بیست و یکمین کنگره ملی
علوم و صنایع غذایی ایران
۷ تا ۹ آبان ۱۳۹۲ – دانشگاه شیراز
21st National Congress of Food Science and Technology

اثرات مثبت پپتیدهای زیست‌فعال بر کاهش فشار خون

مریم کیومرثی[1]، مهدی کدیور[2]

1- فارغ التحصیل کارشناسی ارشد دانشگاه صنعتی اصفهان

2- استاد دانشگاه صنعتی اصفهان

چکیده: میزان شیوع بیماری‌های بی‌صدا و خاموشی همچون فشار خون در کشور رو به افزایش است به‌طوری‌که 54 درصد ایرانیان دارای فشار خون بالا هستند و می‌تواند از دلایل اصلی حمله‌ی قلبی و سکته‌ی مغزی شود و اعضاء مختلفی از جمله قلب، عروق خونی،کلیه‌ها و مغز را تحت تأثیر قرار دهد. در فرآیند تنظیم فشار خون، آنزیم‌ها و مواد شیمیایی خاصی مؤثر هستند که ازآن جمله آنزیم مبدل آنژیوتنسینI (ACE) است. این آنزیم با تأثیر بر دو سیستم آنزیوتنسین- رنین و کالیکرئین-کینین نقش مهمی را در افزایش فشار خون ایفا می‌کند. در سال‌های اخیر این نتیجه حاصل شده‌است که پپتیدهای زیست‌فعال نقش بازدارنده بر فعالیت این آنزیم دارند. از منابع این پپتیدها میتوان به کازئین، پروتئین آب‌پنیر، ماهی، تخم مرغ، هموگلوبین، جوانه‌ی گندم، گلوتن ذرت، سویا، لوبیا، سیر و ژلاتین اشاره کرد. این پپتیدها دارای 13- 5 آمینواسید هستند و اکثر آنها در انتهای کربوکسیلی خود دارای توالی آلانین- پرولین و یا پرولین- پرولین می‌باشند .

واژگان کلیدی: : "*پپتیدهای زیست‌فعال*"، "*خاصیت ضد فشار خونی*"

مقدمه :

در طی سال‌های اخیر ، نقش پروتئین‌ها در رژیم‌غذایی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌است. پروتئین‌ها مولکول‌های پیچیده و بسیار متنوعی هستند که از دیدگاه تغذیه‌ای و عملکردی جایگاه ویژه‌ای دارند.از این‌رو ممکن است به‌عنوان ترکیبات با خواص عملکردی نظیر امولسیون‌کنندگی، جذب آب و روغن، کف‌کنندگی و ژل‌کنندگی و یا ترکیبات تغییردهنده‌ی طعم و بافت به فرمولاسیون مواد غذایی اضافه گردند. پروتئین‌ها، پلیمر اسیدهای آمینه هستند که به دلیل ساختار ویژه‌ی خود نقش مهمی در ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مواد غذایی دارند. ساختمان اولیه‌ی مولکول‌های پروتئین شامل زنجیره‌هایی از آمینواسید است که توسط گروه‌های کربوکسیل از یک آمینواسید و گروه آلفای آمینواسید دیگرتوسط پیوند پپتیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. همچنین بسیاری از پروتئین‌ها خاصیت زیست‌فعالی دارند که این ویژگی نتیجه‌ی وجود پپتیدهای زیست‌فعال در ساختار آنها می‌باشد. با توجه به تأثیر مستقیم این پپتیدها بر سیستم فیزیولوژیک بدن، تحقیق در زمینه‌ی شناسایی این پپتیدها امروزه به یک موضوع مهم تبدیل شده‌است [1]. پپتیدهای زیست‌فعال بعنوان بخشی از رژیم غذایی انسان در طی سالیان اخیر مورد بررسی قرار گرفته‌است. با پیدایش روش‌های کروماتوگرافی، مطالعات بسیاری در راستای شناسایی این پپتیدها با منابع گیاهی و حیوانی انجام شده‌است که نتایج آن‌ها نشان می‌دهد این پپتیدها دارای مکانیسم‌های تنظیمی مفید در بدن می‌باشند بطوریکه در برخی کشورها مانند ژاپن، تولید این پپتیدها در مقیاس تجاری انجام شده‌است. شیرگاو، پنیر و محصولات لبنی بزرگ‌ترین منابع پروتئین و پپتیدهای زیست‌فعال هستند. همچنین این پپتیدها را می‌توان از منابع گیاهی و حیوانی دیگر نظیر گوشت، ژلاتین، تخم‌مرغ، انواع ماهی، گندم، ذرت، لوبیا، برنج، قارچ،کدو و سورگوم جدا نمود. برای تولید این پپتیدها می‌توان از روش‌های گوناگونی نظیر هیدرولیز آنزیمی و یا پروتئولیز از راه تخمیر توسط باکتری‌های خاص استفاده کرد که پپتیدهای تولیدی از نظر خواص و عملکرد متفاوت هستند و برخی از این پپتیدها دارای چندین خاصیت زیست‌فعالی (multifunctional) می‌باشند [5].

پپتیدها با منابع گیاهی نسبت به حیوانی به سه دلیل ذیل در اولویت هستند [2] :

1) گیاهان منابع غنی از ترکیبات فعال بیولوژیکی و دارویی هستند که خواص زیست‌فعالی و بویژه آنتی‌اکسیدانی پپتیدها به این ترکیبات نسبت داده می‌شود.
2) گیاهان دارای تعداد بسیاری از آمینواسیدهای آروماتیک هستند که دهنده‌های الکترونی محسوب می‌شوند و می‌توانند واکنش‌های زنجیری رادیکال‌ها را متوقف و مانع از فساد گردند.
3) بر اساس اطلاعات حاصل از FAO گیاهان منابع غنی از پروتئین‌ها با کیفیت بالا هستند که سلامت مصرف‌کننده را تضمین و با وجود فراوانی در طبیعت، ارزش تغذیه‌ای بالا دارند و بر خلاف منابع حیوانی فاقد کلسترول می‌باشند.

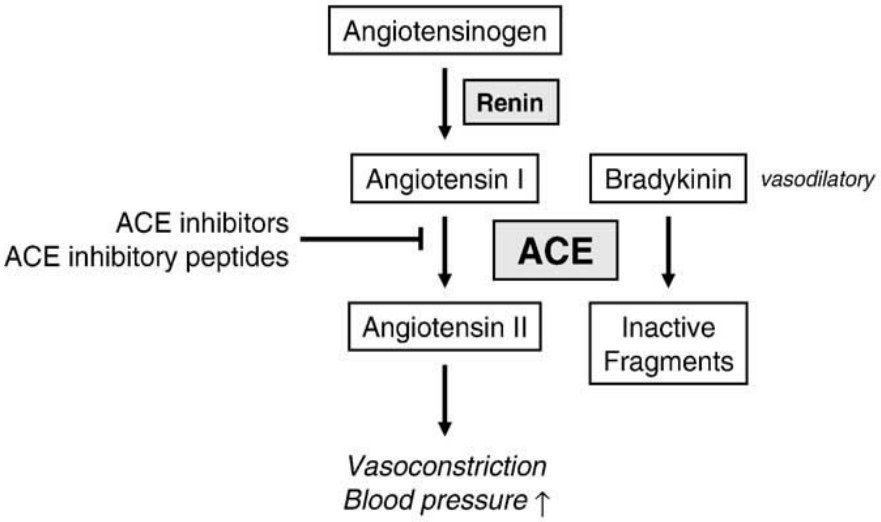
روش‌های تولید پپتیدهای زیست فعال:

1- هیدرولیزآنزیمی: مرسوم‌ترین روش در تولید پپتیدهای زیست‌فعال است. بسیاری از پپتیدهای زیست‌فعال شناخته‌شده با استفاده از آنزیم‌های لوزالمعده مانند پپسین و تریپسین تولید می‌شوند. هیدرولیز آنزیمی به دو روش پیوسته و ناپیوسته انجام می‌گیرد که سیستم‌های پیوسته به طور گسترده برای تولید پروتئین‌های هیدرولیز شده با خصوصیت تغذیه‌ای و عملکردی مطلوبتر استفاده می‌شود و بازدهی آن از سیستم‌های ناپیوسته بیشتر است [7].
2- تخمیر میکروبی: پپتیدهای زیست‌فعال ممکن است توسط باکتری‌های کشت آغازگر که در صنعت لبنیات استفاده می‌شوند تولید گردند زیرا بسیاری از آن‌ها مانند لاکتوباسیلوس هلوتیکوس، لاکتوباسیلوس دلبروکی، لاکتوباسیلوس لاکتیس و لاکتوباسیلوس بولگاریکوس پروتئولیتیک هستند و منجر به تولید آمینواسیدها، دی‌پپتیدها، تری‌پپتیدها و الیگوپپتیدها تا 18 آمینواسید می‌شوند [7].
3- نوترکیبی DNA: امروزه روش‌های جدیدی از جمله ساخت DNA نوترکیب در میکروارگانیسم‌ها برای تولید پپتیدهای زیست‌فعال مورد استفاده قرار گرفته‌است و مشاهده شده‌است که برخی از این پپتیدها خاصیت ضد فشار خونی دارند [7].

چگونگی تأثیر پپتیدهای زیست‌فعال بر کاهش فشار خون:

میزان شیوع بیماری‌های بی‌صدا و خاموشی همچون فشار خون در کشور رو به افزایش است به‌طوری‌که 54 درصد ایرانیان دارای فشار خون بالا هستند و می‌تواند از دلایل اصلی حمله‌ی قلبی و سکته‌ی مغزی شود و اعضاء مختلفی از جمله قلب، عروق خونی،کلیه‌ها و مغز را تحت تأثیر قرار دهد. فشار خون بالا به‌خصوص در افراد مسن بسیار شایع است و تقریباً در حدود یک نفر از چهار نفر از فشار خون بالا رنج می‌برد. در فرآیند تنظیم فشار خون، آنزیم‌ها و مواد شیمیایی خاصی مؤثر هستند که ازآن جمله آنزیم مبدل آنژیوتنسین I (ACE) است. این آنزیم با تأثیر بر دو سیستم آنزیوتنسین- رنین و کالیکرئین-

کینین نقش مهمی را در افزایش فشار خون ایفا می‌کند. مطابق شکل1، در سیستم آنزیوتنسین- رنین، این آنزیم باعث تبدیل دکاپپتیدآنژیوتنسینI که از تأثیر رنین بر آنژیوتنسینوژن حاصل می‌گردد به اکتاپپتیدآنژیوتنسین II می‌شود. آنژیوتنسین II سبب انسداد رگ‌ها می‌شود. همچنین این اکتاپپتید، باعث آزاد شدن یک استروئید بنام آلدسترون از لایه‌ی کورتکس غدد فوق کلیه می‌شود و سنتز این ماده، بازجذب سدیم و بدنبال آن آب و در نتیجه افزایش فشار خون را به همراه دارد. مکانیزم این آنزیم در سیستم کالیکرئین-کینین به این گونه است که برادی‌کینین تولیدی از کینی‌نوژن تحت تأثیر کالیکرئین،توسط آنزیم ACE غیر فعال شده که نتیجه‌ی آن افزایش فشار خون می‌باشد .برای جلوگیری از این فرآیندها، از بازدارنده‌های سنتزی ACE بعنوان عامل ضد فشار خون استفاده می‌کنند. در سال‌های اخیر این نتیجه حاصل شده‌است که پپتیدهای زیست‌فعال نقش بازدارنده بر فعالیت این آنزیم دارند. جزئیات نقش بازدارندگی پپتیدها هنوز ارائه نشده‌است و سازوکار دقیق عمل آن‌ها نیز مشخص نیست چون هر پروتئین غذایی، پپتیدهای بازدارنده‌ی ACE متنوعی را تولید می‌کند. برای اولین بار فردی بنام اشیما تولید پپتیدهای بازدارنده‌ی ACE ازمنابع پروتئینی بوسیله‌ی پروتئازهای گوارشی را گزارش نمود و پس از آن پپتیدهای فراوانی با خاصیت بازدارندگی این آنزیم کشف گردید. این منابع شامل کازئین، پروتئین آب‌پنیر، ماهی، تخم مرغ، هموگلوبین، جوانه‌ی گندم، گلوتن ذرت، سویا، لوبیا، سیر، ژلاتین و .... می‌باشند. این پپتیدها دارای 13- 5 آمینواسید هستند و اکثر آنها در انتهای کربوکسیلی خود دارای توالی آلانین-پرولین و یا پرولین- پرولین می‌باشند به طوریکه نوناپپتید SQ 20.881 به نام Tiprotide که شامل نه آمینواسید با توالی Pyr-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pr است بیشترین تأثیر را در پایین آوردن فشار خون در مدل‌های حیوانی داشته و تأثیر آن در کاهش فشار خون در انسان‌ها هم به اثبات رسیده است. پپتیدهای بازدارنده باید به فرم دست‌نخورده از روده جذب شوند و نسبت به تخریب توسط پپتیدازهای گوارشی مقاوم باشند. پپتیدهای دارای پرولین به تخریب توسط آنزیم‌های گوارشی مقاوم هستند. آرایش فضایی پپتید نیز می‌تواند در نقش بازدارندگی آن پپتید مؤثر باشد. این پپتیدها می‌توانند بعنوان افزودنی‌های غذایی فراسودمند و طبیعی، جایگزین مناسبی برای داروهای سنتزی ضد فشار خون باشند [6,3].



شکل 1: مکانیسم اثر آنزیم ACE و پپتیدهای زیست‌فعال در بدن.

روش‌های اندازه‌گیری میزان بازدارندگی ACE[8]:

1- روش اسپکتروفوتومتری
2- HPLC
3- فلوئوریمتری

میزان بازدارندگی با فاکتورIC50 بیان می‌شود که مقدار پپتیدهای لازم به منظور کاهش فعالیت این آنزیم (ACE) را تا میزان درصد 50 بیان می‌کند. سوبسترای این آنزیم HHL (هیپوریل- هیستیدیل- لوسین) می‌باشد که اخیراً استفاده از سوبسترای FAPGG(-Furanaacryloyl-L-phenylalanylglycyl-glycine) پیشنهاد شده‌است چراکه میزان خطا در آزمایش را تا حد زیادی کاهش می‌دهد .

تأثیر پپتیدهای زیست‌فعال بر کاهش کلسترول: این ویژگی بیشتر در پپتیدهای مشتق شده از کازئین و آب‌پنیر و نیز سویا شناسایی شده است. یک مکانیسم محتمل توسط ناگاکا و همکاران پیشنهاد گردید که توانست بالا بودن معنی‌دار سطوح استروئید مدفوع موش های تغذیه شده با hydrolysate حاصل از پروتئولیز بتالاکتاگلوبین(LTH) در مقایسه با موش‌های تغذیه شده با کازئین هیدرولیز شده با تریپسین را به اثبات برساند. این امر می‌تواند مربوط به اثر ایجاد شده توسط LTH در کاهش حلالیت میسل کلسترول و یا افزایش ظرفیت باند شدن taurocholate در کبد باشد. پروتئین سویا نیز بیشترین اثر در کاهش کلسترول خون را داراست که به دلیل حضور کم نسبت آمینواسیدی متیونین- گلایسین و لیزین- آرژنین در ساختار آن می‌باشد. پپتیدهای مرتبط با کاهش کلسترول نقش خود را از طریق تحریک بیان ژن دریافت‌کننده‌ی LDL، کاهش جذب استروئید از روده و نیز تغییر در نسبت انسولین-گلوکاگون در بدن ایفا می‌کنند. تحقیقات نشان داده‌است که پپتیدهای هیدروفوب موجود در ساختار پروتئین سویا از طریق اتصال با اسیدهای صفراوی منجر به افزایش دفع استروئید از بدن ودر نتیجه کاهش کلسترول می‌شود [9].

نتایج و بحث:

پپتیدهای زیست‌فعال که حاصل از هیدرولیز پروتئین‌های گوناگون هستند، امروزه اهمیت بسیاری پیدا کرده‌اند. این پپتیدها شامل تعداد محدودی آمینواسید (بین 16-3) و وزن مولکولی کمتر از 6000 دالتون می‌باشندکه به واسطه‌ی کوتاهی قادرند وارد رگ‌های خونی شوند وتأثیرات مثبت مستقیم بر ارگان‌های بدن داشته‌باشند به‌طوریکه تحقیقات نشان داده‌است این پپتیدها اثرات ضد میکروبی، ضد فشارخونی، آنتی‌اکسیدانی ، ضد چاقی، تنظیم ایمنی بدن، کاهش کلسترول خون، افزایش جذب املاح، ضد انعقاد خون و فعالیت شبه مخدری دارند. از نظر مکانیسم عمل ، این پپتیدها در توالی پروتئینی غیرفعالند اما در طی پروسه‌ی تولید موادغذایی و یا هیدرولیز آنزیمی آزاد می‌شوند و فعالیت شبه‌هورمونی خود را انجام داده و اثرات خود را بر سیستم بدن اعمال[4].

نتیجه‌گیری کلی:

تحقیقات جدید علمی نشان می‌دهد که پپتیدهای زیست‌فعال به واسطه‌ی توانایی در جلوگیری از بیماری و بهبود عملکرد سیستم فیزیولوژیکی بدن به عنوان جزء مهمی از مواد غذایی محسوب می‌شوند و پتانسیل تولید مواد غذایی فراسودمند را دارا می‌باشند. لذا تحقیق و بررسی در زمینه‌ی شناسایی منابع حیوانی و گیاهی این پپتیدها و نحوه‌ی عملکرد آنها در بدن توصیه می‌شود.

منابع:

[1] Anantharaman, k. and P. A. Finot. 1993. Nutritional aspects of proteins in relation to technology. *Food Rev*. 9: 629-655.

[2] Chen, H. M., K. Muramoto and F. Yamauchi. 1995. Structural analysis of antioxidative peptides from soybean β-Conglycinin. *J. Agric. Food Chem*. 43: 574–578.

[3] Erdmann, K., W. Y. Cheung and H. Schroder. 2008. The possible roles of food-derived bioactive peptides a reducing the risk of cardiovascular disease. *J. Nutri. Biochem*. 19: 643-654.

[4] Korhonen, H. and A. Pihlanto. 2003. Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. *Curr. Pharm. Des*. 9: 1297-1308.

[5] Korhonen, H., A. Pihlanto-Leppala, P. Rantamaki and T. Tupasela. 1998. Impact of processing on bioactive proteins and peptides. *Trends Food Sci. Technol*. 9: 307–319.

[6] Kuba, M., K. Tanaka, M. Sesoko, F. Inoue and M. Yasuda. 2009. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in red-mold rice made by Monascus purpureus. *Process Biochem.* 44: 1139-1143.

[7] Mahmoud, M. I. 1994. Physicochemical and functional properties of protein hydrolysates in nutritional products. *Food Technol*. 100: 89-113.

[8] Meisel, H. 2005. Biochemical properties of peptides encrypted in bovine milk proteins. *Curr. Med. Chem*. 12: 1905-1919.

[9] Nagaoka, S., Y. Futamura, K. Miwa, T. Awano, K. Yamauchi, Y. Kanamaru, K. Tadashi and T. Kuwata. 2001. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk betalactoglobulin. *Biochem Biophys Res. Commun*. 281: 11-17.