

Bioaktivni peptidi iz sira

Tudor Kalit, Milna; Janda, Dana; Dolenčić Špehar, Iva; Bendelja Ljoljić, Darija; Kalit, Samir

Source / Izvornik: **58. hrvatski i 18. međunarodni simpozij agronoma : zbornik radova, 2023, 403 - 408**

Conference paper / Rad u zborniku

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:204:888618>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb](#)



Bioaktivni peptidi iz sira

Milna Tudor Kalit, Dana Janda, Iva Dolenčić Špehar, Darija Bendelja Ljoljić, Samir Kalit

Sveučilište u Zagrebu Agronomski fakultet, Svetošimunska cesta 25, Zagreb, Hrvatska (skalit@agr.hr)

Sažetak

Bioaktivni peptidi podrijetlom iz kazeina i proteina sirutke najbrojnija su skupina bioaktivnih tvari sadržanih u mliječnim proizvodima. To su fragmenti nastali cijepanjem proteina, sastavljeni od 3 do 20 aminokiselina, koji nastaju tijekom probave u humanom organizmu ili tijekom procesa prerade mlijeka. Sirevi, uz fermentirana mlijeka predstavljaju glavne izvore bioaktivnih peptida. Brojna istraživanja pokazala su da su sirevi dobar izvor antihipertenzivnih, antitrombotičnih, opioidnih, antimikrobnih, imunomodulatornih, antioksidativnih peptida i peptida koji vežu mineralne tvari. Zbog navedenih bioaktivnih peptida sir se svrstava u skupinu funkcionalne hrane. Cilj ovog rada je dati pregled najznačajnijih bioaktivnih peptida podrijetlom iz sira te prikazati utjecaj tehnološkog procesa proizvodnje na njihov nastanak.

Ključne riječi: sir, bioaktivni peptidi, proteoliza, zrenje

Uvod

Bioaktivni peptidi podrijetlom iz kazeina i proteina sirutke najbrojnija su skupina bioaktivnih tvari prisutnih u mliječnim proizvodima. Definirani su kao specifični proteinski fragmenti sastavljeni od 3 do 20 aminokiselina koji pozitivno utječu na fiziološke i metaboličke funkcije ili stanje tijela i mogu imati pozitivne učinke na ljudsko zdravlje (Park i Nam, 2015.). Pokazuju antihipertenzivnu, antitrombotičnu, opioidnu, antimikrobnu, imunomodulatornu, antioksidativnu, antikancerogenu aktivnost te aktivnost s učinkom vezanja mineralnih tvari. Upravo aminokiselinski sastav i sekvence određuju njihovu biološku aktivnost. Većina bioaktivnih peptida prisutnih u mlijeku nalazi se u neaktivnom obliku unutar native sekvence proteinske molekule. Svoju aktivnost mogu ispoljiti tek nakon hidrolize proteina iz kojeg potječu: enzimatskom hidrolizom djelovanjem probavnih enzima (*in vivo* ili *in vitro*), mikrobnom fermentacijom s proteolitičkim mljekarskim kulturama, enzimatskom hidrolizom enzimima izvedenim iz mikroorganizama i biljaka te enzimatskom hidrolizom kombinacijom probavnih enzima i proteolitičkih mljekarskih kultura ili enzima izvedenih iz mikroorganizama i biljaka (Korhonen i Pihlanto 2006., Korhonen 2009., Lisak Jakopović i sur., 2019).

Kravlje, kozje i ovčje mlijeko pripadaju skupini kazeinskih mlijeka, gdje je udio kazeina u ukupnom udjelu proteina iznad 75 %. Kazein se u sve tri vrste mlijeka smatra dobrim izvorom bioaktivnih peptida (Akuzawa i sur. 2009., Tratnik i Božanić 2012.). Velika većina bioaktivnih peptida u mlijeku potječe iz α_{s1} -kazeina, potom iz β -kazeina i α_{s2} -kazeina (Baum i sur., 2013). Iako proteini sirutke čine oko 20 % proteina u ukupnom udjelu proteina kravljeg, ovčjeg i kozjeg mlijeka također se smatraju dobrim izvorom bioaktivnih peptida pa mogu poslužiti kao izvor prethodno navedenih peptida, s izuzetkom antitrombotičnih peptida (Tratnik i Božanić 2012., Mann i sur. 2019.). Brojna znanstvena istraživanja ukazuju na potencijalni ili stvarni učinak bioaktivnih peptida mlijeka u ljudskom organizmu kroz pozitivan učinak na krvožilni, živčani, imunološki i probavni sustav. U tom smislu, ACE (engl. Angiotensin I-Converting Enzyme) - inhibitorni peptidi čine najveću i najznačajniju skupinu bioaktivnih peptida. Među njima, posebno mjesto zauzimaju tripeptidi Val-Pro-Pro (VPP) i Ile-Pro-Pro (IPP) čiji je antihipertenzivni učinak dokazan u mnogim *in vivo* i *in vitro* istraživanjima provedenim na humanim i životinjskim modelima. Zbog dokazanog pozitivnog učinka danas se mogu naći u mnogim komercijalno dostupnim proizvodima kao što su fermentirana mlijeka *Calpis*, *Evolus* i *Prodiät F200* (Lisak Jakopović i sur., 2019.). Stvorena je baza bioaktivnih peptida podrijetlom iz mlijeka različitih sisavaca, uključujući kravlje, ovčje i kozje mlijeko, a sačinjena na osnovi rezultata dosadašnjih znanstvenih istraživanja i dostupna na <http://mbpdb.nws.oregonstate.edu/>. Kako bi se pregledao ovaj veliki skup podataka, bioaktivni peptidi navedeni u literaturi vizualno su preslikani na matične proteinske sekvence. Upisivanjem željene proteinske sekvence peptida u tražilicu, ukoliko je peptid prisutan u bazi, omogućen je uvid u neke od karakteristika traženog bioaktivnog peptida, kao što su vrsta mlijeka iz kojeg potječe, vrsta i interval proteina

iz kojeg potječe, jedna ili više funkcija koje iskazuje, naziv i vrstu istraživanja u kojima je izoliran i identificiran, kao i nazive autora provedenih istraživanja (Nielsen i sur., 2017.). Enzimatska hidroliza proteina mlijeka, bilo da je riječ o kazeinu ili proteinima sirutke, najčešće se događa tijekom procesa fermentacije, te stoga unutar skupine mliječnih proizvoda sirevi, uz fermentirana mlijeka predstavljaju glavne izvore bioaktivnih peptida (Korhonen i Pihlanto 2006.; Samaržija 2015.; Pihlanto 2016.). Cilj ovog rada je dati pregled najznačajnijih bioaktivnih peptida podrijetlom iz sira te prikazati utjecaj tehnološkog procesa proizvodnje na njihov nastanak.

Antihipertenzivni peptidi

Sir se smatra dobrim izvorom antihipertenzivnih peptida, odnosno ACE (engl. Angiotensin I-converting enzyme)-inhibitornih peptida. Iako velika većina sireva može biti izvor ACE- inhibitornih peptida koji iskazuju potencijalni ili dokazani bioaktivni učinak, zbog dokazane važnosti trajanja zrenja na količinu i vrstu stvorenih ACE-inhibitornih peptida, ekstratvrđi, tvrđi i polutvrđi sirevi smatraju se boljim izvorom spomenutih peptida. U kategoriji ekstratvrđih sireva, dobar izvor snažnih ACE-inhibitornih peptida su talijanski sirevi Parmigiano Reggiano i Grano Padano. Basiricò i sur. (2015.) ispitali su prisutnost 8 snažnih ACE-inhibitornih peptida (VPP, IPP, RYLG, RYLG, AYFYPEL, AYFYPE, LHLPLP i HLPLP) u uzorcima Parmigiano Reggiana prije i nakon izlaganja *in vitro* uvjetima probave. Iz uzoraka, prije nego su izloženi *in vitro* uvjetima probave, izolirani su i identificirani sljedeći ACE-inhibitorni peptidi: VPP, IPP, LHLPLP i HLPLP. Iz uzoraka, izloženih *in vitro* uvjetima probave, izolirana su i identificirana još dva ACE-inhibitorna peptida: AYFYPEL i AYFYYPE. Stuknyte i sur. (2015.) ispitali su prisutnost ACE-inhibitornih peptida u uzorcima Grano Padana prije i nakon izlaganja *in vitro* uvjetima probave. Iz uzoraka, prije nego su izloženi *in vitro* uvjetima probave, izolirani su i identificirani sljedeći ACE-inhibitorni peptidi: VPP, IPP, HLPLP i LHLPLP. Iz uzoraka, izloženih *in vitro* uvjetima probave u želudcu, izolirani su i identificirani peptidi: VPP, IPP, HLPLP i novonastali RYLG. Iz uzoraka, izloženih *in vitro* uvjetima probave u crijevima, izolirani su i identificirani peptidi: HLPLP i LHLPLP. Martini i sur. (2020.) iz sira Parmigiano Reggiano prije nakon zrenja identificirali su 26 bioaktivnih peptida, a nakon *in vitro* probave njih 52. Nadalje, u kategoriji tvrđih sireva dobrim izvorom antihipertenzivnih peptida pokazali su se Emmentaler i Cheddar. U istraživanju kojeg su proveli Gagnaire i sur. (2001.) od 91 peptida utvrđenog u Emmentaleru, 28 ih je pokazalo različite biološke učinke, među kojima su neki iskazali antihipertenzivni učinak u *in vitro* uvjetima. Saito i sur. (2000.) navode kako se u kategoriji polutvrđih sireva Gauda pokazala kao izvor nekoliko bioaktivnih peptida od kojih su β -CN f(1-9) i β -CN f(60-68). Uz Gaudu ACE-inhibitornu aktivnost iskazali su i Edam i Havarti (Saito i sur., 2000.) te Tulum sir (Öztürk i Akin, 2021.). Antihipertenzivne peptide podrijetlom iz proteina sirutke, a izolirane i identificirane iz Cheddara i Fete čine: β -Lg f(147-148), Lf f(288-289) i Lf f(319-320) (Pripp i sur., 2006.). Dodatak mljekarske kulture *Lactobacillus helveticus* LH-B02 povećava sadržaj ACE-inhibitornih peptida podrijetlom iz β -kazeina u proizvodnji brazilskog Prato sira posebice β -CN (f194-209) (Baptista i sur., 2018).

Opioidni peptidi

Različite vrste sireva mogu biti dobar izvor opioidnih peptida, a osobito sirevi s plemenitim plijesnima i polutvrđi sirevi. Iako se njihova prisutnost u siru smatra poželjnom, kod previsokih koncentracija učinak nekih opioidnih peptida na tvorbu različitih vrsta bioaktivnih peptida sličan je učinku nekih imunomodulatornih peptida. Tako tijekom zrenja Cheddara i Crescenze nastaje frakcija β -CN f(58-72) koja uključuje opioidni peptid β -CM-7 zaslužan za selektivni inhibitorni utjecaj na endopeptidaze i aminopeptidaze bakterija mliječne kiseline prisutnih tijekom zrenja u spomenutim vrstama sira (Smacchi i Gobbetti, 2000.; Sienkiewicz-Szłapka i sur., 2009.). U istraživanju koje su proveli Sienkiewicz-Szłapka i sur. (2009.) dokazana je prisutnost opioidnih peptida s agonističkim i antagonističkim učinkom u tri polutvrđa sira (Gauda, Edam i Kasztelan) te u dva sira s plemenitim plijesnima (Brie i Rokpol). Izolirane i identificirane peptide s agonističkim učinkom čine: YPFPG i YPFPGPI, dok one s antagonističkim učinkom čine: YIPIQYVLSR i SRYPSY. Iako su spomenuti peptidi pronađeni u svim vrstama sireva, značajno viša koncentracija peptida s agonističkim učinkom pronađena je u sirevima s plemenitim plijesnima, dok je značajno viša koncentracija peptida s antagonističkim učinkom pronađena u polutvrđim sirevima.

Antimikrobni peptidi

Među antimikrobnim peptidima posebno važnima smatraju se peptidi koji iskazuju potencijalni ili dokazani

antibakterijski učinak. U istraživanju kojeg su proveli Rizzello i sur. (2005.) ispitana je prisutnost antibakterijskih peptida u 9 vrsta talijanskih sireva (Parmigiano Reggiano, Caciocavallo, Gorgonzola, Crescenza, Pecorino Romano, Fossa, Canestrato Pugliese, Mozzarella, Caprino del Piemont) koji su se razlikovali po vrsti mlijeka za sirenje, korištenoj mikrobnjoj kulturi i vrsti sirila te trajanju zrenja. Među spomenutim sirevima u Parmigiano Reggiano, Gorgonzola i Fossa nisu nađeni antibakterijski peptidi što bi se moglo pripisati intenzivnoj proteolizi koja se odvija tijekom zrenja ovih sireva. U ostalim sirevima pronađene su različite vrste i količine pojedinih antibakterijskih peptida, a neke od izoliranih i identificiranih peptida čine: GLSPEVLNENLL i RFVVAPFPE iz Pecorino Romana, MAIPPKKNQD i FVAPFPEVFG iz Canestrato Pugliese, RPKHPIK i GLPQE iz Caciocavallo, YQEPVLGPVRGPFPIIV i MPIQAFLL iz Crescenze te YPFTGPIP i MPIQA iz Caprino del Piemonte.

Imunomodulatorni i antioksidativni peptidi

Dobar izvor imunomodulatornih peptida predstavljaju sirevi s dugim trajanjem zrenja, poput primjerice sira Parmigiano Reggiano. Iako se njihova prisutnost u siru smatra poželjnom, kod previsokih koncentracija određeni imunomodulatorni peptidi mogu imati inhibitorni učinak na proteolitičku aktivnost bakterija mliječne kiseline, a samim time i negativan učinak na tvorbu ostalih vrsta bioaktivnih peptida u siru (Smacchi i Gobbetti, 2000., Summer i sur., 2017.). Neke od imunomodulatornih peptida izoliranih i identificiranih iz Parmigiano Reggiano različite zrelosti čine: RPKHPIKHQGL, FFVAPFPEVFGK i YQEPVLGPVR (Summer i sur., 2017.). Izvor antioksidativnih peptida najčešće predstavljaju sirevi sa srednjim ili dugim trajanjem zrenja i sirevi s plemenitim plijesnima. Tako, Akuzawa i sur. (2009.) navode kako je dobra antioksidativna aktivnost, a samim time i prisutnost antioksidativnih peptida zabilježena u Gaudi, Parmesanu i Camembertu nakon predviđenog vremena zrenja za svaku od navedenih vrsta sireva, pri čemu se nastali antioksidativni učinak pripisuje proteolitičkoj aktivnosti koja se odvija tijekom zrenja.

Utjecaj tehnološkog postupka proizvodnje sira na sadržaj i vrstu bioaktivnih peptida

Vrsta i količina bioaktivnih peptida prisutnih u nekom siru velikim djelom ovisi o uvjetima tijekom zrenja, dužini trajanja zrenja te karakteristikama mlijeka iz kojeg je sir proizveden. Mikrobnja fermentacija korištenjem proteolitičkih mikrobnih kultura podrazumijeva korištenje mljekarskih mikrobnih kultura, najčešće bakterija mliječne kiseline (BMK) i njihovih enzima gdje se u procesu fermentacije iz proteina mlijeka oslobađaju bioaktivni peptidi (Choi i sur., 2012.). Mljekarske kulture imaju posebnu važnost u tvorbi bioaktivnih peptida u tijekom zrenja različitih vrsta sireva (Griffiths i Tellez, 2013.; Pihlanto, 2016.). Naime, Kocak i sur. (2020.) navode da vrsta dodane mljekarske kulture utječe na sadržaj pojedinih bioaktivnih peptida u bijelom kozjem siru u tipu feta sira. Rezultati istraživanja pokazali su da najveći sadržaj ACE- inhibitornih peptida sadrži sir proizveden uz dodatak *Lactobacillus casei*, a antioksidativnih peptida uz dodatak *Lactobacillus bulgaricus*. Sirevi koji su proizvedeni iz nepasteriziranog mlijeka imaju veći sadržaj bioaktivnih peptida zbog intenzivnijeg procesa proteolize uslijed prisutnosti autohtonih proteolitičkih bakterija mliječne kiseline (Gómez-Ruiz i sur., 2004; Pisanu i sur., 2015). Bütikofer i sur. (2007.) navode da termički neobrađeno mlijeko u proizvodnji sireva rezultira većim sadržajem antihipertenzivnih peptida VPP-a i IPP-a.

Postupak zrenja sira smatra se najznačajnijim izvorom bioaktivnih peptida s obzirom da se tada odvijaju proteolitičke reakcije, odgovorne između ostalog i za formiranje karakteristične arome i teksture sira. Proteolitičke reakcije predstavljaju hidrolizu kazeina do peptida i aminokiselina djelovanjem sirišnih enzima, prirodnih proteinaza mlijeka, proteolitičkih enzima bakterija mliječne kiseline i proteolitičkih enzima nestarterskih bakterija mliječne kiseline (Havranek i sur., 2014.; Vrdoljak i sur., 2022.). U istraživanju kojeg su proveli Bütikofer i sur. (2007.) dokazana je pozitivna korelacija između dužine trajanja zrenja pojedinih vrsta sireva i sadržaja antihipertenzivnih peptida VPP-a i IPP-a. Analizom klasično proizvedenog Emmentalera starosti 4, 8 i 12 mjeseci utvrđena je pozitivna korelacija između trajanja zrenja i količine stvorenih tripeptida, pa je u 4 mjeseca starom Emmentaleru utvrđena najmanja količina VPP-a i IPP-a, dok je u 12 mjeseci starom Emmentaleru utvrđena najveća količina VPP-a i IPP-a. Öztürk i sur. (2022.) također navode da se sadržaj bioaktivnih peptida povećava tijekom zrenja, te zaključuju da vrlo zreli Tulum sir može imati pozitivne učinke na ljudsko zdravlje čime ga svrstavaju u kategoriju funkcionalne hrane. Međutim, tijekom zrenja Gruyer sira, sadržaj VPP i IPP se smanjuje što se pripisuje razlicitostima u tijeku odvijanja proteolitičkih procesa tijekom zrenja različitih vrsta sireva, odnosno činjenici da se neki peptidi akumuliraju u siru tijekom zrenja, a neki se dalje razgrađuju do aminokiselina (Bütikofer i sur., 2007.; Taivosalo i sur., 2018.).

Zaključak

Vrsta i sadržaj bioaktivnih peptida prisutnih u nekom siru ovisi o tehnološkom procesu proizvodnje sira, što uključuje vrstu mlijeka, termičku obradu mlijeka, korištenje mljekarskih kultura te dužinu trajanja zrenja. Brojna *in vivo* i *in vitro* istraživanjima pokazala su da su sirevi dobar izvor antihipertenzivnih, antitrombotičnih, opioidnih, antimikrobnih, imunomodulatornih, antioksidativnih peptida i peptida koji vežu mineralne tvari. Zbog navedenih bioaktivnih peptida sir se svrstava u skupinu funkcionalne hrane.

Literatura

- Akuzawa R., Miura T., Kawakami H. (2009). Bioactive Components in Caseins, Caseinates, and Cheeses. Objavljeno u *Bioactive Components in Milk and Dairy Products*, Park W.Y. (eds.), 217-234. Iowa, SAD: Wiley-Blackwell.
- Baptista D.B, Galli B.D., Cavalheiro F.G., Negrão F., Eberlin M.N., Gigante M.L. (2018). *Lactobacillus helveticus* LH-B02 favours the release of bioactive peptide during Prato cheese ripening. *International Dairy Journal*. 87: 75-83.
- Basiricò L., Catalani E., Morera P., Cattaneo S., Stuknyte M., Bernabucci U., De Noni I., Nardone A. (2015). Release of angiotensin converting enzyme-inhibitor peptides during *in vitro* gastrointestinal digestion of Parmigiano Reggiano PDO cheese and their absorption through an *in vitro* model of intestinal epithelium. *Journal of Dairy Science*. 98 (11): 7595-7601.
- Baum F., Fedorova M., Ebner J., Hoffmann R., Pischetsrieder M. (2013). Analysis of the endogenous peptide profile of milk: Identification of 248 mainly casein-derived peptides. *Journal of Proteome Research*. 12 (12): 5447–5462.
- Bütikofer U., Meyer J., Sieber R., 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.
- Choi J., Sabikhi L., Hassan A., Anand S. (2012). Bioactive peptides in dairy products. *International Journal of Dairy Technology*. 65 (1): 1-12.
- Gagnaire V., Molle D., Herrouin M., Leonil J. (2001). Peptides identified during Emmental cheese ripening: Origin and proteolytic system involved. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 49 (9): 4402-4413.
- Gómez Ruiz J.A., Ramos M., Recio I. (2004). Angiotensin converting enzyme-inhibitory activity of peptides isolated from Manchego cheese. Stability under simulated gastrointestinal digestion. *International Dairy Journal*. 14: 1075-1080.
- Griffiths M.W., Tellez A.M. (2013). *Lactobacillus helveticus*: the proteolytic system. *Frontiers in Microbiology*. 4: 1-9.
- Havranek J., Kalit S., Antunac N., Samaržija D. (2014). *Sirarstvo*. Zagreb: Hrvatska mljekarska udruga.
- Kocak A., Sanli T., Anli, E.A., Hayaloglu, A.A. (2020). Role of using adjunct cultures in release of bioactive peptides in white-brined goat-milk cheese. *LWT – Food Science and Technology* 123: 109127.
- Korhonen H., Pihlanto A. (2006). Bioactive peptides: Production and functionality. *International Dairy Journal*. 16: 945-960.
- Korhonen H.J. (2009). Bioactive Components in Bovine Milk. Objavljeno u *Bioactive Components in Milk and Dairy Products*, Park W.Y. (eds.), 15-42. Iowa. SAD: Wiley-Blackwell.
- Lisak Jakopović K., Barukčić I., Božanić R. (2019). Bioactive components derived from bovine milk. *Mljekarstvo*. 69 (3): 151-161.
- Mann B., Althira S., Sharma R., Kumar R., Sarkar P. (2019). Bioactive peptides from whey proteins. Objavljeno u *Whey Proteins*, Deeth C.H., Bansal N. (eds.), 519-547. United Kingdom: Academic Press.

- Martini S., Conte A., Tagliazucchi D. (2020). Effect of ripening and *in vitro* digestion on the evolution and fate of bioactive peptides in Parmigiano-Reggiano cheese. *International Dairy Journal*. 105: 104668.
- Nielsen S. D., Beverly R. L., Qu Y., Dallas D. C. (2017). Milk bioactive peptide database: A comprehensive database of milk protein-derived bioactive peptides and novel visualization. *Food Chemistry*. 232: 673-682.
- Öztürk H.I., Akin N. (2021). Effect of ripening time on peptide dynamics and bioactive peptide composition in Tulum cheese. *Journal of Dairy Science*. 104 (4): 3832-3852.
- Öztürk H.I., Oraç A., Akin N. (2022). Characterization of bioactive peptides derived from goatskin Tulum cheese of the Ereğli region at different stages of ripening. *Food Research International*. 162 (Part B): 112124.
- Park Y.W., Nam M.S. (2015). Bioactive peptides in milk and dairy products: A review. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*. 35 (6): 831-840.
- Pihlanto A. (2016). Milk Proteins: Bioactive Peptides. Objavljeno u *Encyclopedia of Dairy Sciences, 2nd Edition*, Fuquay J.W (eds.), 879-886. United Kingdom: Academic Press.
- Pisanu S., Pagnozzi D., Pes M., Pirisi A., Roggio T., Uzzau S., Addis M.F. (2015). Differences in the peptide profile of raw and pasteurised ovine milk cheese and implications for its bioactive potential. *International Dairy Journal*. 42: 26-33.
- Pripp A. H., Sorenson R., Stepaniak L., Sorhaug T. (2006). Relationship between proteolysis and angiotensin I-converting enzyme inhibition in different cheeses. *LWT- Food Science and Technology*. 39 (6): 677-683.
- Rizzello C.G., Losito I., Gobbetti M., Carbonara T., De Bari M.D., Zamboni P.G. (2005). Antibacterial activities of peptides from the water-soluble extracts of Italian cheese varieties. *Journal of Dairy Science*. 88 (7): 2348-2360.
- Saito T., Nakamura T., Kitazawa H., Kawai Y., Itoh T. (2000). Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese. *Journal of Dairy Science*. 83 (7): 1434-1440.
- Samaržija D. (2015). *Fermentirana mlijeka*. Zagreb: Hrvatska mljekarska udruga.
- Sienkiewicz-Szlapka E., Jarmolowski B., Krawczuk S., Kostyra E., Kostyra H., Iwan M. (2009). Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. *International Dairy Journal*. 19: 258-263.
- Smacchi E., Gobbetti M. (2000). Bioactive peptides in dairy products: synthesis and interaction with proteolytic enzymes. *Food Microbiology*. 17: 129-141.
- Stuknyte M., Cattaneo S., Masotti F., De Noni I. (2015). Occurrence and fate of ACE-inhibitor peptides in cheeses and in their digestates following *in vitro* static gastrointestinal digestion. *Food Chemistry*. 168: 27-33.
- Summer A., Foraggioni P., Franceschi P., Di Frangia F., Righi F., Malacarne M. (2017). Cheese as functional food: the example of Parmigiano Reggiano and Grana Padano. *Food Technology and Biotechnology*. 55 (3): 277-289.
- Taivosalo A., Kriščiunaite T., Seiman A., Part N., Stulova I., Vilu R. (2018). Comprehensive analysis of proteolysis during 8 months of ripening of high-cooked Old Saare cheese. *Journal of Dairy Science*. 101: 944-967.
- Tratnik Lj., Božanić R. (2012). *Mlijeko i mliječni proizvodi*. Zagreb: Hrvatska mljekarska udruga.
- Vrdoljak M., Tudor Kalit, M., Dolenčić Špehar, I., Radeljević B., Jelić M., Mandinić S., Frece J., Kalit, S. (2022). Effects of the autochthonous probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* B and *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* S1 on the proteolysis of Croatian cheese ripened in a Lambskin Sack (Sir iz Mišine). *Fermentation*. 8 (8): 382.

Bioactive peptides from cheese

Abstract

Bioactive peptides from casein and whey proteins are the most numerous group of bioactive substances in dairy products. They are fragments consisting of 3 to 20 amino acids and are formed by the degradation of proteins during digestion in the human body or during milk processing. Cheese and fermented milk are the main sources of bioactive peptides. Numerous studies have shown that cheese is a good source of antihypertensive, antithrombotic, opioid, antimicrobial, immunomodulatory, antioxidant, and mineral-binding peptides. Due to the mentioned bioactive peptides, cheese is classified as a functional food. The aim of this article is to give an overview of the most important bioactive peptides from cheese and to show the influence of the technological production process on their formation.

Keywords: cheese, bioactive peptides, proteolysis, ripening