

Propriedades Biológicas das Proteínas do Soro do Leite Bovino Benéficas à Saúde Humana

Biological Properties of Human-beneficial Bovine Milk Serum Proteins

Mariana Duarte Marques^{1*}
Cristiana Pedrosa¹
Anna Paola T. R. Pierucci¹
Anete Corrêa Esteves²

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro
Laboratório de Desenvolvimento para Fins
Especiais e Educacionais (DAFEE)
Deptº Nutrição Básica e Experimental
Instituto de Nutrição Josué de Castro
22222-222 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹ cristiana@nutricao.ufrj.br

¹ pierucci@nutricao.ufrj.br

² Faculdade Arthur Sá Earp Neto
Av. Barão do Rio Branco, 1003
25680-120 Petrópolis, RJ, Brasil

² aneteesteves@imagelink.com.br

Correspondência / *Correspondence*

* Mariana Duarte Marques

E-mail: marimnutri@yahoo.com.br

Resumo

Este trabalho teve como objetivo investigar, através da literatura, o efeito das proteínas do soro de leite bovino no sistema imunomodulador, nas atividades antioxidante, hipolipidêmica e anti-hipertensiva em animais e humanos. Utilizamos periódicos científicos, teses e dissertações, anais de encontros científicos e livros. Nesta revisão, observamos que a maioria dos estudos foi realizada em ratos e demonstrou os efeitos benéficos das proteínas do soro. Alguns estudos realizados com estas proteínas em humanos verificaram ações anticancerígenas e a melhora do sistema imunológico de indivíduos com HIV. Assim, devido ao seu alto valor nutricional e ao perfil de aminoácidos balanceados, as proteínas do soro de leite bovino estão sendo utilizadas como suplemento nutricional em várias situações clínicas e tecnológicas, conferindo características físico-químicas aos alimentos.

Palavras-chave: Proteínas do Soro. Imunomodulador. Antioxidante. Hipolipidêmico. Anti-Hipertensivo.

Abstract

This article aims to review the performance of bovine whey protein in the immunomodulatory, antioxidant, hipolipidemic and hipotensive functions of animals and humans. Book chapters, thesis and dissertations, scientific journals and annals of scientific meetings have been analyzed. Most part of the studies made in rats showed the positive effect of the bovine whey protein on items described above. Some studies carried out tests with these proteins in human beings and found activities against cancer and HIV manifestation. So due to its high nutritional value and the balanced amino acid profile, the bovine whey protein is being used as nutritional supplement in some clinical and technological situations, providing physicochemical characteristics to food.

Key words: Whey Protein. Immunomodulatory. Antioxidant. Hipolipidemic. Hipotensive.

Introdução

As proteínas do leite bovino são obtidas através do soro do leite, um subproduto adquirido em laboratório ou na indústria, a partir da produção de queijos, que possui diversas aplicações como matéria-prima para vários produtos. Dentre eles estão: o soro em pó, proteína do soro, queijo, lactose, ácido láctico, vinagre e alimentos como concentrado protéico (CPS) e isolado protéico do soro (IPS), podendo ser aplicada com baixo custo (TORRES, 2005, p. 100; SIQUEIRA, 2002, p. 31-35; PACHECO, 2005, p. 333-8).

Os peptídeos biologicamente ativos são fontes de proteínas alimentares. Esses peptídeos estão inativos e são ativados durante o processo digestório ou durante o pro-

cessamento alimentar. Uma vez liberados, os peptídeos exercem diversas funções fisiológicas. As proteínas do leite são as fontes mais importantes de peptídeos bioativos, mas outras fontes de proteína animal e vegetal também são conhecidas como potentes peptídeos bioativos (KORHONEN, 2003, p. 1297-1308).

Recentemente, os peptídeos bioativos das proteínas do soro de leite coalhado foram investigados. Observou-se que esses peptídeos se tornam ativos durante a digestão pelas enzimas gastrintestinais e fermentação do leite por culturas de bactérias, o que reforça a resposta imunológica (aumento no combate às infecções), o controle da hipertensão arterial e atividades anticancerígenas, atuando como antioxidantes (KORHONEN, 2006, p. 945-960;

PRATES, 2002, p. 3-12; PACHECO, 2005; CRIBB, 2005, p. 8).

O soro de leite bovino contém níveis muito baixos de gordura total e de gordura saturada, permitindo, assim, a formulação de alimentos com concentrações desejadas de gordura, além de fornecer os tipos de gordura mais benéficos à saúde cardiovascular (GERDES, 2003, p. 1-8).

Estudos sobre os hidrolisados protéicos obtidos a partir do soro de leite bovino mostram que estes, contendo peptídeos de pequeno tamanho, como os dipeptídeos e os tripeptídeos, são absorvidos em maior velocidade ao nível do lúmen intestinal e em órgãos periféricos, em relação aos aminoácidos livres e às proteínas intactas do soro. Sendo assim, são mais eficientes em suas atividades fisiológicas (PACHECO, 2005, p. 333-338; TORRES, 2005, p. 1-100; PIHLANTO, 2006, p. 1.306-1.314).

Atividade imunomoduladora das proteínas e aminoácidos do soro

Peptídeos derivados da proteólise enzimática das proteínas do soro modulam uma variedade de funções imunes, incluindo atividade linfocitária, secreção de citocinas, produção de anticorpos, atividade fagocitária e atividade celular natural Killer (NK) (SAUVEUR, 2008, p. 260-270).

As proteínas do soro, β -Lg (beta-lactoglobulina) α -La (alfa-lactoalbumina), BSA (albumina de soro bovino), Igs (imunoglobulinas), lactoferrina e lactoperoxidase

apresentam propriedades imunomoduladoras. Estas podem ser aproveitadas com grande vantagem em produtos nutracêuticos ou antimicrobianos. Os peptídeos bioativos (exorfina, imunopeptídeos e fosfopeptídeos) destas proteínas, resultantes da hidrólise digestiva, apresentam os predominantes para esta função (WALZEM, 1999, p. 1-8).

Diversos experimentos realizados em animais, humanos e células *in vitro*, utilizando proteína do soro de leite bovino, comprovaram que o nutriente deste produto é capaz de estimular a síntese de glutatona, que promove aumento na atividade imunomodulatória e no combate a infecções (PACHECO, 2006, p. 47-55; SAINT-SAUVEUR, 2008, p. 260-270). A glutatona é um tripeptídeo composto de glutamato, glicina e cisteína. Está distribuída em todos os tecidos do organismo humano e produz vários efeitos biológicos, como: estímulo à síntese de IGF-1 (*Insulin Growth Factor 1*), aumento do sistema imunológico, ação hipocolesterolêmica e antitumoral e retardo do envelhecimento em animais de laboratório (PACHECO, 2005, p. 333-338; MELO, 2006).

Para que as proteínas do soro de leite estimulem a síntese de glutatona e atuem como imunomoduladoras, elas devem permanecer com suas estruturas nativas intactas, preservando a atividade biológica original, que deve ser transferida aos peptídeos resultantes da hidrólise (PACHECO, 2005, p. 333-338). O estímulo à síntese de

glutationa só acontece quando houver a liberação de peptídeos contendo a sequência glutamilsteína nas frações albumina sérica (BSA), β -lactoglobulina e de imunoglobulina G (SGARBIERE, 2004, p. 397-409; PACHECO, 2006, p. 47-55).

Atuação das proteínas do soro de leite contra o vírus HIV

Estudos realizados em humanos portadores de HIV suplementados com proteínas isoladas do soro de leite foram eficazes na melhora do sistema imunológico. Para a realização do estudo, sete indivíduos portadores de HIV foram suplementados diariamente com proteínas do soro, sendo três com 10g do suplemento e quatro com 15g do mesmo suplemento. Foi observado que o nível de glutatona nos linfócitos e o número de linfócitos TCD₄⁺ se elevaram, o que proporcionou a melhora das condições gerais desses indivíduos e o ganho de peso de 2 a 7Kg em um período de três meses (SGARBIERE, 2004, p. 397-409).

Há relatos de que o isolado da proteína do soro é considerado pela medicina um ótimo suplemento para o tratamento da Aids/HIV, e que já está sendo utilizado para este fim. A relação entre o vírus da Aids/HIV e o GSH (glutationa) é antagonista, ou seja, quando os níveis de GSH celular são baixos, permitem que o vírus se multiplique; já quando os níveis de GSH estão elevados, há redução drástica da multiplicação do vírus. Assim, quanto mais elevada a taxa de GSH nos linfócitos (células de

defesa do sistema imunológico) dos pacientes com Aids, maiores serão suas chances de sobreviver (SGARBIERE, 2004, p. 397-409; WALZEM, 1999, p. 1-8).

Propriedades antioxidantes das proteínas do soro

Um dos assuntos mais promissores em relação às proteínas do soro é a capacidade das mesmas em aprimorar as defesas antioxidantes do organismo e reduzir a carga de oxidantes do organismo. Mesmo agindo de forma indireta, os compostos do soro, como imunoglobulinas, enzimas (lisozima e lactoperoxidase) e lactoferrina participam da imunidade passiva contra infecções no lúmen intestinal, como também podem contribuir para a redução de cargas oxidantes geradas por inflamações. A lactoferrina liga-se ao ferro, fornecendo meio para criar formas estáveis de ferro, e também eliminam o ferro livre, podendo este catalisar reações oxidantes (WALZEM, 1999, p. 1-8).

A glutatona desempenha função metabólica como antioxidante celular, protegendo contra efeitos deletérios de radicais livres e xenobióticos, atuando como substrato para a enzima glutatona peroxidase; possui ação desintoxicante sobre o peróxido de hidrogênio e sobre outros hidroperóxidos (PACHECO, 2005, p. 333-338; PIHLANTO, 2006, p. 1.306-1.314).

Atividades anticancerígenas

Em experimentos realizados com roedores, verificou-se que nos produtos lác-

teos o poder inibidor da proliferação de células cancerígenas está contido especificamente nas proteínas do soro. Pesquisas recentes relataram que as proteínas do soro coalhado possuem atividades anticancerígenas em humanos (WALZEM, 1999, p. 1-8). Foi demonstrado que as fontes proteicas α -lactoalbumina e β -lactoglobulina em relação às proteínas de soja e carne, são eficazes no tratamento do câncer de cólon em ratos jovens (PRATES, 2002, p. 3-12).

McIntosh e colaboradores (1995, p. 809-816; 2001, p. 1.053-1.066) acompanharam o estudo em ratos com dietas contendo 15% de WPC (concentrado proteico de soro), 15% de proteína de soja e dois outros tratamentos com 15% de soja mais 5% de lactoferrina e 15% de soja incluindo 5% de β -lactoglobulina. A partir desses, os pesquisadores observaram que houve maior inibição da formação de lesões pré-cancerígenas na suplementação da soja com 5% de lactoferrina ou com 5% β -lactoglobulina, sendo estas tão eficientes quanto o WPC. Assim, ressalta-se a importância dessas duas proteínas do soro na inibição do processo de carcinogênese.

Ação hipolipidêmica e anti-hipertensiva das proteínas do soro

A literatura vem mostrando ultimamente pesquisas que afirmam as atividades bioativas de peptídeos derivados do soro do leite e que podem exercer várias atividades benéficas sobre o sistema cardiovascular, devido a suas atividades ini-

bidoras da ECA (anti-hipertensiva) e antitrombótica, apresentando efeitos anticoagulantes, inibindo a agregação de plaquetas. A glutatona sintetizada pela sistena, a lactoferrina e a lactoperoxidase eliminam os radicais livres e também inibem a lipoxidação das lipoproteínas e artérias (SGARBIERE, 2004, p. 397-409; GERDES, 1999, p. 1-8).

O efeito hipocolesterolêmico tem sido relatado pelos peptídeos de caseína, do soro de leite e também de proteína da soja (HARTAMANN, 2007, p. 163-169). Outros estudos mostraram que a proteína da soja teve efeito semelhante às proteínas do soro na redução de triglicerídeos e de colesterol séricos de ratos, ao contrário da caseína, que tende a aumentar o colesterol sanguíneo e o lipídeo hepático (JACOBUCCI, 2001, p. 905-915; CARROL, 1995, p. 820-827).

Em experiências realizadas com ratos que foram alimentados com proteínas do soro, caseína e proteínas de soja por 49 dias, através de dietas contendo 23% de cada, pôde-se observar que os níveis de colesterol foram maiores em ratos alimentados com dieta à base de caseína, quando comparados com aqueles cuja dieta foi à base de proteínas do soro. Os níveis de colesterol sérico total e de HDL-colesterol foram iguais nos grupos alimentados com proteína do soro e de soja, mas houve maior excreção fecal de esteróis neutros para o grupo alimentado com a proteína da soja e o colesterol hepático, sendo significativamente mais baixo nos ratos em dieta com proteína do soro (SAUTIER, 1983, p. 313-319).

A angiotensina I é um decapeptídeo inativo sintetizado pelos rins que é convertido em angiotensina II (ECA). Trata-se de um octapeptídeo com forte ação vasoconstritora, ou seja, ação hipertensora (NAGAOKA, 1992, p. 1.484-1.485; NAGAOKA, 2001, p. 11-17). Uma pesquisa também mostrou que o soro de leite apresenta melhor resultado diminuindo os níveis de lipídeos totais e de colesterol de ratos em relação às proteínas de soja. Através de estudos, observou-se que algumas proteínas do soro, como a tripsina, é produtora de peptídeos com ação significativa de inibir a ação da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II (NAGAOKA, 1992, p. 1.484-1.485; KORHONEN, 2006, p. 945-960).

Através de estudos realizados com animais de laboratório, Nagaoka *et al.* (2001, p. 11-17) demonstraram o efeito da ação supressora de tripeptídeo hidrolisado de beta-lactoglobulina (LTH) e tripeptídeo hidrolisado de caseína (CTH). Os níveis séricos e hepáticos foram significativamente menores em ratos alimentados com LTH do que aqueles alimentados com CTH.

Pihlanto-Leppälä *et al.* (1998, p.325-331) demonstraram, em seus estudos, que a atividade inibitória da ACE na síntese de peptídeos corresponde às sequências de β -lactoglobulina f102-105 e f146-149 e α -lactoalbumina f50-53, conhecidas certamente como propriedades bioativas.

Vermeirssen *et al.* (2004, p.231-239) relatam que as proteases gastrointestinais

podem metabolizar a ingestão de peptídeos inibidores da ACE, resultando na liberação de mais fragmentos de peptídeos inativos ou ativos. Além do mais, os peptídeos inibidores da ACE no intestino atravessam os enterócitos para estender o fluxo sanguíneo. Respectivamente, di e tripeptídeos são mais facilmente absorvidos pelos mesmos.

Segundo Costa (2004, p. 1-100), as indústrias já estão desenvolvendo técnicas adequadas para preservar a estrutura nativa nos peptídeos, concentrando as atividades protetoras nos mesmos. Isolados protéicos desnaturados a 65° e a 90° foram hidrolisados até 10% do grau de hidrólise, cujas enzimas foram alcalase, α -quimi tripsina e Proteomix. Posteriormente, os hidrolisados foram administrados em ratos espontaneamente hipertensos. Verificou-se que na desnaturação prévia à hidrólise enzimática, provocada pelo tratamento à temperatura de 65°, houve melhor ação inibitória da ACE, quando comparado ao uso de hidrolisados resultantes da mesma enzima a partir do isolado nativo ou desnaturado a 95°. Somente o produto desnaturado a 65° e hidrolisado pela alcalase apresentou ação anti-hipertensiva significativa após a administração por via oral em ratos, o que supõe que os demais não foram resistentes.

Conclusão

Diante do observado nesta revisão, conclui-se que existem vários resultados

positivos com a utilização das proteínas do soro de leite bovino como suplemento em alimentos. Essas proteínas, além de possuírem um perfil aminoacídico excelente, sendo compostas pela maioria dos aminoácidos essenciais, são isoladas do soro, que é um subproduto de muito baixo custo, e são utilizadas para o benefício

da saúde de animais e humanos. Mas apesar de haver resultados bastante promissores, outros ainda devem ser realizados para comprovar os benefícios deste suplemento na saúde dos indivíduos, para que haja maior credibilidade de pesquisadores e empresários no investimento do produto em questão.

Referências

- CARROL, Kenneth; KUROWSKA, Elzbieta. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *The Journal of Nutrition*, v. 125, n. 3, p. 820-827, 1995.
- COSTA, Elisabete L. *Efeito do processamento térmico e enzimático na obtenção de hidrolisados de soro de leite com atividade anti-hipertensiva*. 2004. 100f. Tese (Doutorado em Nutrição) - Departamento de Alimentos e Nutrição, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- CRIBB, Paul. *Whey proteins and body composition*. Melbourne: Victoria University, USA, 2005.
- GERDES, Sharon. Ingredientes de soro dos EUA e controle de peso. *U.S. Dairy Export Council*, São Paulo, p. 1-8, 2003.
- GERDES, Sharon; HARPER, James; MILLER, G. Componentes bioativos de soro e a saúde cardiovascular. *U.S. Dairy Export Council*, São Paulo, p. 1-8, 1999.
- HARTMANN, Rainer; MEISEL, Hans. Food-derived with biological activity: from research to food applications. *Current Opinion in Biotechnology*, Germany, v. 18, n. 2, p. 163-169, 2007.
- JACOBUCCHI, Helaine B.; SGARBIERE, Valdemiro C.; DIAS, Nádia F.G.P.; TANIKAWA, Cristina. Impact of different dietary protein on rat growth, blood serum lipids and protein, and liver cholesterol. *Nutrition Research*, v. 21, n. 6, p. 905-915, jun 2001.
- KORHONEN, Hannu; PIHLANTO, Anne. Food-derived bioactive peptides: opportunities for designing future foods. *Current Pharmaceutical Design*, v. 9, n. 16, p. 1297-1308, jun 10, 2003.
- KORHONEN, Hannu; PIHLANTO, Anne. Bioactive peptides: production and functionality. *International Dairy Journal*, v. 16, n. 9, p. 945-960, Sept. 2006.
- MELO, Adriana. Soro do leite estimula sistema imunológico. *Ciência Hoje on-line*, 2006. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/controlPanel/materia/view/2929>. Acesso em: 12 mar. 2006.
- McINTOSH, Graeme H.; REGESTER, Geoffrey O.; LE LEU, Richard K.; ROYLE, Peter J.; SMITHERS, Geoffrey W. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *Journal of Nutrition*, v. 125, n. 4, p. 809-816, April 1995.
- McINTOSH, Graeme H.; LE LEU, Richard K. The influence of dietary proteins on colon cancer risk. *Nutrition Research*, v. 21, n. 7, p. 1053-1066, Jul. 2001.
- NAGAOKA, Satoshi; KANAMARU, Yoshihiro; KUSUYA, Yasuo; KOJIMA, Tadashi, KUWATA, Tamotso. Comparative studies on the serum cholesterol lowering action of whey protein and soybean protein in rats. *Bioscience, Biotechnology and Biotechnology*, Tokyo, v. 56, p. 1484-1485, 1992.

- NAGAOKA, S.; FUTAMURA, Y.; MIWA, K. et al. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk b-lactoglobulin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 218, p. 11-17, 2001.
- PACHECO, Maria T. B.; DIAS, Nádia F.G.; BALDINI, Vera L. S. et al. Propriedades funcionais de hidrolisados obtidos a partir de concentrados protéicos de soro de leite. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, v. 25, n. 2, p. 333-338, abr-jun. 2005.
- PACHECO, Maria T. B.; BIGHETTI, Érica; ANTÔNIO, Márcia et al. Efeito de um hidrolisado de proteínas de soro de leite e de seus peptídeos na proteção de lesões ulcerativas da mucosa gástricas de ratos. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 1, p. 47-55. jan-fev, 2006.
- PIHLANTO-Leppälä, Anne; KORHONEN, Hannu; Angitensin I converting enzyme inhibitory peptides derived from bovine milk proteins. *Int. Dairy Journal*, v. 8, p. 325-331, 1998.
- PIHLANTO, A. Antioxidative peptides derived from Milk proteins. *International Dairy Journal*, v. 16, p. 1306-1314, May 2006.
- PRATES, José A. M.; MATEUS, Cristina M. R. P. Componentes com atividade fisiológica dos alimentos de origem animal. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v. 97, p. 3-12, 2002.
- SAINT-SAUVEUR, D.; GAUTHIER, F. S.; BOUTIN, Y.; MONTONI, A. Immunomodulating properties of a whey protein isolate, its enzymatic digest and peptide fractions. *International Dairy Journal*, v. 18, p. 260-270, 2008.
- SAUTIER, K.; DIENG, K.; FLAMENT, C. Effects of whey protein, casein, soya-bean and sunflower protein on the serum, tissue and faecal steroids in rats. *British Journal of Nutrition*, v. 49, p. 313-319, 1983.
- SGARBIERE, Valdemiro C. Propriedades fisiológico-funcionais das proteínas do soro de leite. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 4. p. 397-409. Oct-Dec, 2004.
- SIQUEIRA, Ivana M. C.; SOUZA, Marcelo R.; CERQUEIRA, M.M.O.P. et al. Importância e utilização dos derivados de soro de queijo. *Rev Higiene Alimentar*, v. 16, n. 97, p. 31-35, 2002.
- TORRES, Paulo D.M. *Gelificação térmica de hidrolisados enzimáticos de proteínas de soro de leite bovino*. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Engenharia de Bioprocessos) - Departamento de Engenharia Biológica, Universidade do Minho, Portugal, 2005.
- WALZEM, Rosemary L. Propriedades benéficas à saúde das proteínas de soro e frações de soro. *Produtos e bebidas nutricionais*. Texas A & M University, p. 1-8, 1999.
- VERMEIRSEN, Vanessa; CAMP, John Van; VERSTRAETE, Willy. The impact of fermentation and in vitro digestion on the formation of angiotensin-i-converting enzyme inhibitory activity from pea and whey protein. *Journal of Dairy Science*, v. 86, n. 2, p. 429-438, 2003.
- VERMEIRSEN, Vanessa; VANDERBENT, A.; VAN CAMP, J.; VAN AMERONGEN, A.; VERTRAETE, W. A quantitative in silico analysis calculates the angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity in pea and whey protein digests. *Biochimie*, v. 86, p. 231-239, 2004.

Recebido em: 27/11/2008

Aprovado em: 13/2/2009