

# ВЛИЯНИЕ БКМ-7 НА БОЛЕЗНИ СОВРЕМЕННОСТИ

У. П. Галюк

*Лицей Белорусского государственного университета, г. Минск;*

*ustinagalyuk@gmail.com;*

*науч. рук. – А. С. Чубарова, канд. биол. наук, доц.*

БКМ-7 (бета-казоморфин-7) – короткий пептид, образующийся в результате протеолиза при переваривании коровьего молока из бета-казеина А<sub>1</sub> – представителя группы бета-казеинов, которые занимают одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости в молоке. Недавние исследования показали, что БКМ-7 – опиоидный пептид, оказывающий негативное влияние на развитие многих болезней и патологий. Цель данного исследования – показать механизмы действия БКМ-7 на различные системы органов и формирования возможных патологических состояний, а также предложить рациональные пути снижения воздействия БКМ-7 на здоровье человека. Изучение свойств и частот встречаемости форм казеинов молока у современных пород коров поможет найти правильный подход к регулированию содержания бета-казеина А<sub>1</sub> в молоке, оптимизировать способы обработки молока для снижения содержания БКМ-7, обосновать отбор животных, лишенных А<sub>1</sub> аллелей.

**Ключевые слова:** экзорфины, БКМ-7, ВСМ-7, бета-казеин А<sub>1</sub>, бета-казеин А<sub>2</sub>, опиоидные пептиды, протеолиз.

Важным источником питания для большинства млекопитающих является молоко, имеющее первостепенное значение для человека, начиная с рождения, на всех этапах жизни, вплоть до смерти [1, с. 3].

Коровье молоко примерно на 87% состоит из воды и на 13% из «твердых фракций»: жира, белка, лактозы («молочного сахара») и минералов. В молоке выделяют 2 основные группы белков: казеины (С<sub>n</sub>) и сывороточные белки. Казеины составляют около 80% белка молока. Существует 4 вида казеина: альфа s<sub>1</sub>-, альфа s<sub>2</sub>-, бета-, каппа-. Бета-казеин составляет около 35% С<sub>n</sub> в коровьем молоке, и данный белок обладает высокой степенью полиморфизма по сравнению с другими типами казеинов [2, с. 740].

У молочного скота имеется около 13 генетических вариантов β-казеина. Среди них наиболее важные: это варианты А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub> и В, которые также обнаруживаются в грудном молоке. Они возникают из-за миссенс-мутаций ДНК, произошедших тысячи лет назад, вызвавших аминокислотные замены. Варианты А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> наиболее распространены в мировой популяции крупного мелкого рогатого скота, и они отличаются 1 аминокислотой в 67 положении: в бета-казеине А<sub>1</sub> в 67 положении находится аминокислота гистидин, а в бета-казеине А<sub>2</sub> – пролин [2, с. 742]. Удивительно, но единичное различие в белковой структуре приводит

к качественным различиям воздействия продуктов протеолиза данных

белков на организм. Показано, что пептидная связь между пролином и соседней аминокислотой в 66 положении, а именно, с изолейцином, крайне затруднительно подвергается гидролизу протеолитическими ферментами ЖКТ, тогда как связь гистидина с изолейцином с легкостью разрушается пищеварительными ферментами. В результате этого из бета-казеина  $A_1$  при пищеварении может высвобождаться пептид, состоящий из 7 аминокислот и именуемый БКМ-7 (бета-казоморфин-7), тогда как, по имеющимся данным, этого не происходит (или происходит в незначительной степени) при переваривании бета-казеина  $A_2$ . Количество  $A_1$  и  $A_2$  вариантов бета-казеина в молоке зависит от вида и породы крупного рогатого скота [3, с. 3715]. Так, к примеру, у коз и верблюдов присутствует только  $A_2$  вариант. Учет вариантов казеина, которые характерны для конкретной породы крупного рогатого скота, важно как с технологической точки зрения (качество и количество надоев молока и сыра), так и для понимания возможных биологических активностей [3, с. 3720]. Целью данного исследования является изучение механизмов действия БКМ-7 на различные системы органов и формирования возможных патологических состояний, а также предложить рациональные пути снижения воздействия БКМ-7 на здоровье человека.

Показано, что БКМ-7, выделяющийся при расщеплении бета-казеина  $A_1$ , выступает патогенным фактором при ряде заболеваний, включая сердечнососудистые заболевания, диабет 1-го типа и аутизм, показана связь БКМ-7 с непереносимостью коровьего молока и рядом аутоиммунных заболеваний [4, с. 7290].

БКМ-7 – гептапептид, состоящий из последовательности Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile и обладающий морфиноподобным действием. Присутствие пролина во 2-м положении имеет решающее значение для биологической активности пептида, т.к. пролин обеспечивает определенную ориентацию боковых цепей тирозина и фенилаланина. Наличие других аминокислот в цепи модифицирует биологическую активность конкретного казоморфина [5, с. 12]. БКМ-7 является агонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов, которые отвечают за боль, жажду, эйфорию, угнетение дыхания и присутствуют в центральной нервной системе и желудочно-кишечном тракте человека. В центральной нервной системе эти рецепторы расположены в ряде структур: мозговом стволе и луковице, медиальном таламусе, спинном мозге, тройничном нерве, гипоталамусе и лимбической системе. Они также встречаются на периферии: на сенсорных нервных окончаниях, в сплетениях кишечника и мочевого пузыря, а также на клетках иммунной системы. Опиоидная

система, активируемая эндогенными опиоидами играет регулирующую и контролирующую роль в ряде процессов: ингибирование стимулов, вызывающих боль, работа эндокринной и вегетативной нервной систем, эмоции и когнитивные способности, обучение и модуляция памяти, работа желудочно-кишечного тракта [6, с. 862].

У здоровых взрослых пептиду БКМ-7 сложно проникнуть через стенки пищеварительного тракта и в кровотоки из-за крупных размеров молекулы. Однако, некоторые люди страдают от синдрома повышенной проницаемости ЖКТ; по этой причине БКМ-7 и другие пептиды легко проникают в кровотоки. Связь между этим синдромом и симптомами аутизма была установлена профессором Робертом Кейдом и его коллегами из Флоридского университета. Ученые располагают косвенными доказательствами того, что у людей с язвенной болезнью желудка или неизлеченной целиакией БКМ-7 абсорбируется через стенки пищеварительного тракта. Вероятно, таким же образом БКМ-7 преодолевает стенку ЖКТ и у младенцев [7, с. 1727].

Эксперименты на крысах показали, что после перорального введения препаратов БКМ-7 крысам, пептид проникает в кровотоки, с легкостью преодолевает гематоэнцефалический барьер и связывается с опиоидными рецепторами. Получены данные, что у таких крыс наблюдаются изменения в поведении, весьма схожие с симптомами аутизма и шизофрении. Также было показано, что БКМ-7 может вызывать апноэ у взрослых крыс и новорожденных кроликов, что аналогично с синдромом внезапной детской смерти [7, с. 1730].

Не все активности БКМ-7 объясняются его опиоидными свойствами. Остаток тирозина на конце цепи сообщает БКМ-7 сильные окислительные свойства. В экспериментах *in vitro* БКМ-7 выступает активным окислителем липопroteина низкой плотности. Окисление ЛПНП лежит в основе процесса формирования бляшек на стенках артерий, ведущего к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [8, с. 3].

Подводя итог следует обозначить, что споры о пользе и вреде бета-казеинов  $A_1$  и  $A_2$  останутся в ближайшие годы актуальными. Сторонники «молока  $A_2$ » набирают вес и, вероятно, в конце концов, одержат победу. Доказательства патологической роли бета-казеина  $A_1$  и БКМ-7 продолжают умножаться. Однако, ввиду научной сложности описанной тематики, пройдет значительный промежуток времени, прежде чем накапливающиеся доказательства примет широкая общественность.

В ходе проведенного анализа данных и аналитической работы нами предлагается ряд мероприятий, которые позволят наиболее экономически выгодно решить данную проблему:

1. Сокращение использование глубокой обработки молока, приводящей к повышению биологической активности его компонентов (в частности высвобождение БКМ-7). Из этого следует, что необходимо переходить к потреблению молока от локальных производителей, прошедшего пастеризацию вместо стерилизации, несмотря на меньшие сроки годности.

2. Проведение работ по постепенную замену поголовья коров с «рискованными» аллелями  $A_1$  в генотипе на поголовье с преобладающими  $A_2$  аллелями, молоко которых не содержит бета-казеин  $A_1$ .

3. Снижение использования молочного сырья  $A_1$  в составе диетических и лечебно-профилактических продуктов за счет замены на козье, овечье и буйволиное молоко, либо за счет потребления коровьего молока от культивируемых локально азиатских и африканских пород крупного рогатого скота, либо путем потребления молока от генетически отобранных стад крупного рогатого скота европейского типа, прошедших сертификацию как свободные от мутации His67.

#### Библиографические ссылки

1. Muthu Thiruvengadam, Baskar Venkidasamy, Prabhu Thirupathi, Ill-Min Chung, Umadevi Subramanian.  $\beta$ -Casomorphin: A complete health perspective // Food Chemistry. 2021. V. 337, P. 1–42. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127765.
2. Brooke-Taylor S, Dwyer K, Woodford K, Kost N. Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of  $A_1$  Compared with  $A_2$   $\beta$ -Casein // Adv Nutr. 2017. V. 8, № 5, P. 739–748. DOI: 10.3945/an.116.013953.
3. Andrea Summer, Federica Di Frangia, Paolo Ajmone Marsan, Ivano De Noni, Massimo Malacarne. Occurrence, biological properties and potential effects on human health of  $\beta$ -casomorphin 7: Current knowledge and concerns // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. V. 60, № 21, P. 3705–3723. DOI: 10.1080/10408398.2019.1707157.
4. Pal S.; Woodford K.; Kukuljanm S.; Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose // Nutrients. 2015, V. 7, P. 7285–7297. DOI: 10.3390/nu7095339.
5. Clarke A.J., Trivedi M.S. Bovine Beta Casein Variants: Implications to Human Nutrition and Health // Food Security and Nutrition. 2014, V. 67, № 3, P. 11–17 DOI: 10.7763/IPCБЕЕ.
6. Sodhi M, Mukesh M, Kataria RS, Mishra BP, Joshii BK. Milk proteins and human health:  $A_1/A_2$  milk hypothesis // Indian J Endocrinol Metab. 2012, V. 16, № 5, P. 856–869. DOI: 10.4103/2230-8210.100685.
7. Ul Haq Mohammad, Kapila Rajeev, Umesh Suman. Impact of Milk Derived  $\beta$ -Casomorphins on Physiological Functions and Trends in Research: A Review // International Journal of Food Properties. 2014, V. 17. P. 1726–1741. DOI: 10.1080/10942912.2012.712077.
8. Kuellenberg de Gaudry, D., Lohner, S., Bischoff, K. *et al.*  $A_1$ - and  $A_2$  beta-casein on health-related outcomes: a scoping review of animal studies // European Journal of Nutrition. 2022, V. 61, P. 1–21. DOI: 10.1007/s00394-021-02551-x.