

the nest

■ Anne Sütü: Doğayı Anlamada Değişim

Anne Sütündeki Peptitler

J. Bruce German, Davis, CA (ABD)

Anne Sütü Oligosakkaritlerinin
Zaman İçinde Değişimi

**Sean Austin ve Norbert Sprenger,
Lozan (İsviçre)**

Anne Sütündeki Proteaz Enzimleri

J. Bruce German, Davis, CA (ABD)

Anne Sütündeki Peptitler

J. Bruce German

Sağlık için Gıda Enstitüsü, Kaliforniya Üniversitesi, Davis, CA, ABD
jbgerman@ucdavis.edu

Ana Mesajlar

Süt proteinleri, karmaşık bir tepkime dizisi içinde mide ve bağırsakta parçalanarak peptitlere ve amino asitlere dönüştürülür.

Sütteki peptitlerin çoğu, süt salınımından önce meme bezleri içindeki endojen enzimler tarafından üretilir.

Süt proteinlerinin yıkımıyla oluşan peptitler bebeğin mide-bağırsak yolu boyunca sütün endojen enzimleri tarafından üretilir.

Anne sütünde peptitlerin olduğu bilinmektedir ve bu bileşenler üzerinde yarı yüzyılı aşkın bir süredir aktif bir şekilde araştırmalar yapılmaktadır. Peptit araştırma ve inovasyon tarihi, üç aşamada ele alınabilir. İlk bilimsel keşif ve uygulama süreci, tam proteinlerin sindirimini kolaylaştırmak ve immünolojik reaksiyonlarını en aza indirmek amacıyla tüketimden önce süt proteinlerinin mikrobiyal proteazlar tarafından parçalanarak peptitlere dönüştürülmesiydi. İkinci aşama, biyolojik diziler ve aktiviteleri üzerinden bilinen terapötik hedefler için özgün proteazlar tarafından salınan peptidlere odaklanmıştır. Üçüncü aşama (ki henüz başlıyor), anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsaklarında üretilen peptitlere odaklanmakta ve araştırmalar, bebeklerdeki faaliyetlerinin hedeflerini belirlemektedir.

Süt proteinleri; protein parçalayıcı enzimler, fiziksel karıştırma, pH kaymaları ve biyolojik yüzey aktif maddelerinin etkisiyle bir dizi karmaşık tepkimeyle mide ve bağırsak içinde parçalanarak peptit ve amino asitlere dönüştürülür. Karmaşıklığı düşünülürse şaşırtıcı olmayan bir şekilde sindirim, hem olgunlaş-

mamış sindirim sisteminden veya bireyin yetersiz kapasitesinden hem de beslenme düzenindeki alışılmamış derecede dirençli protein yapılarından dolayı tamamlanamayabilmektedir. Sindirilmediklerinde de proteinler ve büyük peptitler, bağırsaktan aşağı akmaya devam eder, besin kaynağı olarak amino asit sağlanamaz, başta alerjiler olmak üzere otoimmün tepkimeler yaratabilir ve bağırsak mikrobiyotasının belli üyelerini besleyerek arzu edilmeyen ürünlerin ve metabolitlerin üretimine neden olabilir. Protein sindiriminde başarısızlıklara ilişkin bu belgelenmiş sonuçlar karşısında bilim insanları da önceden sindirilmiş proteinler ve kısmen hidrolize ürünler sağlamak için stratejiler geliştirdi [1].

Sütten salınan bazı peptitlerin biyoaktif özellikleri vardır. Antimikrobiyal ve antihipertansif taramalar, ilk olumlu sonuçları verenlerdi [2].

Genom biliminin ve modern analitik yöntemlerin gelişi, aslında meme bezinde ve bebekte in vivo üretilen anne sütündeki peptitlerin protein kökenlerini tespit etmeyi, sıralamayı ve açıklamayı mümkün kılmıştır [3]. Bu yeni yaklaşı-

mın, bütün peptit etkililiğine bakış açısını değiştirme potansiyeli vardır. Sütteki peptitlerin çoğu, süt salımından önce meme bezleri içindeki endojen enzimler tarafından üretilir [4]. Süt proteinlerinden peptitler de sonunda, bebeğin mide-bağırsak yolu boyunca sütün endojen enzimleri tarafından üretilir.

Sütten üretilen tüm peptitlerin belli biyolojik işlevler sağlayacak şekilde evrim geçirmiş olması garanti olmasa da bu, başlamak için inandırıcı bir noktadır. Bebeklerde, gıdalar yani tüketilmiş biyolojik maddeler etkili bir dozda hedeflerine ulaşır ve belki de en önemlisi bunu güvenli bir şekilde yaparlar. Bu peptitlerin hedefleri keşfedildikçe bu süreçleri izlemek için tanılama yöntemleri, yeni stratejiler ve yeni ürünler geliştirmek mümkün olacaktır. Parlak bir gelecek bizi beklemektedir.

Referanslar

1. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Amerikan Pediatri Akademisi; Beslenme Komitesi; Amerikan Pediatri Akademisi Alerji ve Immünoloji Bölümü. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191. doi: 10.1542/peds.2007-3022. Gözden Geçirme.
2. Clare DA, Swaisgood HE: Bioactive milk peptides: a prospectus. *J Dairy Sci* 2000;83:1187-1195. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74983-6.
3. Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N, Borghese R, Bhandari A, Underwood MA, Lebrilla CB, German JB, Barile D: A peptidomic analysis of human milk digestion in the infant stomach reveals protein-specific degradation patterns. *J Nutr* 2014;144:815-820.
4. Guerrero A, Dallas DC, Contreras S, Chee S, Parker EA, Sun X, Dimapasoc LM, Barile D, German JB, Lebrilla CB: Mechanistic peptidomics: factors that dictate the specificity on the formation of endogenous peptides in human milk. *Mol Cell Proteomics* 214;13:3343-3351.

Anne Sütü Oligosakkaritlerinin Zaman İçinde Değişimi

Sean Austin¹
Norbert Sprenger²

¹ Gıda Güvenliği ve Analitik Bilim Enstitüsü,
Nestlé Araştırma Merkezi, Nestec. Ltd.,
Lozan, İsviçre
sean.austin@rdls.nestle.com

² Beslenme Bilimi Enstitüsü,
Nestlé Araştırma Merkezi, Nestec. Ltd.,
Lozan, İsviçre
norbert.sprenger@rdls.nestle.com

Ana Mesajlar

Anne sütü oligosakkaritleri, anne sütünün önemli bir bileşenidir

Anne sütünde 200'ün üzerinde anne sütü oligosakkariti (HMO) olduğu tahmin edilmektedir (1)

HMO profili, bireyler arasında farklılık gösterir ve emzirme dönemi boyunca değişmektedir.

Her ne kadar genel olarak HMO seviyeleri emzirme döneminde düşse de ayrı ayrı HMO'ların farklı değişim oranları vardır ve emzirme döneminde bazıları konsantrasyonu artabilir.

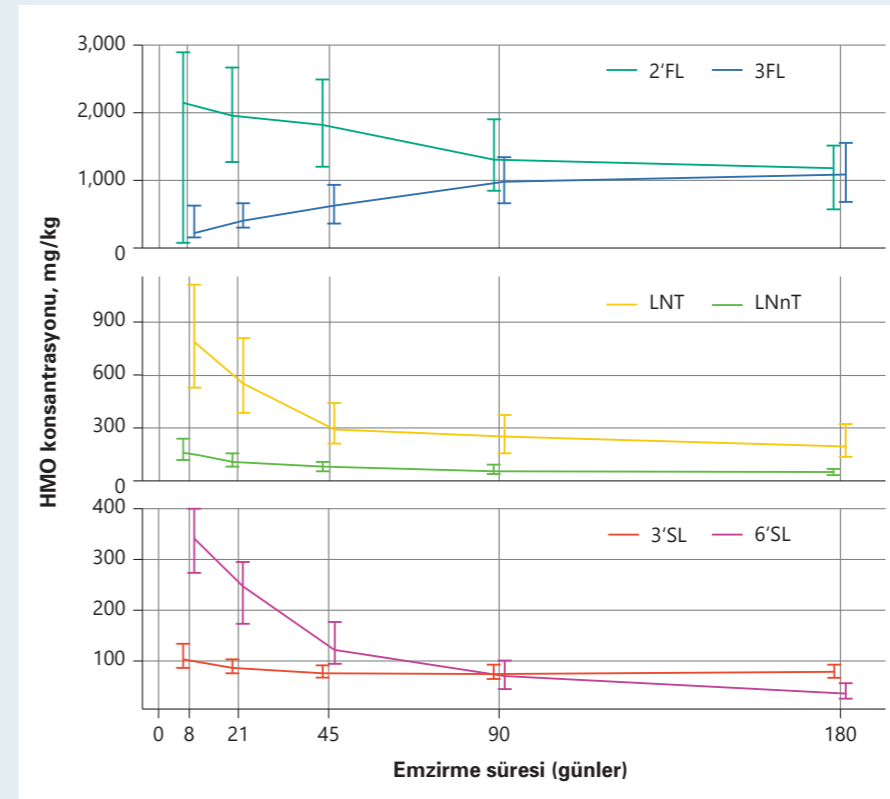
HMO, laktoz ve lipitlerden sonra anne sütünde en bol bulunan katı bileşenlerden üçüncüsüdür ve genelde yenidoğanlar tarafından sindirilmez. Bebeği (i) patojenik bakterilerin konak hücrelere tutunmasını engelleyerek, (ii) mide-bağırsak mikrobiyotasının oluşmasına yardımcı olarak ve (iii) bağışıklık sisteminin gelişimini düzenleyerek enfeksiyonlara karşı korur [1]. Bazıları, sialik asit için koşulsal besin kaynağı da olabilir [1].

Anne sütündeki HMO seviyeleri ve türleri, başta glikozil transferaz adı verilen çeşitli enzimlerin ifadesine bağlı olarak bireyler arasında farklılık gösterir. Glikozil transferazlar; N-asetilglukozamin, galaktoz, fukoz ve/veya sialik asit ve benzeri artıkları ile laktozu uzatmadan, farklı HMO'lar üretmekten sorumludur.

Sütteki toplam HMO içeriğinin, emzirme döneminde azalarak gelişmekte olan bebeğin değişen ihtiyaçlarını yansıttığı varsayılmaktadır. Kolostrumdaki HMO içeriği, 20 g/l üzerinde olabilir ama 4.-6. emzirme ayında 13 g/l dolaylarına düşer [2]. Son araştırmalar, HMO içeriğinin ikinci emzirme yılında kısmen artabileceğini ortaya koymaktadır [3]. Farklı HMO'ların davranışları da aynı değildir (Şekil 1). Örneğin 2-fukosillaktoz (2'FL) konsantrasyonu, emzirme döneminin ilk birkaç ayında düşerken 3FL konsantrasyonu artar. Ayrıca düşenler de aynı oranda düşmezler. 6'-sialillaktoz (6'SL), genel olarak anne sütünde baskın olan SL olarak kabul edilir. Her ne kadar bu erken emzirme dö-

neminde doğru olsa da 6'SL'nin konsantrasyonu, 3'SL'nin konsantrasyonundan çok daha önemli bir oranda düşerek ileri emzirme döneminde 3'SL oranının artmasına neden olur.

Farklı HMO'ların farklı hızlarda sentezlenmesi, muhtemelen bebeğin büyüyen fizyolojik ihtiyaçlarına uyum sağlayacak şekilde farklı biyolojik roller oynadıklarını işaret eder [4]. Bebek gelişimi sırasında farklı HMO'ların dinamiklerine ve işlevlerine dair bilgilerimiz arttıkça, büyüyen bir bebeğin beslenmesinde bunlara duyulan ihtiyaçtaki değişimleri de daha iyi anlayacağız.



Şekil 1 Önemli bağımsız HMO'ların emzirme dönemi içindeki çeyrekler arası aralığı ile medyan seviyeler: fukosile (2'FL, 3FL), nötr fukosile olmayan (LNT, LNnT) ve sialil (3'SL, 6'SL) HMO [5]. 2'FL, 2'-fukosillaktoz; 3FL, 3-fukosillaktoz; LNT, lakto-N-tetraoz; LNnT, lakto-N-neotetraoz; 3'SL, 3'-sialillaktoz; 6'SL, 6'-sialillaktoz

Referanslar

- Oliveira DL, Wilbey RA, Grandison AS, Roseiro LB: Milk oligosaccharides: a review. *Int J Dairy Technol* 2015;68:305-321. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0307.12209>.
- Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Catassi C, Carlucci A, Giorgi PI: Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. *Pediatrics* 1993;91:637-641.
- Perrin MT, Fogleman AD, Newburg DS, Allen JC: A longitudinal study of human milk composition in the second year postpartum: implications for human milk banking. *Matern Child Nutr* 2017;13. <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.12239>.
- German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA: Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008;62:205-218; tartışma 218-222. <http://dx.doi.org/10.1159/000146322>.
- Austin S, De Castro CA, Benet T, Hou Y, Sun H, Thakkar SK, Vinyes-Pares G, Zhang Y, Wang P: Temporal Change of the Content of 10 Oligosaccharides in the Milk of Chinese Urban Mothers. *Nutrients* 2016; 8: 346. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8060346>.

Anne Sütündeki Proteaz Enzimleri

J. Bruce German

Sağlık için Gıda Enstitüsü, Kaliforniya Üniversitesi, Davis, CA, ABD
jbgerman@ucdavis.edu

Ana Mesajlar

Anne sütü, sadece basit proteinler olarak değil, proteinlerin ve proteaz enzimlerinin bir kombinasyonu olarak evrimleşti.

Küçük bebekler gelişimsel açıdan naiftir, çok az gastrik asit üretirler ve düşük proteaz aktivitesi gösterirler.

Süt proteinlerinin seçici parçalanması, meme bezi içinde başlar.

Giriş

Bebekleri besleme sistemi olarak süt üretiminin ortaya çıkışı, memelilerin başarısı için temel kaynaklardan biri olmuştur. Anne bebek ikilisi içinde seçilen emzirme izleri, 200 milyon yılı aşkın bir süre için beslenmenin evrimsel motoru olmuştur [1]. Sütün proteinlerinin, önceden düşünüldüğünden bile daha karmaşık bir beslenme ve koruma sistemi olduğu kanıtlanmaktadır. Bilim insanları, artık süt proteinlerini ve süt proteinlerinin bebeklerde peptidlere sindirimini anlamak için modern biyolojik araştırma araçları kullanmaktadır [2, 3]. Bu peptitleri onları içeren proteinler ve ayrıldıkları alanlar ile eşleştirmek, şaşırtıcı bir sonuç ortaya koymuştur: ayırma özellikleri ile tanımlanan proteaz enzimleri, bebeklerdeki değil sütteki enzimlere karşılık gelmektedir [4]. Toplamda beş proteaz enziminin (plazmin,

katepsin, elataz, kalikrein ve amino- ve karboksi-peptidaz), ya meme bezine taşındığı ya da meme bezi içinde sentezlendiği, sütte bulunduğu ve bebeğin midesinde aktifleştiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar anne sütünün, sadece basit proteinler olarak değil, proteinlerin ve proteaz enzimlerinin bir kombinasyonu olarak evrimleştiğini ortaya atar.

Çıkarımlar

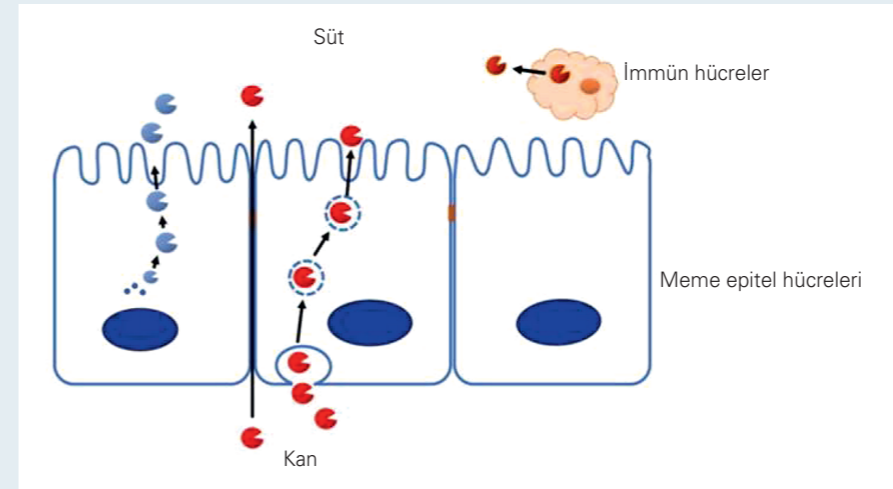
Bir: bebek. Protein beslenmesindeki güncel paradigma, yapısı mide asidi tarafından değiştirilen ve midede endojen proteaz saldırısına uğrayan bütün haldaki proteinlerin sindirim sürecinin midede başladığı, ince bağırsakta nötr proteazlar tarafından hidrolize edilerek devam ettiği ve son olarak amino asitlerinin salınması ve bağırsak epitelyumu tarafından tam olarak emilmesi ile sonlandığı yönündedir. Küçük bebekler gelişimsel açıdan naiftir, çok az gastrik asit üretirler ve düşük proteaz aktivitesi gösterirler. Bebekler yine de bebeklerde aktif edilen ve katalitik faaliyete katkı sağlayan bir dizi proteaz ile süt proteinlerini etkili bir şekilde sindirir ve absorbe eder. Bebekteki proteine özel bu sindirimin, bebek beslenmesi açısından bazı önemli çıkarımları vardır.

İki: süt. Tüm bebeklerde anne sütünün bu yönünü ölçmenin - ve dahası on-

lara bunu sağlamanın - hiçbir yolu yoktur. Anne sütünü paylaşmak, saklamak ve işlemek proteinleri seçici olarak parçalayan süt enzimlerinin net becerisini etkileyecektir. Bebek mamaları da hali hazırda bu faaliyetleri içermemektedir. Bilimsel keşiflerin artık salınan tüm peptitleri tanımlaması, nerede ve ne zaman salındıklarını ortaya çıkarması, işlevlerini not etmesi ve bebekler için değerini anlaması gerekir.

Üç: anne. Süt proteinlerinin seçici parçalanması, meme bezi içinde başlar. Tüm bu faaliyetler anneye, annenin emzirme sürecine fayda sağlar mı? Anneler arasında, emzirme dönemi içinde, değişen anne sağlığı ve beslenme durumu bazında bu faaliyetler ne ölçüde farklılık gösterir? Bu soruların cevapları, gelecekteki politikaların ve emzirme uygulamalarının yol göstericisi olacaktır.

Bu harikulade beslenme sistemini anlamak, muhtemelen her yaşta ve her sağlık durumundan insanı beslemek için ön bilgiler sağlayacaktır.



Şekil 1 Süt üreten meme bezi içinde sistematik enzim üretimi ve süte aktarımı. Enzimler, epitel hücresi tarafından doğrudan protein senteziyle, kandan taşınmayla, meme bezinin ve sütün kendisinin içinde immün hücrelerden salınmayla süte ulaşabilir.

Referanslar

- Oftedal OT: The mammary gland and its origin during synapsid evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7:225-252.
- Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N, Castillo PA, Martin WF, Smilowitz JT, Bevins CL, Barile D, German JB, Lebrilla CB: Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. *J Proteome Res* 2013;12:2295-2304.
- Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N, Borghese R, Bhandari A, Underwood MA, Lebrilla CB, German JB, Barile D: A peptidomic analysis of human milk digestion in the infant stomach reveals protein-specific degradation patterns. *J Nutr* 2014;144:815-820.
- Khaldi N, Vijayakumar V, Dallas DC, Guerrero A, Wickramasinghe S, Smilowitz JT, Medrano JF, Lebrilla CB, Shields DC, German JB: Predicting the important enzyme players in human breast milk digestion. *J Agric Food Chem* 2014;62:7225-7232.



İşbu kitapçık, telif hakları ile korunmaktadır. Nestlé Beslenme Enstitüsü veya S. Karger AG'nin ön yazılı izni ile çoğaltılabilir, ama orijinal yayıncının onayına tabidir.

İşbu kitapçıkta yer alan materyal, bazı çizim materyallerinin dayandırıldığı kaynağa değinildiği durumlar haricinde önceden yayınlanmamış materyaldir.

Görsel kaynağı:
Nestlé Beslenme Koleksiyonu

İşbu kitapçıkta yer alan bilgilerin doğruluğunu sağlamak için büyük özen gösterilmiştir. Ancak ne Nestlé Beslenme Enstitüsü ne de S. Karger AG, hatalar ya da bu belgede yer alan bilgilerin kullanımından kaynaklanan sonuçlardan sorumlu tutulamaz.

S. Karger AG, İsviçre tarafından Nestlé Beslenme Enstitüsü adına yayınlanmıştır. Wyeth Beslenme Bilimi Merkezi, Nestlé Beslenme Enstitüsü'nün bir bölümüdür. CH-1800 Vevey İsviçre

© Telif Hakkı 2018
Nestlé Beslenme Enstitüsü, İsviçre

ISSN 1270-9743

Nestlé Nutrition Institute hakkında detaylı bilgi almak için:
www.nestlenutrition-institute.org

Sadece sağlık profesyonelleri içindir.

NMI Nestlé
Nutrition
Institute