

Activités biologiques des peptides du lait

Sophie Fosset, Daniel Tomé

Deux grandes catégories de protéines de lait peuvent être distinguées, les caséines et les protéines de lactosérum (*tableau 1*) [1]. Dans le lait de vache, les caséines (75 % des protéines) sont retrouvées sous forme d'un ensemble supramoléculaire, les micelles de caséine, dont la taille peut aller de 500 000 à plusieurs millions de Da, tandis que les protéines sériques (20 %) possèdent une structure globulaire particulièrement rigide et compacte. Différentes séquences d'acides aminés ont été identifiées comme présentant des activités biologiques. La qualité nutritionnelle du lait devra dès lors être évaluée en tenant compte non seulement de la composition en acides aminés, mais également de la présence potentielle de ces peptides dits « actifs » ou « fonctionnels ». Les peptides actifs pourraient agir sur le système digestif, les réactions de défense, le système cardio-vasculaire et le système nerveux central (*tableau 2*) [2]. De nombreuses questions restent cependant ouvertes concernant le devenir digestif et métabolique de ces composés après leur ingestion ainsi que les différents types d'activités associés aux structures identifiées.

S. Fosset, D. Tomé : Unité Inra/INAPG de physiologie de la nutrition et du comportement alimentaire, Institut national agronomique de Paris-Grignon, 16, rue Claude-Bernard, 75231 Paris Cedex 05, France. <tomé@inapg.inra.fr>

Thèmes : Nutrition, hygiène et alimentation humaine.

Tableau 1

Composition protéique du lait de vache (d'après Caillard et Tomé [1])

Protéines	Concentration (g/l)
Caséines	
Caséine α 1	10
Caséine α 2	2,6
Caséine β	9,3
Caséine κ	3,3
Caséine γ	0,8
Protéines sériques	
α -lactalbumine	1,0-1,5
β -lactoglobuline	2-4
Lactoferrine	0,2
Immunoglobulines	0,4-1
Albumine sérique	0,4

Protein composition of cow milk (after Caillard et Tomé [1])

Devenir des protéines du lait dans l'organisme

Au cours de la digestion, les protéines de lait doivent franchir un certain nombre de barrières physiques et métaboliques, avant d'atteindre la circulation sanguine pour se distribuer dans l'organisme consommateur. L'estomac représente la

première barrière métabolique rencontrée pour le lait ingéré, du fait du contenu gastrique riche en pepsine protéolytique et en acide chlorhydrique causant l'hydrolyse partielle de nombreuses protéines. Cependant les petits peptides sont plus stables dans un tel environnement. Au stade suivant, les produits de digestion gastrique sont soumis à l'action des enzymes pancréatiques, sécrétées et déversées dans le duodénum. Certains di- et tripeptides sont particulièrement résistants à ce type de dégradation [3], mais le principal facteur limitant leur absorption est représenté par les peptidases, présentes au niveau de la bordure en brosse intestinale et responsables de la majeure partie des dégradations des peptides actifs. Les composés ayant subi cette hydrolyse enzymatique doivent ensuite franchir la barrière intestinale avant d'atteindre la circulation sanguine. Les polypeptides ne sont généralement pas bien absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les peptides actifs sont généralement formés de 3 à 10 acides aminés (exception faite du caséinomacropéptide - CMP -, comprenant 64 acides aminés et capable d'exercer de nombreuses propriétés biologiques). La capacité d'une molécule à traverser la membrane intestinale est liée à sa lipophilie. Après digestion et absorption des protéines du lait, 65 % de l'azote protéique était absorbé, dont 95 % avant l'iléon terminal [4]. Les protéines du lactosérum, hydrosolubles, sont rapidement évacuées de l'estomac vers l'intestin grêle, alors que les caséines, précipitant dans l'estomac, sont évacuées plus lentement, sous forme peptidique

Tableau 2**Les effets biologiques des peptides du lait (d'après Meisel et Schlimme [2])**

Peptides du lait	
d'origine bovine	d'origine humaine
<i>Action sur le système digestif</i>	
Caséine β	Caséine β
Caséine κ	Caséine κ
<i>Action immunomodulateur</i>	
Caséine β	Caséine β
α -lactalbumine	
Caséine κ	
Lactoferrine	
<i>Action antimicrobienne</i>	
Caséine κ	Caséine κ
Lactoferrine	Caséine β
Caséine α 1	
<i>Action agoniste des opiacées</i>	
β -casomorphine	β -casomorphine
α -casomorphine	β -casomorphine
β -lactorphine	α -lactorphine
α -lactorphine	
<i>Action antagoniste des opiacées</i>	
Casoxines	Lactoferroxine
<i>Action antihypertenseur</i>	
Caséine α 1	Caséine β
Caséine β	
<i>Action antithrombotique</i>	
Caséinomacropéptide	Lactotransferrine

The biologic effects of milk peptides (after Meisel et Schlimme [2])

[5]. Les protéines du lactosérum, l' α -lactalbumine, la β -lactoglobuline, la lactoferrine, et les immunoglobulines ont été retrouvées sous forme native au niveau de la lumière intestinale [6-8]. Un processus de transcytose a été mis en évidence lors du passage intestinal, de la β -lactoglobuline, de l' α -lactalbumine et de la lactoferrine [9-12]. Les caséines sont en revanche peu retrouvées sous forme native. Le CMP, fragment 106-169 de la caséine κ , a été retrouvé dans la lumière intestinale après ingestion de lait [13, 14], de même que les fragments tels que les β -casomorphines, issus de la caséine β [15]. Ces étapes d'hydrolyse enzymatique et de transport au travers de l'intestin, sont importantes dans la

compréhension des mécanismes d'action des peptides fonctionnels dans l'organisme (*figure 1*) [16].

Action sur la motricité intestinale et la régulation du métabolisme hormonal

Certains peptides issus de la caséine β (les β -casomorphines) sont capables de se fixer sur les récepteurs opiacés, pré-

sents sur le versant séreux intestinal. Suite à leur libération au niveau du tractus digestif, les β -casomorphines doivent traverser la membrane intestinale pour exercer un effet physiologique. En raison de la présence d'une enzyme particulière au niveau de la bordure en brosse intestinale (la dipeptidylpeptidase IV), ces peptides sont partiellement dégradés, ce qui supprime leur activité biologique. Cependant, lorsque l'action de cette enzyme est inhibée, les peptides traversent la muqueuse intestinale sous forme intacte et exercent un effet de type opiacé, en stimulant l'absorption des électrolytes [17, 18]. En plus de cet effet, elles agissent également sur le métabolisme hormonal, notamment sur l'insulinémie postprandiale [19] et sur la libération de somatostatine et du polypeptide pancréatique [20, 21].

Le caséinomacropéptide issu de la κ -caséine agit sur la motricité gastro-intestinale [22] et sur la libération d'hormones gastro-intestinales. Il stimule la sécrétion de cholécystokinine [23, 24], et chez le rat anesthésié, il est capable de stimuler la sécrétion pancréatique de manière dose-dépendante [25].

Le lait représente une source importante de calcium pour l'organisme consommateur. Certains peptides possédant des résidus phosphorylés (nommés caséinophosphopeptides), fixent le calcium dans le lait [26]. En évitant la précipitation des ions calcium sous forme de phosphates de calcium insolubles et en les maintenant sous forme soluble, ces phosphopeptides favorisent leur absorption [27]. Ils agissent également sur la fixation d'autres ions comme le fer ou le zinc [28]. Ainsi le fragment 1-25 de la β -caséine, en fixant le fer, favorise son absorption digestive en le protégeant contre l'interaction vis-à-vis d'autres nutriments et notamment le calcium [29].

Action sur les défenses de l'organisme

Certains peptides du lait pourraient agir sur les défenses de l'organisme consommateur, en jouant à la fois sur la réponse immunitaire et sur la protection de l'organisme vis-à-vis d'infections microbiennes.

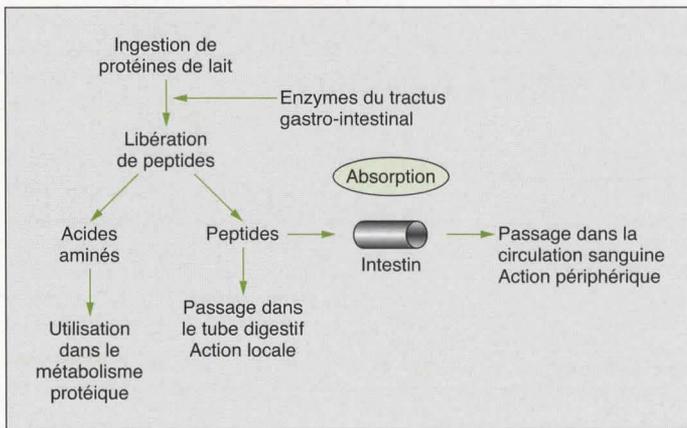


Figure.1. Digestion et absorption des protéines du lait (d'après Coste *et al.* [16]). Les protéines de lait, suite à leur ingestion, sont soumises à une hydrolyse enzymatique au sein du tractus gastro-intestinal. Les peptides libérés peuvent être hydrolysés à leur tour en acides aminés, et participer au métabolisme protéique. Ils peuvent être également absorbés et se distribuer au sein de l'organisme en y exerçant divers effets biologiques.

Figure 1. Digestion and absorption of milk proteins (after Coste *et al.* [16]). After oral administration, peptides can be released by enzymatic proteolysis during gastrointestinal digestion of milk proteins. Then, peptides can be hydrolysed in amino acids which can be used in protein metabolism. After the absorption process, milk peptides reach the systemic circulation and can have different biological effects.

Les aliments représentent pour l'organisme une source massive d'antigènes. La réponse immunitaire a lieu à deux niveaux : au niveau muqueux (sécrétions salivaires, défenses intestinales) et au niveau périphérique (sang, lymphes). L'étude des interactions entre réponses immunitaires et peptides du lait constitue une voie de recherche particulièrement intéressante, la principale illustration étant l'acquisition d'une protection passive du nouveau-né au cours de l'allaitement. Les peptides issus de caséines bovines ou humaines sont capables de participer à la maturation des cellules immunocompétentes. Ces peptides, principalement issus de l' α -lactalbumine et de la caséine β bovine, sont capables de stimuler la phagocytose des macrophages et de moduler la synthèse et la prolifération lymphocytaire. D'autres peptides, issus de la caséine β humaine, ont été étudiés au cours de la digestion en tant qu'agent de maturation du système immunitaire du nouveau-né [30], sans toutefois être retrouvés dans le tube digestif de celui-ci.

La lactoferrine est peu dégradée par le tractus digestif et elle a été retrouvée dans le contenu intestinal de souris, en conservant sa séquence active antibactérienne [31]. Le fer est un élément indispensable à la croissance bactérienne et la lactoferrine, une glycoprotéine, est capable de chélater le fer [32]. Suite à son administration chez la souris, une stimulation de la réponse immunitaire intestinale et humorale a été mise en évidence [8]. Le CMP agit également sur la réponse immunitaire. Il inhibe *in vitro* la réponse cellulaire suite à l'activation du système immunitaire par les lipopolysaccharides (LPS) ou la phytohémagglutinine (PHA). Les effets immunomodulateurs peuvent donc être très différents [33].

Des activités antimicrobiennes ont été mises en évidence au sein des protéines laitières bovines. La lactoferrine (fragment 17-41), certains fragments de la caséine κ , ou encore des fragments issus de la caséine α possèdent ce type d'activité. Le caséinomacropeptide est capable d'inhiber l'adhésion cellulaire d'agents pathogènes. Il inhibe la fixation de la toxine cholérique aux gangliosides [34] et l'adhésion des actinomyces et des streptocoques aux entérocytes [35]. L'isracidine, issu de la caséine α s1, exerce également un effet antibactérien chez l'animal, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* [36]. D'autres fragments issus de la caséine β humaine exercent un effet protecteur chez la souris contre *Klebsiella pneumoniae*, suite à leur administration par voie intraveineuse [37].

Action sur le système nerveux central

Afin d'évaluer l'activité et le mécanisme d'action des peptides opiacés, on a étudié les liaisons visant à définir l'affinité de molécules marquées vis-à-vis de différents sous-types de récepteurs ; des études sur organes isolés et sur différents segments intestinaux servant à étudier l'absorption mais également le métabolisme intestinal des molécules, ainsi que des études sur animal entier visant à étudier la distribution des molécules dans l'organisme et notamment au sein du système nerveux central ont été réalisées. Plusieurs types de récepteurs opiacés (μ , δ , et κ) peuvent être distingués, principalement au niveau du système nerveux

central et du tractus digestif. Les récepteurs μ sont présents au niveau de l'hypothalamus et du thalamus, et interviennent lors de l'analgésie et lors du relargage de prolactine et d'acétylcholine au cours de la régulation de la motricité intestinale [38].

Les peptides connus sous le nom général de β -casomorphine ont été isolés à partir d'un fragment de caséine β bovine (fragment 60-70), capable de se fixer sur des récepteurs opiacés de type μ . En accord avec la localisation de ces récepteurs, différents effets ont été identifiés au niveau du tube digestif et du système nerveux central. Suite à leur administration intracérébrale, une activité analgésique a été constatée [39, 40]. Après leur administration par voie intraveineuse, leur passage au sein du système nerveux central induit également une activité analgésique réversible par la naloxone, mettant ainsi en évidence la participation des récepteurs opiacés [41]. De plus, les effets secondaires observés avec les opiacés ont été retrouvés. C'est le cas de la sédation, la dépression respiratoire, les effets de tolérance et de dépendance, la bradycardie et l'hypotension. D'autres peptides opiacés ont également été trouvés au niveau de la séquence 90-96 de la caséine α s1 bovine, agissant au niveau des récepteurs δ opiacés [42]. Certains ont été isolés à partir de la séquence 41-44 de la caséine β humaine. D'autres peptides opiacés ont été également isolés à partir des protéines sériques. Il s'agit de la séquence 50-53 de l' α -lactalbumine humaine et bovine ou α -lactorphine, de la séquence 102-105 de la β -lactoglobuline bovine ou β -lactorphine [38] et de la sérorphine, isolée de l'albumine sérique [43]. Une structure commune à tous ces peptides a pu être observée. Elle révèle l'importance des résidus tyrosine

Tableau 3

La structure primaire des différents peptides du lait ayant des activités opiacées (d'après Tani *et al.* [43])

Séquences peptidiques à activité opioïde agoniste	
β -casomorphine	α -casomorphine
<i>β-caséine bovine</i>	<i>α1-caseine bovine</i>
Tyr ₆₀ -Pro-Phe-Pro ₆₃	Arg ₉₀ -Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu ₉₆
Tyr ₆₀ -Pro-Phe-Pro ₆₃ CoNH ₂ (morphiceptine)	α -lactorphine
(D-Ala ₂)-Tyr ₆₀ -Pro-Phe-Pro-Gly ₆₄	(<i>α-lactalbumine bovine humaine</i>)
Tyr ₆₀ -Pro-Phe-Pro-Gly ₆₄	Tyr ₅₀ -Gly-Leu-Phe ₅₃
Tyr ₆₀ -Pro-Phe-pro-Gly-Pro ₆₅	
Tyr ₆₀ -Pro-Phe-pro-Gly-Pro-Ile ₆₆	β -lactorphine
<i>β-caséine humaine</i>	(<i>β-lactoglobuline bovine</i>)
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-Val ₅₄	Tyr ₄₁ -Leu-Leu-Phe ₄₄
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-Val ₅₄ CoNH ₂ (Valmuceptine)	α -lactorphine
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-DVal ₅₄	(<i>α-lactalbumine humaine</i>)
(Devalmuceptine)	Tyr ₅₀ -Gly-Leu-Phe ₅₃
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-Val-Glu ₅₅	
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile ₅₇	
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile-Pro ₅₈	
Tyr ₅₁ -Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile-Pro-Tyr ₅₉	
β -casomorphine	
Tyr ₄₁ -Pro-Ser-Phe ₄₄	
Séquences peptidiques à activité opioïde antagoniste	
Casoxines	
<i>κ-caséine bovine</i>	Lactoferroxine
Tyr ₃₅ -Pro-Ser-Tyr-Gly-Leu-Asn ₄₁	Lys ₆₇₃ -Tyr-Leu-Gly-Pro-Gln-Tyr ₆₇₉
Tyr ₅₅ -Pro-Tyr-Tyr ₆₁	
Tyr ₂₅ -Ile-Pro-Ile-Gln-Tyr-Val-Leu-Ser-Arg ₃₄	

Primary structure from milk peptides with opioid activities (after Tani *et al.* [43])

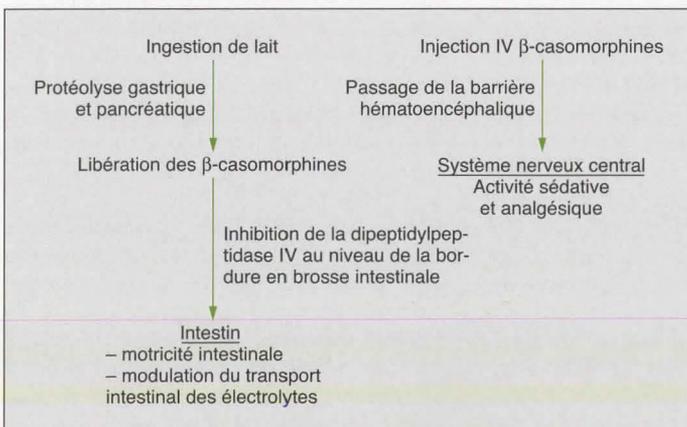


Figure 2. Comparaison des effets biologiques observés des peptides opiacés en fonction de leur voie d'administration (d'après Chang *et al.*, Tani *et al.*, Chang *et al.*) [39, 43, 44]. Suite à leur ingestion, les β -casomorphines sont dégradées par une enzyme particulière au niveau de la bordure en brosse intestinale. Lorsque cette enzyme est inhibée, elles sont retrouvées dans la lumière intestinale où elles exercent un effet sur la motricité intestinale et le transport intestinal d'électrolytes. Après leur administration par voie intraveineuse, elles sont retrouvées au sein du système nerveux central ou elles exercent un effet analgésique.

Figure 2. Comparison between the biological effects of opioid peptides in relation to the mode of administration (after Chang *et al.*, Tani *et al.*, Chang *et al.* [39, 43, 44]). Following oral ingestion, β -casomorphins are degraded by an enzyme located in the intestinal brush border. The inhibition of this enzyme prevents hydrolysis and β -casomorphins can cross the luminal epithelial barrier and interact with opioid receptors where they modulate intestinal motility and electrolyte secretion. After intravenous injection, β -casomorphins are able to cross the blood brain barrier and elicit analgesic effects.

tétrapeptide possédant une fonction amide, est l'agoniste opiacé le plus puissant [44]. Certains fragments possèdent une activité antagoniste opiacée ; issus de l'hydrolyse de la caséine κ humaine et connus sous le nom de casoxine ou issus de la lactoferrine (lactoferroxines), ils exercent une activité comparable aux effets rencontrés lors de l'administration de la naloxone [50].

Activité sur le système cardio-vasculaire

Deux types d'activités cardio-vasculaires des peptides du lait ont été mises en évidence : une activité antithrombotique et une activité antihypertensive.

Au cours de la coagulation sanguine, une molécule joue un rôle particulièrement important : le fibrinogène. Cette molécule, après s'être fixée sur son récepteur plaquettaire, induit l'agrégation des plaquettes. Des homologies structurales entre certaines séquences peptidiques de la caséine κ et la chaîne γ du fibrinogène ont été mises en évidence. Ces ressemblances sont à l'origine d'une compétition vis-à-vis des récepteurs glycoprotéiques entre peptides du lait et fibrinogène, ce qui confère aux premiers une activité de type antithrombotique [51]. Les principaux peptides antithrombotiques sont les fragments 106-116, 106-112, 112-116 et 113-116 de la caséine κ et le fragment 39-42 de la lactotransferrine humaine [52-54]. Ce type d'effet a été évalué *in vitro*, en étudiant l'agrégation plaquettaire humaine [51] mais également *in vivo* chez l'animal où l'inhibition de la formation du thrombus provoqué par lésion endothéliale des vaisseaux sanguins a été observée [54]. De tels essais ont également été réalisés chez l'homme. Ils ont révélé l'apparition dans le sang, suite à l'ingestion de lait ou de yaourt, de peptides et notamment d'un fragment de la caséine κ , le caséinonacopeptide possédant la séquence antithrombotique [13].

Les peptides à effet antihypertenseur agissent en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). L'hydrolyse de l'angiotensine par l'enzyme de conversion dans le plasma sanguin représente une étape clé dans le système rénine-angiotensine et dans la cascade d'évé-

Summary

Biological activities of milk peptides

S. Fosset, D. Tomé

Milk proteins can be divided into two major protein classes: whey proteins and casein proteins. The protein composition is presented in Table 1. Milk proteins have an essential nutritional importance and represent the main source of biologically active peptides (Table 2). Milk peptides, or their digestive fragments, exhibit different biological effects. Before reaching their target, proteins are subjected to digestion and absorption in the gastrointestinal tract. Metabolic barriers are represented by acidic secretions, proteolytic pepsins of the stomach and pancreatic proteases. But the major barrier limiting peptide absorption is the enzymatic barrier located in the brush border membrane. An illustration of the physical and metabolic processes is presented in Figure 1. Some peptides possess a regulatory effect on digestive and hormonal processes. An effect on the motility and intestinal fluid transport of the gastrointestinal tract is described. The secretion and liberation of gastrointestinal hormones can be regulated. The absorption of minerals such as calcium or iron, is also modulated. Milk products enhance the bioavailability of calcium associated with caseinophosphopeptides. These can inhibit the formation of insoluble calcium phosphates. Several peptides with immunomodulating activity are described. These peptides are called immunopeptides and can stimulate phagocytosis and modulate the proliferative response of lymphocytes. Another biological effect in the host defence is the protective effect against microbial infections. Opioid peptides are extensively studied and are presented in Table 3. They have been characterised as opioid receptor ligands. The fragments originating from β -casein are called β -casomorphins and those from whey protein are called lactorphin, exorphin and casorphin. β -casomorphins act both as an antidiarrheal agent in the intestinal tract and as an analgesic agent in the central nervous system (Figure 2). By contrast, other peptides are opioid antagonists. Milk peptides with cardiovascular activity are described. Two kinds of biological effects, antithrombotic and antihypertensive effects, are investigated. An homology between human fibrinogen and a fragment from κ -casein is described. This fragment inhibits the binding of fibrinogen to ADP-treated platelets. A similar action is described with another fragment from lactotransferrin. An enzyme regulates the blood pressure: the angiotensin-converting enzyme. Some milk peptides can inhibit this enzyme and exert an antihypertensive effect. Many of the biological effects have been investigated but the bioavailability of these bioactive peptides after oral administration is unclear. The characterisation of the active fragments released during digestion is very promising to develop dietary products in health prevention.

Cahiers Agricultures 2001 ; 10 : 299-305.

nements biochimiques aboutissant à la vasoconstriction responsable de la montée rapide de la tension artérielle : angiotensine I \rightarrow angiotensine II (octapeptide vasoconstricteur). Les premiers peptides possédant une action inhibitrice vis-à-vis de l'ACE (ACEI) ont été identifiés pour la première fois dans le venin d'un serpent brésilien [55]. Ayant la particularité de posséder un résidu proline en position C-terminale, et du fait de la richesse des caséines en résidus proline, des inhibiteurs de l'ACE ont été recherchés à partir d'hydrolysats de caséine bovine [56]. Les principaux peptides sont issus de l'hydrolyse enzymatique de la caséine α s1 bovine, de la caséine β bovine [57, 58] et de

caséine β humaine [59]. Ces peptides possèdent des activités antihypertensives dans un modèle de rats rendus hypertendus ou rats SHR (*Spontaneously hypertensive rats*) [60, 61]. Après ingestion de lait fermenté chez un lot de rats SHR, l'activité inhibitrice de l'enzyme de conversion ainsi que la pression systolique ont été mesurées à différents temps, et les peptides ont été retrouvés dans l'aorte [62]. Une étude menée chez l'homme, suite à l'ingestion répétée de lait fermenté, a montré une baisse significative de la pression artérielle par rapport à un groupe témoin [63]. Cette étude souligne l'importance des effets physiologiques observables chez l'homme.

Conclusion

Le lait représente une source potentielle de protéines et de peptides actifs. De nombreuses recherches portent actuellement sur l'obtention de ces peptides par hydrolyse des protéines de lait ou au cours de fermentation par des bactéries lactiques, capable de scinder les protéines et de permettre leur libération dans les milieux de culture. Après ingestion, ces peptides subissent de nombreuses modifications, mais les processus de digestion, d'absorption et de distribution des peptides actifs ne sont pas à ce jour complètement élucidés. Les perspectives de développement dans l'utilisation de ces molécules passent par un approfondissement des connaissances sur ces peptides, et notamment de leurs activités. Des applications éventuelles dépendent également de la forme sous laquelle il convient d'apporter les peptides du lait dans l'alimentation afin d'observer certains effets biologiques ■

Références

1. Cayot P, Lorient D. In : *Structures et technologies des protéines du lait*. Paris : éd. Lavoisier, 1998 ; 1 : 15-23.

2. Meisel H, Schlimme E. Bioactive peptides derived from milk proteins: ingredients for functional foods? *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte* 1996 ; 48 : 343-57.

3. Adibi SA. Intestinal transport of dipeptides in man: relative importance of hydrolysis and intact absorption. *J Clin Invest* 1971 ; 50 : 2266-75.

4. Mahé S, Marteau PH, Huneau JF, Thuillier F, Tome D. Intestinal nitrogen and electrolyte movement following fermented milk ingestion in humans. *Br J Nutr* 1993 ; 71 : 169-80.

5. Mahé S, Benamouzig R, Gaudichon C, Huneau JF, De Cruz I, Tome D. Nitrogen movements in the upper jejunum lumen in humans fed low amounts of caseins or β -lactoglobulin. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : 20-6.

6. Mahé S, Messing B, Thuillier F, Tome D. Digestion of bovine milk protein in patients with a high jejunostomy. *Am J Clin Nutrition* 1991 ; 54 : 534-8.

7. Roos N, Mahé S, Benamouzig R, Sick H, Rautureau J, Tomé D. 15 N-labeled immunoglobulins from bovine colostrum are partially resistant to digestion in human intestine. *J Nutr* 1995 ; 125 : 1238-44.

8. Debbabi H, Dubarry M, Rautureau M, Tomé D. Bovine lactoferrin induces both mucosal and systemic immune response in mice. *J Dairy Res* 1998 ; 65 : 283-93.

9. Caillard I, Tomé D. Different routes for the transport of α -lactalbumin in rabbit ileum. *J Nutr Biochem* 1992 ; 3 : 653-8.

10. Caillard I, Tomé D. Modulation of β -lactoglobulin transport in rabbit ileum. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : G1053-9.

11. Caillard I, Tomé D. Transport of β -lactoglobulin and α -lactalbumin in enterocyte-like Caco-2 cells. *Reprod Nutr Dev* 1995 ; 35 : 179-88.

12. Mikogami T, Heyman M, Spik G, Desjeux JF. Apical-to-basolateral transepithelial transport of human lactoferrin in the intestinal cell line HT-29cl.19A. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : G308-15.

13. Chabance B, Marteau P, Rambaud JC, et al. Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt. *Biochimie* 1998 ; 80 : 155-65.

14. Ledoux N, Mahé S, Dubarry M, Bourras M, Benamouzig R, Tomé D. Intraluminal immunoreactive caseinomacropeptide after milk protein ingestion in humans. *Nahrung* 1999 ; 43 : 196-200.

15. Meisel H. Chemical characterization and opioid activity of an exorphin isolated from *in vivo* digest of casein. *FEBS Letters* 1986 ; 196 : 223-7.

16. Coste M, Huneau JF, Mahé S, Tomé D. Interactions between milk protein peptides and intestinal mucosa. In : Paubert-Braquet M, Dupont C, Paoletti R, ed. *Foods, nutrition and immunity*. *Dyn Nutr Res* Basel : Karger, 1992 ; 1 : 96-103.

17. Tomé D, Dumontier AM, Hautefeuille M, Desjeux JF. Opiate activity and transepithelial passage of intact β -casomorphins in rat ileum. *Am J Physiol* 1987 ; 253 : G737-44.

18. Mahé S, Tomé D, Dumontier AM, Desjeux JF. Absorption of intact β -casomorphins (β -CM) in rabbit ileum *in vitro*. *Reprod Nutr Dev* 1989 ; 29 : 725-32.

19. Schusdziarra V, Hollaad A, Schick R, et al. Modulation of post-prandial insulin release by ingested opiate-like substances in dogs. *Diabetologia* 1983 ; 24 : 113-6.

20. Morley JE, Levine AS, Yamada T, et al. Effects of exorphins on gastrointestinal functions. Hormonal release and appetite. *Gastroenterology* 1983 ; 84 : 1517-23.

21. Schusdziarra V, Schick R, De la Fuente A, Hollaad A, Brantl V, Pfeiffer EF. Effect of β -casomorphins on somatostatin release in dogs. *Endocrinology* 1983 ; 112 : 1948-51.

22. Stan EY, Groisman SD, Krasil'shchikov KB and Chernikov MP. Effect of k-casein glycopeptide on gastrointestinal motility in dogs. *Bull Exp Bio Med* 1983 : 889-91.

23. Yvon M, Beucher S, Guilloteau P, Le Huerou-Luron I and Corring T. Effects of caseinomacropeptide (CMP) on digestion regulation. *Reprod Nutr Dev* 1994 ; 34 : 527-37.

24. Beucher S, Levenez F, Yvon M, Corring T. Effects of gastric digestive products from casein on CCK release by intestinal cells in rat. *J Nutr Biochem* 1994 ; 5 : 578-84.

25. Ledoux N, Nagain-Domaine C, Mahé S, et al. Pancreatic response to caseinomacropeptide in anaesthetized rats. Abstract N° 2201, DDW meeting, Orlando, mai 1999. *Gastroenterology* 1999 ; 116.

26. Sato R, Noguchi T, Naito H. Casein phosphopeptide (CPP) enhances calcium absorption from the ligated segment of rat small intestine. *J Nutr Sci Vitaminol* 1986 ; 32 : 67-76.

27. Li Y, Tomé D, Desjeux JF. Indirect effect of casein phosphopeptides on calcium absorption in rat ileum *in vitro*. *Reprod Nutr Develop* 1989 ; 29 : 227-33.

28. Hansen M, Sandström B, Lönnerdal B. The effect of casein phosphopeptides on zinc and calcium absorption from high phytate infant diets assessed in rat pups and caco-2 cells. *Pediatr Res* 1996 ; 40 : 547-52.

29. Peres JM, Bouhallab S, Bureau F, Maubois JL, Arhan P, Bouglé D. Absorption digestive du fer lié au caséinophosphopeptide 1-25 de la β -caséine. *Lait* 1997 ; 77 : 433-40.

30. Jaziri M, Migliore-Samour D, Casabianca-Pignède MR, Keddad K, Morgat JL, Jollès P. Specific binding sites on human phagocytic blood cells for Gly-Leu-Phe and Val-Glu-Pro-Ile-Pro-Tyr, immunostimulating peptides from human milk proteins. *Biochim Biophys Acta* 1992 ; 1160 : 251-61.

31. Kuwata H, Yip TT, Yamauchi K, et al. The survival of ingested lactoferrin in the gastrointestinal tract of adult mice. *Biochem J* 1998 ; 334 (Pt2) : 321-3.

32. Lyer S, Lönnerdal B. Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1993 ; 47 : 232-41.

33. Otani H, Monnai M, Kawasaki Y, Kawasaki H and Tanimoto M. Inhibition of mitogen-induced proliferative responses of lymphocytes by κ -caseinoglycopeptides having different carbohydrate chains. *J Dairy Res* 1995 ; 62 : 349-57.

34. Kawasaki Y, Isoda H, Shinmoto H, et al. Inhibition by κ -casein glycopeptide and lactoferrin of Influenza Virus hemagglutination. *Biosci Biotech Biochem* 1993 ; 57 : 1214-5.

35. Neeser JR, Chambaz A, Del Vedovo S, Prigent MJ, Guggenheim B. Specific and nonspecific inhibition of adhesion of oral Actinomyces and Streptococci to erythrocytes and polystyrene by caseinoglycopeptide derivatives. *Infect Immunology* 1988 ; 56 : 3201-8.

36. Lahov E, Regelson W. Antibacterial and stimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides. *Food Chem Toxicol* 1996 ; 34 : 131-45.

37. Migliore-Samour D, Floc'h F, Jollès P. Biologically active peptides implicated in immunomodulation. *Int Dairy Res* 1989 ; 56 : 357-62.

38. Maubois JL, Léonil J. Peptides du lait à activité biologique. *Lait* 1989 ; 69 : 245-69.

39. Chang KJ, Cuatrecasas JP, Wei ET, Chang JK. Analgesic activity of intracerebroventricular administration of morphine and β -casomorphins: correlation with the morphine (μ) receptor binding affinity. *Life Sci* 1982 ; 30 : 1574.

40. Matthies H, Stark H, Hartrodt B. Derivatives of β -casomorphins with high analgesic potency. *Peptides* 1984 ; 5 : 463-70.

41. Ramabadran K, Bansinath M. Pharmacology of β -casomorphins, opioid peptides derived from milk protein. *Asia Pac J Pharm* 1989 ; 4 : 45-58.

42. Loukas S, Varoucha D, Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid activities and structures of α -casein-derived exorphins. *Biochem* 1983 ; 22 : 4567-73.

43. Tani F, Shiota A, Chiba H, Yoshikawa M. Serorphin, an opioid peptide derived from bovine serum albumin. In : Brantl V, Teschemacher H, ed. *β -casomorphins and related peptides: recent developments*. Weinheim : VCH 1994 : 3-17.

44. Chang KJ, Killian A, Hazum E, Cuatrecasas P. Morphiceptin: a potent and specific agonist for morphine (μ) receptors. *Sciences* 1981 ; 212 : 75-7.

45. Meisel H. Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins. *Biopoly* 1997 ; 43 : 119-28.

46. Kreil G, Umbach M, Brant V, Teschemacher H. Studies on the enzymatic degradation of β -casomorphins. *Life Sci* 1983 ; 33 : 137-40.
47. Teschemacher H. No evidence for the presence of β -casomorphins in human plasma after ingestion of cow's milk or milk products. *J Dairy Res* 1986 ; 53 : 135-8.
48. Brantl V, Teschemacher H, Henschen A, Lottspeich F. Opioid activities of β -casomorphins. *Life Sci* 1981 ; 28 : 1903-9.
49. Liebmann C, Szucs M, Neubert K, Hartrodt B, Arold H, Barth A. Opiate receptor binding affinities of some D-amino acid substituted β -casomorphin analogs. *Peptides* 1986 ; 7 : 195-9.
50. Chiba H, Tani F, Yoshikawa M. Opioid antagonist peptides derived from κ -casein. *J Dairy Res* 1989 ; 56 : 363-6.
51. Jollès P, Levy-Toledano S, Fiat AM, et al. Analogy between fibrinogen and casein. Effect of an undecapeptide isolated from κ -casein on platelet function. *Eur J Biochem* 1986 ; 158 : 379-82.
52. Raha S, Dosquet C, Abgrall JF, Jollès P, Fiat AM, Caen JP. KRDS, a tetrapeptide derived from lactotransferrin inhibits binding of monoclonal antibody against glycoprotein IIb-IIIa on ADP stimulated platelets and megakaryocytes. *Blood* 1988 ; 72 : 172-8.
53. Fiat AM, Levy-Toledano S, Caen JP, Jollès P. Biologically active peptides of casein and lactotransferrin implicated in platelet function. *J Dairy Res* 1989 ; 56 : 351-5.
54. Drouet LO, Bal dit Sollier C, Cisse MT, et al. The antithrombotic effects of KRDS, a lactotransferrin peptide compared with RGDS. *Nouv Rev F Hematol* 1990 ; 32 : 59-62.
55. Maubois JL, Léonil J, Trouvé RE, Bouhallab S. Les peptides du lait à activité physiologique III. Peptides du lait à effet cardiovasculaire : activités antithrombotique et antihypertensive. *Lait* 1991 ; 71 : 249-55.
56. Maruyama S, Nakagomi K, Tomizura N, Suzuki H. Angiotensin-1-converting enzyme inhibitor derived from an enzymatic hydrolysate of casein. II. Isolation and bradykinin-potentiating activity on the ileum of rat. *Agric Biol Chem* 1985 ; 49 : 1405-9.
57. Yamamoto N, Akino A, Takano T. Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J Dairy Sci* 1994 ; 77 : 917-22.
58. Yamamoto N, Akino A, Takano T. Antihypertensive effects of different kinds of fermented milk in spontaneously hypertensive Rats. *Biosci Biotech Biochem* 1994 ; 58 : 776-8.
59. Yamamoto N, Takano T. Antihypertensive peptides derived from milk proteins. *Nahrung* 1999 ; 43 : 159-64.
60. Kohmura M, Nio N, Kubo K, Minoshima Y, Munekata E, Ariyoshi H. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by synthetic peptides of human β -casein. *Agric Biol Chem* 1989 ; 53 : 2107-14.
61. Maeno M, Yamamoto N, Takano T. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP 790. *J Dairy Sci* 1996 ; 79 : 1316-21.
62. Masuda O, Nakamura Y, Takano T. Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 1996 ; 126 : 3063-8.
63. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 64 : 767-71.

Résumé

Le lait représente pour l'organisme une source majeure d'acides aminés indispensables, de vitamines et de minéraux. Le lait de vache est composé de 32 à 35 g/l de matières azotées totales. En plus de leur qualité nutritionnelle, les protéines de lait et les peptides issus de leur hydrolyse exercent à différents niveaux de l'organisme, des effets biologiques qui sont analysés dans le présent article.
