مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۸۲۰-۸۱۱

مقاله مروری

بررسی اثرات بیولوژیک کازئین و پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

رقیه شهبازی[۱]، سید حسین داودی[۲]، سید امیر محمد مرتضویان[۳]، سعیده اسمعیلی[۴]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. پست الکترونیکی: hdavoodi2002@yahoo.com

۳- دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- کارشناس ارشد آزمایشگاه گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

کازئین دارای ویژگی‌های بیولوژیکی و فیزیولوژیکی مهمی در ارتباط با ارتقاء سلامتی و پیشگیری از بیماری‌ها می‌باشد. فعالیت ضد سرطانی، کاهش عوامل خطر زمینه ساز بیماری‌های قلبی عروقی و اثرات ضد پوسیدگی دندان به کازئین ارتباط داده شده است. بعلاوه کازئین به عنوان منبع غنی پپتیدهای زیست فعال شناخته شده است. نقش‌های فیزیولوژیکی گوناگونی از قبیل ویژگی‌های شبه اپیوئیدی، تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی، مهارکنندگی ACE و ضد پرفشاری خون ، ضد باکتریایی و ضد ویروسی به این پپتیدها نسبت داده شده است. هدف این مطالعه مروری بررسی اثرات بیولوژیک کازئین و پپتیدهای حاصل از هیدرولیز کازئین می‌باشد.

برای دستیابی به مقالات مورد نظر پایگاه داده‌های pubmed، science direct، google scholar و springer مورد جستجو قرار گرفتند. مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی انجام شده بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۲، وارد این مطالعه شدند.

بازنگری مطالعات مختلف نشان دهنده اثرات مفید بیولوژیک کازئین و پپتیدهای حاصل از آن بر جنبه‌های مختلف سلامتی می‌باشند. مطالعات متعدد نشان می‌دهند کازئین و پپتیدهای حاصل از آن می‌توانند از بروز و رشد تومور جلوگیری کرده و روند کارسینوژنز را مهار کنند. کازئین و محصولات حاصل از هیدرولیز آن از طریق کاهش عوامل خطر ساز بروز بیماری‌های قلبی عروقی از قبیل کاهش سطح کلسترول خون و فشار خون در پیشگیری از بروز و پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارند. همچنین کازئین و پپتیدهای آن با مهار عملکرد باکتری‌های مؤثر در پوسیدگی دندان، پایداری آمورفس‌های کلسیم فسفات و کاهش انحلال بلورهای هیدروکسی آپاتیت از پوسیدگی دندان پیشگیری می‌کنند. پپتیدهای حاصل از کازئین با اثر بر تکثیر و فعالیت سلول‌های ایمنی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارند.

در مجموع، با توجه به اعمال گسترده بیولوژیکی کازئین و پپتیدهای زیست فعال حاصل از آن در ارتباط با سلامتی، پیشگیری و بهبود بیماری‌ها، به نظر می‌رسد توصیه به استفاده از این پروتئین‌ها در افراد سالم و بیمار مفید باشد. دستیابی به داده‌های کافی بر اساس مطالعات انسانی برای اثبات اثرات این پروتئین‌ها در ارتباط با ارتقاء سلامتی ضروری به نظر می‌رسد.

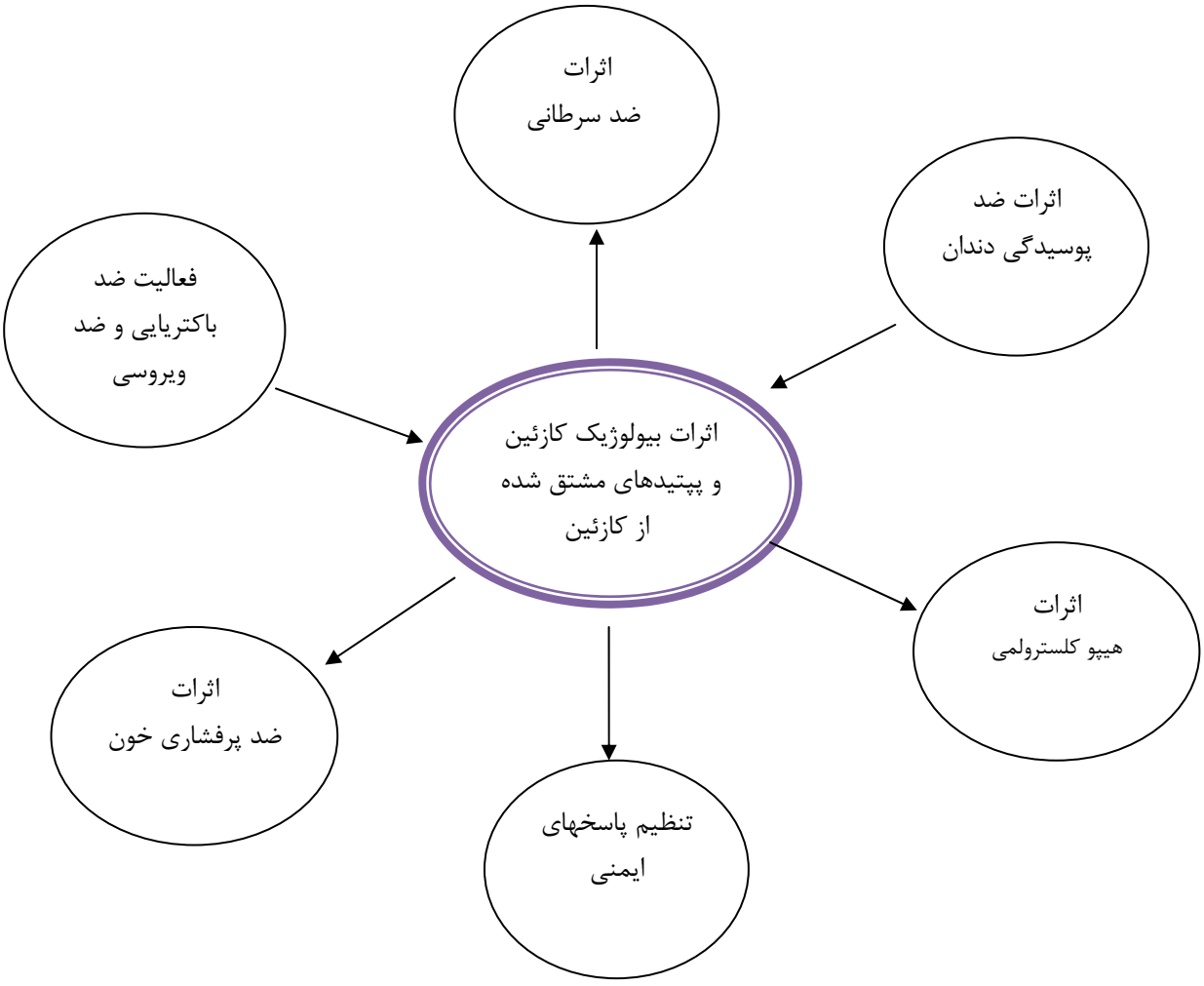
واژگان کلیدی: پروتئین‌های شیر، کازئین، پپتیدهای زیست فعال، اثرات بیولوژیک

مقدمه

شیر به عنوان یک ماده غذایی ارزشمند، تأمین کننده مواد مغذی ضروری برای سلامت انسان شامل کلسیم، فسفر، پروتئین و ریبوفلاوین می‌باشد. شیر غنی از پروتئین‌هایی با کیفیت بالا بوده که دارای ویژگی‌های تغذیه‌ای، عملکردی و بیولوژیکی بی‌نظیری هستند (۱). پروتئین‌های شیر تأمین کننده اسیدهای آمینه مورد نیاز انسان برای رشد، حفظ بافت و تأمین سلامت می‌باشد. همچنین پروتئین‌های شیر حاوی اسیدهای آمینه سولفوردار و شاخه دار است. محتوای اسیدهای آمینه شاخه دار موجود در شیر بیشتر از بسیاری از منابع پروتئینی دیگر می‌باشد (۲-۴). به دلیل کیفیت بالای این پروتئین‌ها، پروتئین شیر به عنوان مرجع استاندارد برای تعیین ارزش تغذیه ای سایر پروتئین‌های غذایی در نظر گرفته شده است (۲). کازئین و "وی" پروتئین‌های اصلی شیر می‌باشند. کازئین حدود ۸۰٪ از کل پروتئین‌های شیر را به خود اختصاص می‌دهد. کازئین به عنوان پروتئین غالب شیر خانواده‌ای از پروتئین‌های هتروژن بوده که به ۴ گروه آلفا کازئین، بتا کازئین، گاما کازئین و کاپا کازئین تقسیم می‌شود. کازئین همچنین منبع غنی پپتیدهای زیست فعال

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

است (۳،۵،۶). علاوه بر ارزش تغذیه‌ای بالا، کازئین و پپتیدهای مشتق شده از آن دارای ویژگی‌های بیولوژیکی و فیزیولوژیکی متعددی هستند. شکل ۱ برخی از اثرات بیولوژیک کازئین و پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین را نشان می‌دهد. مطالعات مختلف تأیید کننده اثرات مفید کازئین در ارتباط با سلامتی انسان از قبیل اثرات ضد سرطانی، هیپوکلسترولمی و ضد پوسیدگی دندان است (۹-۷). از طرفی پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین نیز دارای اثرات فیزیولوژیک مختلفی از قبیل ویژگی‌های اپیوئیدی، تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی، ضد پرفشاری خون، ضد باکتری و ضد ویروسی می‌باشد (۱۰-۱۵). در این مطالعه مروری، اثرات بیولوژیک کازئین و پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین بررسی شده است. جدول ۱ برخی از مطالعات انجام شده در این زمینه را نشان می‌دهد.



شکل ۱. برخی از اثرات بیولوژیک کازئین و پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

جدول ۱ : برخی از مطالعات انجام شده در ارتباط با اثرات بیولوژیک کازئین و پپتیدهای مشتق شده از کازئین

نوع پروتئین	اثرات بیولوژیک	جزئیات	منبع
کازئین	فعالیت ضد سرطانی	محافظت در برابر سرطان کولون	۱۸
کازئین کامل		کاهش بروز تومردر اثر مواد شیمیایی	۱۸
	فعالیت ضد پوسیدگی دندان	اثرات آنتی موتاژنی در روده کوچک	۲۰-۱۹
		کاهش میزان انحلال هیدروکسی آپاتیت دندان	۲۱
			۲۵
	اثرات هیپو کلسترولمی	کاهش سطح کلسترول تام خون	۲۷
کاپا کازئین			
	فعالیت ضد پوسیدگی دندان	کاهش فعالیت آنزیم‌های مؤثر در ایجاد پلاک	۸
		کاهش چسبندگی *S. mutans* به هیدروکسی آپاتیت دندان	۸
		کاهش در سطوح کلسترول خون	۲۲،۲۳
بتا کازئین			
	اثرات هیپو کلسترولمی		۲۸
پپتیدهای زیست فعال			
کازومورفین (*Casomorphin*)	اثرات ضد سرطانی	مهار تکثیر سلولی و تحریک آپوپتوز در رده های سلولی	۳۴، ۳۵
کازئین فسفوپپتیدها	فعالیت ضد پوسیدگی دندان	کاهش توانایی چسبندگی *S. sobrinus* و *S. sanguis* به هیدروکسی آپاتیت دندان	۶۱، ۶۲
		تشکیل کمپلکس پایدار کلسیم فسفات، کاهش دمینرالیزاسیون، افزایش رمینرالیزاسیون	۵۶- ۵۹
کاپاسین *(Kappacin)*	فعالیت ضد باکتریایی	علیه فعالیت *S.mutans*, مهار فعالیت باکتری های *Porphyromonas gingivalis, E. coli*	۴۶
Caseicidin	فعالیت ضد باکتریایی	فعالیت باکتری های *Staphylococci*, *Sarcina* *Streptococcus pyogen Bacillus subtilis*	۴۷
		افزایش تکثیر و عملکرد سلول های شبه ماکروفاژ انسانی	
	اثر بر عملکرد سیستم ایمنی		۴۴
گلیکو ماکرو پپتیدها	فعالیت ضد ویروسی	فعالیت مهاری در برابر ویروس آنفولانزای انسانی	۵۳

اثرات بیولوژیک کازئین

اثرات ضد سرطانی کازئین: یافته‌های حاصل از مطالعات موجود نشان دهنده اثرات حفاظتی کازئین در برابر برخی از انواع سرطان‌ها می‌باشد. کازئین باعث مهار آنزیم بتا گلوکورونیداز مدفوعی می‌شود. این آنزیم توسط باکتری‌های روده تولید شده و باعث تبدیل گلوکورونیدهای پروکارسینوژن به عوامل کارسینوژن می‌شود (۱۶). همچنین کازئین می‌تواند اثر محافظتی در برابر ابتلا به سرطان کولون از طریق اثر روی سیستم ایمنی بویژه از طریق تحریک

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

فعالیت فاگوسیتی و افزایش تعداد لنفوسیت‌ها داشته باشند (۷).

McIntosh و همکارانش در مطالعه ای نشان دادند میزان بروز سرطان کولورکتال ایجاد شده توسط dimethylhydrazine (DMH) در موش‌های تغذیه شده با کازئین کمتر از میزان بروز آن در موش‌های تغذیه شده با سایر منابع پروتئینی می‌باشد (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری میزان بروز تومور کولون در موش‌های تغذیه شده با مخلوطی ازپروتئین‌های کازئین و گندم، کمتر از موش‌های تغذیه شده با پروتئین گندم و نخود بود (۱۸).

در مطالعه ای موش‌های صحرایی به صورت هفتگی به مدت ۱۰ هفته تحت تزریق با ۷/۴ mg/kg وزن بدن azoxymethane (AOM) قرار گرفتند. به این موش‌هارژیم‌های غذایی با انرژی مساوی و میزان کازئین متفاوت داده شد. در این مطالعه موش‌هادر ۳ گروه رژیم غذایی شامل ۲۵٪ کازئین (رژیم غذایی با پروتئین نرمال)، ۱۰٪ کازئین (رژیم کم پروتئین) و ۵٪ کازئین (رژیم غذایی بسیار کم پروتئین) تقسیم بندی شدند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد در موش‌های دریافت کننده رژیم حاوی ۲۵٪ کازئین، میزان بروز تومورهای کولونی کمتر از میزان بروز آن در موش‌های تحت رژیم ۵٪ و ۱۰٪ کازئین در هفته ۳۰ مطالعه بود (۱۹).

اثر کازئینات و پروتئین سویا بر روی فعالیت موتاژنی ماده شیمیایی N-methyl-N-nitro-N- Nitrosoguanidine (MNNG) در شرایط in vitro و in vivo مورد بررسی قرار گرفته است. از بین ۲ پروتئین مورد آزمایش فقط کازئین فعالیت آنتی موتاژنی در برابر MNNG در روده کوچک موش‌هاهنگامی که با این ماده شیمیایی مصرف شد، نشان داد (۲۰). به علاوه فعالیت آنتی موتاژنی کازئین در برابر برخی موتاژن‌های غذایی از قبیل benzo[a]pyrene، N-methyl- Nitrosourea و Nitrosated 4-Chloroindole نیز مشاهده شده است (۲۱).

اثرات آنتی کاریوژنیک کازئین

برخی مطالعات نشان داده اند که اثرات مفید شیر بر سلامت دهان و دندان تا حدی می‌تواند مرتبط با کازئین موجود در شیر باشد. کاپا کازئین می‌تواند از طریق کاهش فعالیت آنزیم‌های مؤثر در ایجاد پلاک از قبیل گلوکوزیل ترانسفراز تولید شده توسط باکتری (S.mutans) Streptococcus mutans و کاهش توانایی این آنزیم در اتصال به سطح دندان یا هیدروکسی آپاتیت دندان و همچنین کاهش توانایی باکتری در اتصال به هیدروکسی آپاتیت سطح دندان در برابر پوسیدگی دندان اثرات حفاظتی داشته باشد (۸،۲۲،۲۳).

نتایج مطالعه ای بر روی موش‌های آزمایشگاهی نشان داد، کازئین موجود در شیر خشک، می‌تواند توانایی باکتری Streptococcus sobrinus (S. sobrinus) را در تشکیل کلونی و پوسیدگی دندان کاهش دهد (۲۴).

در مطالعه دیگری جهت بررسی اثر کازئین در پیشگیری از انحلال بلورهای هیدروکسی آپاتیت، کازئین کامل به محلول حاوی اسید سیتریک اضافه شد. نتایج نشان دادند افزودن کازئین به میزان (W/V)٪۰/۰۲ به محلول اسیدی، به صورت معنی‌داری باعث کاهش میزان انحلال بلورهای هیدروکسی آپاتیت در حدود ۵۰-۶۰٪ در محدوده ی PH مشابه با PH معمول نوشابه‌های غیر الکلی می‌شود (۲۵).

اثرات هیپوکلسترولمی کازئین

برخی از تحقیقات بیانگر اثرات مفید کازئین در کاهش کلسترول خون می‌باشند. در یک مطالعه متقاطع به ۱۱ فرد نرمال، فرمولاهای حاوی پروتئین سویا یا کازئین به میزان ۲۰٪ از کل کالری داده شد. میانگین کلسترول دریافتی در هر گروه ۵۰۰ mg بود. نتایج این مطالعه نشان دهنده کاهش غلظت کلسترول تام پلاسما و LDL-C در هر دو گروه دریافت کننده پروتئین سویا و کازئین بود (۹).

در مطالعه ای بر روی مردان سالم غیر چاق با کلسترول خون نرمال، مصرف فرمولای حاوی کازئین با بروز اثرات هیپوکلسترولمی مرتبط بود (۲۶). همچنین در افراد مصرف کننده کازئین به میزان ۳۰ و ۵۰ گرم در روز، غلظت کلسترول تام خون طی ۱۶ هفته کاهش یافت (۲۷).

علاوه بر این در مطالعه ای که بر روی افراد استرالیایی در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری‌های قلبی صورت گرفت، مکمل یاری روزانه با β-casein A1 و β -casein A2 بصورت معنی‌داری باعث کاهش غلظت کلسترول خون گردید (۲۸).

پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

شیر دارای ترکیبات زیست فعال زیادی از جمله پپتیدهای فعال با خصوصیات فیزیولوژیکی گوناگون می‌باشد. پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از شیر شامل گستره ی وسیعی از پپتیدها با ویژگی‌های بالقوه تنظیمی در بسیاری از فرآیندهای طبیعی بدن می‌باشند. بسیاری از این پپتیدها دارای چندین فعالیت زیستی هستند. پپتیدهای زیست فعال

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

در توالی پروتئین اصلی بصورت غیرفعال قرار دارند و طی هضم شیر در دستگاه گوارش یا تخمیر شیر توسط باکتری‌های پروتئولیتیک و یا هیدرولیز توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک آزاد می‌شوند. کازئین موجود در شیر یا سایر فرآورده‌های لبنی مثل پنیر منبع غنی پپتیدهای زیست فعال هستند. پپتیدهای بدست آمده از کازئین از قبیل پپتیدهای اپیوئیدی، پپتیدهای ضد پرفشاری خون، کازئین فسفوپپتیدها و گلیکوماکروپپتیدها نقش‌های فیزیولوژیکی گوناگونی از قبیل ویژگی‌های شبه اپیوئیدی، تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی، مهارکنندگی ACE و ضد پرفشاری خون ، ضد باکتریایی و ضد ویروسی ایفا می‌کنند. اهمیت بیولوژیک این پپتیدها و ارتباط آنها با سلامتی توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است (۲۹،۱۲،۱۰-۳۲).

اثرات بیولوژیک پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

اثرات ضد سرطانی پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین: شواهد زیادی در جهت تأیید فعالیت ضد سرطانی پپتیدهای حاصل از کازئین وجود دارد. مطالعات in vitro نشان می‌دهند پپتیدهای بدست آمده از کازئین طی تخمیر میکروبی شیر، با تغییر کینتیک سلولی در مهار سرطان کولون نقش دارند (۳۳).

Kampa و همکارانش مشاهده کردند که پپتیدهای Casomorphin بدست آمده از آلفا کازئین و بتا کازئین می‌توانند تکثیر سلول‌های سرطان پروستات، رده‌های سلولی LNCap، PC3 و DU145 را کاهش دهد (۳۴). همچنین پپتید اپیوئیدی β-casomorphin-7 و نیز کازئین فسفو پپتید β-CN(f 1-25) 4p باعث تحریک آپوپتوز در سلول‌های لوسمی انسانی، رده HL-60، می‌شود (۳۵).

مشخص شده است که پپتیدهای مشتق شده از کازئین در تنظیم قابلیت زیستی، تکثیر سلولی و آپوپتوز در انواع گوناگونی از سلول‌های سرطانی، از قبیل سلول‌های لوسمی انسان (HL-60) و لنفوسیت‌های خون محیطی نقش دارد (۳۷،۳۶).

اثرات پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین بر عملکرد دستگاه ایمنی

تحقیقات متعددی برای تعیین اثرات پپتیدهای مشتق شده از کازئین بر روی عملکرد دستگاه ایمنی انجام شده است. Pessi و همکارانش گزارش کردند هضم کازئین در اثر پپتیدازهای تولید شده توسط میکرو ارگانیسم Lactobacillus rhamnosus باعث تنظیم کاهشی بیان اینترلوکین-۲ و مهار فعالیت T-cells در شرایط in vitro می‌گردد (۳۸).

در مطالعه دیگری توسط Sutas و همکارانش مشاهده شده است هیدرولیز کازئین توسط آنزیم‌های بدست آمده از Lactobacillus casei GG باعث تولید پپتیدهایی با عملکرد مهاری بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها می‌شود (۳۹). همچنین پپتیدهای حاصل از هیدرولیز کازئین توسط Lactobacillus GG باعث کاهش تولید اینترلوکین-۴ از سلول‌های مونو نوکلئار خون محیطی در کودکان آتوپیک می‌شود (۴۰).

Hata و همکارانش نشان دادند کازئین فسفو پپتیدهای αs1- CN(F59-79) 5p و β-CN(f 1-25) 4p با تولید ایمونوگلوبولین –G در محیط کشت سلول‌های طحال موش، اثرات تحریکی بر روی سیستم ایمنی دارند (۴۱). علاوه بر این، مشاهده شده است که سطح سرمی و روده ای آنتی ژن ویژه ی ایمونوگلوبولین A در موش‌های تغذیه شده با کازئین فسفوپپتیدها نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (۴۲).

گلیکو ماکروپپتیدهای بدست آمده از کازئین (glycomacropeptide, GMPs) از طریق اثر بر مسیرهای انتقال پیام داخل سلولی باعث تحریک مونوسیت‌ها می‌شوند و بصورت غیر مستقیم از طریق تقویت مکانیسم‌های دفاعی میزبان در برابر میکروارگانیسم‌های مهاجم، اثرات ضد التهابی در روده دارند (۴۳). همچنین گلیکو ماکروپپتیدها و ترکیبات مشتق شده از آن طی هضم، باعث افزایش تکثیر و بهبود فعالیت فاگوسیتی سلول‌های شبه ماکروفاژ انسانی(سلول‌های U937) می‌شود (۴۴).

اثرات ضد باکتریایی و ضد ویروسی پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

برخی از پپتیدهای بدست آمده از کازئین از نظر ویژگی‌های ضد میکروبی مورد بررسی قرار گرفته اند. اخیراً McCann و همکارانش پپتید جدیدی از as1-casein گاوی، f(99-109)، را شناسایی کردند که طی هیدرولیز سدیم کازئینات گاوی توسط پپسین بدست می‌آید. این قطعه جدید فعالیت وسیعی علیه طیف گسترده ای از میکروارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی نشان داده است(۴۵).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

Kappacin، ser(p)149k-casein-A (f 138-158)، توالی مونو فسفریله کاپاکازئین که در اثر هضم این پروتئین توسط اندوپروتئینازها بدست می‌آید، دارای ویژگی‌های آنتی باکتریال در برابر میکروارگانیسم‌های S.mutans، Porphyromenas gingivalis و E.coli می‌باشد (۴۶).

پپتید Caseicidin طی هضم کازئین توسط رنین در PH خنثی بدست می‌آید و جزء اولین پپتیدهای دفاعی می‌باشد که خالص سازی شده است. اثرات ضد باکتریایی این پپتید در برابر باکتری هایی از قبیل Staphylococci, Bacillus, Streptococcus ,Diplococcus pneumoniae subtilis pyogens و Sarcina مشاهده شده است (۴۷). پپتید β-CN(193-209)، مشتق شده از بتا کازئین باعث افزایش فعالیت ضد باکتریایی ماکروفاژهای موشی بدون ایجاد اثرات پیش التهابی می‌گردد (۴۸).

پپتیدهای caseicins A و caseicins B به عنوان پپتیدهای ضد باکتری مشتق شده از as1-casein دارای فعالیت مهاری در برابر باکتری Enterobacter sakazakiiمی‌باشند(۴۹). مطالعات in vitro نشان داده اند casocidinI، قطعه ی ۳۹ اسیدآمینه ای جدا شده از انتهای کربوکسیلی as2-casein گاوی، رشد گونه‌های E.coli و Staphylococcusرا مهار می‌کند (۵۰).

مشخص شده است که GMP دارای اثرات ضد باکتریایی و ضد ویروسی می‌باشد. یافته‌های برخی مطالعات نشان داده اند GMP باعث مهار اتصال توکسین وبا و انتروتوکسین‌های E.coli به سلول‌های CHO-K1 جدا شده از تخمدان همسترها می‌گردد (۵۱،۵۲). علاوه بر این Kawasaki و همکارانش نشان داده اند GMP باعث مهار هماگلوتیناسیون تولید شده توسط ۴ گونه ی ویروس آنفولانزای انسانی می‌گردد (۵۳).

اثرات آنتی کاریوژنیک پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

برخی از مطالعات توانایی پپتیدهای زیست فعال بدست آمده از کازئین را در مهار دمینرالیزاسیون و پیشبرد رمینرالیزاسیون مینای دندان نشان داده اند. بنظر می‌رسد اثرات ضد پوسیدگی پنیر تا حدی مرتبط با پپتیدهای زیست فعال بدست آمده از شیر از قبیل کازئین فسفوپپتیدها (casein phosphopeptides,CPPs) و GMPs باشد. این پپتیدها از طریق مهار رشد باکتری‌های کاریوژنیک، تغلیظ کلسیم و فسفات در پلاک، کاهش دمینرالیزاسیون و افزایش رمینرالیزاسیون مینای دندان از پوسیدگی دندان پیشگیری می‌کنند (۵۵، ۵۴)

اثرات ضد پوسیدگی CPPs در مطالعات حیوانی و انسانی مورد بررسی قرار گرفته است. Reynolds و همکارانش پیشنهاد کرده اند که CPPs باعث پایداری کلسیم و فسفات از طریق تشکیل کمپلکس‌های casein phosphopeptide-calcium و نیز تسهیل برداشت کلسیم و فسفات توسط پلاک می‌گردد (۵۶،۵۷). CPPs باعث پایداری و جایگزینی آمورفوس کلسیم فسفات (amorphous calcium phosphate, ACP) در پلاک می‌گردد. کمپلکس CPP-ACP به پلاک متصل شده، منبعی غنی از ذخایر کلسیم در پلاک فراهم کرده و انتشار کلسیم آزاد را کاهش می‌دهد. بنابراین بنظر می‌رسد کمپلکس CPP-ACP فرآیند پوسیدگی دندان را از طریق کاهش از دست دهی مواد معدنی و فراهم سازی یک منبع بالقوه از ذخایر کلسیم جهت رمینرالیزاسیون، کاهش می‌دهد (۵۸،۵۹). همچنین بنظر می‌رسد اثرات ضد پوسیدگی CPPs با توانایی این پپتیدها در رقابت با باکتری‌های تشکیل دهنده پلاک‌های دندانی از قبیل S. mutans در جذب کلسیم مرتبط باشد (۶۰).

پپتیدهای حاصل از کازئین با مهار چسبندگی باکتری‌های مؤثر در پوسیدگی دندان به سطوح دندان از پوسیدگی پیشگیری می‌کنند. Nesser و همکارانش توانایی پپتیدهای حاصل از کازئین را در مهار باکتری‌های اندوپاتوژنیک از طریق پیشگیری از اتصال باکتری‌ها به سطح دندان مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه نشان دادند کازئینات سدیم، GMP و CPP چسبندگی میکروارگانیسم‌های S.sobrinus و S.sanguis را به هیدروکسی آپاتیت دندان کاهش می‌دهند (۶۱). در یک مطالعه مشابه Schupbach و همکارانش اثرات GMP و CPP را به عنوان عوامل مؤثر در مهار چسبندگی باکتری‌های دهانی به سطوح دندان مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاکی از کاهش توانایی چسبندگی S.sobrinus به میزان ۴۹٪، ۷۵٪ و ۸۱٪ به ترتیب توسط GMP، CPP و ترکیب توأم GMP و CPP بود (۶۲).

اثرات ضد پرفشاری خون پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از کازئین

مطالعات قابل ملاحظه ای در جهت بررسی نقش پپتیدهای بدست آمده از کازئین در مهار فعالیت آنزیم

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

مبـدل آنژیوتانسـین، angiotensin converting enzyme (ACE)، و در نتیجه کاهش فشـار خـون انجـام شـده اسـت. مشخص شـده اسـت هیـدرولیز کـازئین توسـط پروتئازهـای Lactobacillus helveticus باعـث تولیـد پپتیـدهایی بـا فعالیت مهاری بر روی آنزیم ACE می‌شـود (۶۳). همچنـین تری پپتیدهای حاصل از کازئین دارای اثرات مهاری بـر روی آنزیم ACE در شرایط in vitro می‌باشند (۶۴).

در مطالعه‌ای که بر روی بیمـاران مبـتلا بـه فشـار خـون انجام شد، مصرف روزانه ۹۵ میلی لیتر شیر تخمیـر شـده ی حاوی پپتیدهای زیست فعال حاصل از بتا کـازئین بـه مـدت ۸-۴ هفته به طور معنی‌داری باعـث کـاهش فشـار خـون در افراد شرکت کننده در مطالعه شد (۶۵). در یک مطالعه یـک سو کور کنترل دار که روی افراد بزرگسال مبتلا به پرفشاری خون در ژاپن صورت گرفت، در افرادی که بصورت روزانه بـه مدت ۶ هفته محصولات کازئین هیـدرولیز شـده را دریافـت کرده بودند، فشار خون سیستولیک بـه میـزان ۱/۷ تـا ۱۰/۱ کاهش یافت (۶۶). در مطالعه دیگری روی افراد با فشار خون طبیعی و افراد مبتلا به پرفشاری خون خفیـف، دریافـت ۱۰ گرم کازئین هیدرولیز شده ۲ بار در روز به مدت ۴ هفتـه بـا بروز اثرات کاهندگی فشار خون مرتبط بود (۶۷).

همچنین در مطالعه‌ای بر روی موش‌هـای مبـتلا بـه پـر فشاری خون، دریافـت روزانـه ۸۰۰ mg/kg BW پپتیـدهای حاصل از هیـدرولیز کـازئین از افـزایش فشـار خـون در ایـن موش‌هاپیشگیری کرد (۶۸).

نتیجه گیری

کازئین و ترکیبات بیولوژیک آن بدلیل خـواص برجسـته عملکردی اهمیت ویژه ای دارند. اگرچه تا چندی پیش اثرات بیولوژیـک شـناخته شـده ای بـرای کـازئین در نظـر گرفتـه نمی‌شد ولی مطالعات اخیـر حـاکی از نقـش‌هـای برجسـته کازئین در پیشگیری از بیماری‌های دهان و دنـدان، کـاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی و اثرات ضد سرطانی می‌باشد. از سوی دیگر طیف گسترده پپتیدهای زیست فعـال موجـود در کازئین، امکان اسـتفاده از ایـن پـروتئین‌هـا را در تغذیـه بالینی فراهم می‌آورد. برخی از این پپتیـدهای زیسـت فعـال می‌توانند به عنوان ترکیبات دارویی با اثرات دارویی شـناخته شده در نظر گرفته شوند. بـه عنـوان مثـال ایـن پپتیـدها در درمان فشـار خـون ، بیمـاری‌هـای دهـان و دنـدان و ارتقـا عملکرد ایمنی قابلیت استفاده دارند. بر اساس دانش موجـود کازئین فسفوپپتیدها و پپتیدهای مهـار کننـده آنـزیم ACE دارای بیشترین اهمیت از نظر بروز ویژگی‌های ارتقاءدهنـده سلامتی می‌باشند. دستیابی به داده‌هـای کـافی بـر اسـاس مطالعات انسانی برای اثبات اثرات این پپتیدها در ارتبـاط بـا ارتقا سلامتی ضروری به نظر می‌رسد. در مجموع، با توجه به اعمال گسترده بیولوژیکی کازئین و نیز با توجه به یافته‌هـای حاصل از مطالعات مختلف که اثبات کننده فواید این خانواده پروتئینی در ارتباط با سلامتی، پیشگیری و بهبود بیماری‌هـا می‌باشد، به نظر می‌رسد توصیه به استفاده از این پروتئین‌هـا در افراد سالم و بیمار مفید باشد.

References

1. Playne M, Bennett L, Smithers G. Functional dairy foods and ingredients. Aust J Dairy Technol. 2003; 58(3):242-64.
2. Miller GD, Jarvis JK, McBean LD, editors. Handbook of dairy foods and nutrition. 3 rd ed. CRC press: Taylor & Francis group; 2007. p.1-55.
3. Madureira AR, Pereira CI, Gomes AMP, Pintado ME, Xavier Malcata F. Bovine whey proteins-Overview on their main biological properties. Food Res Int. 2007; 40(10): 1197-211.
4. Huth Peter J, Rains Tia M, Yang Y, Phillips Stuart M. Current and Emerging Role of Whey Protein on Muscle Accretion. In: Onwulata CI, Huth PJ, editors. Whey processing, functionality & health benefits. 1 st ed. Recherche: John Wiley & Sons; 2008: 358-69.
5. Jensen RG, Blanc B, Patton S. Particulate Constituents in Human and Bovine Milks. In: Jensen RG, editor. Handbook of milk composition: Academic press; 1995: 50-63.
6. McLachlan C. Beta-casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. Med Hypotheses. 2001;56(2):262-72.
7. Parodi PW. A role for milk proteins in cancer prevention. Aust J Dairy Technol. 1998; 53(1): 37-47.
8. Vacca-Smith A, Bowen W. The effect of milk and kappa casein on streptococcal glucosyltransferase. Caries Res. 1995; 29(6): 498-506.
9. Meinertz H, Nilausen K, Faergeman O. Soy protein and casein in cholesterol-enriched diets: effects on plasma lipoproteins in normolipidemic subjects. AJCN. 1989; 50(4): 786-93.
10. Shah NP. Effects of milk-derived bioactives: an overview. Br J Nutr. 2000; 84(1): 3.
11. Silva SV, Malcata FX. Caseins as source of bioactive peptides. Int Dairy J. 2005; 15(1): 1-15.
12. Meisel H. Overview on milk protein-derived peptides. Int Dairy J. 1998; 8(5-6): 363-73.
13. Jauhiainen T, Korpela R. Milk peptides and blood pressure. J Nutr. 2007; 137 suppl 3: S825-9S.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

14. López Expósito I, Recio I. Antibacterial activity of peptides and folding variants from milk proteins. Int Dairy J. 2006; 16(11): 1294-305.
15. Pan Y, Lee A, Wan J, Coventry M, Michalski W, Shiell B, et al. Antiviral properties of milk proteins and peptides. Int Dairy J. 2006; 16(11): 1252-61.
16. Parodi P. A role for milk proteins and their peptides in cancer prevention. Curr Pharm Des. 2007; 13(8): 813-28.
17. McIntosh GH, Regester GO, Le Leu RK, Royle PJ, Smithers GW. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. J Nutr. 1995; 125(4): 809.
18. McIntosh GH, Wang YHA, Royle PJ. A diet containing chickpeas and wheat offers less protection against colon tumors than a casein and wheat diet in dimethylhydrazine-treated rats. J Nutr. 1998; 128(5): 804-9.
19. Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Taniguchi H. Enhanced induction of colon carcinogenesis by azoxymethane in wistar rats fed a low protein diet. Int J Cancer. 1992; 50(1): 108-11.
20. Goeptar AR, Koeman JH, van Boekel MAJS, Alink GM. Impact of digestion on the antimutagenic activity of the milk protein casein. Nutr Res. 1997; 17(8): 1363-79.
21. Van Boekel M, Weerens C, Holstra A, Scheidtweiler C, Alink G. Antimutagenic effects of casein and its digestion products. Food Chem Toxicol. 1993; 31(10): 731-7.
22. Johansson I. Milk and dairy products: possible effects on dental health. Food Nutr Res. 2002; 46(3): 119-22.
23. Vacca-Smith A, Van Wuyckhuyse B, Tabak L, Bowen W. The effect of milk and casein proteins on the adherence of Streptococcus mutans to saliva-coated hydroxyapatite. Arch Oral Biol. 1994; 39(12): 1063-9.
24. Guggenheim B, Schmid R, Aeschlimann J, Berrocal R, Neeser JR. Powdered Milk Micellar Casein Prevents Oral Colonization by Streptococcus sobrinus and Dental Caries in Rats: A Basis for the Caries- Protective Effect of Dairy Products. Caries Res. 1999; 33(6): 446-54.
25. Barbour ME, Shellis RP, Parker DM, Allen GC, Addy M. Inhibition of hydroxyapatite dissolution by whole casein: the effects of pH, protein concentration, calcium, and ionic strength. Eur J Oral Sci. 2008; 116(5): 473-8.
26. Nilausen K, Meinertz H. Lipoprotein (a) and dietary proteins: casein lowers lipoprotein (a) concentrations as compared with soy protein. AJCN. 1999; 69(3): 419-25.
27. Tonstad S, Smerud K, HÃ¸ie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. AJCN. 2002; 76(1): 78-84.
28. Chin-Dusting J, Shennan J, Jones E, Williams C, Kingwell B, Dart A. Effect of dietary supplementation with beta-casein A1 or A2 on markers of disease development in individuals at high risk of cardiovascular disease. Br J Nutr. 2006; 95(01): 136-44.
29. Pihlanto-Leppälä A. Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: opioid and ace-inhibitory peptides. Ttrends Food Sci Tech. 2000; 11(9-10): 347-56.
30. Clare D, Swaisgood H. Bioactive milk peptides: a prospectus. J Dairy Sci. 2000; 83(6): 1187-95.
31. Meisel H. Multifunctional peptides encrypted in milk proteins. Biofactors. 2004; 21(1-4): 55-61.
32. Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: production and functionality. Int Dairy J. 2006;16(9): 945-60.
33. MacDonald RS, Thornton WH, Marshall RT. A cell culture model to identify biologically active peptides generated by bacterial hydrolysis of casein. J Dairy Sci. 1994; 77(5): 1167-75.
34. Kampa M, Bakogeorgou E, Hatzoglou A, Damianaki A, Martin PM, Castanas E. Opioid alkaloids and casomorphin peptides decrease the proliferation of prostatic cancer cell lines (LNCaP, PC3 and DU145) through a partial interaction with opioid receptors. Eur J Pharmacol. 1997; 335(2-3): 255-65.
35. Meisel H, FitzGerald RJ. Biofunctional peptides from milk proteins: mineral binding and cytomodulatory effects. Curr Pharm Des. 2003; 9(16): 1289-95.
36. Meisel H, Günther S. Food proteins as precursors of peptides modulating human cell activity. Nahrung. 1998; 42(3-4): 175-6.
37. Hartmann R, Günther S, Martin D, Meisel H, Pentzien A, Schlimme E, et al. Cytochemical model systems for the detection and characterization of potentially bioactive milk components. Kieler Milchw Forsch. 2000; 52(1): 61-85.
38. Pessi T, Isolauri E, SÃ¼tas Y, Kankaanranta H, Moilanen E, Hurme M. Suppression of T-cell activation by Lactobacillus rhamnosus GG-degraded bovine casein. Int Immunopharmacol. 2001; 1(2): 211-8.
39. Sütas Y, Soppi E, Korhonen H, SyvÃ¤oja EL, Saxelin M, Rokka T, et al. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with Lactobacillus casei GG-derived enzymes. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(1):216-24.
40. Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with Lactobacillus GG-derived enzymes. Scand J Immunol. 1996; 43(6): 687-9.
41. Hata I, Higashiyama S, Otani H. Identification of a phosphopeptide in bovine alpha s1-casein digest as a factor influencing proliferation and immunoglobulin production in lymphocyte cultures. J Dairy Res. 1998; 65(04): 569-78.
42. Otani H, Kihara Y, Park M. The immunoenhancing property of a dietary casein phosphopeptide preparation in mice. Food Agric Immunol. 2000; 12(2): 165-73.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

43. Requena P, Daddaoua A, Guadix E, Zarzuelo A, Suarez MD, De Medina FS, et al. Bovine glycomacropeptide induces cytokine production in human monocytes through the stimulation of the MAPK and the NF-kappaB signal transduction pathways. Br J Pharmacol. 2009; 157(7): 1232-40.
44. Li EWY, Mine Y. Immunoenhancing effects of bovine glycomacropeptide and its derivatives on the proliferative response and phagocytic activities of human macrophagelike cells, U937. J Agric food Chem. 2004; 52(9): 2704-8.
45. McCann K, Shiell B, Michalski W, Lee A, Wan J, Roginski H, et al. Isolation and characterisation of a novel antibacterial peptide from bovine α_{S1}-casein. Int Dairy J. 2006; 16(4): 316-23.
46. Malkoski M, Dashper SG, O'Brien-Simpson NM, Talbo GH, Macris M, Cross KJ, et al. Kappacin, a novel antibacterial peptide from bovine milk. AAC. 2001; 45(8): 2309-15.
47. Lahov E, Regelson W. Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides. Food Chem Toxicol. 1996; 34(1): 131-45.
48. Sandre C, Gleizes A, Forestier F, Gorges-Kergot R, Chilmonczyk S, Leonil J, et al. A Peptide Derived from Bovine beta-Casein Modulates Functional Properties of Bone Marrow-Derived Macrophages from Germfree and Human Flora-Associated Mice. J Nutr. 2001; 131(11): 2936-42.
49. Hayes M, Ross R, Fitzgerald G, Hill C, Stanton C. Casein-derived antimicrobial peptides generated by Lactobacillus acidophilus DPC6026. Appl environ microbiol. 2006; 72(3): 2260-4.
50. Van Hooijdonk A, Kussendrager K, Steijns J. In vivo antimicrobial and antiviral activity of components in bovine milk and colostrum involved in non-specific defence. Br J Nutr. 2000; 84(S1): 127-34.
51. Kawasaki Y, Isoda H, Tanimoto M, Dosako S, Idota T, Ahiko K. Inhibition by lactoferrin and kappa-casein glycomacropeptide of binding of Cholera toxin to its receptor. Biosci Biotechnol Biochem. 1992; 56(2): 195-8.
52. Brody EP. Biological activities of bovine glycomacropeptide. Br J Nutr. 2000; 84: 39-46.
53. Kawasaki Y, Isoda H, Shinmoto H, Tanimoto M, Dosako Si, Idota T, et al. Inhibition by K-Casein Glycomacropeptide and Lactoferrin of Influenza Virus Hemagglutination. Biosci Biotechnol Biochem. 1993; 57(7): 1214-5.
54. Herod EL. The effect of cheese on dental caries: a review of the literature. Aust Dent J. 1991; 36(2): 120-5.
55. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. J Nut. 2004; 134 suppl 4: S989-95.
56. Reynolds E, Cain C, Webber E, Black C, Riley P, Johnson I, et al. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. J Dent Res. 1995; 74(6): 1272-9.
57. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. Spec Care Dentist. 1998;18(1):8-16.
58. Rose R. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. Arch Oral biol. 2000; 45(7): 569-75.
59. Moezizadeh M, Moayedi S. Anticariogenic Effect of Amorphous Calcium Phosphate Stabilized by Casein Phosphopeptid: A Review Article. Research Journal of Biological Sciences. 2009; 4(1): 132-6.
60. Rose R. Binding Characteristics of Streptococcus mutans for Calcium and Casein Phosphopeptide. Caries Res. 2000; 34(5):427-31.
61. Neeser JR, Golliard M, Woltz A, Rouvet M, Dillmann ML, Guggenheim B. In vitro modulation of oral bacterial adhesion to saliva-coated hydroxyapatite beads by milk casein derivatives. Oral Microbiol Immun. 1994; 9(4): 193-201.
62. Schüpbach P, Neeser J, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B. Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. J Dent Res. 1996; 75(10): 1779-88.
63. Yamamoto N, Akino A, Takano T. Antihypertensive Effect of the Peptides Derived from Casein by an Extracellular Proteinase from Lactobacillus helveticus CP790. J Dairy Sci. 1994; 77(4): 917-22.
64. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, Yamazaki S, Takano T. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. J Dairy Sci. 1995;78(4): 777-83.
65. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. AJCN. 1996; 64(5): 767-71.
66. Mizuno S, Matsuura K, Gotou T, Nishimura S, Kajimoto O, Yabune M, et al. Antihypertensive effect of casein hydrolysate in a placebo-controlled study in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. Br J Nutr. 2005; 94(1): 84-91.
67. FitzGerald RJ, Meisel H. Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. BR J Nutr. 2000; 84(S1): 33-7.
68. Sanchez D, Kassan M, Contreras MM, Carron R, Recio I, Montero M, et al. Long-term intake of a milk casein hydrolysate attenuates the development of hypertension and involves cardiovascular benefits. Pharmacol Res. 2011; 63(5): 398-404.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

The biologic effects of casein and casein-derived bioactive peptides

Shahbazi R[1], Davoodi H[2], Mortazavian AM[3], Esmaeili S[4]*

1. *Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty ofNutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran,Iran.*
2. **Corresponding author: Assistant Prof. Dept. of Clinical Nutrition and Dietetic, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hdavoodi2002@yahoo.com*
3. *Associate prof, Dept. of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
4. *M.Sc of Food Science and Technology, Dept. of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Casein possesses important physiological and biological properties with regard to promotion of health, as well as prevention of diseases. Anticarcinogenic activities, reduction in the risk factors of cardiovascular disease and anticariogenic features have been associated with casein. In addition, casein is known as a source of bioactive peptides. Casein-derived peptides have been found to have a variety of specific properties, such as antihypertensive and ACE inhibitor activity, antimicrobial, opioid , immunomodulatory traits. In this article some health- related aspects of casein are reviewed.

Pubmed, Science direct, Springer and Google scholar databases were searched in order to achieve the desired articles. Cellular, animal as well as human studies that have been conducted from 1980 till 2012, were recruited in this investigation

Researches indicate the biological benefits of casein and casein-derived peptides on health- related aspects. Several studies demonstrate impacts of casein on prevention of tumor incidence and growth as well as inhibition of carcinogenesis. Casein and casein hydrolysate products also reduce the risk of cardiovascular disease via the reduction of blood cholesterol level and prevention of hypertension. Furthermore, Casein and its bioactive peptides prevent from dental caries by inhibiting the activity of cariogenic bacteria, stabilizing the amorphous calcium phosphate as well as reducing the hydroxyapatite dissolution. In addition, casein derived peptides regulate the immune responses through the regulation of proliferation and activity of immune cells.

Collectively, with regard to the broad biological functions of casein in association with health conditions as well as prevention and treatment of diseases, consumption of these proteins in healthy subjects and patients could be beneficial. More human studies about health benefits of casein are necessary to achieve to substantial evidences.

Keywords: Milk proteins, Casein, Bioactive peptides, Biological effects

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]