



Bioaktywne peptydy: małe cząsteczki, wielkie możliwości

Paulina Worsztynowicz

Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,

Kontakt: paulina.worsztynowicz@up.poznan.pl

Kultowe hasło „Pij mleko, będziesz wielki” jest znane każdemu, kto dorastał w Polsce na początku lat dwutysięcznych. Być może już niedługo będzie można je sparafrazować na „Pij mleko, będziesz zdrowi”. Chodzi tutaj nie tylko o fakt, że mleko jest źródłem witamin, wapnia oraz pełnowartościowych białek, które zawierają wszystkie niezbędne aminokwasy w proporcjach idealnie dostosowanych do żywienia człowieka - o czym wiedzą szczególnie stali bywalcy siłowni, rozsmakowani w białkach serwatki, ale także o ukryty w białkach mleka potencjał zdrowotny. Mowa o bioaktywnych peptydach (BAP), czyli fragmentach białek, które pozostają nieaktywne w strukturze białka do momentu uwolnienia ich z łańcucha – dopiero wtedy mogą wykazywać szerokie spektrum właściwości prozdrowotnych [5, 10].

Bioaktywne peptydy powstają w naturalny sposób w wyniku trawienia białek przez enzymy, np. podczas procesów trawiennych lub fermentacji mleka dzięki aktywności proteolitycznej mikroorganizmów. Mogą być też uwalniane z białek podczas specyficznej obróbki technologicznej, jak hydroliza z udziałem wyselekcjonowanych enzymów. Podczas produkcji bioaktywnych peptydów, enzymy rozszczepiają wiązania peptydowe łączące elementarne cegiełki – aminokwasy – budujące złożoną strukturę białek, a uwolnione fragmenty (peptydy) mogą wykazywać większą bioaktywność niż białka macierzyste. Spektrum działania biopeptydów potrafi zaskoczyć nawet najbardziej doświadczonych badaczy, którzy ciągle odkrywają nowe właściwości tych wszechstronnych cząsteczek.



Wykazano m.in., że biopeptydy mają właściwości przeciwnadciśnieniowe, opioidowe, antyoksydacyjne, przeciwdrobnoustrojowe, immunomodulacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, a także zdolność regulacji poziomu cukru we krwi [8, 16, 19]. Ten niezwykle potężny potencjał sprawia, że biopeptydy doskonale nadają się do realizacji różnych celów żywieniowych i prozdrowotnych - od wspomagania regeneracji tkanek po profilaktykę i leczenie nadciśnienia czy cukrzycy typu 2. Nie dziwi zatem fakt, że bioaktywne peptydy pozyskiwane z różnych białek spożywczych cieszą się dużym zainteresowaniem badaczy na całym świecie. Niemniej, spośród całej gamy białek spożywczych, to białka mleka są powszechnie uznawane za jedno z najbogatszych źródeł bioaktywnych motywów. Przyjrzyjmy się zatem nieco bliżej ich ukrytemu potencjałowi.

Bioaktywne peptydy pochodzące z mleka mogą być zakodowane zarówno w strukturze kazeiny (α_{s1} -, α_{s2} -, β -, γ - i κ -kazeina), jak i w sekwencji białek serwatkowych, takich jak β -laktoglobulina, α -laktoalbumina, albumina surowicy i laktoferyna [11, 16]. Większość dotychczas poznanych peptydów bioaktywnych zidentyfikowano w β -kazeinie bydlęcej. Białko to jest szczególnie bogate w sekwencje o aktywności inhibitora ACE – związków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych. Z kolei w bydlęcej α_{s2} -kazeinie dominują peptydy przeciwdrobnoustrojowe, a najbardziej znanym bioaktywnym peptydem pochodzącym z κ -kazeiny jest kazeinomakropeptyd (glikomakropeptyd - GMP), któremu przypisuje się działanie przeciwdrobnoustrojowe, hamujące ACE i przeciwzapalne [19]. Z kolei białka serwatki to źródło peptydowych inhibitorów ACE oraz inhibitorów DPP-IV – cząsteczek wpływających na metabolizm glukozy. Ponieważ białka mleka są szczególnie bogate w inhibitory ACE, inhibitory DPP-IV oraz peptydy przeciwdrobnoustrojowe, które mogą wpływać na stan układu sercowo-naczyniowego, układu pokarmowego oraz wspomagać regulację poziomu cukru we krwi, stąd w niniejszym artykule przeanalizuję te trzy grupy bioaktywnych peptydów.

Peptydy o aktywności inhibitora ACE hamują aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który pełni kluczową rolę w regulacji ciśnienia krwi. Jego główną funkcją jest przekształcanie angiotensyny I (nieaktywna forma) do angiotensyny II – hormonu, który wywołuje skurcz naczyń krwionośnych, co w efekcie doprowadza do wzrostu ciśnienia krwi. Peptydowe inhibitory ACE mogą hamować aktywność tego enzymu, wspierając leczenie nadciśnienia tętniczego [1]. Dzięki badaniom prowadzonym w ośrodkach naukowych na całym świecie zidentyfikowano setki peptydów o wysokiej aktywności inhibitora ACE. Niestety, dla wielu z nich dostępne są jedynie wyniki badań *in vitro*, czyli oceniających aktywność peptydów wyłącznie na poziomie laboratoryjnym. Natomiast peptydy hamujące ACE mogą spełnić swoją funkcję tylko wtedy gdy dotrą do układu krążenia. Z tego względu w badaniach nad bioaktywnymi peptydami kluczowe powinno być określenie „przeżywalności” peptydów w układzie pokarmowym człowieka (peptydy mogą być dalej trawione przez enzymy żołądkowo-jelitowe) i ich biodostępności, czyli określanie, jaka ilość danej cząsteczki dociera do miejsca, w którym ma działać [19]. Trzeba też podkreślić, że znane są przypadki, że dodatkowa „obróbka” peptydu przez soki żołądkowo-jelitowe potrafi wywołać wzrost jego aktywności, np. peptydy LLYQEPVLGPVR i LPLPLL pochodzące z β -kazeiny wykazywały wyższą aktywność hamującą ACE po symulowanym trawieniu jelitowym.



Można to powiązać z odsłonięciem bardziej aktywnej części biopeptydu po zastosowaniu dodatkowych enzymów [13, 14]. Natomiast dwa tripeptydy, IPP i VPP – pochodzące z kazeiny - najbardziej znani przedstawiciele tej grupy związków, zostały przebadane dość kompleksowo. Wykazano m.in., że doustne przyjmowanie IPP i VPP lub kwaśnego mleka zawierającego te tripeptydy obniżało ciśnienie krwi u szczurów z nadciśnieniem samoistnym [17, 22], a podawanie mleka krowiego fermentowanego przez *Lactobacillus helveticus*, zawierającego wysokie stężenie IPP i VPP, obniżało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u osób cierpiących na nadciśnienie w porównaniu do grupy kontrolnej, która otrzymywała mleko fermentowane bez tripeptydów [6]. Dodatkowo, część badań wskazuje na obecność bioaktywnych peptydów w treści pokarmowej przewodu pokarmowego, a nawet w krwiobiegu [2, 18], co może świadczyć o ich realnym znaczeniu biologicznym.

Liczne peptydy pochodzące z białek mleka posiadają również aktywność przeciwdrobnoustrojową *in vitro* - hamują proliferację (namnażanie się) patogennych lub zakaźnych mikroorganizmów. Głównym celem peptydów w walce z patogenami jest ich błona komórkowa – dodatnio naładowana część peptydów (chodzi o ładunek powierzchniowy cząsteczki, a nie „uzbrojenie”) oddziałuje z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błony komórkowej, powodując powstawanie porów i zaburzenie równowagi jonowej. Ta nierównowaga prowadzi ostatecznie do śmierci komórki bakteryjnej [8].

Badania naukowe pokazują, że peptydy z białek mleka mają aktywność antybakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych i drożdżaków, w tym *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* i *Candida albicans* [8, 19]. Taką aktywność biopeptydów można wykorzystać w leczeniu lub zapobieganiu infekcjom bakteryjnym, począwszy od infekcji skórnych, po poważne zagrażające życiu zakażenia wewnątrzustrojowe. Jest to szczególnie ciekawa alternatywa, zwłaszcza w kontekście rosnącej oporności drobnoustrojów na antybiotyki. Peptydy mają tę przewagę nad antybiotykami, że charakteryzują się wolniejszym rozwojem oporności, szerokim spektrum działania przeciwbiofilmowego oraz zdolnością do modulowania odpowiedzi immunologicznej gospodarza [15]. Poza tym, niektóre peptydy mleczne mogą być przydatne w celu poprawy jakości mikrobiologicznej żywności, np. dodawane do żywności, aby wydłużyć okres przydatności do spożycia [9].

Ostatnia z omawianych aktywności biopeptydów z mleka to inhibitory DPP-IV. Peptydy te hamują aktywność enzymu - dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV), który odpowiada za rozkład naturalnych, insulinotropowych hormonów tkankowych, tzw. inkretyn (GIP i GLP-1). Są to hormony, które zwiększają wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, ale tylko w odpowiedzi na wysoki poziom glukozy (po spożyciu posiłku) oraz blokują wydzielania glukagonu [11, 19]. U osób z cukrzycą typu 2 mechanizm regulacji stężenia glukozy we krwi za pomocą inkretyn jest zaburzony. Dzięki działaniu inhibitorów DPP-IV poziom hormonów inkretynowych pozostaje wyższy przez dłuższy czas, co skutkuje lepszą kontrolą poziomu cukru we krwi. Jedną z najnowszych grup leków przeciwcukrzycowych są właśnie syntetyczne inhibitory DPP-IV (gliptyny).



Co ciekawe, badania wskazują, że terapia gliptykami ma również działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe, w tym zmniejsza dyslipidemię, redukuje aktywność syntazy trójglicerydów w wątrobie, opóźnia opróżnianie żołądka i zwiększa uczucie sytości [15]. Niestety, koszt takiej terapii może być znaczny, zwłaszcza gdy pacjent nie kwalifikuje się do refundacji. Warto zatem przyrzeć się naturalnym inhibitorom DPP-IV.

Wyniki badań wskazują na znaczny potencjał peptydów z białek mleka do hamowania DPP-IV in vitro [7, 12, 23]. Na przykład peptyd LDQWLCEKL wyizolowany z serwatki wołowej wzbogaconej w α -laktoalbuminę po hydrolizie trypsyną [7] lub dwa peptydy LKPTPEGDL i LKPTPEGDLEIL powstałe w wyniku trawienia β -laktoglobuliny pepsyną są jednymi z najsilniejszych inhibitorów DPP-IV [12]. Inny peptyd - LPQNIPPL pochodzący z β -kazeiny hamował aktywność DPP-IV w testach in vitro, ale wykazał także aktywność w badaniu na modelu zwierzęcym – po podaniu doustnym obniżał stężenie glukozy we krwi u szczurów w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [23]. Co więcej, ostatnie badania wskazują, że peptydy białek mleka mogą także zwiększać wrażliwość komórek na insulinę oraz wpływać bezpośrednio na regenerację komórek β trzustki [3, 21]. Takie wielokierunkowe działanie jest szczególnie interesujące w kontekście leczenia cukrzycy typu 2.

Podsumowując, bioaktywne peptydy pochodzące z białek mleka budzą ogromne zainteresowanie ze względu na ich potencjalne korzyści zdrowotne. Choć dotychczasowe badania wskazują na ich szerokie spektrum aktywności biologicznych, od zdolności obniżania ciśnienia krwi po regulację poziomu cukru, należy podkreślić, że dowody na aktywność ogromnej części biopeptydów pochodzą z badań in vitro oraz badań na zwierzętach. W związku z tym, przed wprowadzeniem na rynek produktów przeciwnadciśnieniowych czy przeciwcukrzycowych na bazie peptydów mlecznych konieczne są dalsze, szeroko zakrojone badania, aby móc realnie ocenić ich aktywność biologiczną i wpływ na zdrowie ludzi.

Literatura

1. Aluko R.E. (2015). Antihypertensive Peptides from Food Proteins. Annual Review of Food Science and Technology. 6, 235-62.
2. Caira S., Pinto G., Picariello G., Vitaglione P., De Pascale S., Scaloni A., Addeo F. (2022). In Vivo Absorptomics: Identification of Bovine Milk-Derived Peptides in Human Plasma after Milk Intake. Food Chemistry. 385, 132663.
3. Chakrabarti S., Jahandideh F., Davidge S.T., Wu J.P. (2018). Milk-Derived Tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) Enhance Insulin Sensitivity and Prevent Insulin Resistance in 3T3-F442A Preadipocytes. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 66, 10179-87.
4. Corrêa J.A.F., Evangelista A.G., Nazareth T., Luciano F.B. (2019). Fundamentals on the Molecular Mechanism of Action of Antimicrobial Peptides. Materialia. 8, 100494.



5. Darewicz M., Borawska J., Minkiewicz P., Iwaniak A., Starowicz P. (2015). Biologicznie aktywne peptydy uwalniane z białek żywności. Żywność. Nauka. Technologia. Jakość. 3. 26-41.
6. Jauhiainen T., Vapaatalo H., Poussa T., Kyrönpalo S., Rasmussen M., Korpela R. (2005). Lactobacillus Helveticus Fermented Milk Lowers Blood Pressure in Hypertensive Subjects in 24-h Ambulatory Blood Pressure Measurement. American Journal of Hypertension. 18, 1600–1605.
7. Jia C.L., Hussain N., Ujiroghene O.J., Pang X.Y., Zhang S.W., Lu J., Liu L., Lv J.P. (2020). Generation and Characterization of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitory Peptides from Trypsin-Hydrolyzed Alpha-Lactalbumin-Rich Whey Proteins. Food Chemistry. 318, 126333.
8. Kashung P., Karuthapandian D. (2025). Milk-derived bioactive peptides. Food Production Processing and Nutrition. 7, 6.
9. Khan M.U., Pirzadeh M., Förster C.Y., Shityakov S., Shariati M.A. (2018). Role of Milk-Derived Antibacterial Peptides in Modern Food Biotechnology: Their Synthesis, Applications and Future Perspectives. Biomolecules. 8(4),110.
10. Kitts D.D., Weiler K. (2003). Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. Current Pharmaceutical Design. 9, 1309-1323.
11. Koirala P., Dahal M., Rai S., Dhakal M., Nirmal N.P., Maqsood S., Al-Asmari F., Buranasompob A. (2023). Dairy Milk Protein-Derived Bioactive Peptides: Avengers Against Metabolic Syndrome. Current Nutrition Reports. 12, 308-326.
12. Lacroix I.M., Li-Chan E.C. (2014). Isolation and characterization of peptides with dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity from pepsin-treated bovine whey proteins. Peptides. 54, 39–48.
13. Lin K., Zhang L.W., Han X., Cheng D.Y. (2017). Novel Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides from Protease Hydrolysates of Qula Casein: Quantitative Structure-Activity Relationship Modeling and Molecular Docking Study. Journal of Functional Foods. 32, 266-77.
14. Liu P., Lan X., Yaseen M., Chai K., Zhou L., Sun J., Lan P., Tong Z., Liao D., Sun L. (2020). Immobilized metal affinity chromatography matrix modified by poly (ethylene glycol) methyl ether for purification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from casein hydrolysate. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 1143, 122042.
15. Magana M., Pushpanathan M., Santos A.L., Leanse L., Fernandez M., Ioannidis A., Giulianotti M.A. (2020). The Value of Antimicrobial Peptides in the Age of Resistance. The Lancet. Infectious Diseases. 20, e216-30.
16. Marccone S., Belton O., Fitzgerald D.J. (2017). Milk-derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis. British Journal of Clinical Pharmacology. 83, 152-162.
17. Nakamura Y., Yamamoto N., Sakai K., Takano T. (1995). Antihypertensive Effect of Sour Milk and Peptides Isolated from It That Are Inhibitors to Angiotensin I-Converting Enzyme. Journal of Dairy Science. 78, 1253-57.



18. Nielsen S.D., Beverly R.L., Underwood M.A., Dallas D.C. (2018). Release of Functional Peptides from Mother's Milk and Fortifier Proteins in the Premature Infant Stomach. PLoS One. 13, e0208204.
19. Nielsen S.D., Liang N., Rathish H., Kim B.J., Lueangsakulthai J., Koh J., Qu Y., Schulz H.J., Dallas D.C. (2024). Bioactive milk peptides: an updated comprehensive overview and database. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 64, 11510-11529.
20. Rameshrad M., Razavi B.M., Ferns G.A.A., Hosseinzadeh H. (2019). Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and its use in the management of metabolic syndrome: a comprehensive review on drug repositioning. Daru. 27, 341-360.
21. Singh A., Enjapoori A.K., Gibert Y., Dwyer K.M. (2020). The Protective Effects of Human Milk-Derived Peptides on the Pancreatic Islet Biology. Biology Open. 9(8), bio049304.
22. Sipola M., Finckenberg P., Santisteban J., Korpela R., Vapaatalo H., and Nurminen M.L. 2001. Long-Term Intake of Milk Peptides Attenuates Development of Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society. 52, 745-754.
23. Uenishi H., Kabuki T., Seto Y., Serizawa A., Nakajima H. (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.