Julia Grochowska[1], Marcin Weiner[2]
Studenckie Koło Naukowe Studentów Rolnictwa Akademii Bialskiej
Akademia Bialska im. Jana Pawła II
https://doi.org/10.29316/9788368103137_20

WYSTĘPOWANIE WARIANTÓW GENETYCZNYCH BETA KAZEINY A1 I A2 W MLEKU KROWIM ORAZ ICH WPŁYW NA ZDROWIE

PREVALENCE OF BETA CASEIN A1 AND A2 GENETIC VARIANTS IN COW'S MILK AND THEIR IMPACT ON HEALTH

Streszczenie

Mleko jest bardzo ważnym składnikiem diety ludzi na całym świecie, znanym ze swoich prozdrowotnych właściwości. Z danych literaturowych wynika, że u wielu ludzi wywołuje jednak negatywne efekty zdrowotne, a powody, dla których tak się dzieje, stanowią przedmiot badań naukowych. W związku z powyższym powstała hipoteza, że szkodliwy wpływ mleka może być uwarunkowany zawartymi w nim licznymi związkami bioaktywnymi, wśród których warto wymienić peptyd beta-kazomorfinę-7 (BCM-7), produkt trawienia beta-kazeiny. W prezentowanym artykule, na podstawie analizy dostępnych publikacji staramy się udowodnić, że peptyd ten wykazuje właściwości opioidu i może odgrywać dużą rolę w rozwoju niektórych chorób i zaburzeń. Dokonane odkrycia wskazują, że BCM-7 wydzielany jest z poszczególnych wariantów genetycznych beta-kazeiny z bardzo znaczącymi różnicami w ilości, stąd selekcja bydła mlecznego pod względem polimorfizmu może pozwolić

Summary

Milk is a very important component of the diet of people around the world, known for its health-promoting properties. Literature data show that it causes negative health effects in many people, and the reasons why this happens are the subject of scientific research. Therefore, a hypothesis was developed that the harmful effect of milk may be due to the numerous bioactive compounds it contains, including the beta-casomorphin-7 (BCM-7) peptide, a beta-casein digestion product. In the presented article, based on the analysis of available publications, we try to prove that this peptide has opioid properties and may play a large role in the development of some diseases and disorders. The findings indicate that BCM-7 is secreted from individual genetic variants of beta-casein with very significant differences in quantity, hence the selection of dairy cattle in terms of polymorphism may allow the production of milk that is safer for the body's health, especially in the context of some social groups characterized

[1] https://orcid.org/0009-0006-9441-4002, grochowska23375@stud.akademiabialska.pl
[2] prof. dr hab., https://orcid.org/0000-0001-9288-0823, m.weiner@dyd.akademiabialska.pl

na produkcję mleka bezpieczniejszego dla zdrowia organizmu, szczególnie w kontekście niektórych grup społecznych odznaczających się zwiększoną podatnością na szkodliwy wpływ związków bioaktywnych.

Słowa kluczowe: mleko, β-kazomorfina-7, kazeina, zdrowie, bydło

by increased susceptibility to the harmful effects of bioactive compounds.

Keywords: milk, β-casomorphin-7, casein, health, cattle

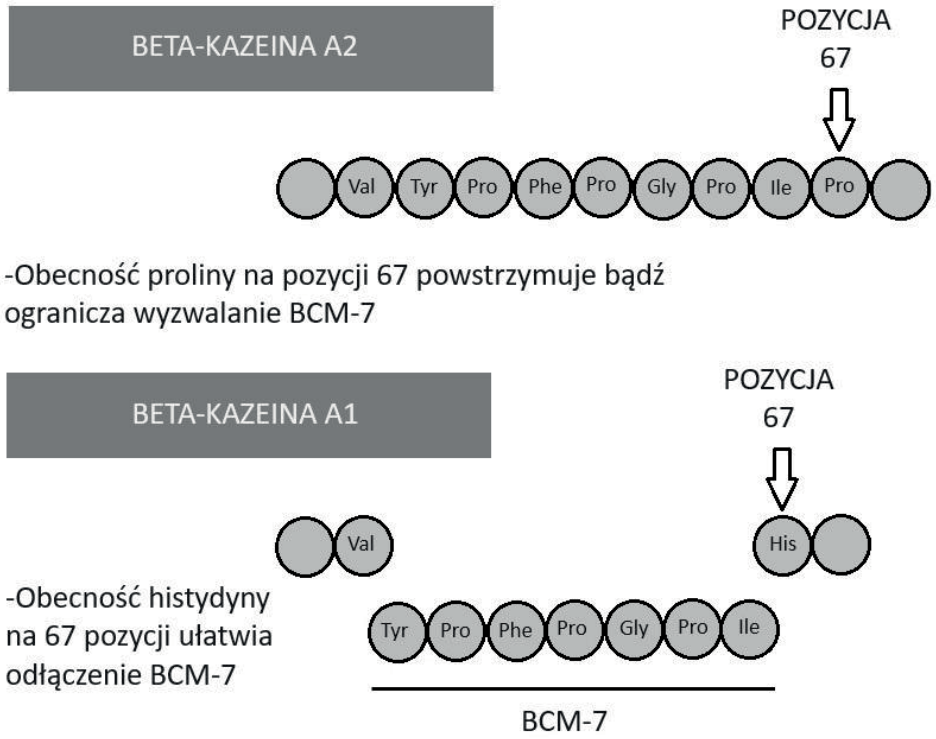
Wstęp

Mleko, będące wydzieliną gruczołu mlekowego samic ssaków, jest cenionym produktem spożywczym, który zajmuje istotne miejsce w diecie ludzi na całym świecie. Jest chętnie spożywane we wszystkich grupach wiekowych, a badania naukowe niejednokrotnie potwierdziły jego korzystne właściwości odżywcze. Więcej niż 80% mleka na świecie jest produkowane przez bydło. Ta popularność mleka krowiego jest wynikową wielu czynników, takich jak jego walory sensoryczne i komponenty występujące w odpowiednich dla potrzeb żywieniowych proporcjach (Gonzalez-Malca i in., 2023). Mleko i jego przetwory są źródłem białek, lipidów, cukrów, minerałów i witamin (Radkowska, 2020), takich jak witamina A, kompleks witamin B, witamina D oraz witamina E (Gonzalez-Malca i in., 2023). Pomaga ono także w profilaktyce różnorodnych schorzeń, takich jak otyłość, osteoporoza, problemy żołądkowo-jelitowe, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie, rak jelita grubego i inne (Kumari i in., 2019). Niestety, mimo swoich licznych prozdrowotnych własności, może wykazywać ono w organizmie człowieka działania niepożądane. Wiele badań sugeruje, że spożycie produktów mlecznych przyczynia się do wzrostu ryzyka lub nasilenia objawów niektórych zaburzeń, związanych między innymi z przewodem pokarmowym, układem odpornościowym, stanami zapalnymi oraz układem krwionośnym (Radkowska, 2020). Mówi się też o związku konsumpcji nabiału z powikłaniami na tle psychicznym i neurorozwojowym, przy czym dużo uwagi poświęca się korelacji spożycia mleka z występowaniem i przebiegiem schizofrenii i autyzmu. Jednym z niebagatelnych powodów, przez które konsumpcja mleka jest w stanie w tak dużym stopniu oddziaływać na zdrowie człowieka, są zawarte w nim liczne związki biologicznie aktywne, a więc zdolne do stymulowania odpowiedzi immunologicznej lub oddziałujących na poziomie fizjologicznym organizmu.

Do związków bioaktywnych będących składnikami mleka krowiego zaliczyć można immunoglobuliny, hormony, cytokiny, poliamidy, enzymy, nukleotydy, jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe, witaminy rozpuszczane w tłuszczach, karotenoidy, czy fosfolipidy (Radkowska, 2020). W latach

dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku w Nowej Zelandii powstała hipoteza, że odpowiedzialność za negatywne skutki spożycia mleka może ponosić konkretny związek zawarty w białku mleka niektórych krów (Hedge i in., 2019), a dalsze prace badawcze wykazały, że owym związkiem najprawdopodobniej jest beta-kazomorfina-7 (BCM-7), bioaktywny peptyd o właściwościach opioidu (Hedge i in., 2019), który wyzwala się podczas trawienia kazeiny w jelicie cienkim (rysunek 1). Dla dokładnego zrozumienia pochodzenia tej substancji warto omówić skład mleka krowiego i genetyczne różnice występujące pomiędzy osobnikami danego gatunku, ponieważ czynnikiem warunkującym częstość uwalniania BCM-7 jest szczególny wariant genetyczny beta kazeiny, występujący w mleku dużej części światowego pogłowia krów. Głównym składnikiem frakcji białkowej mleka jest kazeina, która stanowi 80% jej zawartości i jest dobrze znanym źródłem związków bioaktywnych. Kazeina jest substancją niejednorodną, charakteryzuje się bowiem występowaniem czterech izoform: alfa S1-kazeiny, alfa S2-kazeiny, beta-kazeiny oraz kappa-kazeiny, które kodowane są przez pojedyncze geny (odpowiednio CSN1S1, CSN1S2, CSN2, CSN3) (Radkowska, 2020). Podtypy kazeiny występują w różnych proporcjach: alfa S1-kazeina (26%), alfa S2-kazeina (8%), beta-kazeina (30%) oraz kappa-kazeina (15%) (de Vasconcelos i in., 2023). Duże zainteresowanie, ze względów zdrowotnych, wzbudza w ostatnim czasie beta-kazeina (Radkowska, 2020), która cechuje się dużą zmiennością genetyczną. Zidentyfikowano trzynaście różnych wariantów genetycznych beta-kazeiny: A1, A2, A3, B, C, D, E, F, G, H1, H2, I oraz J, wynikających ze zmian, które zaszły w sekwencji 209-aminokwasowego łańcucha tego białka (de Vasconcelos i in., 2023). Najczęściej spotykane są beta-kazeina A1 i A2 (Sun i in., 2024). Wersja A2 wydaje się stanowić pierwotną, oryginalną formę beta-kazeiny, ponieważ występuje najpowszechniej (de Vasconcelos i in., 2023). Co więcej, badania prowadzone na rdzennych rasach bydła zebu wykazały, że występuje wśród nich niemal wyłącznie genotyp A2A2 (Radkowska, 2020). Drugą co do częstości występowania jest odmiana A1, sklasyfikowana jako produkt mutacji będący wynikiem doboru naturalnego. Przyjmuje się, że mutacja ta nastąpiła około 5000-10. 000 lat temu i rozprzestrzeniła się w świecie jako skutek krzyżowania się ras bydła (Kumari i in., 2019). Większość komercyjnie dostępnego mleka krowiego zawiera zazwyczaj mieszaninę beta-kazeiny A1 i A2 (de Vasconcelos i in., 2023). Wariant A1 jest najpowszechniejszy u rasy holsztyńsko-fryzyjskiej (będącą jednocześnie najliczniej występującą rasą krów mlecznych na świecie), ayrshire i u ras bydła czerwonego (Kumari i in., 2019). Wariant A2 pojawia się natomiast najliczniej wśród ras indyjskich, takich jak gir, sahiwal, tharparkar, kangayam, rathi, oraz niektórych ras europejskich, przede wszystkim jersey i guernsey (Kumari i in., 2019). Warto zaznaczyć, że obecność poszczególnych genotypów

jest ściśle związana z obszarem występowania przedstawicieli rasy. Przykładowo, podczas gdy 50-60% krów rasy holsztyńsko-fryzyjskiej na obszarze Ameryki Północnej produkuje mleko typu A1 (czyli zawierającego beta-kazeinę A1), ponad 90% krów tej rasy w Niemczech produkuje mleko A2 (zawierające beta-kazeinę A2) (Hedge i in., 2019). Różnica pomiędzy beta-kazeiną A1 i A2 wynika z polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w kodonie 67 w eksonie 7 genu CCT (A2, prolina), na CAT (A1, histydyna), zatem kazeina A2 zawiera resztę proliny, podczas gdy kazeina A1 resztę histydyny (Radkowska, 2020). Prolina może zmniejszać ogólną podatność polipeptydu na trawienie proteolityczne, uniemożliwiając jego lokalny rozkład, stąd wariant A2 beta-kazeiny jest bardziej odporny na rozszczepienie enzymatyczne, niż wariant A1, w którym obecność histydyny przekłada się na ułatwienie enzymom trawiennym hydrolizy tego polipeptydu. Prowadzi to do umożliwienia uwalniania peptydów aktywnych biologicznie, często zdolnych do penetracji bariery jelitowej (Sun i in., 2024). Należą do nich beta-kazomorfiny, spośród których największe znaczenie w kontekście oddziaływania na organizm człowieka przypisuje się beta-kazomorfinie-5 (BCM-5), beta-kazomorfinie-9 (BCM-9), oraz wspomnianej wcześniej BCM-7 (Kumari i in., 2019). Najwięcej istniejących badań naukowych dotyczy BCM-7, stąd praca ta skupi się przede wszystkim na implikacjach zdrowotnych związanych z tym konkretnym peptydem.



Rysunek 1. Wyzwalanie beta-kazomorfiny-7 (BCM-7) w układzie pokarmowym człowieka

Beta-kazomorfiny rozpoznano pod kątem wykazywania potencjalnej aktywności opioidowej i wysokiego poziomu wiązania z receptorami μ-opioidowymi, co upodabnia je w działaniu do morfiny (Kumari i in., 2019). Wydzielające się podczas trawienia pokarmu peptydy opioidalne, zwane również egzorfinami, do których niewątpliwie zaliczają się beta-kazomorfiny, przyczyniają się do rozwoju niektórych zaburzeń (Ruenda-Ruzafa i in., 2020). W badaniach naukowych udowodniono, że BCM-7 może odgrywać znaczącą rolę w etiologii wielu chorób u ludzi, wśród których można wyliczyć chorobę niedokrwienną serca, miażdżycę, cukrzycę typu I, czy zespół nagłej śmierci niemowląt (SIDS). Mleko z wariantem kazeiny A2 ma 4-krotnie niższy poziom BCM-7, niż mleko z kazeiną A1, co stawia je w tym kontekście w bardzo korzystnym świetle (Radkowska, 2020). Korporacje już od ponad 20 lat wykorzystują ten fakt, sprzedając na całym świecie mleko A2 jako bezpieczniejsze dla zdrowia i co bardzo istotne- lepiej przyswajane przez osoby zgłaszające nietolerancję nabiału. Właśnie takie przedsiębiorstwa, dążąc do podniesienia wyników sprzedażowych, odegrały dużą rolę w kształtowaniu strachu przed mlekiem A1, pokrywając koszty badań prowadzonych w tym obszarze. Jednakże do tej pory w żadnym oficjalnym akcie prawa żywnościowego, nie uwzględniono dotąd różnic pomiędzy mlekiem A1 i A2 oraz niekorzystnym wpływie mleka A1 na zdrowie człowieka, najprawdopodobniej w związku z tym, że w literaturze próg narażenia na BCM-7, który może powodować skutki fizjologiczne, nie został dotąd dokładnie określony (Hedge i in., 2019). Prowadzenie badań naukowych w tym zakresie jest trudne i czasochłonne, do tego wymaga wdrożenia kosztownych technologii (de Vasconcelos i in., 2023). Większość dotychczasowych prac przeprowadzono na zwierzętach, co stanowi poważne ograniczenie, ponieważ uniemożliwia pełne zrozumienie działania beta-kazomorfin w organizmie człowieka. Te czynniki są powodem, dla którego nie można jeszcze wysnuć konkluzji odnośnie przewagi mleka A2 nad mlekiem A1.

Materiał i metoda

Przeglądu literatury dokonano analizując krajowe i zagraniczne publikacje dostępne w bazach Pubmed oraz Elsevier ScienceDirect z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: mleko A2, beta-kazomorfina-7, kazeina, zdrowie, bydło. Mając na względzie aktualność tematu użyto filtra obejmującego ostatnie 5 lat.

Celem pracy jest, na podstawie analizy literatury, wyjaśnienie powodów wzrostu zainteresowania beta-kazomorfiną-7 i badaniem jej wpływu na organizm człowieka, opis udziału tego bioaktywnego peptydu w rozwoju i przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych w oparciu o aktualne

badania, oraz wyjaśnienie w jaki sposób produkcja mleka A2 stanowi szansę dla rozwoju gospodarstw mlecznych.

Wyniki analizy piśmiennictwa

Beta-kazomorfina-7 jako peptyd opioidalny

Beta-kazomorfina-7 klasyfikowana jest jako peptyd o właściwościach opioidu, przez to, że po wydzieleniu się z białka macierzystego, to jest beta-kazeiny (w której strukturze pozostaje nieaktywna), łączy się z receptorami μ-opioidowymi (MOR), które odpowiedzialne są za odczuwanie bólu i adaptację do zmian środowiska (Thiruvengadam i in., 2021). Ich pobudzenie skutkuje między innymi analgezją, depresją ośrodka oddechowego oraz hamowaniem perystaltyki jelit. Są zlokalizowane w centralnym i obwodowym układzie nerwowym, a wiele z nich znajduje się w jelitach. Kiedy receptory MOR sprzężone z białkami G związą się z opioidami, cyklaza adenylowa zostaje zahamowana, co powoduje obniżenie poziomu cAMP, a następnie otwarcie kanałów potasowych i hiperpolaryzację komórkową na poziomie postsynaptycznym. Ta kaskada sygnalizacyjna utrudnia otwarcie zależnych od napięcia kanałów wapniowych i hamuje uwalnianie neuroprzekaźników na poziomie presynaptycznym, co prowadzi do zmniejszenia pobudliwości neuronów (Ruenda-Ruzafa i in., 2020). Naturalnymi ligandami tych receptorów są endogenne peptydy opioidalne, takie jak endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, endomorfiny, czy nocyceptyny (Ruenda-Ruzafa i in., 2020). Powinowactwo do μ-receptorów wykazują także związki egzogenne takie jak morfina, czy właśnie kazomorfiny, które są agonistami tych receptorów, i po złączeniu z receptorem, powodują reakcję w komórce. Jako, że egzorfiny nie są związkami swoistymi w organizmie człowieka, ich interakcje ze strukturami układu nerwowego naruszają jego fizjologiczne działanie.

Wpływ beta-kazomorfin na zdrowie

Stres oksydacyjny

Spożycie mleka A1 wykazuje związek z powstawaniem stresu oksydacyjnego (Gonzalez-Malca i in., 2023). Do stresu oksydacyjnego dochodzi w sytuacji zaburzenia równowagi między nasileniem występowania wolnych rodników powstałych w procesach oksydacyjnych, a mechanizmami antyoksydacyjnymi. Nadmiar wolnych rodników skutkujący stresem oksydacyjnym przyczynia się do uszkodzenia naczyń, a także do utleniania „złego" cholesterolu LDL w śródbłonku naczyń krwionośnych, doprowadzając do rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób układu krwionośnego, takich jak zawał serca oraz udar mózgu. Może prowadzić też do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Ważnym antyoksydantem wytwarzanym przez organizm

człowieka jest glutation (GSH) złożony z trzech aminokwasów: cysteiny, glicyny, i kwasu glutaminowego. Przeprowadzono wiele badań mających na celu określenie wpływu beta-kazomorfiny-7 na powstawanie glutationu, ich wyniki niemal jednogłośnie wykazały, iż wyeliminowanie beta-kazeiny typu A1 z diety i spożycie mleka zawierającego wyłącznie beta-kazeinę A2, przełożyło się na znaczne zwiększenie poziomów GSH. W badaniu z 2019 roku przeprowadzonego w Chinach na grupie zdrowych dzieci w wieku przedszkolnym, stężenie glutationu w surowicy po okresie 5 dniowego ekspozycji na konkretny wariant mleka przedstawiało się następująco: w grupie dzieci spożywających mleko konwencjonalne, powszechnie dostępne w sprzedaży, zawierające najczęściej mieszankę beta-kazeiny A1 i beta-kazeiny A2, poziom GSH w osoczu osiągnął 1.44 nmol/mL (wartość bazowa, sprzed okresu wystawienia na mleko konwencjonalne wynosiła dla tej grupy 0.90 nmol/mL), natomiast w grupie dzieci, które spożywały mleko zawierające wyłącznie beta-kazeinę A2 stężenie GSH w osoczu wynosiło 2.22 nmol/mL (wartość sprzed okresu badania wynosiła 1.05 nmol/mL) (Sheng i in., 2019). Prawdopodobnie powodem stojącym za tym rezultatem jest fakt, iż BCM-7 ma hamujący wpływ na wychwyt cysteiny przez jelito cienkie.

Indukcja reakcji obronnej organizmu

Związek między trawieniem beta-kazomorfiny, a wyzwalaniem odpowiedzi obronnych jest związany z faktem, iż nabłonek przewodu pokarmowego, zapewniający jego fizyczną barierę, zawiera także kilka różnych typów komórek, takich jak enterocyty, komórki wydzielnicze, komórki chemosensoryczne i komórki tkanki limfatycznej, które łącznie odpowiadają za odpowiedź immunologiczną, uwalnianie cytokin prozapalnych, śluzu i związków neuroendokrynnych (de Vasconcelos i in., 2023). Badania, mające na celu ocenę aktywności pro-zapalnej beta-kazomorfiny-7, przyniosły wyniki potwierdzające wpływ tego peptydu na rozwój zapalenia (Hedge i in., 2019). O zaistnieniu reakcji immunologicznej skorelowanej ze spożyciem mleka A1 w przeprowadzonych próbach, świadczyły między innymi pomiary biomarkerów surowicy, badania próbek płynu jelitowego oraz ocena stolca na podstawie Bristolskiej Skali Uformowania Stolca, naukowej klasyfikacji dzielącej ludzki kał na 7 grup według kryteriów kształtu i konsystencji.Badania naukowe wykazały wzrost ilości mediatorów odpowiedzi zapalnej i immunologicznej, takich jak mieloperoksydazy (MPO), interleukiny 4 (IL-4), histaminy, immunoglobuliny E (IgE), immunoglobuliny G (IgG), po okresie wystawienia na beta-kazomorfinę-7 (Hedge i in., 2019). W badaniu Sheng i in. (2019), w którym przeprowadzono ocenę składu surowicy dzieci przed i po 5-dniowym okresie spożycia konkretnego wariantu mleka (mleko konwencjonalne, najczęściej zawierające mieszankę beta-kazeiny A1 i beta-kazeiny

A2, oraz mleko A2), poddano badaniu ilościowemu konkretne biomarkery surowicy. Uśrednione wyniki pomiarów wykazały, że poziom interleukiny 4 (IL-4) (cytokiny biorącej udział w tworzeniu się ogniska zapalnego), na początku badania w grupie dzieci którym podawano mleko konwencjonalne, wynosił 0.73 ng/mL, natomiast po okresie badania 0.77 ng/mL. W grupie dzieci, którym podawano mleko A2, pomiar na początku badania wyniósł 0.75 ng/mL, po okresie badania 0.73 mg/mL. Poziom immunoglobuliny G (IgG), której obecność informuje o istniejącym zakażeniu, na początku badania w grupie dzieci, którym podawano mleko konwencjonalne, wyniósł 9.1 g/L, a po okresie badania 11.2 g/L. W grupie dzieci, którym podawano mleko A2, pomiar na początku badania wyniósł 9.7 g/L, natomiast po okresie interwencji mlekiem A2, 9.2 g/L. Pomiary immunoglobuliny G1 (IgG1), podklasy immunoglobuliny G, na początku badania w grupie dzieci, którym podawano mleko konwencjonalne, wyniósł 5.88 g/L, a po okresie badania 7.15 g/L. W grupie dzieci, którym podawano mleko A2, pomiar na początku badania wyniósł 6.10 g/L, a po okresie wystawienia na mleko A2 wartość spadła do 6.04 g/L. Wartości immunoglobulin E (IgE), stanowiących przeciwciała alergiczne, na początku badania w grupie dzieci, które miały spożywać mleko konwencjonalne, wyniosły 68.5 IU/mL, a po okresie badania 90.5 IU/mL. W grupie dzieci spożywających mleko A2, poziom IgE na początku badania wyniósł 66.0 IU/mL, po okresie badania spadł do 52.2 IU/mL. W przypadku każdego z analizowanych biomarkerów, poziom stężenia wzrósł po 5-dniowym okresie spożywania mleka konwencjonalnego, za to spadł po identycznie długim okresie konsumpcji mleka A2. Jak wcześniej wspomniano, innym wskaźnikiem sugerującym toczący się stan zapalny, jest ocena kształtu i konsystencji stolca według 7-stopniowej Bristolskiej Skali Uformowania Stolca. Skonstruowana jest ona w taki sposób, że najniższe wartości świadczą o postaci zaparciowej, natomiast najwyższe o postaci biegunkowej. Jak wiadomo biegunka często jest wynikiem infekcji lub alergii pokarmowej. Wielu autorów opublikowało wyniki analiz kału po spożyciu mleka A1, przypisując mu wyższe wartości według wspomnianej skali, niż po spożyciu mleka A2 (de Vasconcelos i in., 2023).

Zmiany w sekrecji śluzu

Śluz jest wydzieliną fizjologiczną, składającą się z wody, mucyn, soli nieorganicznych, złuszczonych komórek i leukocytów. Jego odpowiednia ilość jest dla organizmu bardzo istotna, ponieważ oprócz pełnienia funkcji ochronnej i nawilżającej, wspomaga transport składników w poszczególnych układach. Odkryto, że BCM-7, który jak wcześniej wspomniano wykazuje powinowactwo do receptorów MOR, przyczynia się do stymulacji sekrecji mucyny, poprzez podniesienie ekspresji genów rMuc2 i rMuc3 (Thiruvengadam

i in., 2021). Uważa się, że za specyficzne, ochronne właściwości śluzu odpowiedzialna jest właśnie mucyna. Zdolność mucyn do ochrony powierzchni nabłonka zależy w dużym stopniu od wysokiej zawartości oligosacharydów i ich zdolności do tworzenia lepkoelastycznego żelu. Właściwości fizyczne mucyny przekładają się na fakt, iż jej nadmiar może prowadzić do zbytniego zagęszczenia śluzu, co może zaburzać pracę organizmu. Nieproporcjonalne wydzielanie mucyny szczególnie zagraża sprawności układu oddechowego i pokarmowego, jest też szkodliwe dla bakterii komensalnych człowieka (de Vasconcelos i in., 2023).

Interakcje beta-kazomorfin z osią mikrobiota-jelita-mózg

BCM-7 może być uwalniany przez struktury jelitowe na kilka sposobów: białka połączeń ścisłych, nieszczelne jelito, transport pasywny, endocytozę i transportery peptydów, w efekcie trafia do krwioobiegu (Sun i in., 2024). Wzrost koncentracji beta-kazomorfin we krwi po trawieniu enzymatycznym beta-kazeiny wskazuje, że docierają one do dalszych organów i mogą indukować daleko idące konsekwencje związane z ich pracą (Thiruvengadam i in., 2021). Krwioobieg jest pośrednikiem komunikacji między układami i narządami, pełni taką rolę między innymi w osi jelitowo-mózgowej. Przewód pokarmowy jest silnie unerwiony, więc trawione komponenty mogą wysyłać sygnały do centralnego układu nerwowego. Cząsteczki zdolne do wywierania różnego rodzaju oddziaływań na modulacje powstające w centralnym układzie nerwowym, to między innymi egzorfiny wydzielone z pokarmu, takie jak BCM-7 (de Vasconcelos i in., 2023). Teoria osi jelitowo-mózgowej, funkcjonującej w oparciu o sygnalizację biochemiczną, jest też opisywana w wersji rozszerzonej o udział mikroorganizmów obecnych w jelitach, jako oś mikrobiota-jelita-mózg. Tłumaczy ona wpływ mikroflory, stanowiącej zbiór symbiotycznych i patogenicznych bakterii, archeonów, grzybów, pierwotniaków na rozwój kognitywny i funkcjonowanie człowieka. Mikrobiota jelit wysyła do mózgu sygnały za pomocą różnych dróg komunikacji, na przykład poprzez wydzielanie substancji biologicznie czynnych, między innymi neurotransmiterów, neuromodulatorów i hormonów. Istnieją badania wskazujące, że konsumpcja mleka A1 może prowokować zaburzenia w składzie i funkcjonowaniu mikroflory, co skutkuje odpowiedzią układu nerwowego, na przykład zmianami nastroju i zachowania. Dodatkowo, jak wcześniej wspomniano, BCM-7 znacząco przyczynia się do nadprodukcji mucyny, która ingeruje w stan i skład mikrobioty (de Vasconcelos i in., 2023). Istnieją natomiast badania w których spożycie mleka A2 okazało się modulować mikroflorę jelitową w modelu mysim, poprawiając jej skład i różnorodność (Gonzalez-Malca i in., 2023).

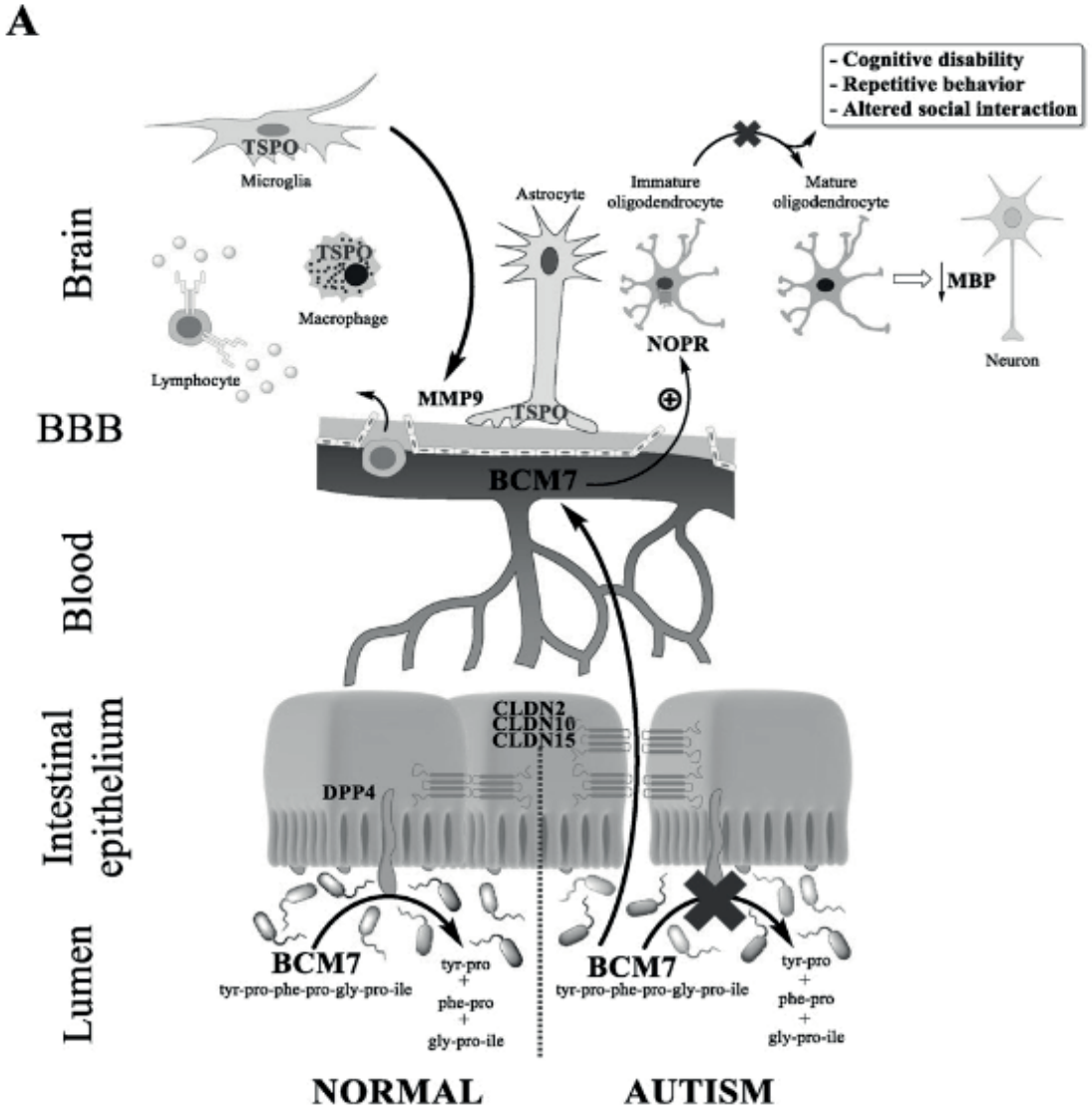
Nadwrażliwości pokarmowe

Potencjalny związek pomiędzy beta-kazeiną A1 i A2 a żołądkowo-jelitowymi zaburzeniami trawiennymi przyciąga rozległą uwagę naukowców, producentów mleka i konsumentów. W wielu badaniach przeprowadzonych na osobach nietolerujących nabiału, zaobserwowano zaostrzenie dyskomfortu trawiennego i towarzyszących mu symptomów przy spożyciu mleka A1, natomiast złagodzenie po zastąpieniu go mlekiem A2, co doprowadziło do powstania hipotezy, że w przypadku części ludności nietolerancja nabiału związana jest z rozkładem beta-kazeiny A1, a nie laktozy (Sun i in., 2024). Dodatkowo wykazano, że konsumpcja beta-kazeiny A1 indukuje stan zapalny w jelicie cienkim, co może nasilać symptomy nietolerancji laktozy przez rozregulowanie ekspresji bądź aktywności enzymu laktazy, odpowiedzialnej za trawienie laktozy (Sheng i in., 2019). Wyniki badań powiązały konsumpcję mleka krowiego A1 z nasileniem bólów brzucha, biegunką, zapaleniem przewodu pokarmowego, opóźnionym pasażem jelitowym i innymi objawami (Gonzalez-Malca i in., 2023). Rezultaty spójne z tymi doniesieniami uzyskano między innymi w badaniu Sheng i in. (2019), gdzie zamiana konwencjonalnego mleka, na mleko zawierające wyłącznie beta-kazeinę A2, zredukowała symptomy żołądkowo-jelitowe związane z nietolerancją mleka u dzieci w wieku przedszkolnym z łagodną i umiarkowaną nadwrażliwością pokarmową związaną z nabiałem. Z pozytywnymi efektami spożycia mleka A2, podnoszącymi u badanych szeroko pojęty komfort trawienny, skorelowana była także poprawa w aspekcie sprawności kognitywnej, co zbadano tu w oparciu o "Subtle Cognitive Impairment Test".

Choroby psychiczne i zaburzenia neurodegeneratywne

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, o charakterze zapalnym, indukowane przez pochodzące z diety peptydy bioaktywne, są związane z wystąpieniem deficytów w parametrach behawioralnych, takich jak pamięć, uwaga i wydajność poznawcza (Sheng i in., 2019). Liczne badania wykazały związek między beta-kazeiną A1 a problemami neurologicznymi, takimi jak autyzm, schizofrenia, czy depresja (Radkowska, 2020). Zasugerowane implikacje kliniczne uwarunkowane są znaczącym wpływem beta-kazomorfin na układ nerwowy, poprzez bezpośrednie oddziaływanie na komórki nerwowe, wywoływanie procesów zapalnych oraz prowokowanie zmian w kompozycji mikrobioty. Jak wspomniano na wstępie, beta-kazomorfina-7 jest odbierana przez organizm człowieka jako związek o charakterze opioidu, bardzo podobny w swoich własnościach do morfiny. Morfina nie tylko działa przeciwbólowo, ale także wpływa na stan psychiczny i emocjonalny. W małych dawkach powoduje euforię, a także osłupienie lub uspokojenie, natomiast

w dużych dawkach może wywoływać sen, śpiączkę i znaczne zmiany we wzorach fal mózgowych. Warto też dodać, że tak jak BCM-7, ma szkodliwy wpływ na działanie układu pokarmowego, powodując zmniejszenie motoryki jelit i idące za tym opóźnione wypróżnianie żołądka, zwiększenie napięcia miogennego i zaparcia (Ruenda-Ruzafa i in., 2020). Funkcjonowanie systemu opioidalnego może być powiązane z rozwojem różnego rodzaju zaburzeń układu nerwowego, stąd BCM-7 podejrzewany jest o udział w powstawaniu i przebiegu poważnych jednostek chorobowych. Badania wskazały na jego zdolność do wywoływania hipoalgezji (Gonzalez-Malca i in., 2023), a także rozwinięcie zachowań depresyjnych, co udowodniono między innymi w oparciu o test Porsolta (de Vasconcelos i in., 2023). Sugestywnym przykładem, którym można się posłużyć w celu opisania udziału BCM-7 w zaburzenia neurologiczne, jest autyzm. Stanowi on zaburzenie neurorozwojowe diagnozowane z rosnącą rokrocznie częstotliwością, a jednak jego neurobiologiczne podstawy są w większości nieznane. Odkrycia histopatologiczne i biochemiczne wskazują na strukturalne i funkcjonalne zmiany podczas rozwoju neuronalnego w ciele migdałowatym, hipokampie, korze przedczołowej i skroniowej, z jednoczesną znaczącą dezorganizacją komórkową i alteracjami w rozmiarze neuronów (Ruenda-Ruzafa i in., 2020). U niemowląt i dzieci zaobserwowano bezpośrednią korelację pomiędzy występowaniem autyzmu, a poziomami beta-kazomorfiny-7 we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym (Thiruvengadam i in., 2021). Istnieją również badania które potwierdziły, że unikanie peptydów opioidowych zawartych w produktach mlecznych u dzieci z autyzmem skutkuje poprawą ich stanu emocjonalnego, zwiększoną łatwością budowania relacji społecznych, jak również wpływa na zmniejszenie objawów chorób autoimmunologicznych (Radkowska, 2020). Niektórzy badacze opisują zaangażowanie BCM-7 w autyzm w oparciu o zilustrowany poniższym schematem mechanizm (rysunek 2).



Rysunek 2. Proponowany mechanizm udziału BCM-7 w zaburzeniach ze spektrum autyzmu

Źródło: Ruenda-Ruzafa i in., 2020.

Beta-kazomorfina-7 w świetle jelita nie jest dobrze rozkładana przez enzym DPP4, przez co dociera do krwioobiegu, w wyniku zmian w integralności nabłonka jelitowego, gdzie w dużych ilościach występują klaudyny 2, 10 i 15 (CLD2, CLD10, CLD15). Na barierę krew-mózg oddziałują metaloproteinaza macierzy 9 (MMP9) i białko translokatorowe (TSPO), które umożliwiają wejście BCM-7 do mózgu, gdzie aktywuje ona receptory nocyceptyny/orfaniny (NOPR) w niedojrzałych oligodendrocytach. Wpływ na dojrzewanie oligodendrocytów powoduje zmiany w mielinizacji aksonów z powodu opóźnień w tworzeniu zasadowego białka mieliny (MBP). Konsekwencje pogorszenia mielinizacji podczas rozwoju objawiają się behawioralnie, jako trudności w adaptacji, upośledzenie funkcji poznawczych oraz

zachowania kompulsywne (Ruenda-Ruzafa i in., 2020). Zbliżone hipotezy łączą BCM-7 z innymi rodzajami zaburzeń neuronalnych.

Najczęstsze choroby potencjalnie indukowane przez BCM-7

W związku z faktem, iż beta-kazomorfina-7 działa na organizm wielokierunkowo, może wpływać na powstawanie i przebieg wielu chorób związanych z różnymi obszarami zdrowia. Dane WHO, FAO, oraz wnioski opracowane na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że konsumpcja mleka A1 jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, która stanowi jedną z najważniejszych w populacji ludzkiej patologii układu krwionośnego. Dodatkowo, badania oparte na modelach zwierzęcych, gdzie grupy żywione mlekiem A1 i A2 zostały skontrolowane pod kątem poziomów cholesterolu, ukazały, że są one wyższe u grup spożywających mleko A1. Zaobserwowano też, że żywienie królików beta-kazeiną A1, znacząco zwiększało procentową powierzchnię aorty pokrytej smugami tłuszczowymi, a u kurcząt brojlerów po podaniu kazomorfiny odnotowano podwyższony poziom lipoprotein o bardzo małej gęstości oraz trójglicerydów w osoczu przy jednoczesnym wzroście masy ciała (Thiruvengadam i in., 2021). Te konkluzje wskazują, iż spożycie mleka A1 może przyczyniać się do osłabienia metabolizmu tłuszczów, a co za tym idzie wpływać na rozwój miażdżycy. Warto też powiązać wyniki tego typu badań z ryzykiem wystąpienia otyłości, która będąc chorobą samą w sobie, ma jednocześnie bardzo szkodliwy oddźwięk na całokształt fizjologii człowieka. Ważnym zagadnieniem jest również rola mleka A1 w kształtowaniu się cukrzycy typu I. Znana jest ona już od dawna, a ostatnio często stanowi przedmiot uwagi w Indiach. Populacja tego kraju na przestrzeni ostatnich lat stała się znacznie podatniejsza na tę chorobę. Wydaje się słuszne, że ma to związek z szerszym stosowaniem dolewu krwi ras zagranicznych w krajowej hodowli bydła mlecznego, ponieważ rodzime rasy bydła indyjskiego reprezentują niemal wyłącznie genotyp A2A2 (Thiruvengadam i in., 2021). Beta-kazomorfinę-7 podejrzewa się o wpływ na rozwój i przebieg cukrzycy typu I, ponieważ może działać jako środek immunosupresyjny i osłabiać tolerancję na antygeny pokarmowe w układzie odpornościowym jelita (Radkowska, 2020).

Grupy najbardziej podatne na działanie beta-kazomorfiny-7

Dotychczasowe badania przeprowadzone na ludziach pozwalają wysnuć hipotezę, iż ryzyko wystąpienia negatywnych implikacji zdrowotnych w efekcie spożywania mleka A1, dotyczy przede wszystkim jedynie części populacji i ma silny związek z występowaniem poszczególnych czynników podatności, wśród których można wymienić stan mikroflory jelitowej, przepuszczalność bariery jelitowej, zmienioną lub obniżoną odpowiedź

immunologiczną. Znaczący jest też niedobór ipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), która stanowi enzym należący do rodziny oligopeptydaz prolilowych, zdolny do rozkładu BCM-7 (Thiruvengadam i in., 2021). W odniesieniu do przytoczonych cech zwiększających predyspozycję beta-kazomorfin do negatywnego oddziaływania na organizm, można wyszczególnić grupy osób, które szczególnie powinny unikać mleka A1. Są to między innymi cierpiący na zespół nieszczelnego jelita, gdzie przenikanie substancji przez barierę jelitową zachodzi ze wzmożoną częstotliwością, niemowlęta i młodsze dzieci, u których połączenia ścisłe w jelitach nie są jeszcze dojrzałe. Do tego warto zwrócić uwagę na fakt, że podwyższona immunoreaktywność BCM-7 może mieć wpływ na ich opóźniony rozwój psychomotoryczny (Radkowska, 2020). Problem dotyczy też osób starszych, ponieważ w podeszłym wieku często dochodzi do osłabienia układu odpornościowego, a także osób z nietolerancją białek mleka oraz osób z chorobami i zaburzeniami neurodegeneratywnymi.

Mleko A2 jako szansa na rozwój gospodarstw mlecznych

Mleko A2 z wielu przyczyn może stanowić bardzo cenny surowiec. Ma wysoką wartość w przemyśle mleczarskim, między innymi dlatego, że beta-kazeina A2 wykazuje silniejszą aktywność chaperonową (opiekuńczą), w porównaniu z beta-kazeiną A1, co wpływa na stabilność płynnego mleka (Sun i in., 2024). Przez fakt, że w wyniku trawienia beta-kazeiny A2 uwalniane jest czterokrotnie mniej BCM-7 niż w przypadku beta-kazeiny A1, jest ono znacznie lepiej przyswajane przez organizm (Radkowska, 2020). Badania dowiodły, że spożycie mleka A2 wspiera sprawność kognitywną, poprawia stan mikroflory jelitowej, skutkuje wyższymi niż po mleku konwencjonalnym koncentracjami kwasu octowego, masłowego i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), które mogą mieć właściwości przeciwzapalne (Sheng i in., 2019). Mleko A2 jest też znacznie bezpieczniejsze dla niemowląt i młodszych dzieci, ponieważ wyklucza obecność beta-kazeiny A1 mającej szkodliwy wpływ na rozwój psychomotoryczny, dlatego warto je wykorzystywać w produkcji preparatów mlekozastępczych. Przypuszcza się również, że spożywanie mleka, w którym obecny jest wariant A2 beta-kazeiny, może przyczynić się do złagodzenia objawów autyzmu i schizofrenii (Radkowska, 2020). W wielu krajach mleko A2 od lat sprzedawane jest bardzo powszechnie, osiągając ceny znacznie wyższe od cen mleka konwencjonalnego. Prognozy wskazują, że w 2026 roku światowy rynek mleka A2 może osiągnąć wartość 21.39 miliardów dolarów. W Polsce obserwuje się wzrost liczby konsumentów sięgających po roślinne zamienniki mleka, co często motywowane jest obawami zdrowotnymi. Liczebność tej grupy sugeruje, że sprzedaż mleka A2, jako bezpieczniejszego dla organizmu, z pewnością przyniosłaby dobre wyniki ekonomiczne. Analiza własna dostępności

mleka A2 w dominujących sieciach handlowych wskazuje, że obecnie brak w Polsce tego typu produktów. Sprzedaż mleka A2 w naszym kraju ma miejsce w niewielkiej skali, najczęściej w ramach rolniczego handlu detalicznego. Selekcja krów mlecznych w zależności od ich polimorfizmu i prowadzenie hodowli ukierunkowanej na mleko A2, nie niesie ze sobą ryzyka, gdyż nie ma żadnej negatywnej korelacji pomiędzy występowaniem genu A2A2 a innymi cechami. Oznacza to, że producenci mleka mogą wprowadzić to kryterium do swojego programu hodowlanego w pełni bezpiecznie i bez ryzyka. Produkcja mleka A2 może być szansą na zwiększenie dochodu dla małych gospodarstw rodzinnych, gospodarstw ekologicznych, lub utrzymujących rasy zachowawcze (Radkowska, 2020).

Wnioski

1. Wyniki przeprowadzonych na przestrzeni lat badań ukazują, że rola BCM-7 w przebiegu różnorodnych patofizjologii jest znacząca, ale z całą pewnością wymaga dalszego zgłębiania. Ważne i potrzebne jest też propagowanie wiedzy na ten temat. W związku z tym, że wiele kwestii wciąż pozostaje niejasnych, a część konkluzji można wysnuć jedynie w oparciu o modele zwierzęce, dla pełniejszego zrozumienia tematu oddziaływania beta-kazomorfin na organizm, potrzeba jeszcze wielu badań.
2. Mleko A2 stanowi w Polsce szansę dla rozwoju gospodarstw mlecznych, a także producentów wyrobów mleczarskich, ponieważ mogłoby być zasadnie promowane jako produkt atrakcyjny dla pewnych grup konsumenckich, które z różnych względów dążą do ograniczenia udziału mleka konwencjonalnego w diecie.
3. Ukierunkowanie hodowli bydła na genotyp A2A2 nie niesie ze sobą żadnego ryzyka, ale wymaga nakładów czasu i pracy. Siły włożone w zmianę profilu produkcji na mleko A2 mogą jednak zaowocować bardzo satysfakcjonującymi wynikami ekonomicznymi.

Literatura

1. Kumari, A., Kumar, A., Farooq, S., Maan, S. (2019). A1/A2 grading of milk: An enigma or reality. *The Pharma Innovation Journal*, *8*(2): 525-528.
2. Hegde, N.G. (2019). Research on A1 and A2 milk: A1 milk is not a matter of health concern. *Indian Journal of Animal Sciences*, *89*(7): 707-711. https://doi.org/10.56093/ijans.v89i7.92010
3. Thiruvengadam, M., Venkidasamy, B., Thirupathi, P., Chung, I-M., Subramanian, U. (2021). β-Casomorphin: A complete health perspective. *Food Chemistry*, *337*, 127765. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127765

4. de Vasconcelos, M.L., Oliveira, L.M.F.S., Hill, J.P., Vidal, A.M.C. (2023). Difficulties in Establishing the Adverse Effects of β -Casomorphin-7 Released from β -Casein Variants—A Review. *Foods*, *12*, 3151. https://doi.org/10.3390/foods12173151
5. Sheng, X., Li, Z., Ni, J., Yelland, G. Effects of Conventional Milk Versus Milk Containing Only A2 b-Casein on Digestion in Chinese Children: A Randomized Study. *JPGN*, *69*, 375-382. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002437
6. Radkowska, I. (2020). Identyfikacja i właściwości prozdrowotne mleka zawierającego β-kazeinę typu A2. *Roczniki Naukowe Zootechniki*, *47*(2), 165-177.
7. Sun, Y., Ding, Y., Liu, B., Guo, J., Su, Y., Yang, X., Man, C., Zhang, Y., Jiang, Y. (2024). Recent advances in the bovine β-casein gene mutants on functional characteristics and nutritional health of dairy products: Status, challenges, and prospects. *Food Chemistry*, *443*, 138510. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.138510
8. Rueda-Ruzafa, L., Cruz, F., Cardona, D., Hone, A.J., Molina-Torres, G., Sánchez-Labraca, N., Roman, P. (2020). Opioid system influences gut-brain axis: Dysbiosis and related alterations. *Pharmacological Research*, *159*, 104928. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104928
9. Gonzales-Malca, J.A., Tirado-Kulieva, V.A., Abanto-L´opez, M.S., Aldana-Juárez, W. L., Palacios-Zapata, C.M. (2023). Worldwide research on the health effects of bovine milk containing A1 and A2 β-casein: Unraveling the current scenario and future trends through bibliometrics and text mining. *Current Research in Food Science*. *7*, 100602. https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100602