

Received: 2013.02.13
Accepted: 2013.09.21
Published: 2014.02.06

Wpływ naturalnych białek serwatkowej na mechanizmy regulacji ciśnienia tętniczego krwi*

The effect of natural whey proteins on mechanisms of blood pressure regulation

Halina Car¹, Tomasz Koprowicz², Anna Tokajuk¹, Adrian Tokajuk¹

¹Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Medyczne Laboratorium Diagnostyczne, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Białymstoku

Streszczenie

Serwatka jest bogatym, naturalnym źródłem białek i aminokwasów. W licznych badaniach wykazano, że biologicznie aktywne peptydy wyizolowane z serwatki uzyskanej z mleka krowiego mogą wpływać na regulację ciśnienia tętniczego krwi. W badaniach na zwierzętach i na ludziach stwierdzono, że α -laktoalbumina i β -laktoglobulina pochodzące z serwatki, poddane enzymatycznej hydrolizie hamują aktywność konwertazy angiotensyny (ACE), natomiast laktorfiny obniżają ciśnienie tętnicze przez normalizację funkcji śródbłonna naczyń lub działanie zależne od receptorów opioidowych. Białka serwatki lub ich bioaktywne fragmenty zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów, redukując czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

W pracy omówiono wpływ białek serwatkowej na mechanizmy regulacji ciśnienia tętniczego krwi.

Słowa kluczowe:

białka serwatkowej • efekt hipotensyjny • konwertaza angiotensyny

Summary

Whey is a rich natural source of peptides and amino acids. It has been reported in numerous studies that biological active peptides isolated from cow's milk whey may affect blood pressure regulation. Studies on animals and humans have shown that α -lactalbumin and β -lactoglobulin obtained from enzymatically hydrolysed whey inhibit angiotensin converting enzyme (ACE), while lactorphins lower blood pressure by normalizing endothelial function or by opioid receptors dependent mechanism. Whey proteins or their bioactive fragments decrease total cholesterol, LDL fraction and triglycerides, thus reducing the risk factors of cardiovascular diseases.

The aim of this review is to discuss the effects of whey proteins on the mechanisms of blood pressure regulation.

Keywords:

whey proteins • hypotensive effect • angiotensin converting enzyme

* Autorzy składają serdeczne podziękowania Monieckiej Spółdzielni Mleczarskiej w Mońkach za sfinansowanie kosztów druku pracy.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1088752>

Word count: 1948
Tables: 3
Figures: 1
References: 35

Adres autorki: dr hab. n. med. Halina Car, Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok; e-mail: hcar@umb.edu.pl

Wykaz skrótów: **ACE** – konwertaza angiotensyny, **ACEI** – inhibitor konwertazy angiotensyny, **BMI** – wskaźnik masy ciała, **CRP** – białko C-reaktywne, **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, **hs-CRP** – test wysokoczuły na białko C-reaktywne, **IL** – interleukina, **LDL** – cholesterol LDL (lipoproteiny niskiej gęstości), **MAP** – średnie ciśnienie tętnicze krwi, **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, **TG** – triglicerydy

WPROWADZENIE

Serwatka pochodząca z mleka krowiego jest produktem wytwarzanym przede wszystkim przez przemysł mleczarski podczas produkcji sera i kazeiny. Składa się głównie z wody (ok. 94%) oraz laktozy, białek i tłuszczu. Białka stanowią 0,6-0,8% masy serwatki, w tym 70-80% przypada na α -laktoalbuminę i β -laktoglobulinę (tabela 1) [10].

Tabela 1. Skład białek serwatkowych [10]

Proteiny	Masa cząsteczkowa [kDa]	Stężenie [g/l]	Udział w całkowitej masie białkowej serwatki [%]
β -Laktoglobulina	18,6	3,2	40-55
α -Laktoalbumina	14,2	1,2	11-20
Immunoglobuliny	150-1000	0,8	8-11
Albumina surowicy bydłowej (BSA)	66,4	0,4	4-12
Laktoferyna	77,0	0,1	1
Laktoperoksydaza	78,0	0,002	1

Obniżenie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu białek serwatki opisano w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach i w próbach klinicznych. Oceniano mechanizmy działania białek serwatki i pochodzących z nich bioaktywnych peptydów, głównie w zakresie wpływu na aktywność konwertazy angiotensyny (angioten-

sin converting enzyme – ACE; EC 3.4.15.1), na syntazę tlenu azotu, receptory opioidowe i funkcjonowanie śródbłonna naczyń [2,23,27].

PEPTYDY O DZIAŁANIU INHIBITORÓW KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

Fragmenty bioaktywnych białek pochodzących z serwatki korzystnie działają na układ sercowo-naczyniowy, w tym na układ renina-angiotensyna-aldosteron [29]. Białka serwatki w wyniku enzymatycznej hydrolizy podczas procesu trawienia lub przygotowywania posiłków przekształcają się do aktywnych peptydów, które wykazują właściwości inhibitorów konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme inhibitor – ACEI) [11]. Zawdzięczają to obecności reszt hydrofobowych w C-końcowym fragmencie, co jest cechą charakterystyczną związków zarejestrowanych jako leki o wymienionym mechanizmie działania [15]. W procesie enzymatycznego trawienia białek serwatki proteazami (pepsyną, trypsyną, chymotrypsyną, proteinazą K, aktynazą E, termolizyną, papainą) uzyskano peptydy działające hipotensyjnie poprzez hamowanie konwertazy angiotensyny.

Wykazano aktywność hamującą ACE większą niż 95% w stosunku do wartości wyjściowej po trawieniu białek serwatki termolizyną (98,6%) i proteinazą K (95,7%). Aktywność peptydowych inhibitorów ACE określa się za pomocą indeksu IC_{50} . Jego wartość wyraża się w $\mu\text{mol/l}$. Jest ona równa takiemu stężeniu peptydu, które obniża aktywność enzymu o 50%. Zdolność hamowania ACE- IC_{50} przez białka serwatki stwierdzono w zakresie stężeń 77-1062 $\mu\text{mol/l}$ [14,24]. W wyniku procesów trawienia białek serwatki przez enzymy żołądka i trzustki (pepsynę i trypsynę) z albuminy, α -laktoalbuminy i β -laktoglobuliny powstają fragmenty bioaktywnych białek o określonym IC_{50} , np.: z albuminy – albutensyna A, fragment f(208-216), o sekwencji aminokwasów ALKAWSVAR i o $IC_{50}=3 \mu\text{mol/l}$ [3]; z α -laktoalbuminy – f(104-108): WLAHK o $IC_{50}=77 \mu\text{mol/l}$ [24], α -laktorfina, f(50-53):

YGLF o $IC_{50}=733 \mu\text{mol/l}$ [19]; z β -laktoglobuliny – laktokinina, f(142-148): ALPMHIR o $IC_{50}=43 \mu\text{mol/l}$ [12,14,15], β -laktorfina, f(102-105): YLLF o $IC_{50}=172 \mu\text{mol/l}$ [11], β -laktotensyna, f(146-149): HIRL o $IC_{50}=1153 \mu\text{mol/l}$ [16], β -laktozyna A, f(78-80): IPA o $IC_{50}=141 \mu\text{mol/l}$ [1] i β -laktozyna B, f(142-145): ALPM o $IC_{50}=928 \mu\text{mol/l}$ [17]. Liczne peptydy o wykazanym działaniu przeciwnadciśnieniowym poprzez hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny przedstawiono w tabeli 2.

Blokowanie enzymu konwertującego angiotensynę przez fragmenty białek serwatki obniża stężenie angiotensyny II i ogranicza jej właściwości zwężające naczynia. Ponadto zmniejszona aktywność układu współczulnego i osłabienie wydzielanie aldosteronu, w wyniku hamowania

tworzenia się angiotensyny II, również obniża ciśnienie tętnicze krwi. Zahamowanie aktywności ACE ogranicza również degradację bradykininy – peptydu o właściwościach wazodylatacyjnych, wywołując osłabienie skurczu naczyń krwionośnych [2,7]. Białka serwatkowe niepoddane enzymatycznemu trawieniu wykazywały aktywność hipotensyjną, ale nie wykazywały aktywności hamującej konwertazę angiotensyny [1].

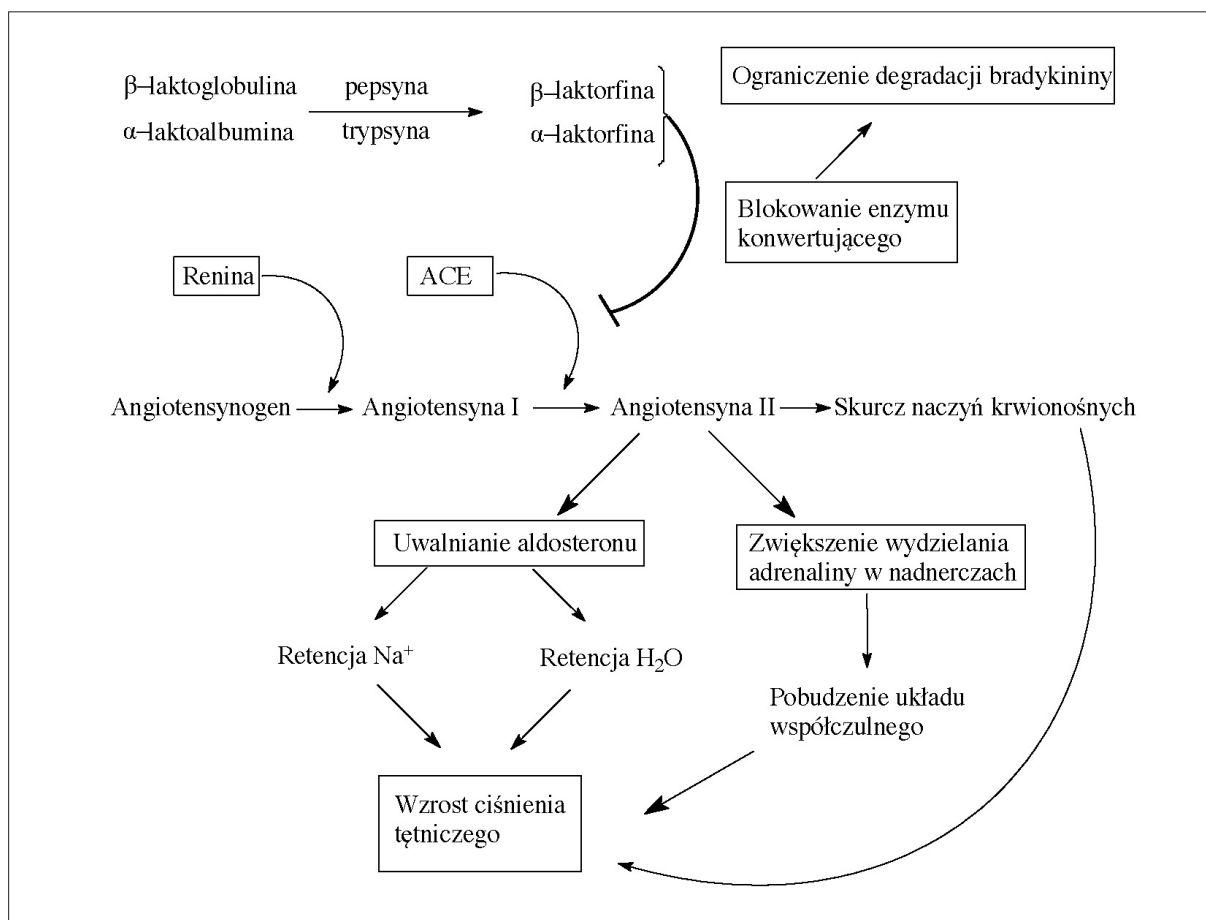
Mechanizmów działania białek serwatki poszukiwano w badaniach na zwierzętach, którym podawano peptydy izolowane z tych białek. Hipotensyjne działanie protein serwatki potwierdzono w testach na ludziach. Schemat wpływu laktorfina na ciśnienie tętnicze przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 2. Peptydy o działaniu inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) pochodzące z serwatki

Źródło (białko prekursorowe)	Peptyd o działaniu ACEI (nazwa)	Fragmenty	Sekwencja aminokwasów	IC_{50} [$\mu\text{mol/l}$]	Odnosnik
β -Laktoglobulina		f(9-14)	GLDIQK	580	[25]
β -Laktoglobulina		f(15-20)	VAGTWY	1682	[25]
β -Laktoglobulina		f(22-25)	LAMA	556	[24]
β -Laktoglobulina		f(32-40)	LDAQSAPLR	635	[24]
β -Laktoglobulina		f(33-42)	DAQSAPLRVY	12	[31]
β -Laktoglobulina	β -laktozyna A	f(78-80)	IPA	141	[1]
β -Laktoglobulina		f(81-83)	VFK	1029	[24]
β -Laktoglobulina		f(94-100)	VLDTDYK	946	[24]
β -Laktoglobulina		f(102-103)	YL	122	[16]
β -Laktoglobulina	β -laktorfina	f(102-105)	YLLF	172	[3]
β -Laktoglobulina		f(104-105)	LF	349	[16]
β -Laktoglobulina		f(106-111)	CMENSA	788	[24]
β -Laktoglobulina	β -laktozyna B	f(142-145)	ALPM	928	[17]
β -Laktoglobulina		f(142-146)	ALPMH	521	[24]
β -Laktoglobulina	Laktokinina	f(142-148)	ALPMHIR	43	[14]
β -Laktoglobulina	β -laktotensyna	f(146-149)	HIRL	1153	[16]
α -Laktoalbumina		f(16-26)	KGYGGVSLPEW	0,7	[31]
α -Laktoalbumina		f(50-51)	YG	1522	[16]
α -Laktoalbumina		f(50-52)	YGL	409	[24]
α -Laktoalbumina	α -laktorfina	f(50-53)	YGLF	733	[16,19]
α -Laktoalbumina		f(52-53)	LF	349	[16]
α -Laktoalbumina		f(97-104)	DKVGINYW	25	[31]
α -Laktoglobulina		f(99-108)	VGINYWLAHK	327	[24]
α -Laktoglobulina		f(104-108)	WLAHK	77	[24]
α -Laktoglobulina		f(105-110)	LAHKAL	621	[25]
Albumina surowicy bydłęcej (BSA)	Albutensyna A	f(208-216)	ALKAWSVAR	3	[3]
Albumina surowicy bydłęcej (BSA)		f(221-222)	FP	315	[1]

IC_{50} [$\mu\text{mol/l}$] – stężenie peptydu, które obniża aktywność enzymu o 50%

ACEI- inhibitor konwertazy angiotensyny



Ryc. 1. Schemat wpływu laktorfina na ciśnienie tętnicze. ACE- konwertaza angiotensyny

INNE MECHANIZMY HIPOTENSYJNEGO DZIAŁANIA BIAŁEK SERWATKI

Oprócz hamowania konwertazy angiotensyny, białka serwatkowe lub ich fragmenty wpływają na uwolnienie katecholamin i wytwarzanie tlenu azotu [2,30] oraz wywierają działanie podobne do opioidów [19,30].

β-Laktoglobulina, wyizolowana z serwatk, a także sfingolipidy izolowane z mleka krowiego [20,28] hamują syntezę i absorpcję z jelit cholesterolu, zmniejszając stężenie LDL i triglicerydów (TG) [18,23,27,34], lipidów znanych jako czynniki ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Wielokierunkowe mechanizmy działania białek pochodzących z serwatk wskazują na potencjalne możliwości ich zastosowania w licznych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego [35].

BADANIA NA ZWIERZĘTACH

Badania na szczurach z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (spontaneously hypertensive rats – SHR) wykazały, że α-laktorfina f(50-53) zależnie od stosowanej dawki powodowała obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i nie zmieniała częstości rytmu serca. Działanie hipotensyjne obserwowano w dawce 10 µg/kg, a zwiększenie dawki α-laktorfiny do 100 µg/kg powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego: skurczowego (SBP) o 23±4 mmHg

i rozkurczowego (DBP) o 17±4 mmHg. Działanie to zniknęło w obecności naloksonu, antagonisty receptorów opioidowych, wskazując na mechanizm hipotensyjny α-laktorfiny związany z aktywacją tych receptorów [19]. W innym badaniu, w modelu *in vitro* wykazano, że α-laktorfina i β-laktorfina nasilają indukowane acetylocholiną działanie naczyniorozkurczowe u szczurów SHR w porównaniu ze szczurami normotensyjnymi (Wistar Kyoto; WKY) [30]. Wyizolowane tętnice kręrkowe szczurów inkubowano w roztworze zawierającym 0,1 mM α-laktorfiny lub β-laktorfiny. Relaksacja naczyń zależna od śródbłonka, indukowana acetylocholiną zwiększyła się w grupie SHR z 32±8% do 49±8% (efekt α-laktorfiny) oraz do 61±8% (efekt β-laktorfiny). Nie obserwowano tego efektu u zwierząt bez nadciśnienia tętniczego. Wskazuje to na selektywne działanie peptydów serwatk na proces redukcji podwyższonego ciśnienia tętniczego. Działanie hipotensyjne β-laktorfiny jest również związane z wytwarzaniem tlenu azotu (NO) i następczą relaksacją naczyń krwionośnych, ponieważ zastosowanie inhibitora syntazy NO (L-NAME, N(G)-nitro-L-arginine methyl ester) zmniejszyło jej korzystne działanie [30]. β-laktorfina zwiększała niezależną od śródbłonka relaksację naczyń krwionośnych związaną z wrażliwością mięśni gładkich naczyń na NO. Poprzez te działania β-laktorfina zwiększała przepływy naczyniowe i poprawiała funkcję śródbłonka naczyń [30].

β -Laktoglobulina B, tetrapeptyd (ALPM) uzyskany z enzymatycznego rozkładu β -laktoglobuliny wykazuje również działanie hipotensyjne u szczurów SHR. Stwierdzono, że podawanie dożołądkowe β -laktoglobuliny B (2 mg dziennie) spowodowało obniżenie skurczowego ciśnienia krwi o $21,4 \pm 7,8$ mmHg. Maksymalne obniżenie stwierdzano po 8 godzinach od podania [17]. Uzyskano zahamowanie aktywności ACE do 53,6% (na podstawie pomiaru IC_{50}) i sugerowano, że działanie hipotensyjne tego peptydu zależy od hamowania aktywności konwertazy angiotensyny. Innym proponowanym mechanizmem hipotensyjnego działania ALPM jest być może blokowanie receptora AT_1 , (receptora typu 1 dla Ang II) jednak wymaga to potwierdzenia i dodatkowych badań [17].

Kolejnymi białkami serwatkowymi wykazującymi właściwości naturalnych ACEI są laktokininy. Laktokinina (ALPMHIR), powstała podczas enzymatycznego trawienia β -laktoglobuliny, w teście *in vitro* (hodowla komórek śródbłonna aorty świni; porcine aortic endothelial cells – PAEC) hamowała działanie ACE i zmniejszała o prawie 30% uwalnianie zwężającej światło naczyń krwionośnych endoteliny 1 [5,12]. Murakami i wsp. [17] oraz Vermeirssen i wsp. [32] sugerują, że działanie hipotensyjne ALPMHIR może być generowane w procesie trawienia tego białka przed absorpcją z jelit, przez proteazy lub peptydazy jelitowe. Autorzy tych badań uważają, że laktokinina jest trawiona (cięta w pozycji Ala-X, Leu-X) przez elastazę obecną w soku trzustkowym, co powoduje tworzenie dwu- i trójpetydów. Tylko takie małe cząsteczki mogą być absorbowane w jelicie cienkim ludzi z udziałem jelitowego oligopeptydowego transportera Pept-1 [32].

W wyniku enzymatycznego trawienia β -laktoglobuliny chymotrypsyną powstaje β -laktotensyna f(146-149): HIRL, dla której określono IC_{50} dla konwertazy angiotensyny. Peptyd ten podany dożylnie (*i.v.*) w dawce 30 mg/kg szczurom normotensyjnym powodował podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. Autorzy badania sugerują, że jest to prawdopodobnie związane ze słabą zdolnością hamującą ACE ($IC_{50}=1153,2 \mu M$) [33]. Jednak zastosowanie lewakabastyny – antagonisty receptorów neurotensyny 2 (NTR2) znosiło to działanie, co wskazuje, że β -laktotensyna jest pierwszym odkrytym agonistą receptorów NTR2 pochodzenia naturalnego.

Ponadto peptyd ten podany *i.v.* działa przeciwbólowo dzięki stymulacji NTR2 receptorów, co jest unikalnym działaniem białek pochodzących z serwatk [33]. Brak wpływu na ciśnienie tętnicze krwi obserwowano po dożołądkowym podaniu szczurom normotensyjnym β -laktotensyny w dawce 100 mg/kg [16]. Zjawisko to potwierdza poprzednie badania sugerujące działanie hipotensyjne tylko w przypadku podwyższonego ciśnienia tętniczego.

Wpływ wybranych peptydów serwatk na obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego u szczurów SHR przedstawiono w tabeli 3.

BADANIA NA LUDZIACH

W randomizowanym badaniu typu crossover, kontrolowanym placebo, podawano mężczyznom ($n=10$) i kobietom ($n=10$) z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, białko NOP-47 (nitric oxide peptide, 18-aminokwasowe) uzyskane z koncentratu białek serwatk, w dawce 5 g dziennie przez 2 tygodnie. Wykazano nasilenie syntezy NO i zwiększenie przepływów naczyniowych, co wskazywało na poprawę funkcji śródbłonna, ale nie obserwowano zmian ciśnienia tętniczego [2]. Pośrednio zwiększenie wytwarzania NO może również wynikać z hamowania ACE przez NOP-47, bowiem w innym badaniu wykazano poprawę funkcji śródbłonna u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, co jest wynikiem ich pleiotropowego działania na śródbłonek naczyniowy [2,4].

W badaniu trwającym sześć tygodni podawano młodym kobietom i mężczyznom, z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego ($n=25$), ze stwierdzonym stanem przednadciśnieniowym ($n=42$) lub z nadciśnieniem tętniczym I stopnia ($n=4$), 28 g dziennie napoju produkowanego na bazie serwatk uzyskanej z mleka krowiego. Wykazano, że napoje serwatkowe obniżyły ciśnienie tylko u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi (o 8,0 mmHg SBP; o 8,6 mmHg DBP; o -6,4 mmHg MAP). Badania te ponownie potwierdzają hipotensyjne działanie białek serwatkowych tylko podczas podwyższonego ciśnienia tętniczego. W badaniu tym zaobserwowano również obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w surowicy krwi osób, które spożywały białka serwatk [7].

Tabela 3. Efekt hipotensyjny osiągnięty u szczurów SHR po zastosowaniu wybranych peptydów

Peptyd (nazwa)	Fragmenty	Sekwencja aminokwasów	IC_{50} [$\mu mol/l$]	Średnia redukcja SBP [mmHg]	Odnosnik
β -Laktoglobulina A	f(78-80)	IPA	141	$-31 \pm 6,1$	[1]
α -Laktorfina	f(50-53)	YGLF	733	-23 ± 4	[16,19]
-	f(221-222)	FP	315	$-27 \pm 4,4$	[1]
β -Laktoglobulina B	f(142-145)	ALPM	928	$-21,4 \pm 7,8$	[17]

IC_{50} [$\mu mol/l$] – stężenie peptydu, które obniża aktywność enzymu o 50%

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

Pins i Keenan podawali hydrolizat lub izolat białek serwatkowych w dawce 20 g/dobę przez 6 tygodni osobom z nadciśnieniem tętniczym [27]. Obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego średnio o 11 mmHg i rozkurczowego o 7 mmHg zaobserwowano już po tygodniu przyjmowania białek serwatkowych i efekt ten utrzymywał się przez kolejne 5 tygodni [27]. Ponadto u osób, którym podawano hydrolizat białek serwatkowych stwierdzono zmniejszone stężenie frakcji LDL, co dodatkowo przemawia za stosowaniem protein serwatkowych u osób z miażdżycą naczyń. W badaniu tym, podobnie jak w innych obserwacjach, sugeruje się, że działanie hipotensyjne białek serwatkowych może być związane z hamowaniem ACE [27].

Działanie białek serwatkowych po wydłużeniu okresu podawania do 12 tygodni opisali Pal i wsp. [21]. W badaniu z udziałem 70 osób ze stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem I stopnia i z nadwagą ($BMI=31,3\pm0,8$ kg/m²), zaobserwowano działanie hipotensyjne: ciśnienie skurczowe zostało zredukowane średnio o 4,8 mmHg, natomiast ciśnienie rozkurczowe średnio o 2,1 mmHg. Dodatkowo, stwierdzono znacząco niższy wskaźnik augmentacji, oceniający kondycję układu krwionośnego [21]. Natomiast Lee i wsp. stwierdzili, że spożywanie dziennie 125 ml napoju zawierającego białka serwatkowe przez 25 osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym (135-160/85-95 mmHg) nie wywołało zmian wartości ciśnienia tętniczego w 12-tygodniowej obserwacji [8]. Mogło to być spowodowane niedostatecznym wchłanianiem peptydów z jelit, ich degradacją przez enzymy w przewodzie pokarmowym, przez peptydazy krwi lub zbyt małą dawką. Ponadto nie odnotowano również wpływu na parametry stanu zapalnego: CRP, IL-6 i liczbę krążących leukocytów [8]. Wydłużenie czasu podawania białek serwatkowych powyżej 12-tygodni istotnie statystycznie zmieniło parametry gospodarki lipidowej. U osób otyłych (średnie $BMI=31,3\pm0,8$ kg/m²) stwierdzono obniżenie stężenia TG, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL we krwi [22]. Podobne obniżenie stężenia TG zaobserwowano w badaniu oceniającym wpływ jednorazowej dawki izolatu białek serwatkowych (45 g) podawanego doustnie kobietom z nadwagą ($BMI=25-40$ kg/m²) w okresie postmenopauzalnym. Znamienne obniżenie stężenia triglicerydów (o 21-27%) oraz glukozy we krwi (o 16%) między 2 a 6 godziną od spożycia białek zdaniem autorów badania może się przyczyniać do redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [23]. Przypuszczalnie obniżenie stężenia TG jest wynikiem zmniejszenia wytwarzania

chylomikronów i/lub stymulacji aktywności lipazy lipoproteinowej [13].

Ocenę wpływu białek serwatkowych na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przeprowadzono u 30 osób ze stanem przednadciśnieniowym lub pierwszym stopniem nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że podawanie zhydrolizowanych białek serwatkowych (20 g/dobę przez 6 tygodni) obniżało ciśnienie tętnicze krwi: SBP o $8,0\pm3,2$ mmHg i DBP o $5,5\pm2,1$ mmHg w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Dodatkowo, w tym badaniu stwierdzono, że zhydrolizowane białka serwatkowe znacząco zmniejszyły stężenie cholesterolu całkowitego i LDL o około 13%, a stężenie hs-CRP z $2,6$ mg/l do $1,9$ mg/l. Wymienione wskaźniki, oprócz wartości ciśnienia tętniczego krwi, są pomocne w ocenie ryzyka zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe [26].

PODSUMOWANIE

Suplementacja białkami serwatkowymi pochodzącymi z mleka krowiego, ich hydrolizatami lub izolatami obniża ciśnienie tętnicze krwi. Sugeruje się, że efekt hipotensyjny białek serwatkowych lub ich aktywnych fragmentów wynika z hamowania konwertazy angiotensyny. W badaniach na szczurach SHR wykazano, że zależy to od dawki i rodzaju stosowanych białek, ale nie od czasu ekspozycji. Mechanizm działania hipotensyjnego protein serwatkowych może wynikać również z aktywacji receptorów opioidowych [6], wpływu na syntazę NO i uwalniania endoteliny 1. Ponadto po ich stosowaniu stwierdzono redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów, co wskazuje na zmniejszanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Najnowsze badania otworzyły możliwość wytwarzania takich peptydów przez rekombinację DNA na skalę przemysłową. DNA kodujący jeden z takich peptydów – FFVAPFPEVFGK (fragment 23-34 kazeiny αS1) został włączony w genom *Escherichia coli*, co umożliwiło ekspresję peptydu z dużą wydajnością (500 µg/L hodowli) [9].

Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że mechanizm obniżania ciśnienia tętniczego krwi przez peptydy i białka serwatkowe jest różnorodny i nie do końca sprecyzowany, wymaga więc dalszych analiz. Działanie hipotensyjne i ograniczanie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych są niezmiernie istotne, tym bardziej że źródłem tak działających protein jest łatwo dostępna serwatka mleka krowiego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abubakar A., Saito T., Kitazawa H., Kawai Y., Itoh T.: Structural analysis of new antihypertensive peptides derived from cheese whey protein by proteinase K digestion. *J. Dairy Sci.*, 1998; 81: 3131-3138
- [2] Ballard K.D., Bruno R.S., Seip R.L., Quann E.E., Volk B.M., Freidenreich D.J., Kawiecki D.M., Kupchak B.R., Chung M.Y., Kraemer W.J., Volek J.S.: Acute ingestion of a novel whey-derived peptide improves vascular endothelial responses in healthy individuals: a randomized, placebo controlled trial. *Nutr. J.*, 2009; 8: 34
- [3] Chiba H., Yoshikawa M.: Bioactive peptides derived from food proteins. *Kagaku to Seibutsu*, 1991; 29: 454-458
- [4] Faggitto A., Paoletti R.: State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension*, 1999; 34: 987-996
- [5] Ferreira I.M., Pinho O., Mota M.V., Tavares P., Pereira A., Gonçalves M.P., Torres D., Rocha C., Teixeira J.A.: Preparation of ingredients

containing an ACE-inhibitory peptide by tryptic hydrolysis of whey protein concentrates. *Int. Dairy J.*, 2007; 17: 481-487

[6] FitzGerald R.J., Murray B.A., Walsh D.J.: Hypotensive peptides from milk proteins. *J. Nutr.*, 2004; 134: 980S-988S

[7] Fluegel S.M., Shultz T.D., Powers J.R., Clark S., Barbosa-Leiker C., Wright B.R., Freson T.S., Fluegel H.A., Minch J.D., Schwarzkopf L.K., Miller A.J., Di Filippo M.M.: Whey beverages decrease blood pressure in prehypertensive and hypertensive young men and women. *Int. Dairy J.*, 2010; 20: 753-760

[8] Lee Y.M., Skurk T., Hennig M., Hauner H.: Effect of a milk drink supplemented with whey peptides on blood pressure in patients with mild hypertension. *Eur. J. Nutr.*, 2007; 46: 21-27

[9] Lv G.S., Huo G.C., Fu X.Y.: Expression of milk-derived antihypertensive peptide in *Escherichia coli*. *J. Dairy Sci.*, 2003; 86: 1927-1931

[10] Madureira A.R., Pereira C.I., Gomes A.M., Pintado M.E., Malcata F.X.: Bovine whey proteins – overview on their main biological properties. *Food Res. Intern.*, 2007; 40: 1197-1211

[11] Madureira A.R., Tavares T., Gomes A.M., Pintado M.E., Malcata F.X.: Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins. *J. Dairy Sci.*, 2010; 93: 437-455

[12] Maes W., Van Camp J., Vermeirssen V., Hemeryck M., Ketelslegers J.M., Schrezenmeir J., Van Oostveldt P., Huyghebaert A.: Influence of the lactokinins Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg (ALPMHIR) on the release of endothelin-1 by endothelial cells. *Regul. Pept.*, 2004; 118: 105-109

[13] Mortensen L.S., Hartvigsen M.L., Brader L.J., Astrup A., Schrezenmeir J., Holst J.J., Thomsen C., Hermansen K.: Differential effects of protein quality on postprandial lipemia in response to a fat-rich meal in type 2 diabetes: comparison of whey, casein, gluten and cod protein. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 90: 41-48

[14] Mullally M.M., Meisel H., Fitzgerald R.J.: Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activities of gastric and pancreatic proteinase digests of whey proteins. *Int. Dairy J.*, 1997; 7: 299-303

[15] Mullally M.M., Meisel H., Fitzgerald R.J.: Identification of a novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptide corresponding to a tryptic fragment of bovine β -lactoglobulin. *FEBS Lett.*, 1997; 402: 99-101

[16] Mullally M.M., Meisel H., Fitzgerald R.J.: Synthetic peptides corresponding to α -lactalbumin and β -lactoglobulin sequences with angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity. *Biol. Chem.*, 1996; 377: 259-260

[17] Murakami M., Tonouchi H., Takahashi R., Kitazawa H., Kawai Y., Negishi H., Saito T.: Structural analysis of a new anti-hypertensive peptide (β -lactosin B) isolated from a commercial whey product. *J. Dairy Sci.*, 2004; 87: 1967-1974

[18] Nagaoka S., Kanamaru Y., Kuzuya Y., Kojima T., Kuwata T.: Comparative studies on the serum cholesterol lowering action of whey protein and soy protein in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1992; 56: 1484-1485

[19] Nurminen M.L., Sipola M., Kaarto H., Pihlanto-Leppälä A., Piilola K., Korpela R., Tossavainen O., Korhonen H., Vapaatalo H.: α -lactoporphin lowers blood pressure measured by radiotelemetry in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.*, 2000; 66: 1535-1543

[20] Ohlsson L., Hertervig E., Jönsson B.A., Duan R.D., Nyberg L., Svernlöv R., Nilsson A.: Sphingolipids in human ileostomy content

after meals containing milk sphingomyelin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: 672-678

[21] Pal S., Ellis V.: The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals. *Obesity*, 2010; 18: 1354-1359

[22] Pal S., Ellis V., Dhaliwal S.: Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *Br. J. Nutr.*, 2010; 104: 716-723

[23] Pal S., Ellis V., Ho S.: Acute effects of whey protein isolate on cardiovascular risk factors in overweight, post-menopausal women. *Atherosclerosis*, 2010; 212: 339-344

[24] Pihlanto-Leppälä A., Koskinen K., Piilola T., Tupasela T., Korhonen H.: Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: concentration and characterization of active peptides. *J. Dairy. Res.*, 2000; 67: 53-64

[25] Pihlanto-Leppälä A., Rokka T., Korhonen H.: Angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides derived from bovine milk proteins. *Intern. Dairy J.*, 1998; 8: 325-331

[26] Pins J.J., Keenan J.M.: Effects of whey peptides on cardiovascular disease risk factors. *J. Clin. Hypertens.*, 2006; 8: 775-782

[27] Pins J.J., Keenan J.M.: The antihypertensive effects of a hydrolysed whey protein isolate supplement (BioZate®1). *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2002; 16: 68

[28] Rombaut R., Camp J., Dewettinck K.: Analysis of phosphor- and sphingolipids in dairy products by a new HPLC method. *J. Dairy Sci.*, 2005; 88: 482-488

[29] Seppo L., Jauhainen T., Poussa T., Korpela R.: A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 326-330

[30] Sipola M., Finckenberg P., Vapaatalo H., Pihlanto-Leppälä A., Korhonen H., Korpela R., Nurminen M.L.: α -lactoporphin and β -lactoporphin improve arterial function in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.*, 2002; 71: 1245-1253

[31] Tavares T., Contreras M.M., Amorim M., Pintado M., Recio I., Malcata F.X.: Novel whey-derived peptides with inhibitory effect against angiotensin-converting enzyme: in vitro effect and stability to gastrointestinal enzymes. *Peptides*, 2011; 32: 1013-1019

[32] Vermeirssen V., Deplancke B., Tappenden K.A., Van Camp J., Gaskins H.R., Verstraete W.: Intestinal transport of the lactokinins Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg through a Caco-2 Bbe monolayer. *J. Pept. Sci.*, 2002; 8: 95-100

[33] Yamauchi R., Usui H., Junden J., Takenaka Y., Tani F., Yoshikawa M.: Characterization of β -lactotensin, a bioactive peptide derived from bovine β -lactoglobulin, as a neurotensin agonist. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2003; 67: 940-943

[34] Zhang X., Beynen A.: Lowering effect of dietary milk-whey protein v. casein on plasma and liver cholesterol concentrations in rats. *Br. J. Nutr.*, 1993; 70: 139-146

[35] Zimecki M., Artym J.: Właściwości terapeutyczne białek i peptydów z siary i mleka. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 309-323

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.