

Dr hab. Antoni PLUTA, prof. SGGW

Dr Monika GARBOWSKA

Dr hab. Lidia STASIAK-RÓŻAŃSKA

Dr hab. Anna BERTHOLD-PLUTA

Zakład Technologii Mleka, Katedra Technologii i Oceny Żywności

Instytut Nauk o Żywności

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Polska

Division of Milk Technology, Department of Food Technology and Assessment

Institute of Food Science Warsaw University of Life Science, Poland

BIOAKTYWNE PEPTYDY Z BIAŁEK MLEKA®

Bioactive peptides from milk proteins®

Słowa kluczowe: mleko, peptydy, bioaktywność, właściwości prozdrowotne.

Najliczniejszymi białkami mleka są α -kazeina, β -kazeina, κ -kazeina, β -laktoglobulina i α -laktoalbumina. Poza wysoką wartością odżywczą, białka mleka mają ogromny wpływ na właściwości technologiczne mleka, takie jak między innymi: stabilność cieplną, podatność na koagulację pod wpływem podpuszczki, zdolności emulgujące czy pianotwórcze. Białka te są także głównym źródłem składników bioaktywnych w mleku. Bioaktywne peptydy pochodzące z białek mleka cieszą się dużym zainteresowaniem naukowym i aplikacyjnym ze względu na ich różnorodność i potencjalne korzyści zdrowotne. Peptydy te wykazują m.in. aktywność przeciwnadciśnieniową, immunomodulującą, przeciwnowotworową, przeciwwakrepolową, przeciwbakteryjną i cytotoksyczną. Ze względu na wiele znanych i domniemyanych korzyści dla zdrowia ludzkiego, bioaktywne peptydy z mleka są stosowane jako składniki nutraceutyków.

Key words: milk, peptides, bioactivity, health-promoting properties.

The most abundant milk proteins are α -casein, β -casein, κ -casein, β -lactoglobulin and α -lactalbumin. In addition to the high nutritional value, milk proteins have a huge impact on the technological properties of milk, such as, among others, heat stability, susceptibility to rennet coagulation, emulsifying and foaming abilities. These proteins are also the main source of bioactive ingredients in milk. Bioactive peptides derived from milk proteins are of great scientific and application interest due to their diversity and potential health benefits. These peptides show, inter alia, antihypertensive, immunomodulating, antitumor, anticoagulant, antibacterial and cytotoxic activity. Due to many known and alleged benefits to human health, bioactive milk peptides are used as ingredients in nutraceuticals.

WPROWADZENIE

Mleko i produkty mleczne są pokarmem dla ponad 6 miliardów ludzi na całym świecie [12]. Ogromną większość mleka produkowanego na świecie stanowi mleko krowie (81%), a następnie mleko bawole (15,2%), kozie (2,3%), owcze (1,4%) i wielbłądzie (0,4%) [13]. Mleko zawiera praktycznie wszystkie niezbędne składniki odżywcze, w tym białka, węglowodany (laktozę), tłuszcze, składniki mineralne i witaminy. Produkty mleczne będące bardzo dobrym źródłem wapnia oraz wartościowych i wielofunkcyjnych białek nabierają coraz większego znaczenia żywieniowego w przeciętnej diecie nie tylko w krajach rozwiniętych ale szczególnie w krajach rozwijających się pomimo wielu kampanii „antymlecznych”. Wśród różnych składników odżywczych białko jest jednym z najbardziej zróżnicowanych funkcjonalnie mlecznych składników odżywczych, a jego zawartość i właściwości funkcjonalne różnią się między gatunkami ssaków. Pod względem funkcjonalnym białka mleka zapewniają charakterystyczną

strukturę, rozpuszczalność, wiązanie wody, lepkość i właściwości stabilizacji cieplnej mleku i produktom mlecznym.

Wyróżnia się trzy grupy białek mleka: kazeiny, białka serwatkowe i białka otoczki fosfolipidowo-białkowej kuleczek tłuszczowych [20]. Kazeiny a głównie α s-kazeina (α s1 i α s2), β -kazeina i κ -kazeina, stanowią około 78% białek mleka krowiego [19]. Białka serwatkowe, takie jak β -laktoglobulina, α -laktoalbumina, laktoferyna, immunoglobuliny, albumina serum krwi, glikomakropeptydy, enzymy i czynniki wzrostu stanowią kolejne około 18% [28], podczas gdy białka wchodzące w skład otoczki kuleczek tłuszczowych, przykładami których są mucyna-1 czy dehydrogenaza/oksydaza ksantyny, stanowią mniej niż 4% białka [27, 30]. Udział poszczególnych frakcji białkowych różni się w zależności od gatunku zwierzęcia, np. mleko owcze na ogół zawiera więcej kazein, β -laktoglobuliny, α -laktoalbuminy, albuminy serum i laktoferyny w porównaniu do mleka krowiego, bawolego czy koziego (Tabela 1).

Tabela 1. Frakcje białek mleka (g/l) różnych przeżuwaczy

Table 1. Protein fractions (g/l) in various ruminants milk

Białko	Mleko krowie	Mleko owcze	Mleko kozie	Mleko bawole
Frakcje kazeiny				
α_{s1} -kazeina	8 – 10,7	15,4 – 22,1	0 – 13,0	8,9
α_{s2} -kazeina	2,8 – 3,4	15,4 – 22,1	2,3 – 11,6	5,1
β -kazeina	8,6 – 9,3	15,6 – 17,6	0 – 29,6	12,6 – 20,9
κ -kazeina	2,3 – 3,3	3,2 – 4,3	2,8 – 13,4	4,1 – 5,4
γ -kazeina	0,8	-	-	-
Białka serwatkowe				
β -laktoglobulina	3,2 – 3,3	6,5 – 8,5	1,5 – 5,0	3,9
α -laktoalbumina	1,2 – 1,3	1 – 1,9	0,7 – 2,3	1,4
Albumina serum	0,3 – 0,4	0,4 – 0,6	0,31 – 0,42	0,29
Proteozy i peptony	0,8 – 1,2	-	0,97 – 1	3,31
Laktoferyna	0,02 – 0,5	0,8	0,02 – 0,2	0,03 – 3,4
Lizozym	$(70-600) \times 10^{-6}$	100×10^{-6}	250×10^{-6}	$(120-152) \times 10^{-6}$
Immunoglobuliny				
IgG	0,91	0,87	0,73	0,37 – 1,34
IgA	0,05 – 0,14	-	0,03 – 0,08	0,01 – 0,04
IgM	0,58	0,38	0,41	0,04 – 1,91
Stosunek kazeina/białka serwatkowe	4,7	3,1	3,5	4,6

Źródło: Na podstawie [49]

Source: On the source [49]

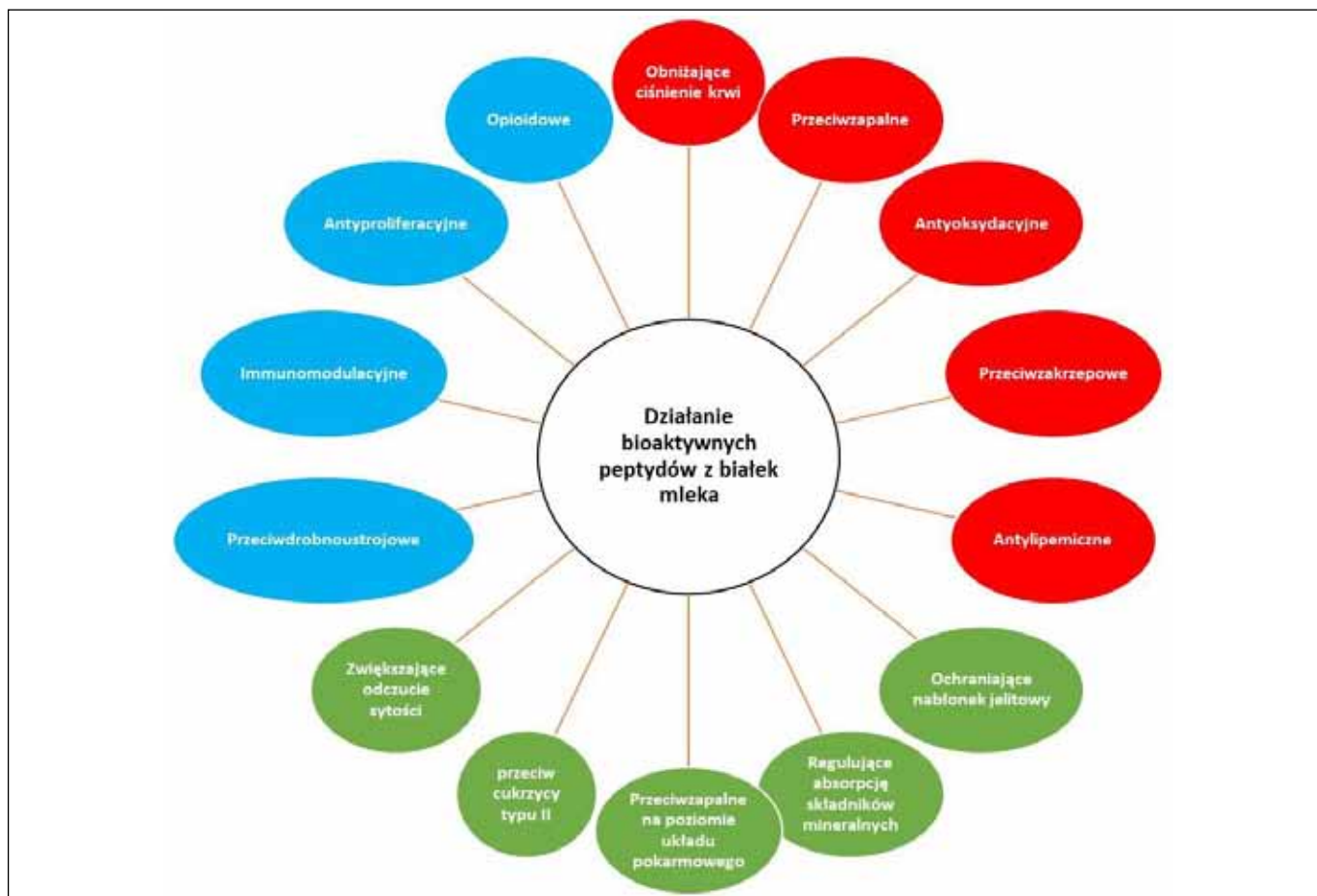
Białka mleka mogą działać jako prekursorzy bioaktywnych peptydów, które mają wielkość od 2 do 20 aminokwasów. Te odrębne sekwencje aminokwasowe są nieaktywne w macierzystej cząsteczce białka i pozostają „utajone”. Są uwalniane dopiero przez działanie proteaz obecnych w mleku, enzymów trawiennych i enzymów wytwarzanych przez mikrobiotę jelitową w organizmie człowieka lub przez enzymy proteolityczne bakterii kwasu mlekowego (kultur starterowych) podczas fermentacji mleka. Wszystkie z frakcji białek mleka są źródłem bioaktywnych peptydów, czyli potencjalnych składników prozdrowotnych w żywności funkcjonalnej [18, 43].

Podczas trawienia enzymy trawienne hydrolizują białka z pokarmu do peptydów i aminokwasów. Na transport i wchłanianie peptydów w przewodzie pokarmowym wpływa kilka czynników: wielkość peptydu, pH środowiska i pK_a . Stwierdzono, że peptydy większe niż di- i tri-peptydy nie są łatwo wchłaniane przez zdrowych ludzi, z wyjątkiem stanów takich jak stres lub choroba, gdy zwiększa się przepuszczalność jelit [11]. Zaobserwowano, że błona śluzowa jelita nie jest szczelną barierą i różne peptydy mogą przenikać przez nabłonek jelitowy, natomiast mechanizm tego transferu nadal nie jest jasny. U ssaków istnieją cztery różne systemy transportu peptydów (PTS-1, PTS-2, PTS-3 i PTS-4), w tym peptydów pochodzących z żywności, z układu krwionośnego do ośrodkowego układu nerwowego przez barierę krew-mózg [16].

W niniejszym artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa z zakresu badań nad peptydami pochodzącymi z białek mleka, które budzą zainteresowanie w kierunku wykorzystania ich w nowej żywności funkcjonalnej ze względu na potencjalny korzystny wpływ na zdrowie człowieka.

PROZDROWOTNA AKTYWNOŚĆ BIOAKTYWNYCH PEPTYDÓW Z MLEKA

Białka mleka są uważane za główne źródło peptydów o szerokim zakresie funkcji fizjologicznych. Pierwszymi bioaktywnymi peptydami odkrytymi już w latach 50-tych XX w. w hydrolizatach kazeiny były fosfopeptydy. Szybki postęp wiedzy na temat bioaktywnych peptydów rozpoczął się w latach 70-tych XX w. od wydzielenia z kazeiny i scharakteryzowania peptydów podobnych do opioidów – związki te nazwano kazomorfinami [1]. Od tego czasu scharakteryzowano wiele bioaktywnych peptydów z białek mleka o różnej aktywności m.in. przeciwnadciśnieniowej, przeciwlipemicznej, przeciwutleniającej, przeciwzakrzepowej czy wzmacniającej odpowiedź immunologiczną (Rys. 1). Należy zwrócić uwagę na równomierny rozkład aktywności bioaktywnych peptydów białek mleka w obrębie trzech układów sercowo-naczyniowego, pokarmowego i odpornościowego.



Rys. 1. Wpływ bioaktywnych peptydów z białek mleka na zdrowie człowieka (czerwony – aktywność w obrębie układu sercowo-naczyniowego, zielony – aktywność w obrębie układu pokarmowego, niebieski – aktywność w obrębie układu odpornościowego).

Fig. 1. Influence of bioactive peptides from milk proteins on human health (red - activity within the cardiovascular system, green - activity within the digestive system, blue - activity within the immune system).

Źródło: Opracowanie własne

Source: Own study

Choroby sercowo-naczyniowe kojarzone są z niezdrową dietą bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe, tłuszcze trans (uwodornione tłuszcze przemysłowe), sól oraz dietą ubogą w owoce i warzywa [29]. W przeszłości wiele chorób sercowo-naczyniowych wiązano również z pełnotłustymi produktami mlecznymi, jednak w ostatnich latach wykazano, że spożywanie pełnotłustych produktów mlecznych, w tym mleka, serów i mlek fermentowanych, może być odwrotnie skorelowane z występowaniem tych chorób. Stwierdzono także, że obecne w tych produktach bioaktywne peptydy mogą przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych [22].

Jedną z najczęściej opisywanych właściwości bioaktywnych peptydów mleka jest ich działanie przeciwnadciśnieniowe [40]. W szczególności u wielu bioaktywnych peptydów mleka stwierdzono właściwość obniżania ciśnienia tętniczego poprzez hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, z ang. angiotensyn converting enzyme), który odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia krwi. Aktywność enzymatyczna reniny powoduje powstanie angiotensyny I z angiotensynogenu, a ta z kolei jest katalizowana przez ACE do angiotensyny II, silnego środka zwężającego naczynia. Dodatkowo

ACE dezaktywuje bradykininę, substancję rozszerzającą naczynia krwionośne, przyczyniając się dodatkowo do wzrostu ciśnienia krwi [26]. Hamowanie aktywności ACE uznaje się za jedną ze strategii leczenia nadciśnienia. Ong i Shah [35] opisali, że zastosowanie *Lactobacillus acidophilus* LAFTI L[®]10 jako dodatkowej kultury starterowej przy produkcji sera zwiększa uwalnianie bioaktywnych peptydów hamujących ACE (np. kazeiny κ (f 96–102), kazeiny α s1 (f 1–9), kazeiny α s (f 1–7), kazeiny α s1 (f 1–7), kazeiny α s1 (f 24–32) i kazeiny β (f 193–209)). Podobnie Sahingil i wsp. [42] wykorzystali *Lactobacillus helveticus* jako kulturę pomocniczą przy produkcji serów solankowych w celu zwiększenia zawartości bioaktywnych peptydów o właściwościach hamujących ACE. W piśmiennictwie podaje się, że tego typu aktywność wykazują peptydy Ile-Pro-Pro (IPP) i Val-Pro-Pro (VPP) [5, 9]. Z badań Iwaniak i wsp. [21] wynika, że zastosowanie mleka o zwiększonej zawartości β -kazeiny do produkcji serów typu Gouda powoduje zwiększenie zawartości peptydów o aktywności inhibitorów ACE w czasie dojrzewania serów w porównaniu do serów z mleka o typowym składzie. Garbowska i wsp. [14, 15] podjęli badania mające na celu określenie możliwości tworzenia bioaktywnych peptydów o właściwościach przeciwnadciśnieniowych przez wybrane szczepy bakterii

mlekowych z rodzaju *Lactobacillus* (*Lb. casei* 2639, *Lb. acidophilus* 2499, *Lb. rhamnosus* 489 i 490) oraz *Lactococcus* (*Lc. lactis* 11454, *Lc. lactis* 2379, *Lc. lactis* 476) w modelach serów podpuszczkowych dojrzewających otrzymanych z ich udziałem. Inhibicję ACE powyżej 90% po 5 tygodniach dojrzewania stwierdzili we wszystkich modelach serów z badanymi dodatkowymi szczepami bakterii mlekowych.

Peptydy pochodzące z α -kazeiny wykazują aktywność wymiatania wolnych rodników i hamowania enzymatycznego i nieenzymatycznego utleniania lipidów [39]. Peptydy o aktywności antyoksydacyjnej zidentyfikowano również we frakcjach β -kazeiny i β -laktoglobuliny mleka koziego [2, 23]. Za właściwości antyoksydacyjne białek serwatkowych odpowiedzialny jest obecny w ich cząsteczkach aminokwas siarkowy – cysteina, która wzmacnia syntezę glutationu będącego naturalnym antyoksydantem komórki [44].

Nadwaga i otyłość to nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tłuszczu, który negatywnie wpływa na stan zdrowia. Uznaje się, że odczucie sytości jest jednym z kluczowych czynników, które pomagają zapobiegać otyłości. Sytość pojawia się po spożyciu pokarmu i zwiększeniu objętości żołądka a także dzięki uwolnieniu substancji anorektycznych, czyli takich które hamują uczucie głodu. Jedną z nich jest hormon cholecystokinina syntetyzowany w jelicie cienkim [49]. Wydzielanie cholecystokininy może być stymulowane przez glikomakropeptyd [38], czyli fragment κ -kazeiny uwalniany pod wpływem działania chymozyny (enzym preparatu podpuszczki) w czasie otrzymywania serów podpuszczkowych. Glikomakropeptyd stanowi 20–25% wszystkich białek obecnych w produktach otrzymanych z serwatki, takich jak proszek serwatkowy oraz izolaty i koncentraty białek serwatkowych. Dlatego uważa się, że spożywanie białek serwatkowych jako naturalnego źródła glikomakropeptydu może ograniczać ilość spożywanego pokarmu, a tym samym ograniczyć nadwagę [25, 32].

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą. W 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych chorych na cukrzycę, czyli co jedenasty dorosły [31]. Choroba ta występuje albo w wyniku autoimmunologicznego zniszczenia wydzielających insulinę komórek β trzustki (cukrzyca typu I) albo w wyniku insulinooporności w narządach obwodowych, co powoduje rozregulowanie wydzielania insuliny i ewentualną niewydolność komórek β (cukrzyca typu II). Według Pasin i Comerford [37] wpływ spożywania produktów mlecznych na wydzielanie insuliny i kontrolę poziomu cukru we krwi wynika z: dużej ilości niezbędnych aminokwasów i bioaktywnych peptydów, które stymulują wydzielanie insuliny; specyficznych kombinacji makroskładników i mikroskładników odżywczych w mleku; unikalnych szczepów probiotycznych; oraz bioaktywnych peptydów występujących w mlecznych produktach fermentowanych. Podawanie zwierzętom laboratoryjnym bioaktywnych peptydów z mleka (Val-Ala-Gly-Thr-Trp-Tyr) i sera typu Gouda (Leu-Pro-Gln-Asn-Ile-Pro-Pro-Leu) powodowało obniżenie stężenia glukozy w osoczu krwi gryzoni, co prawdopodobnie wynikało z hamowania dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), czyli kluczowego enzymu regulującego wytwarzanie insuliny [47, 48]. Sugeruje się więc, że spożywanie produktów mlecznych bogatych w β -kazeinę, hamuje DPP-4, a co za tym idzie stymuluje sekrecję insuliny, co może mieć korzystny wpływ u osób z zaburzonym jej wydzielaniem.

Bioaktywne peptydy z mleka, takie jak β -kazokininy, β -kazomorfiny i laktoferycyna B stymulują odpowiedź immunologiczną organizmu człowieka [10]. Podkreśla się, że szczególnie peptydy pochodzące z różnych frakcji kazein stymulują proliferację limfocytów, aktywność makrofagów a ponadto przyczyniają się do ochrony przed infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi i pasożytniczymi, zmniejszają procesy zapalne o podłożu autoimmunologicznym i zapobiegają odrzucaniu przeszczepów [17]. Szeroko już opisana laktoferycyna oprócz zdolności chelatowania żelaza, pośrednio uczestniczy w aktywacji limfocytów B, hamuje proces powstawania granulocytów w krwiotwórczym szpiku kostnym i zwiększa aktywność komórek NK (z ang. natural killer) [26]. Laktoferycyna ma również właściwości bakteriostatyczne i bakteriobójcze, gdyż uszkadza zewnętrzną błonę komórkową bakterii Gram-ujemnych powodując uwalnianie lipopolisacharydów, które aktywują odpowiedź immunologiczną organizmu [49].

Wspomniany już wyżej peptyd VPP, zmniejsza adhezję monocytów do śródbłonna objętego stanem zapalnym, zmniejszając stan zapalny i przyczyniając się do zapobiegania procesom miażdżycowym [3]. Podobnie β -kazomorfiny hamuje ACE, który inaktywuje bradykininę, silny czynnik wazoaktywny powodujący niedociśnienie i wzmacniający odpowiedź immunologiczną. Dlatego wydaje się, że spożywanie produktów mlecznych bogatych w tripeptyd VPP pośrednio wzmacnia odpowiedź immunologiczną poprzez zmniejszenie hamowania bradykininy przez ACE [10].

Depresja, lęk i stres są częścią istotnych problemów zdrowotnych na świecie. Stres jest zespołem reakcji zachodzących w organizmie mających na celu przywrócenie równowagi homeostaticznej. Ale te same reakcje zachodzące w czasie przedłużającego się stresu mogą powodować uszkodzenia komórek/tkanek lub prowadzić do stanów chorobowych. Przedłużający się lub uporczywy stres przyczynia się do podwyższenia poziomu hormonów, takich jak „hormon stresu” – kortyzol oraz zmniejszenia poziomu serotoniny i innych neuroprzekazników w mózgu (np. dopaminy), co uznaje się za dodatnio skorelowane z depresją. Kiedy te biochemiczne systemy regulacji działają prawidłowo, kontrolują procesy biologiczne, takie jak sen, apetyt i popęd seksualny oraz umożliwiają wyrażanie normalnych nastrojów i emocji. Jeśli jednak reakcja na stres nie zanika, może to prowadzić do depresji u osób podatnych a pojawiające się zaburzenia snu – do problemów, takich jak zmniejszenie apetytu, problemy ze skupieniem uwagi, niestabilny nastrój i zmęczenie. Dostępne terapie farmakologiczne zaburzeń związanych ze stresem, wiążą się z różnymi skutkami ubocznymi, takimi jak wymioty, zawroty głowy, ośpienie polekowe i nudności [46]. Dlatego wszelkie dane świadczące o możliwości wykorzystania jako nutraceutyków egzogennych peptydów opioidowych występujących w żywności, są bardzo obiecujące ale wymagają wciąż wielu badań, aby dokładnie zrozumieć mechanizmy ich aktywności w organizmie człowieka.

Egzogenne peptydy opioidowe (znane jako egzorfiny) o aktywności podobnej do morfiny mogą pochodzić z różnych produktów spożywczych zawierających białko zarówno pochodzenia zwierzęcego np. mleka lub roślinnego np. soi. Egzogenne peptydy opioidowe wykazują podobieństwo strukturalne do opioidów endogennych, czyli tych tworzonych przez organizm. Coraz więcej badań sugeruje, że receptory

opiodowe nie rozróżniają niektórych peptydów egzogennych od endogennych, co wskazuje, że pewne peptydy egzogenne mogą wykazywać się aktywnością fizjologiczną. Większość egzogennych peptydów opiodowych uwalnianych jest w czasie procesów trawienia białka i następnie wchłanianych do krwiobiegu. Są one odporne na rozkład przez proteazy jelitowe i mogą przekraczać barierę krew-mózg [46].

W 1979 r. wykazano, że mleko ma aktywność opiodową a rok później z mleka wyizolowano morfinę w stężeniach od 200 do 500 ng/l [46]. Wśród frakcji białek mleka najbogatszym źródłem egzogennych peptydów opiodowych są β -kazeina i α -kazeina (Tabela 2). Natomiast β -kazomorfiną 7 z bydlęcej β -kazeiny była pierwszym zidentyfikowanym peptydem opiodowym i jest najsilniejszym peptydem opiodowym wśród wszystkich β -kazomorfin [7]. Obecność proliny w łańcuchu β -kazomorfin nadaje tym związkom wysoką oporność na rozkład pod wpływem enzymów trawiennych w żołądku dzięki czemu mogą przetrwać pasaż żołądkowy bez degradacji. β -Kazomorfiny izolowano z mleka spożywczego [33], mlek fermentowanych i serów podpuszczkowych dojrzewających [4, 24, 34]. Związki te wykazują potencjalny wpływ na funkcje mózgu, wywołują uspokojenie i senność u niemowląt, a także niwelują niektóre zachowania np. lęk [6].

W badaniach na myszach oraz prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano właściwości przeciwnowotworowe β -kazomorfiny oraz κ -kazecydyny, co przypisuje się wywoływaniu cytotoksyczności wobec komórek nowotworowych (wobec komórek białaczki, komórek czerniaka, komórek raka piersi) [41]. Peptydy te mają zdolność przenikania bariery jelito-krew i dzięki temu docierania do miejsc docelowych (komórek nowotworowych). Wykazano, że jogurty zawierające β -kazomorfiny i κ -kazecydynę zmniejszały proliferację

komórek nowotworowych, co łączy spożywanie jogurtu ze zmniejszoną częstością występowania raka okrężnicy [45]. W piśmiennictwie dostępne są dane informujące o przeciwnowotworowej aktywności bioaktywnych peptydów pochodzących z białek serwatkowych. Zaobserwowano, że ekspresja kaspazy-3 znacznie wzrosła w komórkach czerniaka linii B16F10, gdy hodowano je w pożywce zawierającej izolat białek serwatkowych [8]. Kaspazy to enzymy odpowiedzialne za prowadzenie apoptozy, czyli naturalnego i przebiegającego pod kontrolą procesu destrukcji komórek w organizmie wielokomórkowym. Mechanizm apoptozy jest konieczny dla homeostazy i zapobiegania szkodliwej proliferacji komórek organizmu, w tym szczególnie procesom kancerogenezy [49].

PODSUMOWANIE

Produkty mleczne są jednym z najważniejszych źródeł białek o wysokiej wartości biologicznej a także będących nośnikiem bioaktywnych peptydów. Bioaktywne peptydy z mleka mogą mieć korzystny wpływ na szereg procesów fizjologicznych a przez to potencjalnie stanowią czynniki zapobiegające różnym stanom chorobowym. Potencjalne korzyści zdrowotne bioaktywnych peptydów z mleka wzbudziły w ostatnich latach rosnące zainteresowanie. W różnych badaniach, zarówno na modelach zwierzęcych jak i w badaniach klinicznych, wykazano wpływ peptydów z białek mleka na układ nerwowy, funkcjonowanie przewodu pokarmowego oraz zwiększenie zużycia energii, co wskazuje na możliwości ich zastosowania jako nutraceutyków do łagodzenia bólu, poprawy pamięci, redukcji stresu, wydłużenia pasażu jelitowego, zwiększenia poziomu cukru we krwi, leczenia otyłości, obniżenia ciśnienia krwi, czy wspomaganie układu odpornościowego.

Tabela 2. Wybrane sekwencje peptydowe o aktywności opiodowej z białek mleka krowiego

Table 2. Selected peptide sequences with opioid activity from cow's milk proteins

Białko macierzyste	peptyd	Sekwencja aminokwasowa
α s-kazeina	α s1-kazeino-egzorfina	Arg-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu
β -kazeina	β -kazomorfiną-4	Tyr-Pro-Phe-Pro
	β -kazomorfiną-5	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly
	β -kazomorfiną-6	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro
	β -kazomorfiną-7	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile
	Neokazomorfiną-6	Tyr-Pro-Val-Glu-Pro-Phe
κ -kazeina	kazoksyna A	Tyr-Pro-Ser-Tyr-Gly-Leu-Asn-Tyr
	kazoksyna B	Tyr-Pro-Tyr-Tyr
	kazoksyna C	Tyr-Ile-Pro-Ile-Gln-Tyr-Val-Leu-Ser-Arg
α -laktoalbumina	α -laktorfina	Tyr-Gly-Leu-Phe
β -laktoglobulina	β -laktorfina	Tyr-Leu-Leu-Phe
Albumina serum	serorfina	Tyr-Gly-Phe-Asn-Ala
Laktoferyna	laktoferoksyna A	Tyr-Leu-Gly-Ser-Gly-Tyr-OCH ₃
	laktoferoksyna B	Arg-Tyr-Tyr-Gly-Tyr-OCH ₃
	laktoferoksyna C	Lys-Tyr-Leu-Gly-Pro-Gln-Tyr-OCH ₃

Źródło: Na podstawie [11, 36, 46]

Source: On the base [11, 36, 46]

Istnieją jednak także doniesienia sugerujące, że peptydy pochodzące z żywności mogą mieć negatywny wpływ na zdrowie człowieka. Po dokonaniu przeglądu dowodów naukowych na ewentualny związek β -kazomorfiny-7 (BCM7), sekwencji peptydowej obecnej w β -kazeinie, z chorobami takimi jak autyzm, choroby układu krążenia i cukrzyca typu I, Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) [11] stwierdził, że nie można wykazać związku przyczynowo-skutkowego między doustnym przyjmowaniem BCM7 lub pokrewnych peptydów a etiologią i przebiegiem tych chorób.

Większość publikacji dotyczących bioaktywnych peptydów nadal opiera się na badaniach *in vitro* a rzeczywisty wpływ tych peptydów na zdrowie człowieka pozostaje nie do końca poznany. W związku z tym istnieje potrzeba długotrwałych badań *in vivo* w celu dostarczenia silniejszych danych potwierdzających pozytywny wpływ bioaktywnych peptydów z mleka na zdrowie człowieka.

SUMMARY

Dairy products are one of the most important sources of proteins with high biological value and also being a carrier of bioactive peptides. Bioactive peptides from milk can have a beneficial effect on a number of physiological processes and thus potentially act as preventers of various disease states. The potential health benefits of bioactive milk peptides have aroused

increasing interest in recent years. In various studies, both in animal models and in clinical trials, the effect of peptides from milk proteins on the nervous system, the functioning of the gastrointestinal tract and the increase in energy consumption has been shown, which indicates the possibility of their use as nutraceuticals for pain relief, memory improvement, stress reduction, prolongation intestinal transit, increasing levels of glucose in blood, treating obesity, lowering blood pressure, or supporting the immune system.

However, there are also reports suggesting that food-derived peptides may have a negative impact on human health. After reviewing the scientific evidence for a possible association of β -casomorphine-7 (BCM7), a peptide sequence present in β -casein, with diseases such as autism, cardiovascular disease and type I diabetes, the European Food Safety Authority (EFSA) [11] concluded that no cause-and-effect relationship could be demonstrated between the oral intake of BCM7 or related peptides and the etiology and course of these diseases.

Most publications on bioactive peptides are still based on *in vitro* research, and the actual impact of these peptides on human health remains not fully understood. Therefore, there is a need for long-term *in vivo* studies to provide stronger data supporting the positive effect of bioactive milk peptides on human health.

REFERENCES

- [1] **ABD EL-SALAM M. H., S. EL-SHIBINY. 2013.** "Bioactive Peptides of Buffalo, Camel, Goat, Sheep, Mare, and Yak Milks and Milk Products." *Food Reviews International* 29: 1–23.
- [2] **AHMED A. S., T. EL-BASSIONY, L. M. ELMALT, H. R. IBRAHIM. 2015.** "Identification of potent antioxidant bioactive peptides from goat milk proteins." *Food Research International* 74: 80–88.
- [3] **AIHARA K., H. ISHII, M. YOSHIDA. 2009.** "Casein-derived tripeptide, Val-Pro-Pro (VPP), modulates monocyte adhesion to vascular endothelium." *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 16: 594–603.
- [4] **BELL S. J., G. T. GROCHOSKI, A. J. CLARKE. 2006.** "Health implications of milk containing β -casein with the A2 genetic variant." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46: 93–100.
- [5] **BELTRÁN-BARRIENTOS L.M., A. HERNÁNDEZ-MENDOZA, M.J. TORRES LLANEZ, A. F. GONZÁLEZ-CÓRDOVA, B. VALLEJO-CÓRDOBA. 2016.** "Fermented milk as antihypertensive functional food." *Journal of Dairy Science* 99: 4099–4110.
- [6] **BOUGLÉ D., S. BOUHALLAB. 2017.** "Dietary bioactive peptides: Human studies." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57: 335–343.

REFERENCES

- [1] **ABD EL-SALAM M. H., S. EL-SHIBINY. 2013.** "Bioactive Peptides of Buffalo, Camel, Goat, Sheep, Mare, and Yak Milks and Milk Products." *Food Reviews International* 29: 1–23.
- [2] **AHMED A. S., T. EL-BASSIONY, L. M. ELMALT, H. R. IBRAHIM. 2015.** "Identification of potent antioxidant bioactive peptides from goat milk proteins." *Food Research International* 74: 80–88.
- [3] **AIHARA K., H. ISHII, M. YOSHIDA. 2009.** "Casein-derived tripeptide, Val-Pro-Pro (VPP), modulates monocyte adhesion to vascular endothelium." *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 16: 594–603.
- [4] **BELL S. J., G. T. GROCHOSKI, A. J. CLARKE. 2006.** "Health implications of milk containing β -casein with the A2 genetic variant." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46: 93–100.
- [5] **BELTRAN-BARRIENTOS L.M., A. HERNANDEZ-MENDOZA, M.J. TORRES LLANEZ, A. F. GONZALEZ-CORDOVA, B. VALLEJO-CORDOBA. 2016.** "Fermented milk as antihypertensive functional food." *Journal of Dairy Science* 99: 4099–4110.
- [6] **BOUGLE D., S. BOUHALLAB. 2017.** "Dietary bioactive peptides: Human studies." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57: 335–343.

- [7] BRANTL V., H. TESCHEMACHER, J. BLÄSIG, A. HENSCHEN, F. LOTTSPEICH. 1981. "Opioid activities of β -casomorphins." *Life Sciences* 28: 1903–1909.
- [8] CASTRO G. M. D., S. BOUHALLAB, V. SGARBIERI. 2009. "In vitro impact of a whey protein isolate (WPI) and collagen hydrolysates (CHs) on B16F10 melanoma cells proliferation." *Journal of Dermatological Science* 56: 51–57.
- [9] CICERO A., F. AUBIN, V. AZAIS-BRAESCO, C. BORGHI. 2013. "Do the lactotriptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials." *American Journal of Hypertension* 26: 442–449.
- [10] CLARE D., H. SWAISGOOD. 2000. "Bioactive milk peptides: a prospectus." *Journal of Dairy Science* 83: 1187–1195.
- [11] DE NONI I., R. J. FITZGERALD, H. J. KORHONEN, Y. LE ROUX, C. T. LIVESEY, I. THORSODDITIR, D. TOMÉ, R. WITKAMP. 2009. "Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides." *EFSA Science Report* 231: 1–107.
- [12] FAO 2013. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. "Milk and dairy product composition." [In] *Milk and dairy products on human nutrition*. Rome, Italy.
- [13] FAOSTAT 2020. <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL> dostęp w dniu: 09.03.2022
- [14] GARBOWSKA M., A. PLUTA, A. BERTHOLD-PLUTA. 2020. "Contents of functionally bioactive peptides, free amino acids, and biogenic amines in Dutch-Type cheese models produced with different lactobacilli." *Molecules* 25: 5465.
- [15] GARBOWSKA M., A. PLUTA, A. BERTHOLD-PLUTA. 2020. "Impact of nisin-producing strains of *Lactococcus lactis* on the contents of bioactive dipeptides, free amino acids, and biogenic amines in Dutch-Type cheese models." *Materials* 13(8): 1–17.
- [16] GARG S., K. NURGALI, V. KUMAR MISHRA. 2016. "Food proteins as source of opioid peptides – a review." *Current Medicinal Chemistry* 23: 893–910.
- [17] GAUTHIER S. F., Y. POULIOT, D. SAINT-SAUVEUR. 2006. "Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey proteins." *International Dairy Journal* 16: 1315–1323.
- [18] GIACOMETTI J., A. BURETIĆ-TOMLJANOVIĆ. 2017. "Peptidomics as a tool for characterizing bioactive milk peptides." *Food Chemistry* 230: 91–98.
- [19] HECK J., A. SCHENNINK, H. VAN VALENBERG, H. BOVENHUIS, M. VISKER, J. VAN ARENDONK, A. VAN HOOIJDONK. 2009. "Effects of milk protein variants on the protein composition of bovine milk." *Journal of Dairy Science* 92: 1192–1202.
- [7] BRANTL V., H. TESCHEMACHER, J. BLASIG, A. HENSCHEN, F. LOTTSPEICH. 1981. "Opioid activities of β -casomorphins." *Life Sciences* 28: 1903–1909.
- [8] CASTRO G. M. D., S. BOUHALLAB, V. SGARBIERI. 2009. "In vitro impact of a whey protein isolate (WPI) and collagen hydrolysates (CHs) on B16F10 melanoma cells proliferation." *Journal of Dermatological Science* 56: 51–57.
- [9] CICERO A., F. AUBIN, V. AZAIS-BRAESCO, C. BORGHI. 2013. "Do the lactotriptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials." *American Journal of Hypertension* 26: 442–449.
- [10] CLARE D., H. SWAISGOOD. 2000. "Bioactive milk peptides: a prospectus." *Journal of Dairy Science* 83: 1187–1195.
- [11] DE NONI I., R. J. FITZGERALD, H. J. KORHONEN, Y. LE ROUX, C. T. LIVESEY, I. THORSODDITIR, D. TOMÉ, R. WITKAMP. 2009. "Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides." *EFSA Science Report* 231: 1–107.
- [12] FAO 2013. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. "Milk and dairy product composition." [In] *Milk and dairy products on human nutrition*. Rome, Italy.
- [13] FAOSTAT 2020. <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL> dostęp w dniu: 09.03.2022
- [14] GARBOWSKA M., A. PLUTA, A. BERTHOLD-PLUTA. 2020. "Contents of functionally bioactive peptides, free amino acids, and biogenic amines in Dutch-Type cheese models produced with different lactobacilli." *Molecules* 25: 5465.
- [15] GARBOWSKA M., A. PLUTA, A. BERTHOLD-PLUTA. 2020. "Impact of nisin-producing strains of *Lactococcus lactis* on the contents of bioactive dipeptides, free amino acids, and biogenic amines in Dutch-Type cheese models." *Materials* 13(8): 1–17.
- [16] GARG S., K. NURGALI, V. KUMAR MISHRA. 2016. "Food proteins as source of opioid peptides – a review." *Current Medicinal Chemistry* 23: 893–910.
- [17] GAUTHIER S. F., Y. POULIOT, D. SAINT-SAUVEUR. 2006. "Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey proteins." *International Dairy Journal* 16: 1315–1323.
- [18] GIACOMETTI J., A. BURETIĆ-TOMLJANOVIĆ. 2017. "Peptidomics as a tool for characterizing bioactive milk peptides." *Food Chemistry* 230: 91–98.
- [19] HECK J., A. SCHENNINK, H. VAN VALENBERG, H. BOVENHUIS, M. VISKER, J. VAN ARENDONK, A. VAN HOOIJDONK. 2009. "Effects of milk protein variants on the protein composition of bovine milk." *Journal of Dairy Science* 92: 1192–1202.

- [20] **HERNÁNDEZ-CASTELLANO L. E., A. M. ALMEIDA, N. CASTRO, A. ARGÜELLO. 2014.** "The colostrum proteome, ruminant nutrition and immunity: a review." *Current Protein and Peptide Science* 15: 64–74.
- [21] **IWANIAK A., D. MOGUT, P. MINKIEWICZ, J. ŻULEWSKA, M. DAREWICZ. 2021.** "Gouda Cheese with Modified Content of β -Casein as a Source of Peptides with ACE – and DPP-IV-Inhibiting Bioactivity: A Study Based on In Silico and In Vitro Protocol." *International Journal of Molecular Sciences* 22: 2949. doi.org/10.3390/ijms22062949.
- [22] **LEE M., H. LEE, J. KIM. 2018.** "Dairy food consumption is associated with a lower risk of the metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis." *British Journal of Nutrition* 120: 373–384.
- [23] **LI Z., A. JIANG, T. YUE, J. WANG, Y. WANG, J. SU. 2013.** "Purification and identification of five novel antioxidant peptides from goat milk casein hydrolysates." *Journal of Dairy Science* 96(7): 4242–4251.
- [24] **LIU Z., C. C. UDENIGWE. 2019.** "Role of food-derived opioid peptides in the central nervous and gastrointestinal systems." *Journal of Food Biochemistry* 43: e12629.
- [25] **MADUREIRA A. R., T. TAVARES, A. M. P. GOMES, M. E. PINTADO, F. X. MALCATA. 2010.** "Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins." *Journal of Dairy Science* 93: 437–455.
- [26] **MARCONE S., O. BELTON, D. FITZGERALD. 2017.** "Milk derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83: 152–162.
- [27] **MATHER I. H. 2000.** "A review and proposed nomenclature for major proteins of the milk-fat globule membrane." *Journal of Dairy Science* 83: 203–247.
- [28] **MCGREGOR R. A., S. D. POPPITT. 2013.** "Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence." *Nutrition and Metabolism* 10: 46–59.
- [29] **MENDIS S. 2017.** "Global progress in prevention of cardiovascular disease." *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 7: 32–38.
- [30] **MURGIANO L., A. M. TIMPERIO, L. ZOLLA, S. BONGIORNI, A. VALENTINI, L. PARISET. 2009.** "Comparison of milk fat globule membrane (MFGM) proteins of Chianina and Holstein cattle breed milk samples through proteomics methods." *Nutrients* 1: 302–315.
- [31] **MZ i NFZ 2018. SERWIS MINISTERSTWA ZDROWIA I NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA.** <https://pacjent.gov.pl/artykul/cukrzyca-w-liczbach> (dostęp w dniu 20.03.2022).
- [20] **HERNANDEZ-CASTELLANO L. E., A. M. ALMEIDA, N. CASTRO, A. ARGUELLO. 2014.** "The colostrum proteome, ruminant nutrition and immunity: a review." *Current Protein and Peptide Science* 15: 64–74.
- [21] **IWANIAK A., D. MOGUT, P. MINKIEWICZ, J. ZULEWSKA, M. DAREWICZ. 2021.** "Gouda Cheese with Modified Content of β -Casein as a Source of Peptides with ACE – and DPP-IV-Inhibiting Bioactivity: A Study Based on In Silico and In Vitro Protocol." *International Journal of Molecular Sciences* 22: 2949. doi.org/10.3390/ijms22062949.
- [22] **LEE M., H. LEE, J. KIM. 2018.** "Dairy food consumption is associated with a lower risk of the metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis." *British Journal of Nutrition* 120: 373–384.
- [23] **LI Z., A. JIANG, T. YUE, J. WANG, Y. WANG, J. SU. 2013.** "Purification and identification of five novel antioxidant peptides from goat milk casein hydrolysates." *Journal of Dairy Science* 96(7): 4242–4251.
- [24] **LIU Z., C. C. UDENIGWE. 2019.** "Role of food-derived opioid peptides in the central nervous and gastrointestinal systems." *Journal of Food Biochemistry* 43: e12629.
- [25] **MADUREIRA A. R., T. TAVARES, A. M. P. GOMES, M. E. PINTADO, F. X. MALCATA. 2010.** "Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins." *Journal of Dairy Science* 93: 437–455.
- [26] **MARCONE S., O. BELTON, D. FITZGERALD. 2017.** "Milk derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83: 152–162.
- [27] **MATHER I. H. 2000.** "A review and proposed nomenclature for major proteins of the milk-fat globule membrane." *Journal of Dairy Science* 83: 203–247.
- [28] **MCGREGOR R. A., S. D. POPPITT. 2013.** "Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence." *Nutrition and Metabolism* 10: 46–59.
- [29] **MENDIS S. 2017.** "Global progress in prevention of cardiovascular disease." *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 7: 32–38.
- [30] **MURGIANO L., A. M. TIMPERIO, L. ZOLLA, S. BONGIORNI, A. VALENTINI, L. PARISET. 2009.** "Comparison of milk fat globule membrane (MFGM) proteins of Chianina and Holstein cattle breed milk samples through proteomics methods." *Nutrients* 1: 302–315.
- [31] **MZ i NFZ 2018. SERWIS MINISTERSTWA ZDROWIA I NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA.** <https://pacjent.gov.pl/artykul/cukrzyca-w-liczbach> (dostęp w dniu 20.03.2022).

- [32] NEELIMA S. R., Y. RAJPUT, B. MANN. 2013. "Chemical and functional properties of glycomacropeptide (GMP) and its role in the detection of cheesewhey adulteration in milk: a review." *Dairy Science and Technology* 93: 21–43.
- [33] NGUYEN D. D., F. BUSETTI, S. K. JOHNSON, V. A. SOLAH. 2015. "Identification and quantification of native beta-casomorphins in Australian milk by LC-MS/MS and LC-HRMS." *Journal of Food Composition and Analysis* 44: 102–110.
- [34] NGUYEN D. D., S. K. JOHNSON, F. BUSETTI, V. A. SOLAH. 2015. "Formation and degradation of beta-casomorphins in dairy processing." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55: 1955–1967.
- [35] ONG L., N. P. SHAH. 2008. "Release and identification of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides as influenced by ripening temperatures and probiotic adjuncts in Cheddar cheeses." *Journal of Food Science and Technology* 41: 1555–1566.
- [36] PARK Y. W., M. S. NAM. 2015. "Bioactive peptides in milk and dairy products: a review." *Korean Journal of Food Science and Technology* 35(6): 831–840.
- [37] PASIN G., K. B. COMERFORD. 2015. "Dairy foods and dairy proteins in the management of type 2 diabetes: a systematic review of the clinical evidence." *Advances in Nutrition* 6: 245–259.
- [38] RICCI-CABELLO I., M. OLALLA HERRERA, R. ARTACHO. 2012. "Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome." *Nutrition Reviews* 70: 241–255.
- [39] RIVALS G., C. G. BOERIU, H. J. WICHERS. 2001. "Caseins and casein hydrolysates. 2. Antioxidative properties and relevance to lipoxygenase inhibition." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 4: 295–302.
- [40] RYAN J., R. ROSS, D. BOLTON, G. FITZGERALD, C. STANTON. 2011. "Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish." *Nutrients* 3: 765–791.
- [41] SAH B. N. P., T. VASILJEVIC, S. MCKECHNIE, O. N. DONKOR. 2015. "Identification of anticancer peptides from bovine milk proteins and their potential roles in management of cancer: a critical review". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 14: 123–138.
- [42] SAHINGIL D., A. HAYALOGLU, H. KIRMACI, B. ÖZER, O. SIMSEK. 2014. "Changes of proteolysis and Angiotensin-I converting enzyme-inhibitory activity in white-brined cheese as affected by adjunct culture and ripening temperature." *Journal of Dairy Research* 81: 394–402.
- [43] SUMMER A., F. DI FRANGIA, P. A. MARSAN, I. DE NONI, M. MALACARNE. 2020. "Occurrence, biological properties and potential effects on human health of β -casomorphin 7: Current knowledge and concerns." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 60(21): 3705–3723.
- [32] NEELIMA S. R., Y. RAJPUT, B. MANN. 2013. "Chemical and functional properties of glycomacropeptide (GMP) and its role in the detection of cheesewhey adulteration in milk: a review." *Dairy Science and Technology* 93: 21–43.
- [33] NGUYEN D. D., F. BUSETTI, S. K. JOHNSON, V. A. SOLAH. 2015. "Identification and quantification of native beta-casomorphins in Australian milk by LC-MS/MS and LC-HRMS." *Journal of Food Composition and Analysis* 44: 102–110.
- [34] NGUYEN D. D., S. K. JOHNSON, F. BUSETTI, V. A. SOLAH. 2015. "Formation and degradation of beta-casomorphins in dairy processing." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55: 1955–1967.
- [35] ONG L., N. P. SHAH. 2008. "Release and identification of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides as influenced by ripening temperatures and probiotic adjuncts in Cheddar cheeses." *Journal of Food Science and Technology* 41: 1555–1566.
- [36] PARK Y. W., M. S. NAM. 2015. "Bioactive peptides in milk and dairy products: a review." *Korean Journal of Food Science and Technology* 35(6): 831–840.
- [37] PASIN G., K. B. COMERFORD. 2015. "Dairy foods and dairy proteins in the management of type 2 diabetes: a systematic review of the clinical evidence." *Advances in Nutrition* 6: 245–259.
- [38] RICCI-CABELLO I., M. OLALLA HERRERA, R. ARTACHO. 2012. "Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome." *Nutrition Reviews* 70: 241–255.
- [39] RIVALS G., C. G. BOERIU, H. J. WICHERS. 2001. "Caseins and casein hydrolysates. 2. Antioxidative properties and relevance to lipoxygenase inhibition." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 4: 295–302.
- [40] RYAN J., R. ROSS, D. BOLTON, G. FITZGERALD, C. STANTON. 2011. "Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish." *Nutrients* 3: 765–791.
- [41] SAH B. N. P., T. VASILJEVIC, S. MCKECHNIE, O. N. DONKOR. 2015. "Identification of anticancer peptides from bovine milk proteins and their potential roles in management of cancer: a critical review". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 14: 123–138.
- [42] SAHINGIL D., A. HAYALOGLU, H. KIRMACI, B. ÖZER, O. SIMSEK. 2014. "Changes of proteolysis and Angiotensin-I converting enzyme-inhibitory activity in white-brined cheese as affected by adjunct culture and ripening temperature." *Journal of Dairy Research* 81: 394–402.
- [43] SUMMER A., F. DI FRANGIA, P. A. MARSAN, I. DE NONI, M. MALACARNE. 2020. "Occurrence, biological properties and potential effects on human health of β -casomorphin 7: Current knowledge and concerns." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 60(21): 3705–3723.

- [44] SZERSZUNOWICZ I. 2014. "Wpływ peptydów bioaktywnych uwalnianych z białek mleka krowiego na układ krwionośny." *Innowacyjne Mleczarstwo* 2(1): 4–12.
- [45] TIDONA F., A. CRISCIONE, A. M. GUASTELLA, A. ZUCCARO, S. BORDONARO, D. MARLETTA. 2009. "Bioactive peptides in dairy products." *Italian Journal of Animal Science* 8: 315–340.
- [46] TYAGI A., E. BANAN-MWINE DALIRI, F. KWAMI OFOSU, Y. SU-JUNG, O. DEOGHWAN. 2020. "Food-Derived Opioid Peptides in Human Health: A Review." *International Journal of Molecular Science* 21: 8825.
- [47] UCHIDA M., Y. OHSHIBA, O. MOGAMI. 2011. "Novel dipeptidyl peptidase-4-inhibiting peptide derived from β -lactoglobulin." *Journal of Pharmacology Science* 117(1): 63–66.
- [48] UENISHI H., T. KABUKI, Y. SETO, Y. SERIZAWA, D. NAKAJIMA. 2012. "Isolation and identification of casein-derived dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)-inhibitory peptide LPQNIPPL from gouda-type cheese and its effect on plasma glucose in rats." *International Dairy Journal* 22: 24–30.
- [49] VARGAS-BELLO-PÉREZ E., R. I. MÁRQUEZ-HERNÁNDEZ, L. E. HERNÁNDEZ-CASTELLANO. 2019. "Bioactive peptides from milk: animal determinants and their implications in human health." *Journal of Dairy Research* 86: 136–144.

- [44] SZERSZUNOWICZ I. 2014. "Wpływ peptydów bioaktywnych uwalnianych z białek mleka krowiego na układ krwionośny." *Innowacyjne Mleczarstwo* 2(1): 4–12.
- [45] TIDONA F., A. CRISCIONE, A. M. GUASTELLA, A. ZUCCARO, S. BORDONARO, D. MARLETTA. 2009. "Bioactive peptides in dairy products." *Italian Journal of Animal Science* 8: 315–340.
- [46] TYAGI A., E. BANAN-MWINE DALIRI, F. KWAMI OFOSU, Y. SU-JUNG, O. DEOGHWAN. 2020. "Food-Derived Opioid Peptides in Human Health: A Review." *International Journal of Molecular Science* 21: 8825.
- [47] UCHIDA M., Y. OHSHIBA, O. MOGAMI. 2011. "Novel dipeptidyl peptidase-4-inhibiting peptide derived from β -lactoglobulin." *Journal of Pharmacology Science* 117(1): 63–66.
- [48] UENISHI H., T. KABUKI, Y. SETO, Y. SERIZAWA, D. NAKAJIMA. 2012. "Isolation and identification of casein-derived dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)-inhibitory peptide LPQNIPPL from gouda-type cheese and its effect on plasma glucose in rats." *International Dairy Journal* 22: 24–30.
- [49] VARGAS-BELLO-PÉREZ E., R. I. MÁRQUEZ-HERNÁNDEZ, L. E. HERNÁNDEZ-CASTELLANO. 2019. "Bioactive peptides from milk: animal determinants and their implications in human health." *Journal of Dairy Research* 86: 136–144.