

خواص ضدسرطانی و ضد میکروبی

پروتئین و پپتیدهای



رضا یوسفی^۱، ملیحه سادات عطری^۱، مریم سلامی^۲، امیر نیاسری نسلجی^۳، علی اکبر صبوری^۱،
علی اکبر موسوی موحدی^۱.....

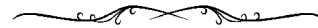
۱. مرکز تحقیقات بیوشیمی، بیوفیزیک دانشگاه تهران
۲. گروه صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی دانشگاه تهران
۳. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

■ خلاصه

پروتئین‌های شیر توالی‌های پپتیدی خاموشی با فعالیت بالقوه ضد میکروبی (ضد باکتریایی، ضد ویروسی و ضد قارچی) دیده شده است. این پپتیدهای فعال زیستی ضمن فرایند هضم ناقص آنزیمی پروتئین‌های شیر، رها شده و اغلب دارای ۳ تا ۲۰ آمینواسید هستند. این پپتیدها همچنین واجد فعالیت ضدسرطانی، کاهش فشار خون، تنظیم سیستم ایمنی، اثرات تخدیری، توانایی اتصال به فلزات و کاهش کلسترول را نیز دارا می‌باشند. پروتئین‌های سرمی شیر ضمن اتصال به آهن موجود در شیر، واکنش فنتون و به تبع آن، تولید ماده سرطان‌زای رادیکال هیدروکسیل (OH) را محدود می‌کند. همچنین پروتئین‌های سرمی شیر با افزایش غلظت بافتی تری پپتیدی آنتی‌اکسیدان

به‌طور کلی، شیر از اجزای اصلی سازنده شامل آب، لاکتوز، چربی، پروتئین و مواد معدنی تشکیل می‌شود. پروتئین‌های شیر که از مهم‌ترین اجزای تشکیل‌دهنده شیر به شمار می‌آید به دو گروه اصلی شامل کازین‌ها و پروتئین‌های سرمی شیر (Whey Protein) تقسیم می‌شود. کازین‌ها حدود ۸۰ درصد و پروتئین‌های سرمی شیر حدود ۲۰ درصد کل پروتئین شیر را تشکیل می‌دهند. تحقیقات نشان می‌دهد که در بخش سرمی شیر پروتئین‌هایی نظیر لاکتوفرین، ایمونوگلوبولین، لاکتوپراکسیداز و آلفا لاکتالبومین وجود دارند که از توان ضد میکروبی و ضدسرطانی آشکاری برخوردار هستند. علاوه بر این، در زنجیره پلی پپتیدی بیشتر

گلوکتانینون فعالیت بسیاری از مواد فعال سرطان‌زا را در بدن خنثی می‌کنند. آلفالاکتالبومین که پروتئینی با وزن ملکولی ۱۴ کیلودالتون در بخش سرمی شیر است، در شرایط اسیدی ضمن از دست دادن اتم کلسیم به گونه ملکولی تبدیل می‌شود که شبه مولتن گلوبول نام گرفته است. این ساختار ملکولی ویژه، ضمن اتصال به اسید چرب توان ضدسرطانی آشکاری پیدا می‌کند و فعالیت ضدسرطانی آن بر روی حداقل ۴۰ رده سلول سرطانی به اثبات رسیده است. شیر علاوه بر پروتئین‌ها و قطعات پپتیدی مفید، دارای اسیدهای چرب نظیر اسید لینولئیک با فعالیت ضدسرطانی و ضدتصلب شرایین می‌باشد. **واژگان کلیدی:** شیر، ضد میکروبی، ضدسرطانی، پپتیدهای فعال زیستی، دیابت، تصلب شرایین.



از لحاظ تامین مواد مغذی، انرژی، پروتئین ویتامین‌ها و مواد معدنی، شیر و فرآورده‌های آن منبع مهمی در جیره غذایی انسان می‌باشد. محتویات اصلی شیر شامل آب، لاکتوز، چربی، پروتئین و مواد معدنی است. علاوه بر پروتئین‌های شناخته شده شیر که دارای توان ضد میکروبی و ضدسرطانی (لاکتوفرین، ایمونوگلوبولین و لاکتوپراکسیداز) هستند، در اغلب زنجیره پلی‌پپتیدی پروتئین‌های شیر توالی‌های پپتیدی خاموشی با توان ضد میکروبی (ضدباکتریایی، ضدویروسی و ضدقارچی) گزارش شده است. این توالی‌های پپتیدی خاموش را می‌توان طی فرایند پروتئولیز ناقص، دقیق و کنترل شده و به صورت پپتیدهایی فعال با خاصیت ضد میکروبی موثر از پروتئین‌های شیر رها نمود. این قطعات

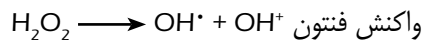
پپتیدی اغلب ۳ تا ۲۰ آمینواسید دارند و خواص سلامت‌بخشی متعددی برای آن‌ها اثبات شده است که علاوه بر خواص ضد میکروبی، می‌توان از قدرت کاهندگی فشار خون، فعالیت ضدسرطانی، تنظیم سیستم ایمنی، اثرات تخدیری، توانایی اتصال به فلزات و کاهندگی کلسترول را نام برد. اشکال تغلیظ شده این پپتیدها غذا - داروهای بالقوه هستند که می‌توان از آن‌ها در درمان اسهال، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی و عروقی، عدم جذب مواد معدنی، بیماری‌های دندان و بیماری‌های دستگاه ایمنی استفاده کرد.

۱ - پروتئین‌های شیر

شیر دربردارنده ۱۱ پروتئین مختلف با کمیت قابل توجه و چندین پروتئین دیگر با کمیت پایین و دارای فعالیت آنزیمی است. اهمیت و اعتبار پروتئین‌های شیر عبارت است از:

الف - وجود فعالیت ضد میکروبی و ضدسرطانی برخی پروتئین‌های شیر نظیر آلفا لاکتالبومین
ب - دسترسی بدن به آمینواسیدهای ضروری (آن دسته از آمینواسیدها که بدن قادر به ساخت آن‌ها نیست) در پی هضم کامل پروتئین‌های شیر.
ج - فعالیت بیولوژیک ویژه و مفید قطعات پپتیدی حاصل از هیدرولیز ناقص پروتئین‌های شیر. به طور کلی، پروتئین‌های شیر را به دو گروه شامل کازین‌ها و پروتئین‌های سرم شیر (Whey Protein) تقسیم می‌شوند. کازین‌ها حدود ۸۰ درصد و بخش سرمی حدود ۲۰ درصد از پروتئین‌های شیر را تشکیل می‌دهند (جدول ۱). بخش سرمی شیر به دلیل حضور پروتئین آلفالاکتالبومین دارای خاصیت ضدسرطانی است. در سال‌های اخیر اثر پروتئین‌های تغلیظ شده

واکنش فنتون به رادیکال هیدروکسیل که ترکیبی فوق العاده سرطان‌زا است تبدیل می‌کند.



پروتئین‌های سرمی شیر ضمن اتصال به آهن موجود در شیر واکنش فنتون و به تبع آن تولید ماده سرطان‌زای رادیکال هیدروکسیل (OH) را محدود می‌کنند. پروتئین‌های سرمی شیر ایجاد سرطان کولون در حیوانات آزمایشگاهی را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهند. پروتئین‌های سرمی با افزایش غلظت گلوکوتایون، از فرایند القای مرگ سلول‌های پروستات انسانی جلوگیری می‌کنند. اگرچه تاکنون پژوهش‌های متعددی در خصوص

بخش سرمی شیر در جلوگیری و درمان سرطان مورد مطالعه وسیعی قرار گرفته است.

برای مثال غلظت بافتی تری‌پپتیدی آنتی‌اکسیدان گلوکوتایون با توالی آمینواسیدی Glu-Cys-Gly به وسیله پروتئین‌های سرمی شیر به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد که نقش مهمی در پیشگیری از سرطان دارد. با افزایش غلظت این تری‌پپتید فعالیت بسیاری از مواد فعال سرطان‌زا در بدن خنثی می‌شود. یکی دیگر از راه‌های پیشگیری از سرطان بخش سرمی شیر توانایی بالقوه پروتئین‌های این بخش در اتصال به یون آهن است. آهن ضمن مجاورت با آب اکسیژنه این ماده خطرناک را طی واکنشی موسوم به

جدول ۱- معرفی پروتئین‌های شیر گاو به همراه کمیت آن‌ها در ۱ لیتر

محتویات شیر	مقدار (گرم در لیتر)	درصد از کل پروتئین‌ها
کازین‌ها:	۲۴ - ۲۸	۸۰
αs-کازین‌ها	۱۵ - ۱۹	۴۲
αs1	۱۲ - ۱۵	۳۴
αs2	۳ - ۴	۸
β-کازین‌ها	۹ - ۱۱	۲۵
κ-کازین‌ها	۳ - ۴	۹
γ-کازین‌ها	۱ - ۲	۴
پروتئین‌های سرمی:	۵ - ۷	۲۰
بتالاکتوگلوبولین	۲ - ۴	۹
آلفالاکتالبومین	۱ - ۱/۵	۴
Proteose-peptones	۰/۶ - ۱/۸	۴
سرم آلبومین	۰/۱ - ۰/۴	۱
ایمونوگلوبولین	۰/۶ - ۰/۱	۲
مجموع	۳۰ - ۳۵	۱۰۰

فعالیت ضدسرطانی پروتئین‌های بخش سرمی شیر انجام شده است، استفاده از پروتئین‌های تغلیظ شده سرمی به‌عنوان داروی مستقل یا همراه با دیگر داروها جهت درمان سرطان به پژوهش‌های پیش‌تری نیاز دارد.

۱-۱ - آلفالاکتالبومین و قطعات پپتیدی آن

آلفالاکتالبومین پروتئینی با وزن ملکولی ۱۴ کیلودالتون در بخش سرمی شیر و دارای یک اتم کلسیم می‌باشد. این پروتئین در شرایط اسیدی اتم کلسیم را از دست داده و به ساختاری به‌نام شبه مولتن گلوبول تبدیل می‌شود. ساختار پدید آمده ضمن اتصال به اسید چرب از اثرات ضدسرطانی نیز برخوردار می‌باشد. فعالیت ضدسرطانی این ساختار حداقل بر روی ۴۰ رده سلول سرطانی به اثبات رسیده است. ساختار اشاره شده در شرایط *in vitro* در مهار رشد سلول‌های سرطان‌های ریه، حنجره، کلیه، کولون، کیسه صفرا، پروستات، تخمدان، ملانوما، مغز و سرطان خون موثر است. همچنین فعالیت این گونه ملکولی به‌صورت *in vivo* بر روی سرطان پوست انسان و سرطان پستان موش به اثبات رسیده است. این گونه ملکولی آلفالاکتالبومین را می‌توان کاندیدای پروتئینی بالقوه برای درمان و پیشگیری سرطان در نظر گرفت. وجود این گونه ملکولی در مراحل هضم شیر در دستگاه گوارش نوزادان و افراد بالغ هنوز اثبات نشده و بررسی‌های علمی و بالینی بیش‌تری مورد نیاز است. این گونه ملکولی آلفالاکتالبومین علاوه بر فعالیت ضدسرطانی، دارای فعالیت ضد میکروبی نیز می‌باشد. اثرات ضد میکروبی در قطعات پپتیدی حاصل از هیدرولیز نسبی آلفالاکتالبومین نیز گزارش شده است. آلفالاکتالبومین با افزایش تریپتوفان

مغز و فعالیت سروتونین عملکرد تشخیصی را در افراد آسیب‌پذیر از نظر استرس بهبود می‌بخشد. آلفالاکتالبومین در بهبود خواب افراد بالغی که دچار اختلالات تغذیه‌ای بوده‌اند، نیز موثر است.

۲-۱ - بتالاکتوگلوبولین و قطعات پپتیدی آن

خوراندن پروتئین‌های سرمی به ویژه بتالاکتوگلوبولین به حیوانات آزمایشگاهی نقش بسیار مهمی در محافظت لوله گوارش و جلوگیری از پیشرفت سرطان داشته است. آزمایش‌ها بر روی موش آزمایشگاهی (Rat)، سودمندی پروتئین‌های سرمی شیر در متوقف کردن سرطان کولون را اثبات نموده است. پروتئین‌های موجود در فرآورده‌های شیر و به ویژه پروتئین‌هایی که در بخش سرمی شیر وجود دارند، در قیاس با پروتئین‌های گوشت و سویا نقش بارزتری در توقف تومورهای روده‌ای در حیوانات آزمایشگاهی ایفا می‌کنند.

یکی از سازوکارهای احتمالی در خصوص فعالیت ضدسرطانی پروتئین‌های سرمی شیر را به محتوای اسید آمینه‌های گوگرددار آن‌ها مرتبط می‌دانند که بر اساس فرضیه‌ای در محافظت از DNA متیله نقش دارند. بتالاکتوگلوبولین ضمن اتصال به آمین‌های هتروسیکلیک از فعالیت سرطان‌زایی آن‌ها جلوگیری می‌کند. در پژوهشی بر روی ملانوسیت‌های انسانی معلوم شد که پروتئین بتالاکتوگلوبولین نقش مهمی در مهار آنزیم تیروزیناز دارد. این آنزیم عامل تولید هورمون و رنگدانه در بدن است.

■ اثر بتالاکتوگلوبولین در کاهش کلاسترول

قطعه پپتیدی خاصی در پروتئین بتالاکتوگلوبولین در کاهش کلاسترول حیوانات آزمایشگاهی، از طریق جلوگیری از جذب روده‌ای آن، نقش دارد.

آنتی‌بادی‌های خاصی علیه رترو ویروس‌های انسانی و همچنین آنتی‌بادی‌هایی علیه چندین نوع باکتری از جمله ای‌کولی‌اتریدیتیس و سالمونلا اتریدیتیس می‌باشد.

۵-۱ - لاکتوفرین

لاکتوفرین یک ترکیب گلیکوپروتئینی در بخش پروتئین‌های سرمی شیر بوده که در اتصال به آهن نقش مهمی دارد. مشخص شده که بسیاری از سلول‌ها از جمله منوسیت‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های دیواره روده گیرنده لاکتوفرین دارند. پروتئین دفاعی لاکتوفرین بیش‌تر در ترشحات خارجی پوشش مخاطی مانند شیر، بزاق، صفرا، اشک و ترشحات لوزالمعده یافت می‌شوند. لاکتوفرین، سلول‌هایی را که به اختصار NK (Natural Killer) خوانده می‌شوند، فعال می‌کند. همچنین لاکتوفرین باعث القای فعالیت نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و دیگر سلول‌های سیستم دفاعی بدن می‌شود. در مجموع، برای لاکتوفرین اثرات سودمندی شامل فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد التهاب، ضد سرطانی و تنظیم سیستم ایمنی گزارش شده است. همچنین نشان داده شده که لاکتوفرین می‌تواند از متاستاز تومورهای اولیه در موش‌های سرطانی جلوگیری کند. پروتئین‌های تغلیظ شده سرمی شیر که حاوی مقدار زیادی پروتئین لاکتوفرین بودند و به منظور مقابله با سلول‌های سرطانی کبدی انجام گرفت، معلوم شد که ضمن استفاده هم‌زمان این پروتئین‌ها و داروی ضد سرطانی Baicalein فرایند درمان به شدت تقویت می‌شود.

۶-۱ - لاکتوپراکسیداز

لاکتوپراکسیداز حدود ۰/۵ - ۰/۲۵ درصد کل

■ فعالیت ضد میکروبی بتا لاکتوگلوبولین

برخی قطعات ناشی از هیدرولیز ناقص بتا لاکتوگلوبولین از رشد باکتری‌ها جلوگیری می‌کند. این پروتئین در اثر واکنش با ترکیبی که به اختصار (3-hydroxyphthalic anhydride) HP خوانده می‌شود، جایگاه اتصال ویروس ایدز بر روی سلول‌های سیستم ایمنی (لنفوسیت‌های CD_4^+) را اشغال نموده و به این ترتیب در مهار HIV نوع ۱ و II نقش موثری دارد. غلظت مشخصی از پروتئین مذکور از فعالیت ویروس‌های خطرناکی موسوم به رتروویروس، که ویروس ایدز نیز از همین خانواده است، جلوگیری می‌کند. این پروتئین از اتصال انگل‌ها به سطحی که برای تکثیر آن‌ها نیاز می‌باشد نیز پیش‌گیری می‌کند.

۳-۱ - سرم آلبومین

سرم آلبومین حدود ۶۰ درصد از پروتئین‌های خون را تشکیل داده و در بخش سرم شیر دیده می‌شود. سرم آلبومین گاوی، در شرایط *in vitro* مانع رشد سلول‌های سرطانی سینه انسان می‌شود.

۴-۱ - ایمونوگلوبولین‌های شیر

حدود ۱۵ - ۱۰ درصد از پروتئین‌های بخش سرم شیر را ایمونوگلوبولین‌ها یا آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌دهند که نقش مهمی در مقابله با ترکیباتی که آنتی‌ژن خوانده می‌شوند، دارند. آنتی‌بادی‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها (Ig) به پنج نوع مختلف شامل IgA , IgM , IgG , IgE و IgD تقسیم می‌شوند. از آن جایی که غلظت IgG شیر گاو در محدوده ۰/۹ - ۰/۶ mg/mL است، بخشی از توان ایمنی شیر که به واسطه حضور این آنتی‌بادی می‌باشد به نوزاد نیز انتقال می‌یابد. شیر خام گاو دارای

ممکن است با خواص آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح لیپید خون به‌عنوان ماده ضدتصلب شرایین عمل نماید.

۳ - ویتامین‌ها و مواد معدنی شیر

شیر حاوی مقدار قابل ملاحظه کلسیم بوده و از این جهت دارای نقش محافظتی در برابر سرطان روده بزرگ می‌باشد. یکی از دلایل ابتلا به سرطان روده بزرگ و پوکی استخوان عدم مصرف شیر است. اعتقاد بر آن می‌باشد که دیواره عضلانی روده بزرگ در اثر کمبود کلسیم به مرور زمان تخریب می‌شود و فرد مبتلا به این سرطان می‌گردد. نوشیدن شیر بدون چربی یا شیر کم چرب، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را به میزان ۲۰ درصد کاهش می‌دهد. کلسیم، پپتیدهای فعال زیستی و سایر ترکیبات ناشناخته شیر ممکن است از افزایش فشار خون نیز جلوگیری کنند. اسید فولیک، ویتامین - B₆ ، B₁₂ و سایر ترکیبات ناشناخته شیر بدون چربی ممکن است در کاهش میزان هوموسیستئین در سرم خون و در نتیجه، کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نقش داشته باشند.

پروتئین‌های سرمی شیر را تشکیل می‌دهد. این آنزیم با شرکت در یک واکنش شیمیایی به‌عنوان کاتالیزور منجر به تولید محصولی می‌گردد که دارای توان باکتری‌کشی و یا مهار رشد باکتری است. در مواردی که از زمان تولید و تحویل شیر به کارخانه فاصله زیادی وجود دارد، آب اکسیژنه (H₂O₂) با هدف کاهش بار میکروبی به شیر افزوده می‌شود. آنزیم لاکتوپراکسیداز آب اکسیژنه و ماده دیگری موسوم به تیوسیانات که از اجزای طبیعی شیر است را به آب و ماده فعالی با توان ضدباکتریایی موسوم به هیپوتیوسیانات تبدیل می‌نماید.

۲ - چربی

چربی شیر دارای ترکیباتی با خواص ضدسرطانی است. از آن جمله می‌توان به اسید لینولئیک، اسید بوتیریک، اسفنگومیلین‌ها، اسفنگولیپیدها، ویتامین - A ، ۱۳ - متیل تترادکانوئیک اسید و چربی‌های اتری اشاره نمود. شیر و فرآورده‌های آن منبع اصلی اسید لینولئیک در جیره غذایی انسان می‌باشد. اگرچه اسید لینولئیک دارای ایزومرهای متعددی است، ایزومر اصلی آن در شیر ۹ - سیس، ۱۱ - ترانس (اسید رامنیک) هستند. اسید لینولئیک

منابع

1. Lopez Exposito I, Recio I. Antibacterial activity of peptides and folding variants from mikl proteins. *Int Dairy J* 2006; 16: 1294-1305.
2. Aimutis WR. Bioactive Properties of Mikl Proteins with Particular Focus on Anticariogenesis. *Am Soc Nutr Sci* 2004: 989S-995S.
3. Severin S, Wenshui X. Milk Biologically Active Components as Nutraceuticals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45 (7-8): 645-656.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمامی منابع این مطلب می‌توانند به دفتر نشریه رازی مراجعه نمایند.