

염증성 장 질환 및 장내균총 개선 천연물 유래 신바이오틱스 유제품개발

Development of natural synbiotic dairy foods for improving inflammatory bowel disease and gut microbiota

오남수^{1*}, 신용국¹, 김영훈², 김세현³ (Nam Su Oh^{*}, Yong Kook Shin, Younghoon Kim, and Sea Hun Kim)

¹서울우유협동조합 중앙연구소, ²전북대학교 동물자원학과 및 우유유전체연구소, ³고려대학교 생명과학대학 식품공학과
¹R&D Center, Seoul Dairy Cooperative

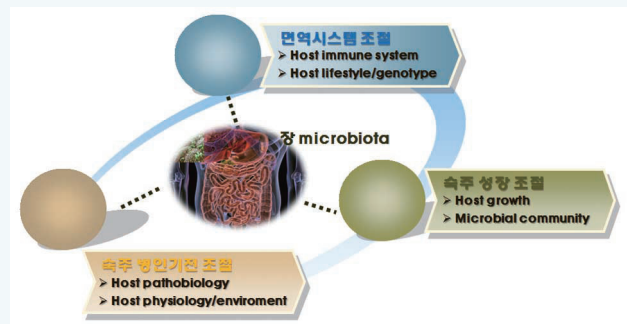
²Department of Animal Science and Institute of Milk Genomics, Chonbuk National University

³Division of Food Bioscience and Technology, College of Life Science and Biotechnology, Korea University

1. 서론

장 microbiota는 숙주의 공생자로서 영양분의 섭취 및 세균의 침입을 막는 등 다양한 점에서 숙주인 인간에게 유용한 작용을 하기도 하나, 한편으로는 다양한 분해대사과정에 관여함으로써 독성을 유발하기도 하며, 각종 질병과 관련되는 등 인간의 생존에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(그림 1). 최근 연구결과에 의하면 장 microbiota 군락 변화는 장염, 아토피 등과 같은 면역관련 질병 이외에도 비만, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 고콜레스테롤증 등과 같은 대사성 증후군 및 관련 질환의 병인기전과정에 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 규명되고 있다(Turnbaugh et al., 2007; Keu et al., 2011). 따라서 장 microbiota 군락 변화를 조절하면 면역관련 질병과 대사성증후군 및 관련 질병을 효율적으로 치료하고 예방할 수 있어, 인체에 유익한 장 microbiota 군락의 활성화 혹은 질병 유발 장 microbiota 군락의 활동억제를 타겟으로 하는 미생물 소재 연구가 세계적으로 주목받고 있는 중이며, 우리나라 농식품산업 발전을 위해 장 microbiota를 타겟으로 하는 발효미생물에 대한 연구가 국

그림 1. 장 microbiota와 숙주간의 상호작용

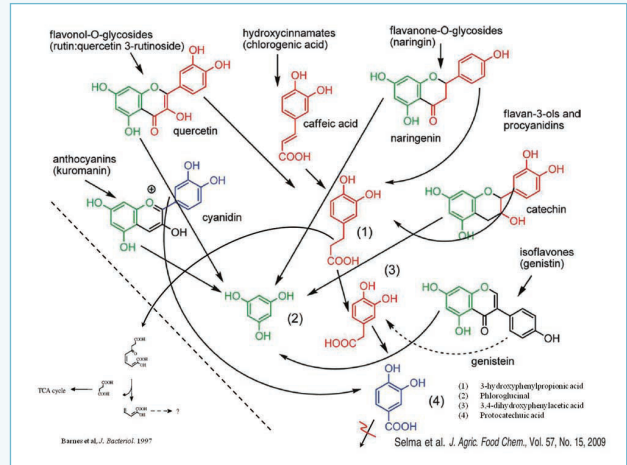


*Corresponding author: Nam Su Oh
 R&D Center, Seoul Dairy Cooperative
 Tel: +82-31-481-0170
 Fax: +82-31-491-9179
 Email: ohns@seoulmilk.co.kr

가적 차원에서 절실히 요구되고 있다. 특히 프리바이오틱스(Prebiotics)는 장내에 서식하고 있는 미생물들의 성장과 활력에 선택적으로 작용하여 숙주에게 유익한 영향을 주는 비소화성 식품 성분들을 총칭하는 물질로서 생균제에 기질로 작용하여 궁극적으로는 숙주의 건강을 향상시키는 기능을 발휘하는 것으로 알려져 있다. 최근까지 셀룰로오스, 헤미셀룰로오스, 리그닌, 펙틴 등의 식이섬유와 non-digestible carbohydrate인 oligosaccharide (fructooligo-, galactooligo-, maltooligo-, inulooligo-)들이며, 이들은 특정 균주의 선택적인 성장을 촉진하여 장관 내 미생물 균총의 성장과 증식에 관여하는 것으로 알려져 있으나 프리바이오틱스에 대한 정의에 대해서는 여러 가지 다양한 관점이 존재하고 있다. 협의로는 주로 비소화성 당류들이 이에 해당하지만 oligosaccharide는 또한 식중독병원균을 포함하여 non-probiotic bacteria에도 영향을 줄 수 있기 때문에 최근에는 프리바이오틱스의 개념이 좀 더 광범위한 의미로 발전되고 있는 실정이다. 최근 폴리페놀 물질과 같은 비탄수화물(non-carbohydrate) 물질들도 대부분 장내 유익균의 성장을 촉진하며 유해균들의 성장이 선택적으로 억제되는 임상 연구 결과가 보고되고 있으며, 김치 중에 존재하는 Allicin 성분의 경우에는 김치의 대표적 프로바이오틱스 균주인 *Leuconostocs*의 성장을 저해하지 않으면서 부패 미생물들만 선택적으로 성장을 저해시킴으로써 프리바이오틱 기능을 한다고 알려져 있다. 이와 관련, 레드와인에 함유되어 있는 폴리페놀 성분들이 장내 일부 세균들의 성장을 선택적으로 향상시켜 줄 수 있는 것임을 시사한 소규모 예비임상 시험결과가 발표(Queipo-Ortuño et al. 2012)되어 향후 폴리페놀 프리바이오틱스는 장내 미생물 성장뿐만 아니라 기능성을 갖는 생물물(루틴에서 퀘르세틴) 및 분해물도 생성(Protocatechuic acid; 항산화, 항염증, 항암)하기 때문에 한층 더 연구가 활발히 진행될 것으로 예상된다.

따라서, 본문에서는 최근 기능성식품 시장의 성장과 더불어 향후 건강기능 식품의 신규 원료로서 식품 산업에 적용을 위한 식물유래 비탄수화물성 소재의 프리바이오틱스의 기능성과 특정 프로바이오틱스 유산균과의 상보

그림 2. 장 microbiota에 의한 주요 폴리페놀 분해 메커니즘



적 상승작용에 기반하여 서울우유, 고려대학교 및 전북대학교 공동연구진이 연구한 천연 식물추출물 유래 신바이오틱스 소재를 활용한 장기능개선 및 면역증진 유제품 개발과정에서 도출된 연구결과를 함께 언급하고자 하였다.

2. 본론

(1) 천연물유래 폴리페놀 프리바이오틱스 연구 동향

페놀류에 속하는 hydrocinnamic acid들은 커피, 차, 사과, 배과류, 감자의 덩이줄기, 토마토, 시금치, 브로콜리, 복숭아 등 식물체에 섬유질의 형태로 고농도 존재한다. 대부분의 섬유질은 배변을 통해서 배출되나 일부분은 이러한 식품 속에 존재하는 섬유소로부터 hydrocinnamic acid가 효소적인 분해를 통해서 생성되고 이러한 효소적인 분해 작용은 소장의 상피세포에서도 검출이 되나 대부분은 대장 상피세포에서 검출 되는 것으로 판단할 때 장내 미생물이 분비하는 분해효소가 이러한 유용한 hydrocinnamic acids 류를 생성하는 중요한 인자로 보고되고 있다. 또한 chlorogenic acid는 식이로 섭취되면 소장에도 도착하여 장내 세균들에 의하여 가수분해 되고, 저분자화 되어 caffeic acid의 형태로 흡수되지만 대부분은 흡수되지 못하고 대장을 통하여 배출된다. 그러나 chlorogenic acid의 가수분해 형태인 caffeic acid는 위와 소장에서 chlorogenic acid에 비해 훨씬 잘 흡수

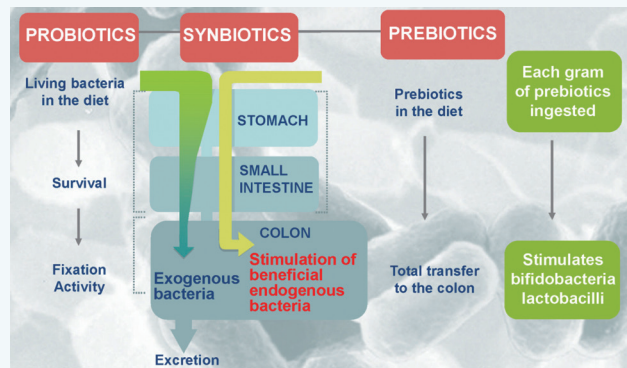
되어 뛰어난 항산화효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 현재까지의 연구에 의하면 quinic acid와 에스테르 결합된 caffeic acid (chlorogenic acid)는 caffeic acid 자체로서 흡수될 때보다 더 흡수율이 적은 것으로 밝혀져 있다. chlorogenic acid와 caffeic acid는 서로 다른 메커니즘을 통하여 흡수된다는 것으로 알려져 있으며, 특히 chlorogenic acid는 인체 내에서 두 가지의 다른 흡수 메커니즘을 가지고 있으며 그 중 하나는 chlorogenic acid 그대로 흡수되어 소변에서 발견되고, 또 다른 메커니즘에서는 바로 chlorogenic acid가 위 또는 소장에서 caffeic acid와 quinic acid로 가수분해되어서 이들의 형태로 흡수되는 것으로 보고되고 있다. 반면 caffeic acid도 인체 내에서 두 가지의 메커니즘을 가지고 있는 것으로 나타나며, 비이온적 상태로 수동적 흡수가 이루어지고, 반면에 소장에서는 이온적 상태로 능동적 흡수가 이루어진다(그림 2).

이 연구에서 chlorogenic acid으로의 흡수율은 33%정도 인 반면 caffeic acid로서의 흡수율은 95% 정도로 caffeic acid는 quinic acid가 에스테르 결합된 형태보다 세배 정도 더 잘 흡수되는 것으로 나타났다. 따라서 식품 및 식물체 속에 존재하는 고기능성 항산화성분인 chlorogenic acid와 같은 hydroxycinnamic acid를 이용한 건강기능성 식품의 제조 시 인체에서의 흡수 및 작용은 효소적인 작용에 크게 의존되며 유용물질의 흡수율에 지대하게 영향을 미치는 것으로 판단된다.

(2) 식물 추출물 유래 신바이오틱스 개발

방향성 화합물을 천연의 소재에서 효소적인 작용을 통하여 생성하도록 하는 것은 신규의 기능성 프로바이오틱스 식품의 제공뿐만 아니라 이를 응용한 고도의 흡수율을 지닌 항생물질 대체 사료 첨가물 등 그들의 잠재적인 산업적 실용성 때문에 식품영양학적으로 매우 중요하다. 신바이오틱은 프로바이오틱스와 프리바이오틱스의 혼합물로서 단일제제로 혼합되어 섭취되게 된다. 신바이오틱스로서 의약품 또는 식품은 섭취되어 프로바이오틱스와 프리바이오틱스가 갖는 각각의 생리활성이 동시에 나타나

그림 3. 프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 그리고 신바이오틱스의 유기적 연계도



며, 두 요인의 시너지 효과가 발생한다는 장점이 있다(그림 3). 이러한 유용성으로 인해 최근 여러 연구들이 신바이오틱의 기능성에 대해 집중하여 그 효과들이 검증되고 있는 추세이다. 신바이오틱스(Synbiotics)는 특정적으로 숙주에게 원하는 유익한 효과를 기준으로 프로바이오틱스를 선정하고, 프리바이오틱스는 토착 유익 장내 균총의 특정 집단을 선택적으로 증가시키도록 별도로 선택하는 상보적인 방식과 특정적으로 숙주에게 유익한 효과를 기준으로 프로바이오틱스를 선정하고, 프리바이오틱스는 선택된 프로바이오틱스의 성장과 활동을 자극하여 프로바이오틱스와 프리바이오틱스의 높은 친화력을 가지도록 선택하는 상승효과 방식으로 나눌 수 있다. 기본적으로 프리바이오틱스는 프로바이오틱스의 장내 증식을 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 식이 내 신바이오틱스 제제를 첨가한 후 쥐에게 투여하여 분변을 관찰한 결과, 비피더스균과 락토바실러스 균 등 유용 균주의 균수가 상당 부분 증가한 형태를 보여 이를 통해 뚜렷한 장내 균총의 개선 효과가 있음을 확인한 연구결과들이 보고되어 있다.

이에 본 연구진은 전통식품과 약 100종의 국내 특용 작물 및 자생식물 자원을 확보하여 프리바이오틱스 소재로써의 이용가능성을 검토하기 위해, 추출물(MeOH 추출물)들에 함유된 총 페놀 함량을 분석하여 높은 함량의 총 페놀 화합물을 함유하는 특용식물자원 꾸지뽕잎 추출물을 선별하여 프리바이오틱스로서의 가능성을 확인하였다 (Oh et al. 2016a). 꾸지뽕잎이 첨가된 우유 내 특정 유산

그림 4. 꾸지뽕 및 *L. gasseri* 505를 포함하는 신바이오틱스 소재의 항산화 활성 및 지표물질 분석 결과 (Oh et al., 2016b)

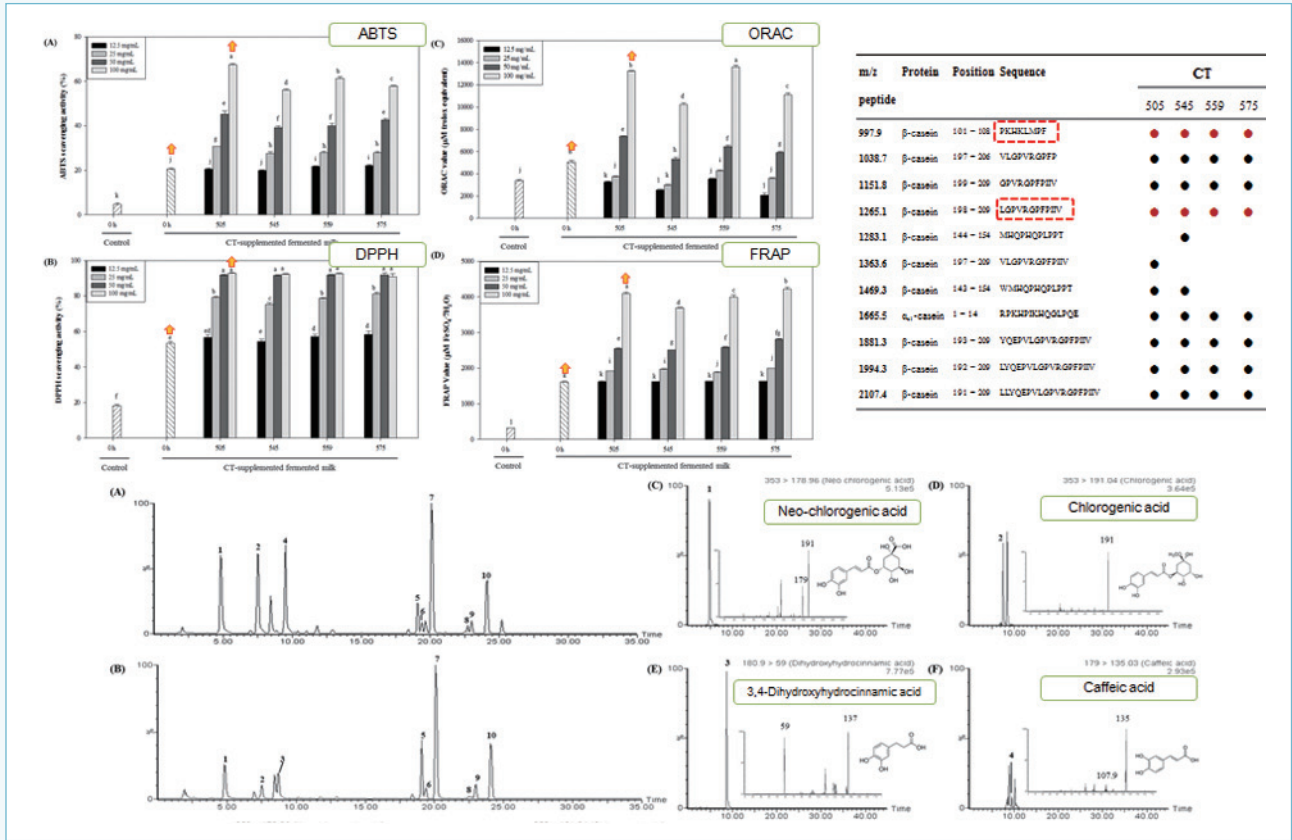
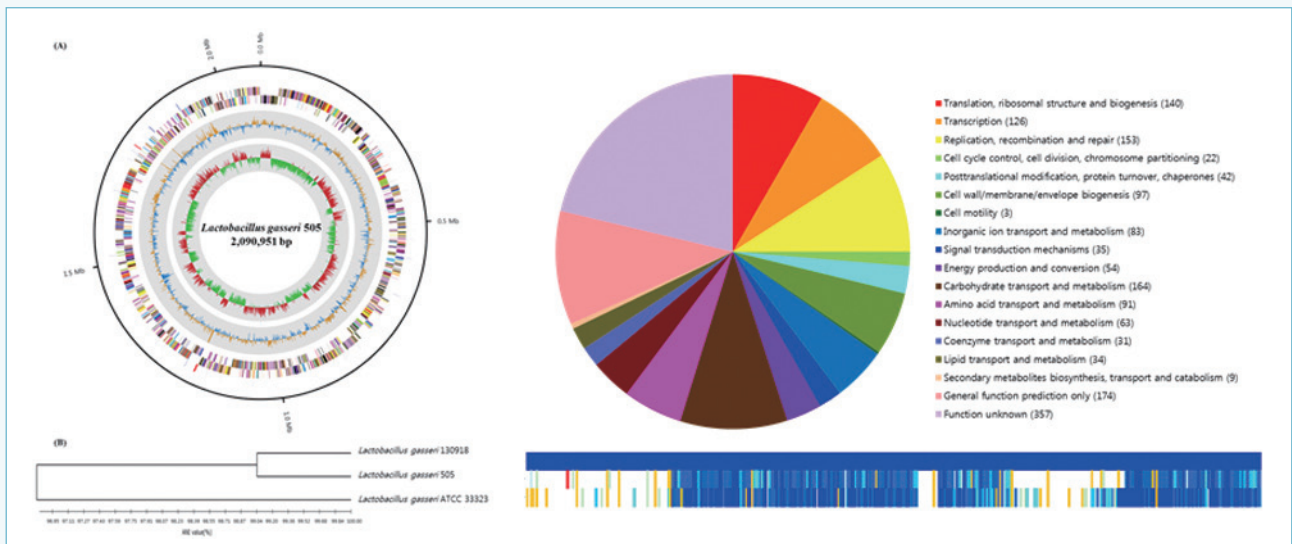


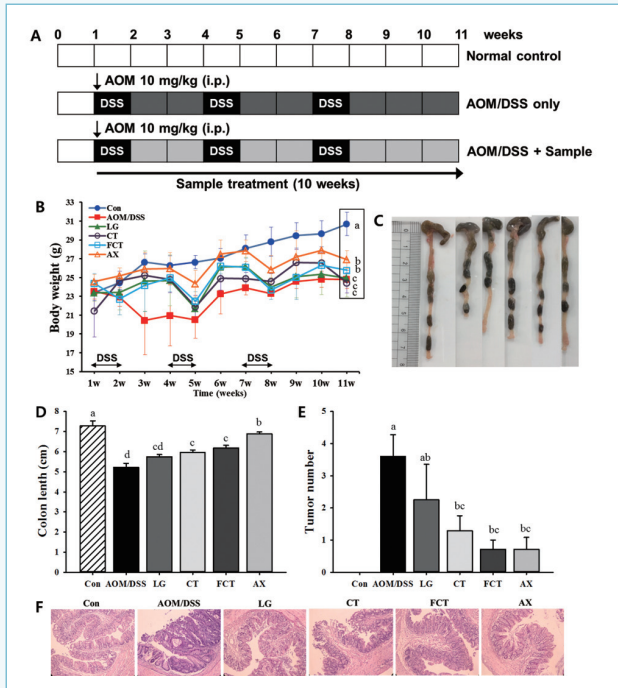
그림 5. *Lactobacillus gasseri* 505의 whole genome sequencing 결과 (Oh et al., 2016c)



균(*Lactobacillus gasseri* 505)을 발효하였을 때 급격한 발효시간의 단축과 생장의 증가를 나타낸 것을 확인하였

며, 생장을 위한 주요 에너지원으로 폴리페놀 성분이 사용되었음을 입증하였다(Oh et al., 2016b). 특히 앞서 언

그림 6. AOM/DSS 유도 대장암 마우스 모델을 통한 꾸지뽕잎 및 *Lactobacillus gasseri* 505를 포함하는 신바이오틱스 소재의 대장암 예방 효과 검증



급한 바와 같이 꾸지뽕잎 추출물 내 폴리페놀 성분 중 phenolic acids에 포함되는 caffeic acid, chlorogenic acid, neo-chlorogenic acid가 발효 전과 비교하여 급격하게 감소하는 것을 확인하였으며, 발효 후 3,4-dihydroxyhydro cinnamic acid가 metabolite로서 생성되는 것을 확인하였다. 꾸지뽕잎 추출물이 포함된 우유의 발효전과 발효 후의 폴리페놀 함량의 변화 및 정성분석의 결과는 그림 4에 나타내었다. 또한 추가적으로 이러한 최적의 신바이오틱 상호작용을 나타낼 수 있는 프로바이오틱 유산균인 *Lactobacillus gasseri* 505와 꾸지뽕잎 추출물의 우유 내 발효물이 급격한 항산화 활성의 증가를 보이는 것을 평가하였으며, 기능성 지표물질로서 bioactive milk peptides의 생성을 확인하였다. 특히 기존에 보고되지 않았던 신규 생리활성 peptides 6종의 서열을 확인하여 보고하였다. 또한 *L. gasseri* 505의 whole genome sequencing을 완료하여 유전정보에 대한 해독을 완료하였다(그림 5) (Oh et al., 2016c).

따라서 섭취 시 장 내에서의 기능성과는 별도로 항산화

기능성 발효유 및 프로바이오틱스 혼합제제로서의 활용 가능성을 1차적으로 확인하였으며, 이어 장 내 염증성 질환과 균총 변화에 대한 영향에 대해 추가적인 연구를 통하여 새로운 건강기능성 시장에 대한 가능성을 가늠해 보고자 하였다.

(3) 천연물 유래 신바이오틱스의 장 내 염증성 질환 및 균총 개선 효과

IBD와 같은 염증성 장 질환의 경우 특정 프리바이오틱스를 대사할 수 있는 프로바이오틱스를 처리한 결과 염증성 사이토카인의 감소 효과를 확인할 수 있어 신바이오틱스에 대한 활발한 연구가 진행되고 있는 상황이며 다양한 질병에 있어서 신바이오틱스의 접근이 이루어지고 있는 실정이다. 하지만, 아직까지 대부분의 신바이오틱스 연구는 비소화성의 oligosaccharide을 활용한 것이 대부분이며 비탄수화물 계열의 프리바이오틱스와 프로바이오틱스의 시너지 효과를 평가한 연구는 거의 전무한 실정이다. 따라서 국내의 다양한 천연식품소재를 대상으로 이에 대한 프로바이오틱스 및 non-carbohydrate 프리바이오틱스 소재 연구가 시급한 것으로 판단된다. 따라서 본 연구진은 꾸지뽕잎 및 *L. gasseri* 505를 포함하는 신바이오틱스 소재의 AOM/DSS 유도 대장암 모델을 통하여 대장암 예방효과를 검증하였다. 체중변화, 대장길이, 종양발생 수 및 대장 구조를 확인한 결과 꾸지뽕잎 및 *L. gasseri* 505 단독으로 투여하였을 때보다 신바이오틱스 소재를 투여하였을 때 대장암 예방효과가 우수한 것을 확인하였다(그림 6).

또한, 전염증성 사이토카인 및 염증관련 인자가 모든 그룹에서 AOM/DSS 그룹에 비해 유의적으로 감소하는 경향을 나타내었으며, 항염증 사이토카인은 프로바이오틱스, 프리바이오틱스 및 신바이오틱스 소재를 처리하였을 때 AOM/DSS 그룹에 비해 유의적으로 증가하였다(그림 7).

마우스 분변 내에서 SCFA 분석 결과, 신바이오틱스 소재를 투여하였을 때 acetate, propionate, butyrate가 유의적으로 증가하였음을 확인하였다. 또한, 장점막 면역에 중요한 역할을 하는 IgA가 AOM/DSS 대장암 유도로 인해

그림 7. 대장 조직 내에서 사이토카인 및 염증관련 인자 발현

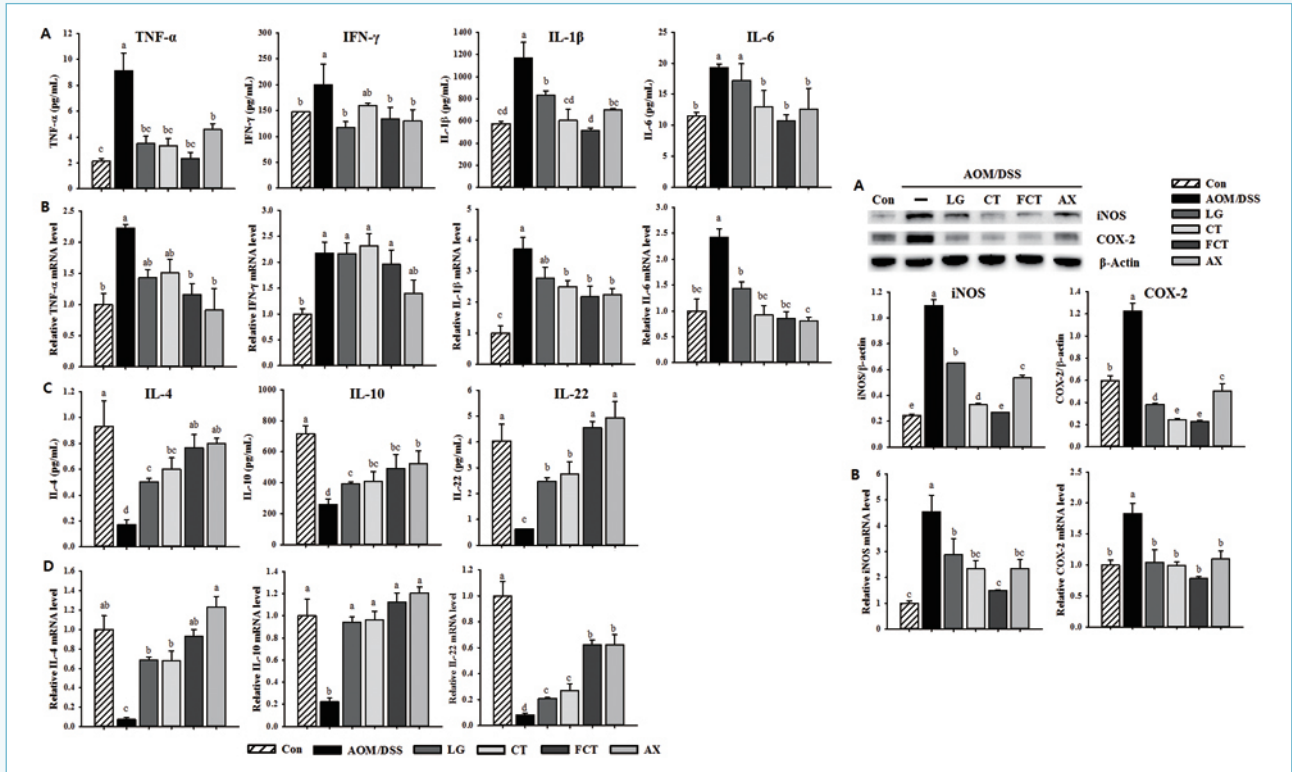
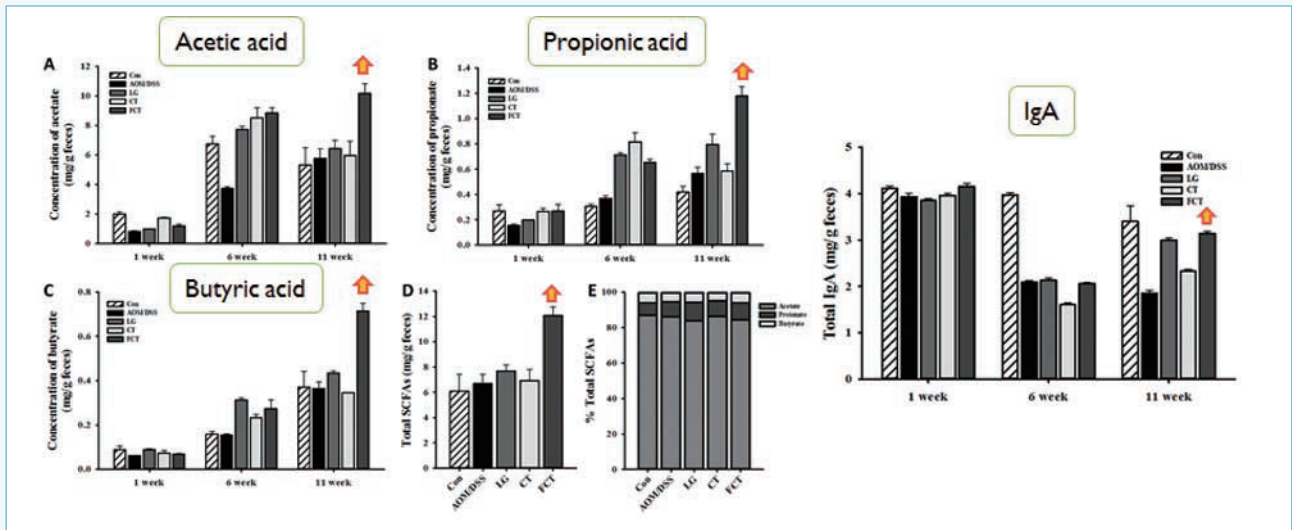


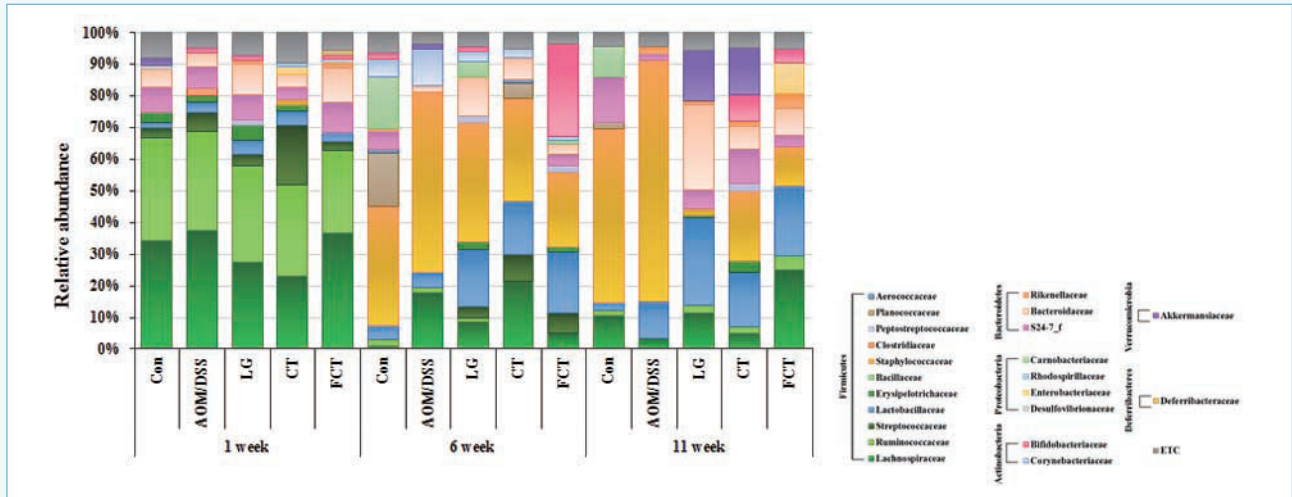
그림 8. 마우스 분변 내의 short chain fatty acid 및 IgA 분석 결과



감소하였으나 신바이오틱스 소재 투여 시 정상 그룹 수준으로 회복하는 것을 확인하였다(그림 8). 최근 ‘omic’의 발달이 장내 미생물의 생태학에 대한 이해를 넓혔다. 그리고 이러한 장내 미생물 무리가 대장암 발생에 영향을

미친다는 증거 또한 점차 많아지고 있다. 많은 연구자들은 장내 미생물이 면역체계와 염증 반응을 통해서 혹은 미생물의 대사 작용에 의하여 대장암의 발생과 예방에 영향을 끼칠 수 있음을 보여주고 있다. 따라서 대장암 예방

그림 9. 마우스 분변 내의 장내균총 변화 분석 결과



과 치료를 위한 프로바이오틱스에 대한 관심과 연구 역시 증가하고 있다. 따라서 본 연구진은 대장암 모델에서 신바이오틱스 소재를 투여하였을 때 장내균총의 개선 변화에 대한 연구를 실시하였으며 그 결과, 병원성 세균의 증식을 억제하고 *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*의 성장을 촉진시킴으로써 장내 dysbiosis를 억제함을 확인하였다(그림 9).

본 연구진의 결과와 마찬가지로 최근에 대장암 예방에 대한 신바이오틱스를 이용한 연구도 점차 증가하고 있다. 대장암 예방에 있어 *B. lactis*, 난소화성 전분과 그들의 조합인 신바이오틱스의 효과를 분석한 연구에서 암 예방효과가 프로바이오틱스 및 프리바이오틱스 단독 투여군에 비해서 신바이오틱스 투여군에서 유의적으로 낮은 대장암의 발생율을 나타냈다(Le Leu et al., 2010). 동물모델에서 대장암을 억제하는 프리바이오틱스, 프로바이오틱스 및 신바이오틱스의 긍정적인 효과에도 불구하고, 인간에서 대장암 발생과 예방에 대한 효과는 아직 부족한 실정이다. 이와 관련된 좀 더 많은 연구 근거들이 모인다면 농산물 자원 유래 신바이오틱스 소재의 장기능 및 장내균총 개선 기능성을 지닌 고부가가치 식품 소재 개발을 통해 기존의 건강기능식품과 차별화된 장건강 기능성 프리미엄 식품 시장을 창출할 수 있을 것이라 기대한다.

3. 결론

최근 다양한 생리활성을 지닌 식품 신소재의 개발은 전 세계적으로 천연소재에 대한 과학 기술적 접근 방법이 시도되면서 기능성 소재의 개발에 초점이 맞춰 지고 있다. 신바이오틱스는 발효유, 치즈, 건강음료, 소스, 쿠키, 빵, 이유식, 아이스크림 및 건강기능식품 등 다양한 형태로 제조되고 있으며, 신바이오틱스 시장은 계속해서 성장하는 추세이다. 국내외에도 이러한 신바이오틱스 기능성을 이용한 유제품들이 개발되어 있으나, 프로바이오틱스가 갖는 생리활성과 프리바이오틱스가 갖는 생리활성의 다양한 조합을 통해서 건강기능성이 강화된 다양한 형태의 고부가가치 제품의 개발로 이루어 질 수 있기 때문에, 신바이오틱스에 대한 연구는 앞으로 더욱 활발하게 이루어 질 것으로 기대된다. 또한 특히, 신바이오틱스를 이용한 발효유뿐만 아니라 이러한 천연추출물을 포함한 기능성 우유 및 프리바이오틱스 분유 등의 유제품으로의 확장도 가능케 하여 향후 유가공 산업과 연계하여 침체되어있는 시장의 타개책으로 신규 고부가가치 유제품의 개발을 가능하게 할 것으로 기대하고 있으며, 기능성 축산물의 도입과 국내 식품 시장의 활성화에 도움을 줄 수 있을 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. Chang OK, Roux É, Awussi AA, Miclo L, Jardin J, Jameh N, Dary A, Humbert G, Perrin C (2014) Use of a free form of the *Streptococcus thermophilus* cell envelope protease PrtS as a tool to produce bioactive peptides. *International Dairy Journal* 38(2):104–115.
2. Ebner J, Arslan AA, Fedorova M, Hoffmann R, Küçükçetin A, Pischetsrieder M (2015) Peptide profiling of bovine kefir reveals 236 unique peptides released from caseins during its production by starter culture or kefir grains. *Journal of proteomics* 117:41–57.
3. Hayes M, Stanton C, Slattery H, O'Sullivan O, Hill C, Fitzgerald G, Ross R (2007) Casein fermentate of *Lactobacillus animalis* DPC6134 contains a range of novel propeptide angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Applied and environmental microbiology* 73(14):4658–4667.
4. Johansson A, Lugand D, Rolet-Répécaud O, Mollé D, Delage M-M, Peltre G, Marchesseau S, Léonil J, Dupont D (2009) Epitope characterization of a supramolecular protein assembly with a collection of monoclonal antibodies: the case of casein micelle. *Molecular immunology* 46(6):1058–1066.
5. Kau, A. L., Ahern, P. P., Griffin, N. W., Goodman, A. L., & Gordon, J. I. (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 474(7351):327–336.
6. Kirilov N, Dimov S, Dalgalarondo M, Ignatova T, Kambarev S, Stoyanovski S, Danova S, Iliev I, Haertlé T, Chobert J-M (2011) Characterization of enterococci isolated from homemade Bulgarian cheeses and katuk. *European Food Research and Technology* 233(6):1029–1040.
7. Lahov E, Regelson W (1996) Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides. *Food and Chemical Toxicology* 34(1):131–145.
8. Le Leu, R. K., Hu, Y., Brown, I. L., Woodman, R. J., & Young, G. P. (2010). Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis*, 31(2):246–251.
9. Lignitto L, Cavatorta V, Balzan S, Gabai G, Galaverna G, Novelli E, Sforza S, Segato S (2010) Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of water-soluble extracts of Asiago d'allevio cheese. *International dairy journal* 20(1):11–17.
10. Miguel M, Recio I, Ramos M, Delgado M, Aleixandre M (2006) Antihypertensive effect of peptides obtained from *Enterococcus faecalis*-fermented milk in rats. *Journal of dairy science* 89(9):3352–3359.
11. Møller KK, Rattray FP, Ardö Y (2013) Application of selected lactic acid bacteria and coagulant for improving the quality of low-salt Cheddar cheese: Chemical, microbiological and rheological evaluation. *International Dairy Journal* 33(2):163–174.
12. Oh, N. S., Lee, J. Y., & Kim, Y. (2016c). The growth kinetics and metabolic and antioxidant activities of the functional synbiotic combination of *Lactobacillus gasseri* 505 and *Cudrania tricuspidata* leaf extract. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(23):10095–10106.
13. Oh, N. S., Lee, J. Y., Joung, J. Y., Kim, K. S., Shin, Y. K., Lee, K. W., ... & Kim, Y. (2016a). Microbiological characterization and functionality of set-type yogurt fermented with potential prebiotic substrates *Cudrania tricuspidata* and *Morus alba* L. leaf extracts. *Journal of dairy science*, 99(8):6014–6025.
14. Oh, N. S., Lee, J. Y., Oh, S., Joung, J. Y., Kim, S. G., Shin, Y. K., ... & Kim, Y. (2016b). Improved functionality of fermented milk is mediated by the synbiotic interaction between *Cudrania tricuspidata* leaf extract and *Lactobacillus gasseri* strains. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(13):5919–5932.
15. Queipo-Ortuño, M. I., Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., ... & Tinahones, F. J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *The American journal of clinical nutrition*, 95(6):1323–1334.
16. Quirós A, Ramos M, Muguerza B, Delgado MA, Miguel M, Aleixandre A, Recio I (2007) Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with *Enterococcus faecalis*. *International Dairy Journal* 17(1):33–41.
17. Recio I, Visser S (1999) Identification of two distinct antibacterial domains within the sequence of bovine α s2-casein. *Biochimica et*

Biophysica Acta (BBA)–General Subjects 1428(2):314–326.

18. Regazzo D, Mollé D, Gabai G, Tomé D, Dupont D, Leonil J, Boutrou R (2010) The (193–209) 17-residues peptide of bovine β -casein is transported through Caco-2 monolayer. *Molecular nutrition & food research* 54(10):1428–1435.
19. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*, 449(7164):804.
20. Yamamoto N, Akino A, Takano T (1994) Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *Journal of Dairy Science* 77(4):917–922.