

Kan Basıncını Düşürücü Süt Kaynaklı Peptidler

Yusuf Kesler, Mahmut Doğan, Safa Karaman, Ahmed Kayacıer

Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri

Özet

Kan basıncını düşürücü (antihipertansif) süt kaynaklı peptidler, kazeinin ve serum proteinlerin enzimatik proteoliziyle *in vivo* veya *in vitro* şartlarda oluşmaktadır. Başlıca süt kaynaklı peptidler, kan basıncını artırıcı (hipertansif) etkiye sahip Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibisyonunu sağlayan Kazokin ve Laktokinlerdir. ADE, hipertansif etki göstermekle birlikte, vücut kan basıncının ve su dengesinin ayarlanmasında önemli etkilere sahiptir. ADE inhibisyonunu sağlayan aktif peptid inhibitörü Kazokinler, β -kazein ve α_{s1} -kazeinin proteolizi sonucunda oluşurken, peyniraltı suyundan elde edilen Laktokinler ise β -laktoglobulin (β -lg) ve α -laktoalbuminin (α -la) proteolizi ile oluşmaktadır. Ana polipeptid zincirinde inaktif halde bulunan antihipertansif peptidlerin oluşumuna kimyasal ve fiziksel işlemler etki göstermekle birlikte, süt işleme proseslerinde biyoaktif peptidlerin oluşumunda laktik asit bakterileri ve diğer starter kültürler ile dışardan ilave edilen enzimler rol oynamaktadır. Bu derleme çalışmasında, süt kaynaklı antihipertansif peptidlerin oluşumu ve bu oluşum üzerine etki eden başlıca faktörler ve insan beslenmesinde kullanım olanakları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE), Kazokin, Laktokin, Fermente süt ürünleri

Giriş

Gıda proteinlerinin enzimatik hidroliziyle *in vivo* veya *in vitro* ortamlarda oluşan aktif biyolojik ve fizyolojik etkilere sahip peptidler biyoaktif peptid (BAP) olarak tanımlanmaktadır (1,2,4). Bitki, hayvan ve bakteri orijinli proteinler BAP içermelerine rağmen, genellikle BAP'ların ana kaynağı süt proteinleridir (2,6,7). Bu BAP bölüntüleri (fraksiyonları), gıda proseslerinde ve gastrointestinal sistemde enzimatik proteolizle açığa çıkarılıncaya kadar ana protein zincirinde inaktif halde bulunurlar. Vücutta serbest hale geçtiklerinde hormon benzeri aktivite gösterip düzenleyici olarak görev yapabilmektedirler. Bu nedenle BAP'lar gıda alanında ve farmakolojik uygulamalarda kullanılabilen sağlığı koruyucu etmenler olarak kabul edilmektedir (8). BAP'ların vücutta analjezik (ağrı kesici), antihipertansif, antimikrobiyal, vücut savunmasını geliştirici ve mineral bağlama gibi değişik fonksiyonları bulunmaktadır.

Antihipertansif Biyoaktif Peptidler

Süt kaynaklı antihipertansif peptidler, hipertansif etkiye sahip Angiotensin I-Converting Enzyme (ADE) inhibitörü olan kazokinin ve laktokininlerdir. ADE (EC 3.4.15.1) çeşitli peptid substratlarını uçtaki karbon atomundan parçalayarak dipeptid açığa çıkaran bir eksopeptidaz olup vücut kan basıncının ve su dengesinin ayarlanmasında önemli etkilere sahiptir. Vücutta ADE hipertansif etki gösterirken, bradikinin ise antihipertansif etki göstermektedir (2,6,7,11). Kallikrein-kinin sistemiyle bradikininin kallikreinle katalizlenmesi sonucu oluşan ve damar genişletici etkiye sahip olan bradikinin ADE inaktive eder. Ayrıca ADE, Renin-anjiyotensin sistemi üzerine de etkili olup, renin kataliziyle anjiyotensinojenden oluşan anjiyotensin I'yi katalizleyerek damar daraltıcı etkiye sahip olan Anjiyotensin II'yi oluşturur (11). Süt kaynaklı antihipertansif peptidler (kazokinin ve laktokininler) ADE'yi inhibe ederek bu katalitik reaksiyonları düzenlerler.

Kazokininler

ADE inhibisyonunu sağlayan aktif peptid inhibitörü Kazokininler, β -kazeinin 177 ile 183 arasında kalan aminoasit fraksiyonundan {f(177-183)} ve α_{s1} -kazeinin f(23-27), f(194-199) ile f(23-34)'dan oluşmaktadır (8,9).

Laktokininler

Peyniraltı suyundan elde edilen Laktokininler β -laktoglobulinin (β -lg) f(142-148), f(78-809) ve α -laktoalbuminin (α -la) f(50-53) aminoasit dizilerinden oluşabilmektedirler (9).

Biyoaktif Peptid Oluşumu ve Bu Oluşumu Etkileyen Faktörler

BAP oluşumu için çok sayıda metot ve neden ortaya konmasına rağmen en yaygın oluşum nedenleri arasında, gıda işlemede kullanılan ısı işlemler, enzimatik hidroliz, protein hidrolizatı oluşturan alkali ve asidik şartlar ile fermente ürünlerdeki mikrobiyal aktivite gösterilebilir (11). BAP oluşturmak için kullanılan en yaygın yöntem, farklı teknikler kullanılarak gerçekleştirilen enzimatik hidrolizdir. Pankreatik enzimler kullanılarak çok sayıda ADE inhibitörü peptid üretilmiş, bu peptidlerin karakterizasyonu ve tanımlanması yapılabilmektedir. Yine mikrobiyal enzimler kullanılarak da ADE inhibitörü peptidler başarıyla üretilmiştir. BAP'lar süt ürünlerinin üretiminde de meydana gelebilmektedir. Süt içerisinde doğal olarak bulunan proteazlar depolama veya işleme proseslerinde proteinleri hidrolize edebilir. Yine bakteriyel starter kültürler de proteinleri amino asitlere ve peptidlere parçalamak için çeşitli proteazlara sahiptirler. Süt fermentasyonu esnasında laktik asit bakterileri (LAB) tarafından ortaya çıkarılan biyolojik aktif peptid substratı (prokürsör'ü) olan oligopeptidlerin diğer enzimler tarafından ileri bir degradasyona uğratılmasının BAP oluşumunu artırdığı saptanmıştır. Olgunlaşma esnasında peynir içerisinde sekonder proteoliz sonucu ADE inhibitörü BAP'lerin oluştuğu gözlenmiştir (2,5,11). Bazı çalışmalarda

yaygın olarak kullanılan LAB'nin ADE inhibitörü peptid oluşturmadığı görülmüş kazein ve peynir altı suyu (PAS)'dan BAP oluşumu için daha ileri bir proteolizin olması gerektiği belirtilmiştir (4,5,11). Bunlara ek olarak *Lactobacillus helveticus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ve *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* türleriyle fermente edilmiş süt ürünlerinin ADE inhibitörü biyolojik aktif peptidleri içerdiği tespit edilmiştir (2,4, 11). Aşırı olgunlaşmamış peynirlerde BAP oluşumu gözlemlenmiş ve olgunlaşma şartları ile kullanılan starter çeşidinin BAP oluşumu üzerinde önemli etkisinin olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada bazı olgunlaşmış peynirlerde düşük molekül ağırlıklı ADE inhibitörü BAP oluştuğu ifade edilmiştir (2,3,6). Peynirlerde ADE inhibitör aktivitesi proteolizin ilerlemesiyle artış göstermesine karşın, ADE inhibisyon indeksi, peynirin aşırı olgunlaşması esnasındaki proteolizle azalmaktadır. Parmesan peynirlerinin 6 ay boyunca olgunlaştırılması sonucunda α_{s1} -kazeinden antihipertansif etkiye sahip bir BAP fraksiyonunun oluştuğu gözlemlenmiştir. Fakat bu fraksiyon aynı peynirin 15 ay boyunca olgunlaştırılması sonucu bulunamamıştır. Bu sonuçlar, LAB'nin proteolitik enzimleriyle peynir olgunlaşmasında ortaya çıkan BAP'lerin, daha ileri bir proteoliz sonucunda inaktif fragmentlere dönüştüğünü göstermektedir (3,6,10). Ortamın mikrobiyolojik kompozisyonu ve proteolizin derecesinin, tüketime sunulacak gıda maddesinde oluşacak peptid kaynaklı potansiyel yararlı fizyolojik etmenleri önemli derecede etkilediği bilinmektedir. Süt ve süt ürünlerinde oluşan ADE inhibitörü BAP'lerin hipertansiyondan korunmak için fonksiyonel gıdalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (6,12).

Sonuç

ADE inhibitörü kazokinin ve laktokininler süt ürünlerinden belli konsantrasyonlarda elde edilebilmelerine rağmen hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar kadar etkiye sahip değildirler. Bu BAP'ler orta derecede (IC_{50} 100-500 $mmol\ l^{-1}$) biyoaktiviteye sahip olduklarından günlük diyetinde bulunması gereken fonksiyonel bir bileşen olarak kabul edilebilirler. Bu konularda hayvansal model çalışmalardan elde edilecek pozitif bulgular, insanlar üzerindeki BAP'lerin etkilerini de kolayca kanıtlayabilir ve bu da sağlığı geliştirici temelleri üzerine dayanan süt ve süt ürünleri pazarını başarıya götürecek ana faktörlerden biri olabilir.

Kaynaklar

1. Meisel H, Schlimme E. 1990. Milk proteins: precursors of bioactive peptides. Trends Food Sci.Technol, 1: 41–43.
2. Meisel H, Goepfert A, Gunther S. 1997. ACE- inhibitory activities in milk products. Milchwissenschaft, 52: 307–311.

Türkiye 10. Gıda Kongresi; 21-23 Mayıs 2008, Erzurum

3. Addeo F, Chianese L, Salzano A, Sacchi R, Cappuccio U, Ferranti P, Malorni A. 1992. Characterization of the 12% trichloroacetic acid-insoluble oligopeptides of Parmigiano-Reggiano cheese. *J. Dairy Res*, 59: 401–411.
4. Smacchi E, Gobbetti M. 2000. Bioactive peptides in dairy products: synthesis and interaction with proteolytic enzymes. *Food Microbiol*, 17: 129–141.
5. Pihlanto-Leppala A, Rokka T, Korhonen H. 1998. Angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides derived from bovine milk proteins. *Int. Dairy J*, 8: 325–331.
6. Gobbetti M, Stepaniak L, De Angelis M, Corsetti A, Di Cagno R. 2002. Latent bioactive peptides in milk proteins: proteolytic activation and significance In *Dairy Processing. Crit.Reviews in Food Sci and Nutr*, 42(3): 223–239.
7. Meisel H. 1993. Casokinins as inhibitors of Angiotensin- Converting-Enzyme. In: *New Perspectives in Infant Nutrition*, Sawatzki, G. and Renner, B. (eds), pp. 153–159. Thieme, Stuttgart, New York.
8. Meisel H. 1997. Biochemical properties of bioactive peptides derived from milk proteins: Potential nutraceuticals for food and pharmaceutical applications. *Livestock Product Sci*, 50: 125–138.
9. Mullally MM, Meisel H, FitzGerald RJ. 1996. Synthetic peptides corresponding to α -lactalbumin and β -lactoglobulin sequences with angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity. *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 377: 259–260.
10. Stepaniak L, Fox PF. 1995. Characterization of the principal intracellular endopeptidase from *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* MG 1363. *Int Dairy J*, 5: 699–713.
11. Pihlanto-Leppala A. 2001. Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends Food Sci Technol*, 11: 347–356.
12. Sekiya S, Kobayashi Y, Kita E, Imamura Y, Toyama S. 1992. Antihypertensive effects of tryptic hydrolysates of casein on normotensive and hypertensive volunteers (in Jpn). *J Jpn. Soc Nutr Food Sci*, 45: 513-517.