

ADI FLASH N. 39

SOSTANZE BIOATTIVE DEL LATTE

A cura di Claudio Macca

Unità di Dietetica e Nutrizione Clinica - Dipartimento di Medicina – Asst-Spedali Civili di Brescia

Introduzione

Le proteine alimentari di derivazione animale sono attualmente la principale fonte di una gamma di peptidi biologicamente attivi in grado di influire positivamente sulla salute umana.

I diversi polimorfismi delle proteine del latte per ciascuna specie lattiera condizionano la quantità e le caratteristiche biochimiche delle proteine (per es. la catena di AA, la fosforilazione e la glicosilazione).

L'elevato valore biologico delle proteine del latte e dei suoi 9 aminoacidi essenziali va oltre il ruolo plastico ed energetico che viene solitamente riconosciuto. Infatti, dalle proteine si generano costituenti bioattivi, quali enzimi, fosfolipidi, peptidi, dotati di funzioni metaboliche fondamentali per la protezione della salute. Scopo di questo "ADI Flash" è di illustrare brevemente le proprietà bioattive dei costituenti del latte.

Ultimi dati in letteratura consolidati

I peptidi biologicamente attivi si generano dalle proteine del latte con percorsi diversi, quali secrezione mammaria, stoccaggio, trasformazione e digestione, grazie all'idrolisi enzimatica degli enzimi digestivi e degli enzimi microbici di culture starter e non starter.

Oltre alle sostanze nutritive di base, il latte fornisce una serie di composti funzionali, comprese le proteine bioattive. La degradazione delle proteine del latte rilascia frammenti peptidici con una serie di effetti biologici diversi da quelli della proteina madre; sono peptidi derivati sia dalla caseina (comprendente la proteina del siero, come la α_1 , α_2 , β e la κ -caseina) che dalle sieroproteine (comprese lattalbumina, lattoglobulina e lattoferrina), con una serie di attività, tra cui effetti antimicrobici, l'effetto ACE-inibitore, l'inibizione della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV), un effetto agonista ed antagonista degli oppioidi, l'immunomodulazione, la capacità di legare i minerali a livello intestinale, e funzioni antiossidanti.

I peptidi del latte materno o dei latticini vengono rilasciati dalle proteine del latte ad opera delle proteasi naturali (*Dallas, Murray, & Gan, 2015*), sia durante le tecniche di produzione come la fermentazione che durante la digestione.

Il loro effetto bioattivo si sviluppa quando raggiungono il loro sito di azione. Nell'intestino, per es., i peptidi oppiacei si legano ai recettori degli oppiacei intestinali e modificano la motilità gastrointestinale, mentre i peptidi antimicrobici inibiscono la crescita dei patogeni.

I peptidi trasferiti nel flusso sanguigno agiscono a livello sistemico; per es., i peptidi ACE-inibitori riducono la pressione arteriosa. I vari peptidi trasferiti nel flusso ematico, e i frammenti di κ - e α_1 -caseina possono permanere nel sangue di soggetti adulti fino a otto ore dopo il consumo di latte o di yogurt (*Chabance et al. 1998*).

I peptidi funzionali del latte possono essere particolarmente adatti sia come ingredienti aggiunti ad alimenti che come integratori di farmaci, per la scarsità dei loro effetti collaterali, data la loro origine dal latte, dal primo alimento conosciuto dall'intestino dei neonati.

I Peptidi Funzionali sono sempre più studiati per le loro potenzialità terapeutiche, essendo più sicuri e selettivi rispetto alle piccole molecole, che possono avere effetti collaterali di vasta portata; infatti

oltre 60 peptidi sono ora approvati dalla Food and Drug Administration e sono disponibili sul mercato come sostanze terapeutiche (*Fosgerau & Hoffmann, 2015*).

I peptidi con effetto antimicrobico sono particolarmente attraenti dal punto di vista terapeutico, e numerosi studi hanno indagato la loro capacità di ostacolare lo sviluppo batterico.

Tuttavia non esiste tuttavia un database completo di questi peptidi, ma un database parziale (AMP del latte) (*Théolier, Jérémie, Ismail, Julie, & Riadh, 2013*) che include solo i peptidi antimicrobici aggiornato a settembre 2012. Altri peptidi del latte compaiono nei database generici di peptidi bioattivi come il database dei peptidi antipertensivi (AHTPDB) (*Kumar et al. 2015*) e BIOPEP (*Minkiewicz, Dziuba, Iwaniak, Dziuba, & Darewicz, 2008*), database peraltro non aggiornati. (*Jenssen, Hamill, & Hancock, 2006*). L'utilizzo dei peptidi del latte in terapia rimane comunque una rarità.

Gli enzimi endogeni della mammella determinano la liberazione di peptidi bioattivi durante la secrezione e lo stoccaggio del latte: molti peptidi sono stati trovati in latte di capra, incubato fino a sette giorni senza inibitori delle proteasi; la plasmina ha un ruolo importante nell'idrolisi della caseina e nella conseguente produzione di numerosi peptidi: di questi quasi il 90% di quelli identificati ha analogia strutturale con peptidi bioattivi con azione ACE-inibitoria (*Quirós, Recio, 2005*), (*Yamamoto, Takano, 1994*); attività antipertensiva e attività antiossidante (*Rival, Boeriu, Wichers, 2001*).

Nel latte di pecora sono stati trovati diversi peptidi con attività funzionale, dopo peptidasi di diversa origine, di cui tre peptidi ACE-inibitori. Nel caseinato di sodio di latte di ovino incubato con *Bacillus sp P7 (35)*, sono stati trovati peptidi antiipertensivi e antiossidanti e quattro peptidi antibatterici dopo idrolisi di s2-caseina (*Lopez-Exposito, Recio, 2006*), di cui uno in particolare più efficace contro i batteri Gram negativi.

Le casomorfine e i fosfopeptidi caseino-derivati compaiono con la digestione di prodotti lattiero-caseari (latte, latte fermentato, formaggio e yogurt (*Phelan, O'Brien, 2009*), ma è difficile prevederne la quantità prodotta e gli effetti sulla salute; conseguentemente la biodisponibilità dipende sia dalla resistenza del peptide all'idrolisi nel tratto gastroenterico che alla sua assorbibilità attraverso l'epitelio intestinale (*Vermeirssen, Verstraete, 2004*), anche se alcuni Autori ritengono piuttosto elevata la potenziale resa potenziale dei peptidi bioattivi in seguito alla digestione delle principali proteine di latte e latticini; Meisel e Fitzgerald (*Meisel, FitzGerald, 2000*) stimano la resa teorica dei peptidi oppiacei criptati nelle varie proteine del latte tra il 2% e il 6%.

I lattici fermentati sono inoltre fonte di peptidi bioattivi con attività anticariogena, antipertensiva, di binding dei minerali, e di riduzione dello stress per l'azione di ceppi probiotici come *Lb. Casei*, *Lb. Helveticus* e *S. Cerevisiae* (*Nakamura, Takano, 1995*), (*Meisel, 1997*).

Di seguito le sostanze bioattive del latte con cenni sommari sulle loro proprietà.

Sostanze bioattive della componente proteica del latte.

BUTIRROFILLINA

Glicoproteina con funzione recettoriale e di modulazione della risposta delle cellule T, da cui il suo possibile coinvolgimento nelle malattie autoimmuni.

MUCINA

Proteina transmembrana altamente glicosilata e molto resistente alla degradazione gastrica; protegge da diversi microrganismi.

LACTOADERINA

Glicoproteina, analoga a proteine di fattori di crescita epidermici e della coagulazione; inibisce l'infettività dei rotavirus.

LATTOFERRINA

Glicoproteina (della famiglia della transferrina) importante componente del sistema immune dei mammiferi, con attività antimicrobica contro molti microrganismi (batteri, virus, funghi e parassiti), attività antinfiammatoria, antibiotica e antitumorale.

ADIPOFILLINA

Aderisce alla superficie delle goccioline lipidiche del citoplasma, è molto diffusa nei tessuti senza adipociti e favorisce la formazione del grasso sottocutaneo, partecipando così in modo rilevante alla fisiologia sia dei tessuti cutanei che sottocutanei.

ANIDRASI CARBONICA

Enzima glicosilato presente in molti liquidi biologici, specie nella saliva; fattore essenziale per crescita e sviluppo dell'intestino del neonato.

XANTINA OSSIDASI

Enzima citosolico della superficie interna della MFGM; è coinvolta nella secrezione del globulo lipidico e agisce come proteina di difesa.

GLUTATIONE RIDOTTO (GSH)

Antiossidante strategico nella detossificazione da metalli pesanti e da sostanze chimiche tossiche e cancerogene. Molto importante per i neonati, specie se prematuri, è il suo aminoacido Cisteina, con proprietà anti-ossidante e di prevenzione delle neoplasie.

Sostanze bioattive della componente carboidratica del latte:

OLIGOSACCARIDI, GLICOPROTEINE E GLICOLIPIDI

Hanno interessanti proprietà bioattive che vanno ben oltre il significato calorico e di nutriente ma acquisiscono valore farmaco-nutrizionale. Importanti per lo sviluppo del SNC e periferico del neonato.

MUCINE

Glicoproteine fortemente glicosilate, molto simili nella composizione aminoacidica a quelle del latte umano, fanno parte della membrana che avvolge i globuli di grasso del latte (MFGM), i cui frammenti hanno proprietà antimicrobiche. Forniscono energia, immunoprotezione e micronutrienti.

AC.N-ACETILNEURAMMINICO,N-ACETILGLUCOSAMMINA,GLUCOSAMMINA ACETILGALATTOSAMMINA, GALATTOSAMMINA.

Strategico il primo per lo sviluppo del SNC dei bambini nei primi anni di vita; Tutti con effetto bioattivo neuronutrizionale.

Sostanze bioattive della componente lipidica del latte:

BUTIRRATO

Effetti antitumorali, inibisce la crescita cellulare, induce differenziazione e apoptosi in linee cellulari di vari tumori umani, previene il cancro del colon favorendo l'eubiosi intestinale, effetti rafforzati dalla sinergia con altri composti bioattivi come Ac. Retinoico, Vit. D e gli inibitori della 3-OH-3-metilglutaril-CoA Reduttasi, e con altri composti lipidici del latte e della dieta umana.

ACIDI GRASSI A CATENA RAMIFICATA

Proprietà antitumorali "in vitro" su una vasta gamma di linee cellulari neoplastiche umane tra cui cellule neoplastiche di colon, stomaco, fegato, polmone, prostata, mammella, pancreas e cellule leucemiche.

CLA (ACIDO LINOLEICO CONIUGATO)

Potenzialità anti-infiammatorie ma soprattutto anti-tumorali. Nel Grana Padano si è osservato una concentrazione media di circa 1 g/100 g per effetto della caseificazione (15 l di latte per 1 Kg di formaggio). Forte inibizione della crescita delle cellule tumorali umane (Cicognini et al., 2014) sia

per numero che per tasso di sviluppo nelle neoplasie chimicamente indotte, (risultati più rilevanti su animali che nell'uomo) riduzione di aterosclerosi per miglioramento del metabolismo delle lipoproteine, miglioramento della funzione immunitaria e della massa magra

SFINGOMIELINA(Fosfatidilcolina,Fosfatidilinositolo,Fosfatidilserina,Fosfatidiletanolamina)

Riduzione del numero di tumori del colon e di foci criptici aberranti nei topi, inibizione della proliferazione di linee cellulari di carcinoma del colon; inibizione nei ratti dell'assorbimento del colesterolo, del tasso di lipolisi nel lume del colon, e importante segnale transmembrana, tramite i metaboliti ceramide e sfingosina, di trasduzione e regolazione cellulare, per l'arresto della crescita cellulare e l'induzione della differenziazione cellulare e dell'apoptosi.

Considerazioni conclusive

Il cibo, oltre che un ruolo di materia prima calorica e strutturale di sostanze necessarie alla fisiologia del quotidiano, svolge anche un ruolo di segnale, nella salute e nella malattia, tramite sostanze bioattive, peculiari di ogni cibo o alimento. Difficile definire, dal punto di vista specificatamente scientifico, la bioattività di un alimento, sia esso allo stato di materia prima che di preparazione gastronomica: i substrati circolanti e provenienti dall'intestino esercitano azioni dirette e indirette nell'attivare recettori e vie di segnale, quasi si comportassero, in termini biologici, come ormoni.

Nulla, per esempio, nella formula chimica degli ω -3, predice o descrive l'importante effetto bioattivo di tali grassi nella prevenzione dell'arteriosclerosi, o l'effetto sui trigliceridi, o di stabilizzazione della attività elettrica della cellula cardiaca.

Il latte è particolarmente ricco di sostanze bioattive, verosimilmente in virtù della funzione che la natura gli ha attribuito di "cibo starter" della alimentazione umana, l'unico nutriente che il neonato di qualsiasi specie animale riceve nelle prime ore di vita e il principale nell'anno successivo alla sua nascita, la prima e più vasta biblioteca di nutrienti disponibili sulla faccia della terra.

Considerando il latte come una "sostanza/segnale" che interviene nel processo di cura, si potrebbe influenzare la pratica medica nelle indicazioni dietetiche destinate alla promozione della salute o alla prevenzione di specifiche malattie. L'utilizzo dei peptidi del latte in terapia resta comunque una rarità.