'ye dönüşümünü ve güçlü bir vasodilatör olan bradikinin inaktivasyonunu katalizleyerek kan basıncını kontrol etmektedir (Torres-Llanez ve ark. 2011, De Castro ve Sato 2015). Bu enzimin çeşitli şekillerde inaktivasyonu kan basıncı düşürülerek kontrol edilebilmektedir (Gomez-Ruiz ve ark. 2006). Sentetik ACE inhibitörlerinin kronik kuru öksürük, anjiödem gibi etkilerinin olması nedeniyle gıdalardan elde edilen ACE inhibitör peptitler sentetik ilaçlara göre daha güvenli ve daha sağlıklı doğal alternatifler olarak kabul edilmişlerdir (Li ve ark. 2015, De Castro ve Sato 2015, Gomez-Ruiz ve ark. 2006, Sagardia ve ark. 2013). ACE inhibitör peptitlerinin pek çok farklı protein kaynağı bulunmakla beraber süt proteinleri ana kaynakları olarak kabul edilmektedir (Li ve ark. 2015). ACE'nin iki katalitik bölgesine bağlanabilecek pek çok farklı peptit inhibitör bulunmaktadır ve bağlanma peptidin kimyasal yapısına bağlıdır (Ong ve ark. 2007, Gomez-Ruiz ve ark. 2006). Peptidin karbon ucundaki tripeptit yapıda aromatik veya dallanmış yani hidrofobik yapılar bulunmasının bağlanma için gerekli olduğu bildirilmiştir (Hernández-Ledesma ve ark. 2005, Ong ve ark. 2007, De Castro ve Sato 2015).

İki güçlü ACE inhibitör peptidi, VPP ve IPP, *Lactobacillus helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* ile sütün fermantasyonu sırasında kazeinden türevlenir ve antihipertensif etkiden sorumlu oldukları ticari bir ürün olan Calpis içeceğinde (sour milk) gösterilmiştir (Hernández-Ledesma ve ark. 2005). Bu peptitlerin karbon uçta bulunan Pro-Pro diziliminin proteazlar ve peptidazlarla ileri sindirime dirençli olduğu ve kolayca intestinal sistemden geçebildikleri belirtilmiştir (Skwarek ve ark. 2018). Bütikofer ve ark. (2007) kısa ve uzun süreli insan denemelerinde kan basıncını düşürdüğü belirlenen VPP ve IPP peptitlerinin miktarlarını 39 İsviçre peyniri ve diğer ülkelerin peynirlerinde belirleyerek karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda LC-MSMSMS (sıvı kromatografi ile birleştirilmiş üçlü kütle spektrometrisi) ile yapılan analiz sonucu belirlenen VPP ve IPP peptit konsantrasyonu ile IC50 değerlerinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çiğ süttten üretilen olgunlaştırılmış peynirlerin VPP ve IPP içeriklerinin pastörize süttten üretilen ve yumuşak yapılı peynirlerden daha yüksek ACE inhibitör etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.

Peynirin olgunlaşması sırasında proteoliz ve peptit oluşumu devam ettiği için farklı olgunlaşma sürelerine sahip peynirlerde ACE inhibitör etki olgunlaşma süresince değişebilmektedir. Gouda, Blue, Edam ve Havarti peynirlerinin farklı olgunluk sürelerinde ACE inhibitör ve antihipertensif etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak araştırılmıştır (Saito ve ark. 2000). *In vitro* testlerde en yüksek ACE inhibitör etki

24 aylık Gouda peynirinde belirlenirken, *in vivo* çalışmalarda 8 ay olgunlaştırılmış Gouda, Blue, Edam ve Havarti peynirlerinin tüketilmesi sonucu sistolik kan basıncı seviyesindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve en güçlü antihipertensif etkinin 8 ay olgunlaştırılmış Gouda peynirinde olduğu belirlenmiştir. Gomez-Ruiz ve ark. (2002) Manchengo peynirinin antihipertensif etkisinin olgunlaşmayla değiştiğini, ilk 4 ayda düşerken 8. ayda en yüksek seviyeye ulaşip 12. aydan sonra tekrar düştüğünü bildirmişlerdir. İspanya'da üretilen Cabrales, Idiazábal, Roncal, Manchego, Mahón ve keçi peynirinde ACE inhibitör etkili peptitler tanımlanmış ve bunlardan 8 tanesi (VRGP, PFP, QP, DKIHP, PKHP, FP, PP, DKIHPF) sentezlenerek ACE inhibisyon etki sentetik peptitlerde de belirlenmiştir (Gomez-Ruiz ve ark. 2006).

İlave kültür kullanımının biyoaktif peptit içeriğine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Cheddar peynirinde olgunlaşma sırasında probiyotik mikroorganizmaların ACE inhibitör oluşumunu artırdığı belirtilmiştir (Ong ve ark. 2007). Yine Cheddar peynirine ilave kültür eklenerek yapılan bir başka çalışmada ACE inhibitör etkinin olgunlaşmanın ilk zamanlarında yüksek olduğu ancak, proteolizin ilerlemesiyle etkinin azaldığı bildirilmiştir (Ong ve Shah 2008). Bu çalışmada tanımlanan peptitler; κ -kazein (f 96-102), α 1-kazein (f 1-9), α 1-kazein (f 1-7), α 1-kazein (f 1-6), α 1-kazein (f 24-32) ve β -kazein (f 193-209) dizilimleridir. Benzer bir çalışmada, Meksika'da üretilen olgunlaştırılmayan bir peynir çeşidi olan Fresco peynirine spesifik laktik asit bakterileri ilave edilmiş ve ACE inhibitör etkiye sahip peptitlerin oluşması sağlanmıştır (Torres-Llanez ve ark. 2011).

3.2. Antioksidatif Etki

Serbest radikaller normal hücre metabolizmasının yan ürünleri olarak oluşan kararsız bileşiklerdir. Bunlar, organizmada diğer gruplar ve maddelerle hızlıca reaksiyona girerek hücre ve doku hasarına neden olmaktadır. Düşük ve orta dereceli serbest radikal miktarları işgalci patojenleri öldürmek, yara iyileştirme ve doku tamir prosesleri gibi yararlı etkilere sahip olmakla birlikte, fazla miktarlarının proteinlere zarar verdiği, membran fosfolipidlerini ve düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) okside edebildiği, DNA mutasyonuna, hücre hasarına ve apoptozise (programlanmış hücre ölümü) neden olabildiği bildirilmiştir (De Castro ve Sato 2015, Basilicata ve ark. 2018). Bu radikallere aşırı maruziyet ateroskleroz (damar sertleşmesi), diyabet ve kanser gibi hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (De Castro ve Sato 2015). Serbest radikallerin gastrointestinal sistemde fazlaca üretilmesi intestinal dokunun geçirgenliğini artırarak gastrik kanser, ülser ve kronik intestinal inflamasyon gibi gastrointestinal sistem hastalıklarına katkıda

bulunmaktadır (Basilicata ve ark. 2018). Bu hastalıklardan korunma için hayati öneme sahip olan antioksidanların, bu işlevlerinin yanı sıra hipertansiyonun engellenmesinde etkili oldukları, antioksidanca zengin diyetlerin insan ve farelerde kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (Hernández-Ledesma ve ark. 2007). Ayrıca oksidatif strese karşı savunma mekanizmasının kaybıyla artan yaşlanmanın yavaşlatılması için uygun bir diyetle sürekli antioksidan alınması gerektiği belirtilmiştir (Hernández-Ledesma ve ark. 2005). Gıdaların içerisinde bulunan serbest radikallerin aktiviteleri sonucu kalite özellikleri zayıflar, ransit tat ve koku oluşumuyla raf ömrü kısalmır. Bu nedenle gıdalarda bunları inhibe eden antioksidanlar kullanılmaktadır. Hem gıdalarda koruyucu olarak hem de sağlık açısından kullanılan antioksidanlar arasında doğal alternatifler talep görmektedir (Huma ve ark. 2018).

Glutasyon (γ -ECG) ve karnosin (β -alanil-L-histidin) gibi bazı antioksidan etkili peptitler gıdalarda doğal olarak bulunmaktadır. Bunların dışında, bazı antioksidatif peptitler de proteinlerin hidroliziyle elde edilebilmektedir (De Castro ve Sato 2015). Peptitlerin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, serbest radikalleri uzaklaştırdığı, metal iyonlarıyla şelat oluşturduğu ve reaktif oksijen türlerini elimine ettiği bazı çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte antioksidan mekanizma kesin olarak belirlenemediği bildirilmiştir (De Castro ve Sato 2015, Athira ve ark. 2014, Skwarek ve ark. 2018). Genellikle peptitlerin antioksidan etkisi amino asit kompozisyonuna ve amino asitlerin dizilimlerine bağlıdır (De Castro ve Sato 2015, Skwarek ve ark. 2018).

Öner ve Sarıdağ (2018) kaşar peynirinde antioksidan etkiye sahip olan peptitleri tanımlamışlardır. Bu çalışmada incelenen kaşar peynirlerinin antioksidan etkilerindeki farklılığın peynirin olgunlaşma derecesiyle ilgili olduğu belirtilmiş ve antioksidan etkiye sahip üç adet peptit dizilimi (RPKHPIK-H-Q, RPKHPIK, RPKHPIKH+Q) tanımlanmıştır. Benzer şekilde, Gupta ve ark. (2009) Cheddar peynirinin antioksidan etkisinin olgunlaşmayla bağlantılı olduğunu, olgunlaşmanın dördüncü ayında maksimum seviyeye ulaştıktan sonra düşmeye başladığını ve yedinci aydan sonra benzer seviyelerde kaldığını belirlemişlerdir. Basilicata ve ark. (2018) manda sütünden üretilen süt ürünlerinde bulunan biyoyararlanılabilir antioksidan peptitleri araştırmışlar ve antioksidan aktiviteye sahip yaygın olarak bulunan bir laktoglobulin kalıntısını (YVEELKPTPEGDL, f:60-72) tanımlamışlardır. Çalışmada tanımlanan peptidin intestinal epitel hücreler üzerinde hidrojen peroksitle indüklenmiş oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Geleneksel Hint fermente süt ürünü Lassi ile yapılan bir çalışmada belirlenen antioksidan etkili peptitlerin β -kazein, α 1-kazein ve κ -kazein türevleri olduğu belirlenmiştir (Padghan ve ark. 2018). Ayrıca aynı

çalışmada geleneksel starter kültüre ilave olarak *Lactobacillus acidophilus* ile üretilen Lassi'nin antioksidan olarak potansiyelinin normal Lassi'ye göre daha büyük olduğu bildirilmiştir. İnek ve keçi sütünden üretilen Erzincan tulum peynirinin antioksidan etkisi DPPH ve ABTS radikallerinin yakalanması olmak üzere iki farklı metotla belirlenmiştir (Öztürk ve Akın 2018). Bu radikallerin inaktivasyonu konusunda peptit fraksiyonlarında farklılıklar görülmüş ve bu farklılıkların radikallerin suda çözünürlüklerine bağlı olarak farklı şekilde reaksiyona girmelerinden kaynaklandığı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda peynir yapımında kullanılan sütün çeşidi ve peynirin olgunlaşma derecesinin antioksidan etki üzerine etkili olduğu belirtilmiştir. Bottesini ve ark. (2013) farklı olgunlaşma düzeylerindeki Permigiano Reggiano peynirinin suda çözünür ekstraktlarının yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve bu etkinin olgunlaşma süresi ve *in vitro* gastrointestinal sindirimden etkilenmediğini bildirmişlerdir.

3.3. Antimikrobiyal Etki

Son yıllarda bakterilerin geleneksel antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeleri ve aynı zamanda yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi çalışmalarındaki yavaşlama nedeniyle doğal kaynaklardan düşük toksisite ve yüksek spesifikliğe sahip antimikrobiyal maddelerin elde edilmesi önem kazanmıştır. Antimikrobiyal peptitlerin kanda ve serumda stabil olmaları nedeniyle enfeksiyon kontrolünde ve gıdalarda koruyucu olarak kullanılacakları belirtilmektedir (Pessione ve Cirrincione 2016). Doğada yaygın olarak bulunan antimikrobiyal peptitler organizmaya dışarıdan gelen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı ilk savunmayı oluşturmaktadır (De Castro ve Sato 2015). Yeni doğan bebekler için antimikrobiyal peptitlerin hayati olduğu, sütün içeriğindeki imminoglobulin, lizozim, laktoferrin, laktoperoksidaz sistemi ve peptitlerle antimikrobiyal etkisi olduğu bildirilmiştir (Sultan ve ark. 2018). Antimikrobiyal peptitlerin etki mekanizmaları iyi bilinmemekle birlikte, membran içinde porlar ve kanallar oluşturarak anabolik proseslerin oluşumunu bozabilecekleri belirtilmiştir (Castellano ve ark. 2016). Diyet proteinlerinden üretilen antimikrobiyal peptitler, göreceli olarak küçük (20-46 aminoasit kalıntısı), bazik (lizin veya arjinince zengin) ve amfifil (hem hidrofilik hem de hidrofobik özellikte) yapıya sahiptir (Toldrá ve ark. 2018).

Literatürde rennet ile muamele edilmiş süttten elde edilen lakteninden sonra antimikrobiyal olduğu belirlenen peptitler arasında kazeidinler, israsidin, kazosidin-1, kappasin ve laktoferrin yer almaktadır (Rizzello ve ark. 2005). Rizzello ve ark. (2005) dokuz çeşit İtalyan peynirinin (Parmigiano Reggiano, Pecorino Romano, Fossa, Canestrato Pugliese,

Caciocavallo, Gorgonzola, Crescenza, Mozzarella ve Caprino del Piemonte) *Escherichia coli* K12, *Yersinia enterocolitica* X8, *Bacillus megaterium* F6, *Listeria innocua* DSM20649, *Staphylococcus aureus* ATCC25923 ve *Lactococcus lactis* spp. cremoris WG2, *Salmonella* spp., *Lactobacillus sakei* A15, *Lactobacillus helveticus* PR4 bakterilerine karşı antimikrobiyal etkisini araştırmışlardır. Crescenza, Caprino del Piemonte, Caciocavallo, Pecorino Romano, Canestrato Pugliese ve Crescenza peynirlerinin araştırmada kullanılan bakterilere karşı çeşitli düzeylerde antimikrobiyal etki belirlenmiştir. Ancak Reggiano, Fossa ve Gorgonzola peynirleri olgunlaşma sırasında gerçekleşen yüksek oranda proteoliz nedeniyle antimikrobiyal etki göstermemiştir. Farklı türlerin sütleriyle üretilen peynirlerde benzer yapıda antibakteriyel peptit oluşmaktadır. Kimozin peynirde antimikrobiyal etkinin oluşabilmesi için temel etken olarak değerlendirilmiştir. Brezilya'da üretilen Coalho peynirinin *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı antimikrobiyal etkisinin bulunduğu belirlenmiştir (Silva ve ark. 2012). Coalho peynirinin suda çözünür ekstraktlarında kimozinin as1-kazeini hidrolizi sonucu salınan israsidin f (1-23) tanımlanmıştır. Keçi ve inek sütüyle üretilen tulum peynirlerinin antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, keçi sütünden üretilen tulum peynirinin olgunlaşmanın 90. gününden sonra *Salmonella typhmuri* ATCC 14028'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Öztürk ve Akın 2018). Himalayalar'da üretilen bir peynir çeşidi olan Kalari peyniriyle yapılan çalışmada antimikrobiyal etki araştırılmıştır (Mushtaq ve ark. 2019). Probiyotik suşlar *Lactobacillus plantarum* NCDC 012, *Lactobacillus casei* NCDC 297 ve *Lactobacillus brevis* NCDC 021 ile zenginleştirilerek üretilen tüm Kalari peynirlerinin kullanım miktarına bağlı antimikrobiyal etkisi olduğu bildirilmiştir.

3.4. Diğer Etkiler

Kontrolsüz ve normal olmayan hücre büyümesini içeren bir grup hastalık olarak karakterize olan kanser, çeşitli organları etkilemekle birlikte sindirim sistemini etkileyen kanser çeşitleri zayıf yeme alışkanlıklarıyla ilişkilendirilmiştir (Sultan ve ark. 2018). Farklı kanser türlerinin önlenmesinde diyetin önemli yer tuttuğu ve süt proteinleri ile bu proteinlerin fraksiyonlarının kanser tedavisinde potansiyeli bulunduğu belirtilmektedir (Skwarek ve ark. 2018). Huma ve ark. (2018) Cheddar peynirinin hücrel oksidatif strese karşı koruyucu etkisini *in vivo* ve *in vitro* olarak belirlemiştir. Bu çalışmada antioksidan etkili peptitlerin *in vivo* etkisi insan kolon kanser hücre (CaCO₂) kültürüyle çalışılmış ve kansere karşı koruyucu oldukları belirlenmiştir. Cheddar peynirinin insan akciğer kanser hücrelerinin gelişmesini, hücre döngüsünü bozup aşırı apoptosisi uyarak inhibe

ettiği belirlenmiştir (Rafiq ve ark. 2018). Kalari peynirine probiyotik kültür ilavesiyle yapılan çalışmada, üç farklı kanser hücre kültürüne karşı, gelişmeyi inhibe edici, bağışıklık düzenleyici ve antidiyabetik etki belirlenmiştir (Mushtaq ve ark. 2019). Manda sütünden üretilen mozzarella peynirinin suda çözünür ekstraktlarıyla yapılan bir çalışmada *in vitro* ve *in vivo* olarak antienflamatuvar etkili peptitler belirlenmiştir; bu peptitlerin intestinal epitelyum üzerinde terapötik etkisi olduğu ve kansere karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (Tenore ve ark. 2018).

Opioid etki gösteren β -kazomorfinlerin analjezik ve bağışıklık düzenleyici etkiye sahip olduğu; besin alımı, solunum, kan basıncı, hormon ve enzim seviyelerini düzenledikleri bildirilmiştir (Sienkiewicz-Szapka ve ark. 2009). Brie, Rokpol, Edamski, Gouda ve Kasztelan peynirlerinde antagonistik opioid peptitler kazoksin-6, kazoksin-C ve laktoferroksin A belirlenmiştir. De Simone ve ark. (2009) mozzarella peynirinin üretimi sırasında oluşan

peynir altı suyunun hücre düzenleyici etkisini indüklenmiş oksidatif strese maruz bırakılan CaCO_3 hücre kültürüyle belirlemişlerdir.

4. Sonuç

Peynir, dengeli bir diyetin önemli bir parçası ve sıklıkla tüketilen bir süt ürünüdür. Yüksek protein içeriği ve üretimi sırasında uygulanan işlemler sonucu peynir, ideal bir biyoaktif peptitler kaynağı haline gelmektedir. Gıdalarda bulunan biyoaktif peptitler, geleneksel ilaçlara bilinen yan etkileri olmayan doğal alternatifler olarak değerlendirilmektedir. Spesifik sağlık yararları tespit edilmiş bazı süt ürünleri ticari olarak üretilmektedir. Peynirlerdeki biyoaktif peptitlerin metabolomiks, ayırma ve tespit teknikleriyle tanımlanması ilk aşamada yapılmalıdır. Ayrıca, biyoaktif peptitlerin sindirim ile uğradıkları değişimler, kan dolaşımına girmeleri ve etki mekanizmalarının araştırılması önemlidir. Bu bilgiler, fonksiyonel gıdaların bileşiminde yer alacak güçlü doğal bileşenler olarak biyoaktif peptitlerin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

5. Kaynaklar

Abadía-García, L., Cardador, A., Martín del Campo, S.T., Arvizu, S.M., Castaño-Tostado, E., Regalado-González, C., García-Almendarez, B. and Amaya-Llano, S.L., 2013. Influence of Probiotic Strains Added to Cottage Cheese on Generation of Potentially Antioxidant Peptides, Anti-Listerial Activity, and Survival of Probiotic Microorganisms in Simulated Gastrointestinal Conditions. *International Dairy Journal*, 3:191-197.

Ahtesh, F.B., Stojanovska, L. and Apostolopoulo, V., 2015. Processing and Sensory Characteristics of a Fermented Low-Fat Skim Milk Drink Containing Bioactive Antihypertensive Peptides, a Functional Milk Product. *International Journal of Dairy Technology*, Vol 71:230-239.

Athira S., Mann B., Saini P., Sharma R., Kumar R. and Singh A.K., 2014. Production and Characterisation of whey Protein Hydrolysate Having Antioxidant Activity from Cheese Whey. *J Sci Food Agric* 2015; 95: 2908–2915.

Baptista, D.P., Galli, B.D., Cavalheiro, F.G., Negrão, F., Eberlin, M.N. and Gigante, M.L., 2018. *Lactobacillus helveticus* LH-B02 favours the release of bioactive peptideduring Prato cheese ripening. *International Dairy Journal* 87: 75-83.

Basilicata, M.G., Pepe, G., Adesso, S., Ostacolo, C., Sala, M., Sommella, E., Scala, M. C., Messori, A., Autore, G., Marzocco, S. and Campiglia, P., 2018. Antioxidant Properties of Buffalo-Milk Dairy Products: A -Lg Peptide Released after Gastrointestinal Digestion of Buffalo Ricotta Cheese Reduces Oxidative Stress in Intestinal Epithelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1955.

Bottesini, C., Paoletta, S., Lambertini, F., Galaverna, G., Tedeschi, T., Dossena, A., Marchelli, R. and Sforza, S., 2013. Antioxidant Capacity of Water Soluble Extracts from Parmigiano-Reggiano Cheese. *Int J Food Sci Nutr*, 64: 953-958.

Bütikofer, U., Meyer, J., Sieber, R. and Wechsler, D., 2007. Quantification of the Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibiting Tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in Hard, Semi-hard and Soft Cheeses. *International Dairy Journal* 17:968–975.

Castellano, P., Mora, L., Escudero, E., Vignolo, G., Aznar, R. and Toldrá F., 2016. Antilisterial Peptides from Spanish Dry-Cured Hams. Purification and Identification. *Food Microbiology*, 59: 133–141.

De Castro, R.J.S. and Sato, H.H., 2015. Biologically Active Peptides: Processes for their Generation, Purification and Identification and Applications as Natural Additives in the Food and Pharmaceutical Industries. *Food Research International*, 74: 185–198.

De Simone, C., Picariello, G., Mamone, G., Stiuso, P., Dicitore, A., Vanacore, D., Chianese, L., Addeo, F. and Ferrantia, P., 2009. Characterisation and Cytomodulatory Properties of Peptides from Mozzarella di Bufala Campana Cheese whey. *J.Pept.Sci.*; 15:251–258.

Gómez-Ruiz, J.A., Ramos, M. and Recio, I., 2002. Angiotensin-I-Converting Enzyme-Inhibitory Peptides in Manchego Cheeses Manufactured with Different Starter Cultures. *Int.Dairy J.*, 12: 697–706).

Gómez-Ruiz, J. A., Taborada, G., Amigo, L., Recio, I. and Ramos, M., 2006. Identification of ACE-Inhibitory Peptides in Different Spanish Cheeses by Tandem Mass Spectrometry. *Eur. Food Res. Technol.*, 223:595–601.

- Gonzalez-Gonzalez, C.R., Machado, J., Correia, S., McCartney, A.L., Elmore, J.S. and Jauregic, P., 2019. Highly Proteolytic Bacteria from Semi-Ripened Chiapas Cheese Elicit Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibition and Antioxidant Activity. *LWT - Food Science and Technology* 111: 449–456.
- Gupta, A., Mann, B., Kumar, R. and Sangwan, R.B., 2009. Antioxidant Activity of Cheddar Cheeses at Different Stages of Ripening. *International Journal of Dairy Technology*, Vol 62, No 3: 339-347.
- Hernández-Ledesma, B., Miralles, B., Amigo, L., Ramos, M. and Recio, I., 2005. Identification of Antioxidant and ACE-Inhibitory Peptides in Fermented Milk. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85:1041–1048.
- Hernández-Ledesma, B., Amigo, L., Recio, I. and Bartolomeä, B., 2007. ACE-Inhibitory and Radical-Scavenging Activity of Peptides Derived from α -lactoglobulin f(19-25). Interactions with Ascorbic acid. *J. Agric. Food Chem.*, 55: 3392-3397.
- Huma, N., Rafiq, S., Sameen, A., Pasha, I. and Khan, M.I., 2018. Antioxidant Potential of Buffalo and Cow Milk Cheddar Cheeses to Tackle Human Colon Adenocarcinoma (CaCO₂) Cells. *Asian-Australas J Anim Sci* Vol. 31, No. 2:287-292.
- Korhonen, H. and Pihlanto, A., 2006. Bioactive Peptides: Production and Functionality. *International Dairy Journal*, 16, 945-960.
- Kunda, P.B., Benavente, F., Catalá-Clariana, S., Giménez, E., Barbosa, J. and Sanz-Nebot, V., 2012. Identification of Bioactive Peptides in a Functional Yogurt by Micro Liquid Chromatography time-of-Flight Mass Spectrometry Assisted by Retention Time Prediction. *Journal of Chromatography A*, 1229: 121–128.
- Li, Y., Sadiq, F.A., Liu, T.J. Chen, J.C. and He, G.O., 2015. Purification and Identification of Novel Peptides with Inhibitory Effect Against Angiotensin I-converting Enzyme and Optimization of Process Conditions in Milk Fermented with the yeast *Kluyveromyces marxianus*. *Journal of Functional Foods*, 16: 278–288.
- Lignitto, L., Cavatorta, V., Balzan, S., Gabai, G., Galaverna, G., Novelli, E., Sforza, S. and Segato, S., 2010. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Water-Soluble Extracts of Asiago d'allevo Cheese. *International Dairy Journal* 20: 11–17.
- Mushtaq, M., Gani, A. and Masoodi, F.A., 2019. Himalayan Cheese (Kalari/Kradi) Fermented with Different Probiotic Strains: In vitro Investigation of Nutraceutical Properties. *LWT - Food Science and Technology*, 104: 53–60.
- Ong, L., Henriksson, A. and Shah, N.P., 2007. Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitory Activity in Cheddar Cheeses Made with the Addition of Probiotic *Lactobacillus casei* sp. Lait, 87:149–165.
- Ong, L. and Shah, N.P., 2008. Influence of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus helveticus* on Proteolysis, Organic Acid Profiles, and ACE-Inhibitory Activity of Cheddar Cheeses Ripened at 4, 8, and 12°C. *J. Food Sci.*, 73:111–120.
- Otağ, F.B ve Hayta, M., 2013. Gıdalarda Biyoaktif Peptit Oluşumu ve Aktivitesi Üzerine Isıl İşlem ve Fermantasyonun Etkileri. *Gıda*, 38(5): 307-314.
- Öner, Z. and Sarıdağ, A.M., 2018. Identification of Bioactive Peptides in Kashar Cheese and its Antioxidant Activities. *Int J Agric Environ Food Sci*, 2(2):44-49.
- Öztürk, H.İ. and Akın, N., 2018. Comparison of some Functionalities of Water Soluble Peptides Derived from Turkish Cow and Goat Milk Tulum Cheeses During Ripening. *Food Sci. Technol, Campinas*, 38(4): 674-682.
- Padghan, P.V., Mann, B. and Hat, S., 2018. Purification and Characterization of Antioxidative Peptides Derived From Fermented Milk (Lassi) by Lactic Cultures. *Int J Pept Res Ther*, Volume 24, Issue 2, 235–249.
- Pepe, G., Sommella, E., Ventre, G., Scala, M.C., Adesso, S., Ostacolo, C., Marzocco, S., Novellino, E. and Campigli, P., 2016. Antioxidant Peptides Released from Gastrointestinal Digestion of “Stracchino” Soft Cheese: Characterization, *In vitro* Intestinal Protection and Bioavailability. *Journal of Functional Foods* 26: 494–505.
- Pessione, E. and Cirrincione, S., 2016. Bioactive Molecules Released in Food by Lactic Acid Bacteria: Encrypted Peptides and Biogenic Amines. *Front. Microbiol.* 7:876.
- Rafiq, S., Huma, N., Gulzar, N., Murtaza, M.A. and Hussain, I., 2018. Effect of Cheddar Cheese Peptide Extracts on Growth Inhibition, Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induction in Human Lung Cancer (H-1299) Cell Line. *International Journal of Dairy Technology*, Vol 71, No 4: 975-980.
- Rizzello, C.G., Losito, I. Gobbetti, M., Carbonara, T., de Bari, M.D. and Zambonin, P.G., 2005. Antibacterial Activities of Peptides from the Water-Soluble Extracts of Italian Cheese Varieties. *J. Dairy Sci.*, 88:2348–2360.
- Sagardia, I., Iloro, I., Elortza, F. and Bald, C., 2013. Quantitative Structure-activity Relationship Based Screening of Bioactive Peptides Identified in Ripened Cheese. *International Dairy Journal* 33: 184-190.
- Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y. and Itoh, T., 2000. Isolation and Structural Analysis of Antihypertensive Peptides that Exist Naturally in Gouda cheese. *J. Dairy Sci.*, 83:1434–1440.
- Santiago-López, L., Aguilar-Toalá, J.E., Hernández-Mendoza, A., Vallejo-Cordoba, B., Liceaga, A.M. and González-Córdova, A.F., 2018. Invited Review: Bioactive Compounds Produced during Cheese Ripening and Health Effects Associated with Aged Cheese Consumption. *J. Dairy Sci.* 101 :3742–3757.

- Sienkiewicz-Szłapka, E., Jarmołowska, B., Krawczuk, S., Kostyra, E., Kostyra, H. and Iwana, M., 2009. Contents of Agonistic and Antagonistic Opioid Peptides in Different Cheese Varieties. *International Dairy Journal* 19: 258–263.
- Silva, S.V., Pinhalto, A. and Malcata, F.X., 2006. Bioactive Peptides in Ovine and Caprine Cheeselike Systems Prepared with Proteases from *Cynara cardunculus*. *J. Dairy Sci.* 89:3336–3344.
- Silva, R.A., Lima, M.S.F., Viana, J.B.M., Bezerra, V.S., Pimentel, M.C.B., Porto, A.L.F., Cavalcanti, M.T.H. and Lima Filho, J.L., 2012. Can artisanal “Coalho” Cheese from Northeastern Brazil be used as a Functional Food? *Food Chem.*, 135:1533–1538.
- Skwarek, A., Darewicz, M. and Borawska-Dziadkiewicz, J., 2018. Ripened Cheese as a Source of Bioactive Peptides. *Biotechnology and Food Science*, 82(1): 49-60.
- Sultan, S., Huma, N., Butt, M.S., Aleem, M. and Abbas, M., 2018. Therapeutic Potential of Dairy Bioactive Peptides: A Contemporary Perspective, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58:1, 105-115, DOI: 10.1080/10408398.2015.1136590.
- Tenore, G.C., Pagano, E., Lama, S., Vanacore, D., Di Maro, S., Maisto, S., Capasso, R., Merlino, F., Borrelli, F., Stiuso, P. and Novellino, E., 2018. Intestinal Anti-Inflammatory Effect of a Peptide Derived from Gastrointestinal Digestion of Buffalo (*Bubalus bubalis*) Mozzarella Cheese.
- Timón, M. L., Parra, V., Otte, J., Broncano, J. M. and Petron, M. J., 2014. Identification of Radical Scavenging Peptides (<3 kDa) from Burgos-type Cheese. *Lebensm. Wiss. Technol.*, 57:359–365.
- Toldrá, F., Reig, M., Aristoy, M.C. and Mora, L., 2018. Generation of Bioactive Peptides During Food Processing. *Food Chemistry*, Volume 267: 395-404.
- Torres-Llanez, M.J., González-Córdova, A.F., Hernández-Mendoza, A., García, H. S. and Vallejo-Córdoba, B., 2011. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity in Mexican Fresco Cheese. *J. Dairy Sci.*, 94:3794–3800.
- Yasuda, S. Ohkura, N., Suzuki, K., Yamasaki, M., Nishiyama, K., Kobayashi, H., Hoshi, Y., Kadooka, Y. and Igoshi, K., 2010. Effects of Highly Ripened Cheeses on HL-60 Human Leukemia Cells: Antiproliferative Activity and Induction of Apoptotic DNA Damage. *J. Dairy Sci.*, 93: 1393–1400.