

Fermente Süt Ürünlerinin Biyoaktif Bileşikler Açısından Değerlendirilmesi

Assessment of Fermented Dairy Products in Terms of Bioactive Compounds

 Filiz YANGILAR^a

^aErzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Erzincan, TÜRKİYE

ÖZET Süt ve süt ürünleri sağlığımız üzerinde oldukça önemli fizyolojik etkilere sahip olan biyolojik proteinler ve peptidleri içermektedir. Bu konu ile ilgili olarak süt proteinleri ve biyoaktif peptidler üzerine yapılan çalışma sayılarında, son yıllarda artış mevcuttur. Süt protein molekülleri içerisinde biyoaktif peptidler, inaktif olarak bulunmaktadır. Bu bileşikler sütün sindirim sisteminde parçalanması, sütün fermentasyon yoluyla ürünlerine işlenmesi veya starter kültür aktiviteleri sonucunda aktif hâle geçmektedirler. Dünya gıda sektörünü incelediğimizde, oldukça geniş bir yelpazede süt ürünü çeşidinin olduğu, birçoğunun da laktik asit fermentasyonu ile üretildiği ve bu yöntemin de fermente süt ürünleri sektörü olarak bir sanayi alanı şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Bununla birlikte bu prosesin diğer bir önemi ise fermentasyon sırasında oluşan biyoaktif peptidlerinde, bağışıklık geliştirici olarak antitümör aktiviteye katkı sağlamasıdır. Ayrıca vücutta hormon benzeri düzenleyici madde etkisine de sahip olup antihipertansif, antioksidatif, antimikrobiyal ve opioid bağışıklık düzenleme gibi farklı biyolojik aktivitelerde de görev almaktadırlar. Son yıllarda gıdalar ile ilgili yapılan birçok araştırma, tüketicilerin bir yandan kafasını karıştırırken bir yandan da daha sağlıklı gıda arayışına yönlendirilmelerine yardım etmiştir. Bu durum ise biz tüketicileri sağlık, zindelik, performansın korunması ve hastalıkların giderilmesinde biyoaktif bileşen içeren gıdalara yönlendirmeye neden olmuştur. Bu derlemede biyoaktif peptidlerin tanımlanması, kimyasal yapıları, oluşumu ve sağlık üzerine etkileri hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

ABSTRACT There are biological proteins and peptides, which have quite important physiological effects on our health, in milk and dairy products. Regarding this issue, there has been an increase in the number of studies on milk proteins and bioactive peptides in recent years. Bioactive peptides exist actively in milk protein molecules. These compounds become active in consequence of degradation of milk in the digestive system, processing of milk into dairy products through fermentation, or starter culture activities. When we examine world food markets, it is observed that hundreds of types of dairy products are produced using lactic acid fermentation and this method has emerged as the fermented dairy products sector as a form of an industrial area. At the same time another importance of this process which this peptides occur during fermentation, also contribute to anti-tumor activity as immune-enhancer. Also, they have a hormone-like regulatory effect in the body and take part in various biological activities such as antihypertensive, antioxidative, antimicrobial, and opioid immunomodulation. In recent years, many studies conducted on foods caused routing the consumers, to head towards the foods that contain bioactive ingredients for protecting health, vitality, and performance, and overcoming illnesses. In this review, we will try to be given information about identification of bioactive peptides, chemical structure, formation and effects on health.

Anahtar Kelimeler: Biyoaktif peptidler; fermente ürünler; opioid; tüketici yaklaşımı

Keywords: Bioactive peptides; fermented products; opioid; consumer approach

Gelişen teknolojiler, tüketicilerin beklentilerini sağlıklı yaşamı devam ettirecek ve katkı maddesi içermeyecek ürünlere yönlendirmektedir. Bu uygulamanın amacı, ideal bir beslenme planının oluşturulmasıyla birlikte gıdaların kalitesini, mikrobiyolojik açıdan güvenilirliğini ve sağlık üzerine olumlu etki-

lerini içermektedir. Bu aşamada süt ve süt ürünlerinin besin öğeleri ile biyolojik aktif maddeleri göz önüne alındığında bu uygulamayı kapsayan ideal bir besin grubunu oluşturmaktadır. Biyoaktif peptidler, süt ve süt ürünleri gastrointestinal sistemden geçerken sindirim enzimleri ve fermentasyon işlemi sırasında lak-

Correspondence: Filiz YANGILAR

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Erzincan, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: f_yangilar@hotmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 07 Nov 2019

Received in revised form: 13 Jan 2020

Accepted: 21 Feb 2020

Available online: 27 Feb 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tik asit bakterileri tarafından üretilen proteinaz ve peptidaz enzimleri tarafından parçalanması ile ortaya çıkan bileşikler olup sağlık üzerine önemli etkileri olan bileşiklerdir.¹ Aynı zamanda hormonlar gibi görev yaparak düzenleyici rolü de üstlenirler.² Yapılan araştırmalar bu bileşiklerin antihipertansif, antimikrobiyal, antikanserojen, opioid, mineral taşıyıcı ve immunomodülatör aktiviteye sahip olduklarını ortaya koymuştur.³⁻⁵ Bir maddenin biyoaktivitesinden bahsedebilmek için fizyolojik boyutta gözlenebilir bir biyolojik etki göstermesi gerekir. Yani alerjenite, mutajenite ve toksisite gibi zararlı etki göstermeden sağlık üzerinde olumlu etki sağlaması gereklidir.^{1,6}

Sağlık üzerine olan etkilerini açtığımızda fagositoz aktivite, antikor üretimi, makrofaj sitotoksik aktivite, lenfosit proliferasyonu, T-lenfositlerin düzenlenmesi, hücre öldürücü aktivite gibi etki ve mekanizmalarla immünomodülatör etki, serbest radikalleri bağlayıcı ve oksidatif stresi önleyici etkileri ile damar tıkanıklığı gibi bazı kronik kalp rahatsızlıklarını önlemeleri, gastrik boşalma ve intestinal hareketliliği azaltma (antidiyareal etki), kolesterolü ve kan basıncını düşürücü etkileri, sinir sistemi üzerindeki (opioid aktivitesi), antitrombotik ve antioksidan aktiviteleri, bağışıklık sistemini düzenleyici, antimikrobiyal özelliği ve mineral emilimi ile biyoyararlılığı geliştirmelerini vurgulayabiliriz.^{5,7-19} Biyokimyasal tepkimeler açısından incelediğimizde ise bağırsakta zararlı bileşiklerin uzaklaştırılmasında, fermentasyon bileşeni, patojen bakteriler açısından inhibitör, enzimatik reaksiyonlarda kofaktör/inhibitör ve toksik bileşikler için yakalayıcı ajan olarak görev almaktadırlar.²⁰ Bu biyolojik aktivitelerinden de amino asit kompozisyonları ve dizilişleri sorumludur.²¹

Bu makalede, fermente süt ürün bazı peptidlerin fizyolojik özellikleri, kimyasal yapıları, oluşum mekanizmaları mevcut bilgiler ışığında derlenecek ve bunların tüketici beklentilerini karşılayan fonksiyonel bir gıda ingredientleri olarak kullanım potansiyelleri değerlendirilecektir.

BIYOAKTİF PEPTİDLERİN KİMYASAL YAPILARI VE OLUŞUMU

Bu peptidler amino asit zincirleri içerisinde kodlanmışlardır.²² Genellikle 2-20 arasında amino asit içerimelerine ilaveten, bazıları ise 20'den fazla amino asit

içeriğine sahip olabilirler.^{23,24} Örneğin kazeinomakropeptid (CMP), 64 amino asit içermektedir. Hidrofob ve küçük boyuta sahip olmaları daha hızlı absorbe edilmelerini sağlamaktadır.²⁵ Bu peptidler süt ve süt ürünleri başta olmak üzere, soya fasülyesi, sığır kanı, et ve balık ürünleri, jelatin, yumurta ve bitkisel gıdalardan izole edilmektedirler.^{21,24,26-28} Bilim adamları da süt ve süt ürünlerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda, fizyolojik ve biyolojik etkilere sahip biyoaktif peptidlerin tespitini yapmışlardır.²⁹⁻³⁴ Bu çalışmalar içerisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE; EC 3.4.15.1) inhibitörleri olarak da bilinen antihipertansif peptidler de önemli bir çalışma alanını oluşturmuştur.³⁴⁻³⁶ Kazein ve peynir altı suyu proteini ile yoğurt bu inhibitörler açısından iyi birer kaynak oluşturmaktadır.^{35,37-39}

Polipeptid zincirinde, inaktif hâlde bulunan biyoaktif peptid oluşumunda kimyasal ve fiziksel reaksiyonlar etkili olmaktadır. Ayrıca bu tepkimelerde laktik asit bakterileri ve enzimlerin etkileri mevcuttur.^{40,41} Özellikle mikrobiyal proteoliz ile peptid oluşumu üzerinde çalışmalar yapılmıştır.^{42,43} Bu peptidler, enzimatik hidroliz sindirim enzimleri olan pepsin, tripsin ve kimotripsin enzimleri ile parçalanması ve proteolitik enzimler ya da mikrobiyal veya bitki kaynaklı enzimler ile gerçekleşen süt fermentasyonu yolları ile oluşmaktadır.^{37,44-46} Enzimatik hidroliz yöntemiyle peptid üretiminde süt kazeinin *Streptococcus thermophilus* bakterisi tarafından parçalanması sonucu oluşan peptidler ile denatüre β -laktoglobulinin tripsin sindirim enzimleri ile hidrolize olması sonucu serbest hâlde geçen peptidler çözelti içerisinde bulunurlar. Bu peptidlere mikrofiltrasyon, ultrafiltrasyon ve nanofiltrasyon gibi ayırma teknikleri uygulanarak üretimleri yapılmaktadır.^{47,48}

Kimyasal yapıları ve aktiviteleri arasındaki ilişki incelendiğinde amino asit dizini, yük ve polariteleri, N ve C-terminal amino asit türü ve peptid zincir uzunluğu oldukça önem arz etmektedir.^{5,49} Spesifik peptid zincirleri 2 veya daha fazla biyolojik aktivite gösterebilirler. Bununla ilgili olarak peptidlerin, C-terminal veya N-terminal pozisyonundaki amino asitleri son derece önemlidir. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ACE inhibitörü aktivitesi için bu peptidlerin, C-terminal pozisyonuna sahip proline ihtiyacı vardır. Örnek olarak

β -kazeinin biyoaktif peptid zinciri Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro-Gln şeklinde 7 amino asitten meydana gelmektedir. Bu amino asit dizilişine sahip peptid, güçlü bir ACE inhibitörü aktivitesine sahip değildir. Zincirdeki glisin (Gln), amino asit uzaklaştırıldığında 6'lı amino asit dizilişine sahip olur ve o zaman bu yapı kuvvetli bir ACE inhibitörü aktiviteye sahip olur.^{35,38,50-52} Bu özellikleri aynı zamanda antioksidan aktivite için de çok önemlidir. Esansiyel yağ asitlerinden birisi olan linoleik asitin oksidasyonunu engellemek için N-terminalinde prolin içeren peptidlerin daha etkili olduğu ve N-terminalinde histidin kalıntıları içeren peptidlerin daha fazla şelat etkisi gösterdiği de bildirilmektedir.^{53,54}

FERMENTE SÜT ÜRÜNLERİ VE ÜRETİMLERİ SIRASINDA BİYOAKTİF PEPTİDLERİN OLUŞUMU

Gıda muhafaza metodlarından fermentasyon yöntemi uygulamasının kolay olması gözönünde bulundurulduğunda, çok eski zamanlardan itibaren hâlen başarılı olarak kullanılmakta olduğunu görmekteyiz.⁵⁵ Fermentasyonu et, balık, süt, sebze, soya fasulyesi, diğer tahıllar, nişastalı gıdalar, üzüm ve diğer meyveler gibi üretildiği gıdalar açısından tanımlayabiliriz. Bu ürünler içerdikleri yüksek monosakkarit ve disakkarit miktarlarından dolayı mayalar ve laktik asit bakterileri tarafından fermentasyona uğratılmaktadırlar.⁵⁶ Bu fermentasyon sonucu asitliğin artması ve pH'nin düşmesine bağlı olarak, ortamda bulunan patojen bakteriler de gelişmemektedir. Dolayısıyla bu ürünler güvenilir ürün listesindedir.^{55,57} Fermente süt ürünleri (özellikle yoğurt ve peynirler) sütün korunması, daha kolay taşınması, raf ömrünün uzatılması ve proses süresince laktozun parçalanmasından dolayı daha kolay sindirilebilmesi açısından binlerce yıldan beri tüketilmiştir.⁵⁸ Ayrıca gıda alerjilerine karşı ve LDL kolesterol seviyesini düşürmeye yönelik de etkileri söz konusudur.⁵⁹ Fermentasyon sırasında oluşan immün düzenleyici peptidlerin, antitümör aktivite ve bağışıklık sistemi üzerinde de etkili oldukları bilinmektedir.^{60,61}

Fermente süt ürünlerinin hazırlanmasında faydalanılan starter kültür bakterileri (proteolitik aktiviteye sahip olanlar) biyoaktif peptid oluşumunda etkili

TABLO 1: Süt proteinleri kaynaklı biyoaktif peptidler, kaynakları ve biyoaktiviteleri.

Biyolojik peptid	Kaynak protein	Biyolojik aktivite
Kazomorfinler	α -, β -kazein	Opioid agonist
α -laktorfin	α -laktalbümin	Opioid agonist
β -laktorfin	β -laktoglobulin	Opioid agonist
Laktoferoksinler	Laktoferrin	Opioid agonist
Kazokinler	k-kazein	Opioid agonist
Kazokininler	α - β -kazein	ACE inhibitörü
İmmünopeptidler	α - β -kazein	İmmünomodülatör
Laktoferrisin	Laktoferrin	Antimikrobiyal
Kazoplatelinler	k-kazein, transferrin	Antitrombotik
Fosfopeptidler	α - β -kazein	Mineral bağlayıcılık

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

olmaktadırlar.⁶² Bu oluşumda fermentasyon koşulları ve kullanılan starter kültürlerin ayrı önemi vardır. Çünkü pH 3,5'e düşüncüye kadar fermente sütteki ACE inhibitörü aktivitesinde artış görülmüştür.⁶³⁻⁶⁵ Bu artışta, doğada, insanların sindirim sisteminde bulunan ve biyoaktif peptid üretiminde etkili olan bakteriler laktik asitlerdir.⁶⁶ Ülkemizde de çok tüketilen fermente ürünlerden yoğurt ve kefir üretiminde de birçok ACE inhibitör peptid tanımlanmıştır.^{34,67-69} Bu durumda biyoaktif peptidlerin en iyi kaynaklarının süt proteinleri olduğunu söyleyebiliriz.² Tablo 1'de süt protein kaynaklı biyoaktif peptidlerin kaynakları ve biyoaktiviteleri görülmektedir.²⁵

FERMENTE SÜT ÜRÜNLERİNİN BİYOAKTİF PEPTİDLER AÇISINDAN İNCELENMESİ

Peynir, yoğurt ve kefir gibi çoğu fermente süt ürünlerinden, biyoaktif peptidler izole edilmektedir.⁷⁰ Bu ürünler içerisinde olgunlaşma periyodu da göz önüne alındığında, proteolizin yoğunluğu ve proteolitik sisteminin çeşitliliği nedeni ile yüksek oranda protein içerdikleri için biyoaktif peptid üretiminin fazla olduğu söylenebilir.⁷¹

PEYNİR

Peynirin olgunlaşma derecesi, biyoaktif peptid oluşumunda etkilidir.²⁹ Çünkü peynir, fosfopeptidleri içerir ve olgunlaşma süresince sekonder proteoliz aşaması gerçekleşirken ACE inhibitörü peptidler gibi biyoaktif peptidlerin oluşumuna fırsat vermektedir.²³

TABLO 2: Bazı peynirlerde tanımlanmış biyoaktif peptitler.

Peynir çeşidi	Tanımlanmış biyoaktif peptitler	Biyoaktivitesi
Parmigiano-Reggiano	β -kn f (8-16), f (58-77), α_{s2} -kn f (83-33)	Fosfopeptidler, β -kazomorfin öncüleri
Cheddar	α_{s1} - ve β -kn fragmentleri	Bazı fosfopeptitler
Mozzarella, Crescenza, Italico, Gorgonzola (İtalyan türleri)	β -kn f (58-72)	ACE inhibitör etki
Gouda	α_{s1} -kn f (1-9), β -kn f (60-68)	ACE inhibitör etki
Emmental	α_{s1} - ve β -kn fragmentleri	İmmünmodülatör etki, Fosfopeptitler, Antimikrobiyal etki
Manchego	α_{s1} -, α_{s2} - ve β -casein fragmentleri	ACE inhibitör etki
Festivo	α_{s1} - kn f (1-9), f (1-7), f (1-6)	ACE inhibitör etki
Fermente sütlü emmental	Tanımlanamayan aktif bileşikler	ACE inhibitör etki

Özellikle orta derecede olgunlaştırılan peynirlerin daha çok ACE inhibitör aktivitesine sahip oldukları bildirilmiştir.^{34-36,72} Mikrobiyal proteaz ve peptidazlar peynir olgunlaşması sırasında kazeinin α_{s1} -, α_{s2} -, β - ve κ -kazeinlerine hidrolize olmasını sağlarlar.^{73,74} Bu şekilde elde edilen biyoaktif peptidlere “kazokininler”; peyniraltı suyundan elde edilenlere ise “laktokininler” denilmektedir.

Biyolojik peptidlerin, peynir için özellikle tüketim aşamasında tat, aroma ve tekstür üzerinde etkili olduğu, ayrıca antihipertansif, antimikrobiyal, antioksidan ve opioid etkiye de katkı sağladıkları bildirilmektedir.⁷⁵ Tablo 2’de, bazı peynirlerde tanımlanan biyoaktif peptidler ve aktiviteleri görülmektedir.⁶²

YOĞURT

Yoğurt, en iyi probiyotik gıda olarak tanımlanan laktik asit fermentasyonu ile üretilen, besinsel birçok önemli öğeyi bünyesinde içeren ve en önemlisi de biyoaktif peptidlere sahip olan geleneksel bir süt ürünüdür.⁷⁶ Ayrıca yoğurt proteinleri, sindirim enzimleri veya sütün fermentasyonu sırasında enzimatik olarak meydana gelen biyoaktif peptidleri açısından çok iyi bir kaynaktır. Bu peptidler, opioid reseptörlere bağlanma, ACE inhibisyonu, antimikrobiyal, antihipertansif, antioksidatif ile antitrombotik etki, immün sistemin düzenlenmesi ve mineral bağlayıcılık gibi farklı biyokimyasal ve fizyolojik etkilere sahiptirler.⁷⁷

Papadimitriou ve ark., koyun sütünden probiyotik yoğurt üretiminde *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* kullandıkları çalışmalarında, tespit edilen

peptidlerin çoğunun β -kazeinden açığa çıktığını ve ACE inhibitör aktivitesine sahip olduklarını tespit etmişlerdir.⁷⁸

KEFİR

Düzenli tüketimi yapıldığında, bağışıklık sistemi ve bağırsaklar üzerinde yararlı etkiye sahip fermente bir süt ürünüdür. Laktöz intolerans hastaları için ve kan glikoz seviyesini düzenleyen bir ürün olması önemini daha da artırmaktadır.⁷⁹ Ayrıca kefirde 236 adet peptid mevcut olup, özellikle çiğ sütte endojen olarak bu peptidlerin var olmadığı, fermentasyon süresine bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir.⁸⁰ Şanlı ve ark., doğal kefir danesi ve farklı kefir starter kültürleri kullanılarak ürettikleri kefirlerin biyoaktif peptid içeriğini inceledikleri çalışmalarında; *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* ve *Lactobacillus acidophilus* mikroorganizmalarını içeren farklı ticari starter kültürlerin, kefirde farklı düzeylerde ACE inhibitör aktiviteye neden olduklarını belirlemişlerdir.⁸¹

Pastörize süt, quark gibi ürünlerde de ACE inhibitör aktivitesi tespit edilmiş, ancak bu ürünlerde proteoliz düzeyi düşük olduğundan aktivitenin de daha az olduğu belirlenmiştir.⁸²

SONUÇ

Biyolojik peptidlerin, süt proteinlerinin hidrolizi ile ortaya çıkması ve son üründe bulunması sağlığımız açısından oldukça önem arz etmektedir. Ayrıca doğal olmaları, fizyolojik ve fizikokimyasal özellikleri, birçok katkı maddesine göre daha ekonomik olmaları ve erişimlerinin daha kolay olması süt protein esaslı bi-

yoaktif peptidlerin sağlığı destekleyici fonksiyonel gıdalar için son yıllarda trend hâline gelmesine neden olmuştur. Günlük beslenmemizde bu peptidler hem doğal hem de güvenli olarak görülmektedir. Bu özellikleri ile gelecekte hem yeni hem de hâlen tüketilen gıdaların vazgeçilmez ana bileşenleri olacaklardır. Bu kadar avantajı olan çeşitli gıda bileşenlerinin, biyoaktif özellikleri bilinmesine rağmen metabolik sendroma etkileri açısından daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Gür F, Güzel M, Öncül N, Yıldırım Z, Yıldırım M. [Biological and physiological activities of whey proteins and their derivatives]. *Akademik Gıda*. 2010;8(1):23-31.
- Karakaya S. Gıda Biyokimyası Ders Notu. 2009. Erişim tarihi: Haziran 2019. [Link]
- Kitts DD, Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Curr Pharm Des*. 2003;9(16):1309-23. [Crossref] [PubMed]
- Aguilar-Toalá JE, Santiago-López L, Peres CM, Peres C, Garcia HS, Vallejo-Cordoba B, et al. Assessment of multifunctional activity of bioactive peptides derived from fermented milk by specific *Lactobacillus plantarum* strains. *J Dairy Sci*. 2017;100(1):65-75. [Crossref] [PubMed]
- Karaman AD, Çelik K, Çelik H, Yılmaz M. Whey based bioactive peptides used in animal products. *Animal Sci Biotechnol*. 2016;49(2):104-7.
- Ünal MÜ, Şener A, Cemek K. [Effects of bioactive peptides on health]. *J Food*. 2018;43(6):930-42.
- Semen Z, Altıntaş A. [Bioactive peptides in milk and its biological importance]. *Türk Vet Hek Bir Derg*. 2015;3(4):67-84.
- Solieri L, Rutella GS, Tagliacozchi D. Impact of non-starter lactobacilli on release of peptides with angiotensin-converting enzyme inhibitory and antioxidant activities during bovine milk fermentation. *Food Microbiol*. 2015;51:108-16. [Crossref] [PubMed]
- Ay C, Şanlı T. [Formation of bioactive peptides in dairy products and functional properties]. *ADÜ Ziraat Derg*. 2018;15(1):115-20. [Crossref]
- Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF. Bioactive peptides of animal origin: a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(9):5377-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gürsoy O, Yazar A, Yılmaz Y. [Antihypertensive bioactive peptides in cheeses]. *Academic Food Journal*. 2015;13(3):237-46.
- Najafian L, Babji AS. A review of fish-derived antioxidant and antimicrobial peptides: Their production, assessment, and applications. *Peptides*. 2012;33(1):178-85. [Crossref] [PubMed]
- Zhang L, Liu Y, Tian X, Tian Z. Antimicrobial capacity and antioxidant activity of enzymatic hydrolysates of protein from rufus bay oyster (*Crassostrea gigas*). *J Food Process Preserv*. 2015;3(4):404-12. [Crossref]
- Onuh JO, Girgih AT, Aluko RE, Aliani M. In vitro antioxidant properties of chicken skin enzymatic protein hydrolysates and membrane fractions. *Food Chem*. 2014;150:366-73. [Crossref] [PubMed]
- Khiani Z, Rico D, Martin-Diana AB, Barry-Ryan C. Structure elucidation of ACE-inhibitory and antithrombotic peptides isolated from mackerel skin gelatine hydrolysates. *J Sci Food Agric*. 2014;94(8):1663-71. [Crossref] [PubMed]
- Kolomin T, Shadrina M, Slominsky P, Limborska S, Myasoedov N. A new generation of drugs: synthetic peptides based on natural regulatory peptides. *Neurosci Med*. 2013;4(4):223-52. [Crossref]
- Hartmann R, Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2007;18(2):163-9. [Crossref] [PubMed]
- Cicero AFG, Fogacci F, Colletti A. Potential role of bioactive peptides in prevention and treatment of chronic diseases: a narrative review. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1378-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dziuba B, Dziuba M. Milk proteins-derived bioactive peptides in dairy products: molecular, biological and methodological aspects. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2014;13(1):5-25. [Crossref] [PubMed]
- Kurt Ö, El SN. [L-carnitine as a bioactive compound: importance of in nutrition and health, bioavailability]. *Tübbav Bilim Dergisi*. 2011;4(2):97-102.
- Şimşek A, Kılıç B. [Meat-derived bioactive peptides and their functional properties]. *Gıda*. 2016;41(4):267-74.
- Clare DA, Swaisgood HE. Bioactive milk peptides: a prospectus. *J Dairy Sci*. 2000;83(6):1187-95. [Crossref]
- Pihlanto-Leppälä A. Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends Food Sci Technol*. 2001;11(9):347-56. [Crossref]
- Ryan JT, Ross RP, Bolton D, Fitzgerald GF, Stanton C. Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish. *Nutrients*. 2011;3(9):765-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kınık Ö, Gürsoy O. [Milk proteins-derived bioactive peptides]. *J Engine Sci*. 2002;8(2):195-203.
- Sarmadi BH, Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: a review. *Peptides*. 2010;31(10):1949-56. [Crossref] [PubMed]
- Hernández-Ledesma B, Contreras MM, Recio I. Antihypertensive peptides: production, bioavailability and incorporation into foods. *Adv Colloid Interface Sci*. 2011;165(1):23-35. [Crossref] [PubMed]
- Milan BŽ, Marija B, Jelena I, Jelena J, Marija D, Radmila M, Baltić T. Bioactive peptides from meat and their influence on human health. *Tehnologija Mesa*. 2014;55(1):8-21. [Crossref]

29. Haque E, Chand R, Kapila, S. Biofunctional properties of bioactive peptides of milk origin. *Food Reviews International*. 2008;25(1):28-43. [Crossref]
30. Gonzalez-Gonzalez CR, Tuohy KM, Jauregi P. Production of angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity in milk fermented with probiotic strains: effects of calcium, pH and peptides on the ACE-inhibitory activity. *International Dairy Journal*. 2011;21(9):615-22. [Crossref]
31. Pan D, Cao J, Guo H, Zhao B. Studies on purification and the molecular mechanism of a novel ACE inhibitory peptide from whey protein hydrolysate. *Food Chemistry*. 2012;130:121-6. [Crossref]
32. Ruiz-Giménez P, Salom JB, Marcos JF, Vallés S, Martínez-Maqueda D, Recio I, et al. Antihypertensive effect of a bovine lactoferrin pepsin hydrolysate: identification of novel active peptides. *Food Chemistry*. 2012;131:266-73. [Crossref]
33. Hafeez Z, Kadir-Kiefer C, Roux E, Perrin C, Miclo L, Dary-Mourou A. Strategies of producing bioactive peptides from milk proteins to functionalize fermented milk products. *Food Research International*. 2014;63(PartA):71-80. [Crossref]
34. Koçak A, Şanlı T. [Milk proteins derived ACE-inhibitory peptides: formation, impact mechanism and bioavailability]. *Gıda*. 2016;41(4):275-82. [Crossref]
35. Rasika DMD, Ueda T, Jayakody LN, Suriyagoda LDB, Silva KFST, Ando S, et al. ACE-inhibitory activity of milk fermented with *Saccharomyces cerevisiae* K7 and *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* NBRC 12007. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*. 2015;43(2):141-51. [Crossref]
36. Shu G, Yang H, Chen H, Zhang Q, Tian Y. Effect of incubation time, inoculum size, temperature, pasteurization time, goat milk powder and whey powder on ACE inhibitory activity in fermented milk by *L. plantarum* LP69. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2015;14(2):107-16. [PubMed]
37. Meisel H. Biochemical properties of bioactive peptides derived from milk proteins: Potential nutraceuticals for food and pharmaceutical applications. *Livestock Production Science*. 1997;50(1-2):125-38. [Crossref]
38. Akpınar A, Uysal HR. [Bioavailability, production and possibility of alternative to drug of food-derived antihypertensive peptides]. *Gıda*. 2013;38(3):167-74
39. Barać M, Pešić M, Vučić T, Vasić M, Smiljanić M. White cheeses as a potential source of bioactive peptides. *Mljekarstvo*. 2017;67(1):3-16. [Crossref]
40. Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res*. 2005;13(7):1218-25. [Crossref] [PubMed]
41. Şatır G. [Effect of bioactive food components on metabolic syndrome]. *Akademik Gıda*. 2018;16(2):224-30. [Crossref]
42. Fitzgerald RJ, Murray BA. Bioactive peptides and lactic fermentations. *International Journal of Dairy Technology*. 2006;59(2):118-25. [Crossref]
43. Corrons MA, Liggieri CS, Trejo SA, Bruno MA. ACE-inhibitory peptides from bovine caseins released with peptidases from *Maclura pomifera* latex. *Food Res Int*. 2017;93:8-15. [Crossref] [PubMed]
44. Korhonen H. Milk derived bioactive peptides: From Sciences to applications. *J Funct Foods*. 2009;1(2):177-87. [Crossref]
45. Mora L, Gallego M, Reig M, Toldrà F. Challenges in the quantitation of naturally generated bioactive peptides in processed meats. *Food Funct*. 2017;69(PartB):306-14. [Crossref]
46. Şahingil D, Gökçe Y, Yüceer M, Hayaloğlu AA. Optimization of proteolysis and angiotensin converting enzyme inhibition activity in a model cheese using response surface methodology. *LWT - Food Science and Technology*. 2019;99:525-32. [Crossref]
47. Bulut A, Kılıç-Akyılmaz M. Süttten üretilen fonksiyonel bir ürün: biyoaktif peptidler. *Süt Dünyası*. 2015;10(56):52-5.
48. Durmuş N, Akyılmaz MK, Özçelik B. Süt proteinlerinden biyoaktif peptid eldesi. *Gıda, Metabolizma ve Sağlık: Biyoaktif Bileşenler ve Doğal Katkıları Kongresi*. 1. Baskı. İstanbul. 2016. p.211-7.
49. Liu R, Zheng W, Li J, Wang L, Wu H, Wang X, Shi L. Rapid identification of bioactive peptides with antioxidant activity from the enzymatic hydrolysate of *Macra veneriformis* by UHPLC-Q-TOF mass spectrometry. *Food Chem*. 2015;167:484-9. [Crossref] [PubMed]
50. Hernández-Ledesma B, Quirós A, Amigo L, Recio I. Identification of bioactive peptides after digestion of human milk and infant formula with pepsin and pancreatin. *International Dairy Journal*. 2007;17(1):42-9. [Crossref]
51. Hong F, Ming L, Yi S, Zhanxia L, Yongquan W, Chi L. The antihypertensive effect of peptides: a novel alternative to drugs? *Peptides*. 2008;29(6):1062-71. [Crossref] [PubMed]
52. Yerlikaya O, Kınık Ö, Akbulut N. [Milk-derived bioactive peptides and their functional properties]. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2011;48(1):77-84.
53. Arcan I, Yemencioğlu A. Antioxidant activity of protein extracts from heat-treated or thermally processed chickpeas and white beans. *Food Chemistry*, 2007;103(2):301-12. [Crossref]
54. Damar AGİ, Karadeniz F. Biyoaktif peptitlerin ve proteinlerin antioksidan aktiviteleri ve fonksiyonel gıdalarda kullanılabilirliği. 2012. Erişim tarihi: 17 Haziran 2019. [Crossref]
55. Çankaya A, Tangüler H. [Effect of Temperature on Microbial Change during Carrot Fermentation in Shalgam Beverage Production]. *TURJAF*. 2018;6(6):749-55.
56. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44:94-102. [Crossref] [PubMed]
57. McFeeters RF. Fermentation microorganisms and flavor changes in fermented foods. *Journal of Food Science*. 2004;69(1):35-7. [Crossref]
58. Rizzoli R, Biver E. Effects of fermented milk products on bone. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(4):489-500. [Crossref] [PubMed]
59. Demirgöl F, Sağıdç O. [The effect of fermented milk products on human health]. *European Journal of Science and Technology*. 2018;13:45-53. [Crossref]
60. Augustin MA, Udabage P. Influence of processing on functionality of milk and dairy proteins. *Adv Food Nutr Res*. 2007;53:1-38. [Crossref] [PubMed]
61. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, Dupont D, Fernandez AS, Gille D, et al. Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(12):2497-525. [Crossref] [PubMed]
62. Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: production and functionality. *International Dairy Journal*. 2006;16(9):945-60. [Crossref]
63. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, Yamazaki S, Takano T. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci*. 1995;78(4):777-83. [Crossref] [PubMed]
64. Nielsen MS, Martinussen T, Flambard B, Sørensen KI, Otte J. Peptide profiles and angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk products: effect of bacterial strain, fermentation pH, and storage time. *International Dairy Journal*. 2009;19(3):155-65. [Crossref]
65. Otağ FB, Hayta M. [Effects of heat treatment and fermentation on the formation and activity of bioactive peptides in foods]. *Gıda*. 2013;38(5):307-14.
66. Singh BP, Vij S, Hati S. Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides*. 2014;54:171-9. [Crossref] [PubMed]
67. Rodríguez-Figuroa JC, González-Córdova AF, Torres-Llanez MJ, Garcia HS, Vallejo-Córdova B. Novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced in fermented milk by specific wild *Lactococcus lactis* strains. *J Dairy Sci*. 2012;95(10):5536-43. [Crossref] [PubMed]

68. Unal G, Akalin AS. Antioxidant and angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of yoghurt fortified with sodium calcium caseinate or whey protein concentrate. *Dairy Sci Technol*. 2012;92(6):627-39 [[Crossref](#)]
69. Moslehishad M, Ehsani MR, Salami M, Mirdamadi S, Ezzatpanah H, Nasiaji AN, Moosavi-Movahedi AA. The comparative assessment of ACE-inhibitory and antioxidant activities of peptide fractions obtained from fermented camel and bovine milk by *Lactobacillus rhamnosus* PTCC 1637. *Int Dairy J*. 2013;29:82-7. [[Crossref](#)]
70. Barac M, Smiljanic M, Žilić S, Pešić M, Stanojević S, Vasić M, Vučić T. Protein profiles and total antioxidant capacity of water soluble and insoluble protein fractions of white cow cheese at different stage of ripening. *Mljekarstvo/Dairy*. 2016;66(3):187-97. [[Crossref](#)]
71. Park YW, Juárez M, Ramos M, Haenlein GFW. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Res*. 2007;68(1-2):88-113. [[Crossref](#)]
72. Sieber R, Bütikofer U, Egger C, Portmann R, Walther B, Wechsler D. ACE-inhibitory activity and ACE-inhibiting peptides in different cheese varieties. *Dairy Sci Technol*. 2010;90(1):47-73. [[Crossref](#)]
73. López-Expósito I, Miralles B, Amigo L, Hernández-Ledesma B. Health effects of cheese components with a focus on bioactive peptides. Frías J, Martínez-Villaluenga C, Peñas E, ed. *Fermented Foods in Health and Disease Prevention*. 1st ed. Elsevier, London: Acad Press; 2017. p.239-73. [[Crossref](#)]
74. Pihlanto A. Antioxidative peptides derived from milk proteins. *Int Dairy J*. 2006;16(11):1306-14. [[Crossref](#)]
75. Sánchez-Rivera L, Martínez-Maqueda D, Cruz-Huerta E, Miralles B, Recio I. Peptidomics for Discovery, Bioavailability and Monitoring of Dairy Bioactive Peptides. *Food Res Int*. 2014;63(PartB):170-81. [[Crossref](#)]
76. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(1):46-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Karagözlü F. Yoğurt Proteinleri ve Biyoaktif Peptidleri Ve Sağlık Üzerine Etkileri. Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Seminer Dersi Projesi. 2019. p.18.
78. Papadimitriou CG, Valfopoulou Mastrojiannaki A, Silva SV, Gomes AM, Malcata FX, Alichanidis E. Identification of peptides in traditional and probiotic sheep milk yoghurt with angiotensin I-converting enzyme (ACE)-inhibitory activity. *Food Chem*. 2007;105(2):647-56. [[Crossref](#)]
79. Ahmed FA, Ali RFM. Bioactive compounds and antioxidant activity of fresh and processed white cauliflower. *BioMed Res Int*. 2013;2013:367819 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
80. Ebner J, Arslan AA, Fedorova M, Hoffmann R, Küküçketin A, Pischetsrieder M. Peptide profiling of bovine kefir reveals 236 unique peptides released from caseins during its production by starter culture or kefir grains. *J Proteomics*. 2015;117:41-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
81. Şanlı T, Akal HC, Yetişemiyen A, Hayaloğlu AA. [Influence of adjunct cultures on angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitory activity, organic acid content and peptide profile of kefir]. *Int J Dairy Tech*. 2018;71(1):131-9. [[Crossref](#)]
82. Meisel H. Overview on milk protein-derived peptides. *Int Dairy J*. 1998;8(5-6):363-73. [[Crossref](#)]