

GIDA KAYNAKLI ANTİHIPERTENSİF PEPTİTLERİN BİYOYARARLILIĞI, ÜRETİMİ VE İLAÇ OLARAK KULLANIM OLANAKLARI

Aslı Akpınar*, Harun Raşit Uysal

Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, İzmir

Geliş tarihi / *Received*: 19.09.2012

Düzeltilerek Geliş tarihi / *Received in revised form*: 31.01.2013

Kabul tarihi / *Accepted*: 08.02.2013

Özet

Kardiyovasküler rahatsızlıklar, obezite, hipertansiyon, diyabet ve kanser gibi birçok hastalıkların görülme sıklığı besinsel faktörlerden etkilenmektedir. Son yıllarda gıda kaynaklı proteinlerden meydana gelen biyolojik aktif peptitlerin insan sağlığına yararlı etkileri ile ilgili olarak kapsamlı birçok çalışma bulunmaktadır. Biyoaktif peptit olarak bilenen bu protein parçaları ya gastrointestinal sindirim sırasında ya da starter mikroorganizmalar tarafından yapılan fermantasyon veya olgunlaşma yoluyla gıda işleme sırasında açığa çıkarlar. Biyoaktif peptitler kardiyovasküler, sindirim, immun ve sinir sistemi gibi vücudun başlıca sistemlerini etkileyen antimikrobiyal, antioksidan, antitrombik, antihipertensif, bağışıklık sistemini düzenleyen aktiviteler sergilerler. Farklı grup biyoaktif peptitler arasında bulunan ACE inhibitörleri, hipertansiyonun yaygın olarak görüldüğü batılı ülkelerde ayrı bir öneme sahiptir. Hipertansiyonun engellenmesinde beslenme faktörü oldukça önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalar antihipertensif peptitleri taşıyan gıdaların tüketilmesiyle kan basıncında önemli oranda düşme olduğunu göstermiştir, bu yüzden antihipertensif aktiviteye sahip yeni gıdaların üretimi gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Söz konusu peptitlerin endüstriyel uygulaması sırasında; gıda içine katılma şekli, duyuşsal özelliklere katkısı, depolama ve gıda işleme sırasında stabiliteyi göz önüne alınmalıdır. Bu makalede süt proteini bazı antihipertensif etkili peptitlerin yapıları, biyoyararlılıkları ve ilaç olarak kullanım olanakları değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Biyokatif peptitler, antihipertensif peptitler, proteoliz

BIOAVAILABILITY, PRODUCTION AND POSSIBILITY OF ALTERNATIVE TO DRUG OF FOOD-DERIVED ANTIHYPERTENSIVE PEPTIDES

Abstract

Prevalence of diseases, such as cardiovascular disease, obesity, hypertension, diabetes, and even cancer, was affected by dietary factors. Recently there are many comprehensive studies about bioactive peptides formed by food-derived proteins which are the beneficial effects to human health. Those protein particles known as bioactive peptides are released either by digestive enzymes during gastrointestinal transition or by fermentation or ripening during food processing by the way of microorganisms such as starters. Bioactive peptides exhibiting activities such as antimicrobial, antioxidant, antithrombotic, antihypertensive and immunomodulatory affect the major body systems like the cardiovascular, digestive, endocrine, immune and nervous systems. Among different bioactive peptide fractions the ACE inhibitor peptides have

*Yazışmalardan sorumlu yazar / *Corresponding author*;

✉ asli.akpinar@ege.edu.tr, ☎ (+90) 232 311 2725

(+90) 232 342 5713

a particular importance in western countries in which hypertension prevalence is detected. Nutritional factor has a crucial role in preventing hypertension. Studies have shown that the consumption of foods with antihypertensive peptides decrease the blood pressure, so novel food production having antihypertensive activity is increasingly becoming important. In the industrial applications the way they are added into foods, their corporation organoleptic characteristics, and the stability in storage and food contribution to the processing should be considered. In this article, the milk protein-based of antihypertensive peptides have been investigated in terms of structure, bioavailability and usage possibilities as drug.

Keywords: Bioactive peptides, antihypertensive peptides, proteolysis

GİRİŞ

Günümüzde gıda ve sağlık arasındaki ilişki dikkate alınarak "fonksiyonel gıda" olarak tanımlanan yeni gıdalar üretilmektedir. Fonksiyonel gıda denilince temel beslenmenin yanında vücut fonksiyonları üzerinde bir ya da daha fazla sağlığa yararlı etki sağlayan gıdalar anlaşılmalıdır. İnsan beslenmesinde önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip peptitleri içeren proteinler, bazı fonksiyonel gıdalar ile nutrasötik ve farmasötik ilaçların hazırlanmasında aktif bileşen olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda gıda kaynaklı proteinlerden meydana gelen biyolojik aktif peptitlerin insan sağlığına yararlı etkileri ile ilgili olarak kapsamlı birçok çalışma yürütülmüştür (1, 3). Biyoaktif peptit olarak bilenen bu protein parçaları ya gastrointestinal sindirim sırasında ya da gıda işleme sırasında açığa çıkarlar. (4, 6). Biyoaktif peptitler genellikle 2-50 aminoasit içeren kısa zincirli bir yapıya sahiptir. Süt, yumurta, fasulye, balık ve mısır gibi farklı birçok gıdada bulunmalarına rağmen biyoaktif peptitlerin en önemli kaynağını süt proteinleri oluşturur. İnaktif halde bulunan biyoaktif peptitler; sindirim sistemi enzimleri ile sütün sindirimi sırasında, proteolitik starter kültürler ile sütün fermantasyonu yoluyla yada mikroorganizma veya bitkilerden elde edilen enzimler aracılığıyla ortaya çıkarlar (6, 9).

Biyoaktif peptitler kardiyovasküler, sindirim, sinir ve immun sistemi gibi vücudun başlıca temel sistemlerini etkileyen antimikrobiyal, antioksidan, antitrombik, antihipertansif, bağışıklık sistemini düzenleyen aktiviteler sergilerler. Bu peptitlerin kronik hastalık risklerini azaltıcı etkisi ve insan sağlığına yararlı etkilerine dair son 20 yılda birçok çalışma yapılmıştır (6, 10). Farklı grup biyoaktif peptitler arasında ACE inhibitörleri hipertansiyonun sık olarak görüldüğü batılı ülkelerde ayrı bir öneme sahiptir. Hipertansiyonun engellenmesinde, antihipertansif aktiviteye sahip gıdaların tüketilmesine özen gösterilmelidir. Yapılan çalışmalar antihipertansif peptitleri taşıyan gıdaların tüketilmesiyle kan

basıncında önemli oranda düşme olduğunu göstermiştir (5, 11, 12). Süt proteinleri içerisinde hem kazein hem de peyniraltı suyu proteinleri ACE inhibitörleri bakımından zengin kaynaklardır (13).

Yüksek kan basıncı ya da hipertansiyon; kalp krizi, kalp damar hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar için oldukça önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Hipertansiyonun engellenmesinde ilaç ve diyet tedavisi, yaşam tarzını değiştirme gibi pek çok önlemler alınabilir. Hipertansiyonun engellenmesinde veya önlenmesinde beslenme alışkanlıkları oldukça önemli bir yere sahiptir ve bu yüzden de antihipertansif aktiviteye sahip yeni gıdaların üretimi gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Angiotensin I-dönüştürücü enzim ACE (peptidildipeptid hidrolaz, EC 3.4.15.1) bir ekzopeptidazdır ve çeşitli peptit substratlarının C-terminal uçlarından dipeptitleri açığa çıkarmaktadır. ACE, klasik olarak periferik kan basıncını düzenleyen renin-angiotensin sistemi ile ilişkilendirilmektedir (14-16). Angiotensin-converting enzimler başlıca iki sistem aracılığıyla kan basıncı üzerinde regülatör görevi görürler. İlk olarak ACE, angiotensinogen'den açığa çıkarılan angiotensin I'i, kuvvetli damar daraltıcı angiotensin II'ye renin ile dönüştürerek kan basıncını arttırmaktadır. ACE ayrıca damar genişletici (vasodilative) brady-kinin enzimini parçalamakta ve adrenal kortekste aldosteronun açığa çıkmasını da stimüle etmektedir. ACE-inhibitörü peptitler bu etkileri bloke ederek kan basıncını düzenlemektedir (15, 17). Gıda kaynaklı olarak hipertansiyonun önlenmesinde Kaptopril ve Enalapril gibi sıklıkla kullanılan ve ACE inhibitör aktivite gösteren birçok peptit vardır. Günümüzde farklı hayvan türlerinden elde edilen sütler incelendiğinde başlıca ACE inhibitör peptit kaynağı olduğu ortaya çıkmıştır. Karkaslar, ovalbumin, kan ve balık proteinleri diğer hayvansal protein kaynaklardır. Başlıca bitkisel kaynak olarak ise bezelye, sarımsak, pirinç, soya fasulyesi ve buğday sayılabilir (6).

Bu peptitlerin endüstriyel uygulamasında; gıda içine katılım şekli, duyuusal özelliklere katkısı, depolama ve gıda işleme sırasında stabiliteyi göz önüne alınmalıdır. Kurutma, ısıtma ve fermantasyon gibi işlemler aktif peptitleri yani protein hidrolizatlarını olumsuz yönde etkiler. Enkapsülasyon yöntemiyle antihipertansif peptitlerin gıda içine katılması acı tadın maskelenmesinde etkili olduğu gibi aynı zamanda gıda matrisinde biyoaktif bileşenlerin stabiliteyi sağlamaktadır. Ancak bu yöntem laktik asit bakterilerinin aktif peptitler üzerindeki metabolik aktivitesini azaltıcı yönde bir etki meydana getirmektedir (6). Bu makalede süt proteini bazlı antihipertensif etkili peptitlerin yapıları, biyoyararlılığı ve ilaç olarak kullanım olanakları değerlendirilecektir.

BİYOAKTİF PEPTİTLERİN KİMYASAL YAPILARI

Sütün temel bileşenleri; kazein (α , β , κ , γ), α -laktoalbumin, β -laktoglobulin, immunoglobulin, laktoferrin, proteoz-pepton, transferin ve kan serum albumindir. Bu protein fraksiyonlarından oluşan peptitler; opioid (sinir sistemi düzenleyici), antitrombik, yüksek tansiyon önleyici, bağışıklık düzenleyici, antimikrobiyal ve mineral taşıyıcı özelliklere sahiptirler. Biyoaktif peptitler, gıda kaynaklı proteinlerin in vitro veya in vivo şartlarda hidrolize uğraması ile açığa çıkarlar. İlk defa 1979 yılında tespit edilmesinden sonra konu etkili bir şekilde araştırılmaya devam edilmiş ve kazeinden tripsin enzimi ile hidrolize edilerek üretilmiş olan Kasein D; yüksek tansiyonu önleyici gıda bileşeni olarak Japonya'da satışa sunulmuştur (4).

Peptitler protein molekülü içerisinde inaktif durumdadırlar. Proteinlerin, sindirim sırasında enzimatik yollarla hidrolize olması, gıdalarda ise fermantasyon veya olgunlaşma sırasında mikroorganizma veya bitki gibi kaynaklardan oluşan enzimler tarafından proteolize uğratılması sonucunda biyoaktif peptitler serbest kalırlar (6, 15). Böylesine parçalanmalar neticesinde de birçok biyoaktif peptit multifonksiyonel özelliklere sahip olur. Spesifik peptit zincirleri iki veya daha fazla biyolojik aktivite gösterebilirler. Bu durum peptit zincirindeki aminoasit kompozisyonu ve dizilişine bağlı olup, peptitlerin C-terminal veya N-terminal pozisyonundaki aminoasitler son derece büyük önem taşımaktadırlar. Angiotensin I-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü aktivitesi için, C-terminal pozisyonunda prolin aminoasidinin bulunması

gerekmektedir. Örneğin β -kazeinin mikrobiyel bir enzimle parçalanmasıyla elde edilen ve antihipertensif etkiye sahip olan bir biyoaktif peptit zinciri 7 aminoasitten oluşmaktadır (Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro-Gln). Bu peptit kuvvetli bir ACE inhibitörü aktivitesi göstermezken, peptid zincirinden glisin (Gln) aminoasidi uzaklaştırıldığında, 6 aminoasit içeren peptidin antihipertensif etkisi yanında kuvvetli ACE inhibitörü olarak aktivite gösterdiği bildirilmektedir (14, 15, 18, 19).

ANTIHIPERTENSİF PEPTİTLERİN OLUŞUMU

Gastrointestinal Sindirim

Proteinlerin ve peptitlerin gastrointestinal sindirimi; mideye alım (yeme), sindirim ve absorpsiyon olarak adlandırılan 3 farklı aşamaya duyarlı olduğu bilinmektedir. Yeme aşamasında; bu proteinler ve peptitler gastrointestinal sistemde bulunan pepsin, tripsin, kimotripsin ve peptidaz gibi farklı enzimlerle hidrolize olarak farklı uzunlukta peptitlere ayrılırlar. Bu peptitlerden bazıları fonksiyonlarını gastrointestinal sistemde sürdürürken diğerleri hedef organ ve dokular tarafından sistematik sirkülasyon yoluyla absorbe edilir. Yapılan bir çalışmada gıdalarda bulunan proteinlerden gastrointestinal proteaz etkisiyle ACE inhibitör peptitlerin oluşmasını incelemek üzere süt, et, yumurta, balık ve sebze proteinleri yapay gastrointestinal sistemde protein kaynağı olarak kullanılmıştır. Çalışma sonucunda; gastrointestinal sistemde pepsin ve pankreatin ile sindirime uğrayarak, ACE inhibitör peptitlerin ve antioksidant özellikte ki peptitlerin açığa çıktığı görülmüştür (20).

Birçok ACE inhibitör peptidin in vitro aktivitesine rağmen bazılarının oral alımlarından sonra antihipertensif aktivite göstermede başarısız olduğu yapılan bir çok çalışmada görülmüştür. Örneğin tavuk kasının thermolysin tarafından sindirilerek açığa çıkan Phe-Lys-Gly-Arg-Tyr-Tyr-Pro peptidinin in vitro olarak aktivite gösterdiği ancak oral alımda aktivite göstermediği yapılan bir çalışmada belirlenmiştir (21, 22). Diğer taraftan Nakashima ve ark.'ları tarafından (2002) yapılan bir çalışmada domuzun iskelet kasından izole edilen 8 tane oligopeptit, SHR farelerde oral alımdan sonra yüksek antihipertensif aktivite göstermiş olduğu, ancak buna rağmen invitro ACE inhibitör aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur. In vitro ACE inhibitör aktivite ve in vivo antihipertensif aktivite arasındaki bu önemli farklılık; ACE inhibisyonundan

ziyade, ACE inhibitör peptitlerin biyoyararlanımı/ kullanılabilirliği veya muhtemel antihipertensif mekanizma ile açıklanabilmektedir (21, 23).

ACE inhibitör peptitler oral olarak alımdan sonra kan dolaşımına aktif formda ulaşırlarsa biyolojik aktivitelerini ortaya koyabilirler. Peptitlerin kandan bağırsaklara emilimi ve taşınmasının yanı sıra proteaz enzimine karşı dayanımı da oldukça önemlidir (24). Gıda işleme sırasında uygulanan ısıtma ve yüksek basınç yöntemleri, proteinlerin sindirilebilirliğini arttırarak peptitlerin serbest hale geçmesini sağlarlar. Ovalbuminin yüksek basınç (200-400 Mpa) altında pepsin tarafından hidrolizi sonucunda proteolizi teşvik ettiğini ve YAEERYPIL, FRADHPFL ve RADHPFL antihipertensif peptitlerin oluşumunu hızlandırdığı görülmüştür (25).

Fermantasyon ve Olgunlaşma

Fermantasyon sırasında, LAB sütün başlıca proteini olan kazeini hidrolize ederek gelişimleri için gerekli olan peptitlere ve aminoasitlere ayırır. Bundan dolayı biyoaktif peptitler fermente süt ürünlerinin üretiminde starter ve non-starter bakteriler tarafından oluşturulur. Yüksek proteolitik aktiviteye sahip LAB suşları ile sütün fermente edilmesi ACE inhibitör ve antihipertensif peptitlerin üretimi için başarılı bir strateji olarak düşünülebilir (26-29). *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Lactococcus lactis* ssp. *diacetylactis*, *L. lactis* ssp. *cremoris* ve *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* suşlarının süt proteinlerini hidrolize ederek ACE inhibitör peptitlerin serbest hale geçmesini sağladığı birçok çalışmada görülmektedir (18, 26, 30). Japonya ve Finlandiya da satılan *L. helveticus* ile fermente edilen ticari bir süt ürününde VVP ve IPP ACE inhibitör peptitleri tespit edilmiş ve bu fermente ürünlerin, fareler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kan basıncı üzerine olumlu etki yaptığı görülmüştür (31, 32). Yapılan başka bir çalışmada ise *L. bulgaricus* ile fermente edilen sütlerde, ACE inhibitör peptitler tanımlanmıştır. *Lactobacillus jensenii* ile fermente edilen sütlerde ise iki adet peptitin ACE inhibitör aktiviteye sahip olduğu, *S. salivarius* ssp. *thermophilus* ve *L. lactis* biovar. *diacetylactis* kombinasyonu ile β -kazeinden SKVYP dizilimde hipotensif bir stürüktür oluşumu görülmüştür (17, 19, 33).

Peynir olgunlaşması sırasında süt proteinleri; hem hücre içi enzimler ve hemde koagülasyonu

sağlamak için katılan enzimler vasıtasıyla çok sayıda peptite indirgenirler. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitör peptitlerin özellikle olgunlaşma sırasında üretildiği görülmektedir. Bu peptitlerin miktarı kullanılan kültüre bağlı olarak da değişiklik göstermektedir. Birçok geleneksel peynirde ACE inhibitör peptitlere rastlamak mümkündür. Peynir çeşitlerine göre peptit miktarı değişiklik göstermektedir. Seçilmiş kültürler ile peynir yapımı ACE inhibitör peptit miktarının artmasını sağlayabilmektedir (34).

Enzimatik Hidroliz

Biyoaktif peptit üretiminde en yaygın olarak kullanılan metabolik yol, protein moleküllerinin enzimatik hidrolizidir (35). Birçok çalışmada ACE inhibitör peptitlerin ya da antihipertensif peptitlerin gıda proteinlerinden hidrolizinin; pepsin, tripsin ve kimotripsin gibi gastrointestinal enzimler vasıtasıyla olduğu görülmüştür (6, 36). Bakteri ve fungal kaynaklı proteolitik enzimler çeşitli proteinlerden biyoaktif peptit oluşturabilmek için kullanılmaktadır. Gıda proteinlerini mikrobiyel kaynaklı ticari olarak satılan proteinazlar ile hidrolize etmek; düşük maliyet, güvenlik ve yüksek verim gibi birçok avantaja sahiptir (6, 37, 39). Yapılan bir çalışmada *L. helveticus* CM4'den saflaştırılan ve tanımlanan endopeptidazların sentetik propeptitleri hidrolize ederek bunlardan antihipertensif peptit üretebildikleri gösterilmiştir. Dokuz farklı ticari enzimin kazeini hidrolize ederek oluşan ACE inhibitör aktivitenin ölçülmesi üzerine yapılan bir çalışmada; *Aspergillus oryzae*'nin enziminin önemli miktarda antihipertensif etkiye sahip peptit oluşumunu sağladığı görülmüştür (40, 41). Son yıllarda yapılan çalışmalar, protein stürüktürünün değişimi ve enzimatik hidrolizin miktarını arttırmak için; yüksek basınç ve sıcaklık uygulamasıyla birlikte güçlendirilmiş ultrasound gibi farklı yöntemlerin kullanımının başladığını göstermektedir (6).

ACE İnhibitör Peptitlerin Biyoyararlığı

Peptitlerin antihipertansif aktivitesi; onların angiotensin I-dönüştürücü enzimi (ACE) inaktive etmelerinden kaynaklanmaktadır. ACE birçok dokuda bulunur ve C-terminal pozisyonundaki 2 aminoasidi hidrolize etme (peptitten koparma) potansiyeline sahiptir. Bu özellik sayesinde angiotensin I'i, hayli hipertensif oktapeptit olan angiotensin II'ye dönüştürmektedir. Fonksiyonel

peptitler ayrıca ACE'yi inhibe eden aktif bölgelere de sahiptirler (15).

ACE inhibitörleri ilk olarak yılan zehrinden elde edilmişlerdir. Ardından enzimatik hidrolizatlar ile kazein, jelatin ve mısır gibi gıdaların proteinlerinin spesifik peptitlerinde de belirlenmiştir (16, 42, 44). Günümüzde kazein ve serum proteini kaynaklı birçok ACE-inhibitörü peptit tanımlanmıştır. Örneğin α -laktalbumin'nin pepsin ile muamelesi sonucu ortaya çıkan 50.-53. fragment, tripsin ile muamelesi sonucu açığa çıkan 99.-108. ve 104.-108. fragmentler, önce pepsin ardından tripsin ve kimotripsin ile muamele sonucu açığa çıkan 50.-52. fragmentler ACE-inhibitörü etki göstermektedirler (42). Yine α -s1-kazeinin peptit zincirindeki 23.-34, 23.-27.ve 294.-299. fraksiyonları, β -kazein'nin 177.-183. fraksiyonları ve k-kazeinin 63.-65. fraksiyonları da ACE inhibitörüdür ve kasokininler olarak isimlendirilmektedirler (7, 42).

Fermente sütlerden izole edilen peptitlerin ACE inhibitör etkiye sahip olduğu ve bunların kan basıncını düşürmesiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Pihlanto-Leppälä (2000) yaptıkları çalışmada ticari yoğurt starterleri tarafından kazeinden ya da peyniraltı suyundan serbest hale geçen ACE inhibitör peptitleri arttırmak için inkübasyon süresinin daha uzun tutulması ve aynı zamanda pepsin ile tripsin enziminin de inkübasyon sırasında hidrolize katılması gerektiğini ifade etmişlerdir. Fermente süt ürünleri ve süt proteinlerinden hipertensif etkiye sahip ACE inhibitör peptitlerin insanlar üzerinde etkilerine dair çalışmalarda yapılmıştır. Bu konuda in vivo çalışmalardan birinde en fazla antihipertensif etkiye kasokininlerin sahip olduğu belirtilmiştir. Sekiya vd. (1992)'nin yaptığı çalışmada; kazeinin triptik hidrolizatlarının günde 20 gram tüketilmesi hipertansiyon hastalarında diyastolik kan basıncında (DBP) ve sistolik kan basıncında (SBP) azalmalara sebep olduğu ifade edilmiştir. Aynı zamanda fermente süt içeceklerinin günlük olarak tüketilmesiyle de hipertansiyona sahip insanlarda kan basıncının düştüğü görülmüştür (16, 42, 45).

Biyoaktif peptitlerin fizyolojik etkisi hedeflenen organlara ulaşabilme kabiliyetine bağlı olmaktadır. Bu durum peptitlerin gastrointestinal enzimlere ve membranda bulunan peptidazlara direnç göstererek intestinal epitelyumda absorpsiyona

uğramakta olduğunu işaret etmektedir. İntestinal epitel hücreler ile yapılan in vitro bir çalışmada; gastrointestinal sistem koşulları sağlanmış ve *L. helveticus* ile fermente edilmiş sütte bulunan β -kazein, pepsin ve pankreatik ekstraktlar ile ardışık olarak hidrolize edilerek peptitlerin dayanıklılığı gözlemlenmiştir. Peptitlerin hızlı bir şekilde aminoasitlere parçalandığı düşünülmese rağmen, bu çalışmada çeşitli peptitlerin söz konusu fizyolojik işlemlere karşı dayanıklı olduğu ve sirkülasyona ulaşabildiği görülmüştür. Bu durum IPP ve VPP gibi kısa peptitlerde olduğu gibi aynı zamanda LHLPL gibi proline zengin peptitlerde de görülmektedir. Aynı zamanda antihipertensif peptitlerin oluşumunda fermentasyon basamağının muhakkak gerekli olduğu söylenmiştir (46, 47).

Antihipertensif Biyoaktif Peptitler İlaçlara Alternatif Olabilir mi?

Geçtiğimiz on-onbeş yıl içinde, hastalıkların teşhisi ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Hücre kaynaklı peptitlerin ve proteinlerin hayati olayların düzenlenmesinde oynadıkları rolün öneminin anlaşılması bu gelişmelere ivme kazandıran önemli bir aşamadır. Doğal peptitlerin ilaç olarak kullanılması 1960'lı yılların başlarına kadar uzanmaktadır (48).

Doğal peptitlerin dayanıksız olmaları nedeniyle, etki sürelerinin kısa olması, etkilerinin spesifik olmaması, oral biyoyararlanımlarının düşük olması bunların en büyük dezavantajlarıdır. Bu dezavantajlar, peptitlerin tedavi amaçlı kullanımlarının kısıtlı olduğunu ve ilaç olma potansiyeli bakımından gelecek vaat etmediklerini düşündürmüştür. Seksenli yıllarda ise bu peptitlere karşı ilgi yeniden artmış ve araştırmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. İlaç olarak kullanımının yanında bu peptitlerin gıdalar vasıtasıyla alınımın kan basıncı üzerindeki olumlu etkileri üzerine de birçok çalışma yapılmıştır (5, 11, 12). Hipertansiyon hastalarının kan basıncının düşürülmesinde, besinlerle alınan yüksek oranda proteinin etkisi oldukça önemlidir. Zengin meyve ve sebze, az yağlı süt ürünleri tüketimi gibi besinsel uygulamaların hipertansiyonun engellenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (49-51). Tüketicilerin bilinçlenmesiyle birlikte sağlık ve beslenme arasındaki bağlantı, nutrasötikler ve fonksiyonel gıda ingrediyentlerinin önemini ortaya koymuştur

(16). Hipertansiyonun engellenmesinde genellikle organik sentezlenen kimyasal ilaç tüketimi ile ilişkili istenmeyen yan etkilerden kaçınmak ve ilaç tedavisinin artan maliyetini önlemek için besin desteğinin kullanılmasını ön plana çıkarmaktadır. Yapılan bir çalışmada farelerin ACE inhibitör bakımından zengin gıdalarla beslenmesi sonucunda kendiliğinden gelişen hipertansiyonun üzerinde baskılanma olduğu görülmüştür. Yapılan in vivo çalışmalar hipertansiyona sahip hastalarda nutrasötik olarak ACE inhibitör peptitlere sahip gıdaların antihypertensif etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (16, 52, 53). Bu yönden bakıldığında ilaçlara alternatif olarak kullanımının söz konusu olabileceği görülmektedir.

SONUÇ

Farklı grup biyoaktif peptitler içerisinde antihypertensif peptitler, aktivitelerinin insanlar ve hayvanlar üzerinde in vitro olarak test edilerek farklı gıdalara uygulanabilirliğinin olmasından dolayı özel bir öneme sahiptir. Günlük beslenmemizde bu peptitler hastalar için hem doğal hem de güvenli olarak görülmektedir. Fizyolojik ve fizikokimyasal özelliklerinden dolayı biyoaktif peptitler, sağlığı destekleyici fonksiyonel gıdalar veya farmasötik preparasyonlar için de bir hayli popüler ingrediye olarak görülmektedir. Antihypertensif peptitler ile ilgili günümüzde birçok in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmaktadır. Ancak yararlı etkilerinin belirlenebilmesi için daha fazla in vivo çalışma yapılması ve bunların gıda sanayisinde uygulamaya geçmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pan DD, Luo YK, & Tanokura M. 2005. Antihypertensive peptides from skimmed milk hydrolysate digested by cell-free extract of *Lactobacillus helveticus* JCM1004. *Food Chem*, 91: 123-129.
2. Muguera B, Ramos M, Sanchez E, Manso MA, Miguel M, Aleixandre A, et al. 2006. Antihypertensive activity of milk fermented by *Enterococcus faecalis* strains isolated from raw milk. *Int Dairy J*, 16: 61-69.
3. Wang J, Hu J, Cui J, Bai X, Du Y, Miyaguchi Y, Lin B. 2008. Purification and identification of a ACE inhibitory peptide from oyster proteins hydrolysate and the antihypertensive effect of hydrolysate in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem*, 111: 302-308
4. Şanlıdere H, Öner Z. 2006. Süt Ürünlerinde Bulunan Biyoaktif Peptitler ve Fonksiyonlar. *GIDA Derg*, 6:311-317
5. Conteras MM, Carron R, Montero JM, Ramos M, Recio I. 2009. Novel casein-derived peptides with antihypertensive activity. *Int Dairy J*, 19:566-573.
6. Schanbacher FL, Talhouk RS and Murray FA. 1997. Biology and origin of bioactive peptides in milk. *Livestock Sci*, 50: 105-123
7. Smacchi E and Gobbetti M. 2000. Bioactive peptides in dairy products: synthesis and interaction with proteolytic enzymes, *Food Microbiol*, 17:129-141
8. Roufik S, Gauthier SF and Turgeon SL. 2006. In vitro digestibility of bioactive peptides derived from bovine-lactoglobulin, *Int Dairy J*, 16:294-302
9. Hartmann R, Meisel H. 2007. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol*, 18:163-169
10. Murray BA, & FitzGerald RJ. 2007. Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: Biochemistry, bioactivity and production. *Curr Pharm Design*, 13:773-791.
11. Jauhainen T, & Korpela R. 2007. Milk peptides and blood pressure. *J Nutr*, 137: 825-829.
12. Miguel M, Contreras MM, Recio I, Aleixandre A. 2009. ACE-inhibitory and antihypertensive properties of a bovine casein hydrolysate. *Food Chem*, 112:211-214.
13. Meisel H, Goepfert A, Günther S. 1997. ACE inhibitory activities in milk products. *Milchwissenschaft*, 52(6): 307-310.
14. Kınık Ö, Gürsoy O. 2002. Süt Proteinleri Kaynaklı Biyoaktif Peptitler. *PAJES*, 8: 195-203.
15. Hong F, Ming L, Yi S, Zhanxia L, Yongquan W, Chi L. 2008. The antihypertensive effect of peptides: A novel alternative to drugs? *Peptides*, 29:1062-1071.

16. Pihlanto A, Virtanen T, Korhonen H. 2010. Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity and antihypertensive effect of fermented milk. *Int Dairy J*, 20: 3-10
17. Korhonen H, Pihlanto A. 2006. Bioactive peptides: production and functionality. *Int Dairy J*, 16:945-960
18. Yerlikaya O, Kınık Ö, Akbulut N. 2011. Süt Kaynaklı Biyoaktif Peptitler ve Fonksiyonel Özellikleri. *E.Ü.Z.F. Dergisi*, 48:77-84.
19. Hernández-Ledesma B, Quirós A, Amigo L, Recio I. 2007. Identification of bioactive peptides after digestion of human milk and infant formula with pepsin and pancreatin. *Int Dairy J*, 17:42-49.
20. Fujita H, Yokoyama K, Yoshikawa M. 2000. Classification and antihypertensive activity of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins. *J Food Sci*, 65:564-9.
21. Vercruyse L, Camp JC, Morel N, Rouge P, Herregods G, Smagghe G. 2010. Ala-Val-Phe and Val-Phe: ACE inhibitory peptides derived from insect protein with antihypertensive activity in spontaneously hypertensive rats. *Peptides*, 31: 482-488
22. Nakashima Y, Arihara K, Sasaki A, Mio H, Ishikawa S, Itoh M. 2002. Antihypertensive activities of peptides derived from porcine skeletal muscle myosin in spontaneously hypertensive rats. *J Food Sci*, 67:434-7.
23. Vermeirssen V, Van Camp J, Verstraete W. 2004. Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. *Br J Nutr*, 92:357-66.
24. Quiros A, Ramos M, Muguerza B, Delgado M, Miguel M, Aleixandre A, Recio I. 2007. Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with *Enterococcus faecalis*. *Int Dairy J*, 17 :33-41
25. Fitzgerald RJ, Murray BA. 2006. Bioactive peptide and lactic fermentations. *Int J Dairy Technol*, 59:118-125
26. Tsai J, Chen T, Pan B, Gong S, Chung M. 2008. Antihypertensive effect of bioactive peptides produced by protease-facilitated lactic acid fermentation of milk. *Food Chem*, 106:552-558
27. Quiros A, Contreras M, Ramos M, Amigo L, Recio I. 2009. Stability to gastrointestinal enzymes and structure-activity relationship of β -casein-peptides with antihypertensive properties. *Peptides*, 30:1848-1853.
28. Choi J, Sabikhi L, Hassan A, Anand S. 2012. Bioactive peptides in dairy product. *Int J Dairy Technol*, 65:1-12.
29. Paul M, Somkuti GA. 2009. Degradation of milk-based bioactive peptides by yogurt fermentation bacteria. *Lett Applied Microbiol*, 49:345-350
30. Sipola M, Finckenberg P, Korpela R, Vapaatalo H, Nurminen ML. 2002. Effect of longterm intake of milk products on blood pressure in hypertensive rats. *J Dairy Res*, 69:103-111
31. Hirota T, Ohki K, Kawagishi R, Kajimoto Y, Mizuno S, Nakamura Y. 2007. Casein hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressurelowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme. *Hypertension Research*, 30:489-496.
32. Ashar MN, Chand R. 2004. Antihypertensive peptides purified from milks fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus*. *Milchwissenschaft*, 59:14-17.
34. Meyer J, Bütikofer U, Walther B, Wechsler D, Sieber R. 2009. Hot topic: changes in angiotensin-converting enzyme inhibition and concentrations of the tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro during ripening of different Swiss cheese varieties. *J Dairy Sci*, 92:826-836
35. Chen G, Tsai J, Pan B. 2007. Purification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides and antihypertensive effect of milk produced by protease-facilitated lactic fermentation. *Int Dairy J*, 17:641-647
36. Lourenço da Costa E, Rocha Montijo JA, Netto FM. 2007. Effect of heat and enzymatic treatment on the antihypertensive activity of whey protein hydrolysates. *Int Dairy J*, 17:632-640.
37. Jang A, Jo C, Lee M. 2007. Storage stability of the synthetic angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory peptides separated from beef sarcoplasmic protein extracts at different pH, temperature, and gastric digestion. *Food Sci and Biotechnol*, 16:572-575.

38. Quirós A, Chichón R, Recio I, López-Fandiño R. 2007. The use of high hydrostatic pressure to promote the proteolysis and release of bioactive peptides from ovalbumin. *Food Chem*, 104:1734-1739.
39. Mao XY, Ni JR, Sun WL, Hao PP, Fan L. 2007. Value-added utilization of yak milk casein for the production of angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides. *Food Chem*, 103:1282-1287.
40. Mizuno S, Nishimura S, Matsuura K, Gotou T, Yamamoto N. 2004. Release of short and proline-rich antihypertensive peptides from casein hydrolysate with an *Aspergillus oryzae* protease. *J Dairy Sci*, 87:3183-3188.
41. Gotou T, Shinoda T, Mizuno S, Yamamoto N. 2009. Purification and identification of proteolytic enzymes from *Aspergillus oryzae* capable of producing the antihypertensive peptide Ile-Pro-Pro. *J Biosci and Bioeng*, 107:615-619.
42. Pihlanto-Leppälä A. 2000. Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends Food Sci & Technol*, 11:347-356.
43. Otte J, Lomholt SB, Halkier T, Qvist KB. 2000. Identification of peptides in aggregates formed during hydrolysis of β -lactoglobulin B with a Glu and Asp specific microbial protease. *J Agric Food Chem*, 48:244-2447.
44. Lopez-Fandino R, Otte J, van Camp J. 2006. Physiological, chemical and technological aspects of milk-protein-derived peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity. *Int Dairy J*, 16:1277-1293.
45. Sekiya S, Kobayashi Y, Kita E, Imamura Y. and Toyama, S. 1992. Antihypertensive effects of tryptic hydrolysate of casein on normotensive and hypertensive volunteers. *J Japanese Soc Nutr Food Sci*, 45: 513-517.
46. Ohsawa K, Satsu H, Ohki K, Enjoh M, Takano T, Shimizu M. 2008. Producibility and digestibility of antihypertensive β -casein tripeptides, Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro, in the gastrointestinal tract: analyses using an in vitro model of mammalian gastrointestinal digestion. *J Agric Food Chem*, 56:854-858.
47. Foltz M, Cerstiaens A, van Meensel A, Mols R, van der Pijl PC, Duchateau GSMJE, et al. 2008. The angiotensin converting enzyme inhibitory tripeptides Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro show increasing permeabilities with increasing physiological relevance of absorption models. *Peptides*, 12:1312-1320.
48. Yeşilada A, Özkanlı F. 2004. Peptit yapıli ilaçların rasyonel tasarımına yönelik yeni gelişmeler. *A.Ü. Ecz. Fak. Derg.* 33: 157-181.
49. Allen C, Palta M, LeCaire T, Huang GH, Brazy P, D'Alessio D. 2002. Does increase in blood pressure predict increase in urinary albumin excretion rate in the first 9 years of type 1 diabetes? *Am Epidemio*, 12:498-505.
50. Conlin PR, Chow D, Miller ER, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, et al. 2001. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertension*, 13:949-955.
51. Harsha DW, Lin PH, Obarzanek E, Karanja NM, Moore TJ, Caballero B. 1999. Dietary approaches to stop hypertension: a summary of study results. *J Am Diet Assoc*, 99:S35-9.
52. Fujita H, Yoshikawa M. 1999. A prodrug-type ACE inhibitory peptide derived from fish protein. *Immunopharmacology*, 44:123-127.
53. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. 2003. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*, 77:326-330.