

# Mælkeproteiner til tarm og immunforsvar

Grundvidenskabeligt projekt har beskrevet mekanismerne bag den sundhedsgavnige effekt af mælkekomponenterne osteopontin og CGMP.

Mælk indeholder flere proteiner, der udover at have næringsmæssige funktioner som leverandører af aminosyrer, også besidder vigtige biologiske funktioner. Nogle af disse sundhedsgavnige proteiner kan oprenses til stor renhed fra sidestrømme i mejeriproduktionen. Fx oprenses osteopontin og CGMP til stor renhed, og disse er i dag vigtige mælkekomponenter, der kan anvendes i sundhedsgavnige produkter baseret på mælkeprotein.

## Osteopontin – et mælkeprotein der styrker immunsystemet

Osteopontin er et bioaktivt protein, der findes i høj koncentration i mælk. Osteopontin er involveret i mange processer fra knoglemineralisering til regulering og aktivering af immunsystemet. Osteopontin forekommer i langt højere koncentration i modernælk end i komælk. Det er derfor en komponent, man ønsker at berige modernælkserstatninger med, således at deres proteinsammensætning kommer til at ligne modernælken så godt som muligt. Det er i flere studier vist, at

osteopontin spiller en rolle i spædbørns udvikling og sundhed. Fx er det vist, at børn, der får modernælkserstatning med ekstra tilsat osteopontin, har færre dage med feber, samt et lavere indhold af betændelsesmolekyler i blodet end børn, der får almindelig mælkeerstatning. I dette projekt har vi modelleret den human fordøjelse og undersøgt, hvorledes osteopontin fordøjes. Vi observerede, at specielle sukkergrupper, der er påhæftet osteopontin fra mælk, men ikke i samme grad osteopontin fra andre kilder, beskytter proteinet mod fordøjelse i mavesækken. Det betyder, at store dele af osteopontin kan nå frem til tyndtarmen, hvor det kan binde sig til tarmens celler via specielle receptorer, og potentielt igangsætte signalering om aktivering af immunsystem og vækst af tarmens celler.

Når man fremstiller en modernælkserstatning og vil tilsætte ekstra osteopontin fra komælk, er det vigtigt at vise, at osteopontin fra komælk har samme positive effekt på tarmens celler, som osteopontin fra modernælk. I dette projekt har vi lavet en geneks-



AF SENIORFORSKER BRIAN CHRISTENSEN OG PROFESSOR ESSEN SKIPPER SØRENSEN - BEGGE INSTITUT FOR MOLEKYLÆRBIOLOGI OG GENETIK, AARHUS UNIVERSITET

pressionsanalyse på humane tarmceller. Dvs. en undersøgelse af hvilke gener, som bliver op- eller nedreguleret, når tarmcellerne bliver udsat for fordøjet osteopontin fra henholdsvis modernælk og komælk. Analysen viste, at hovedparten af de gener, der blev påvirket af osteopontin fra modernælk og komælk, var de samme. Resultaterne fra denne analyse viser altså, at effekten af osteopontin fra modernælk og komælk er sammenlignelig.

## CGMP – restprodukt fra osteoproduktion er godt for tarmen

CGMP er et peptid på 64 aminosyrer, der frigives fra kappa-kasein under osteoproduktion. Sød valle indeholder således store mængder CGMP, som kan oprenses og benyttes i ernæringsprodukter. CGMP er vist at have en gavnlig effekt i dyremodeller, der påføres en betændelsestilstand i tarmen. Den biologiske baggrund for denne effekt er ikke klar.

## Kort resumé

Mælk indeholder en række proteiner, hvis sundhedsgavnige effekter er dokumenteret i kliniske forsøg. De bagvedliggende mekanismer for disse egenskaber er dog ikke altid velbeskrevne. Ved brug af modelsystemer, har vi vist, hvorledes de sundhedsgavnige mælkeproteinkomponenter, osteopontin og CGMP (kasein glycomacropeptid) fordøjes og efterfølgende kan påvirke tarmens celler. Projektet viste, at de i mælk naturligt påhæftede kulhydrater beskyttede osteopontin mod fordøjelse med mavens enzymer, således at proteinet kunne udøve sin positive effekt i tyndtarmen. Ligeledes blev det vist, at fordøjet CGMP havde en positiv effekt på en cellemodel af tarmbarrieren, specielt når denne blev udsat for en modelleret betændelsestilstand.

## Projektinfo

*Titel:* Fordøjelse og optag af sundhedsgavnige mælkeproteiner

*Projektleder:* Esben Skipper Sørensen, professor, Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet

*Deltagere:* Anette Müllertz, professor, KU-Pharma, Københavns Universitet. Albert Buitenhuis, lektor og Jan Enghild, professor, Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet. Marie Stampe Ostenfeld, Senior R&D Manager og Lotte Neergaard Jacobsen, Pediatric Research Scientist, Arla Foods Ingredients

*Projektperiode:* Januar 2018 – juni 2020

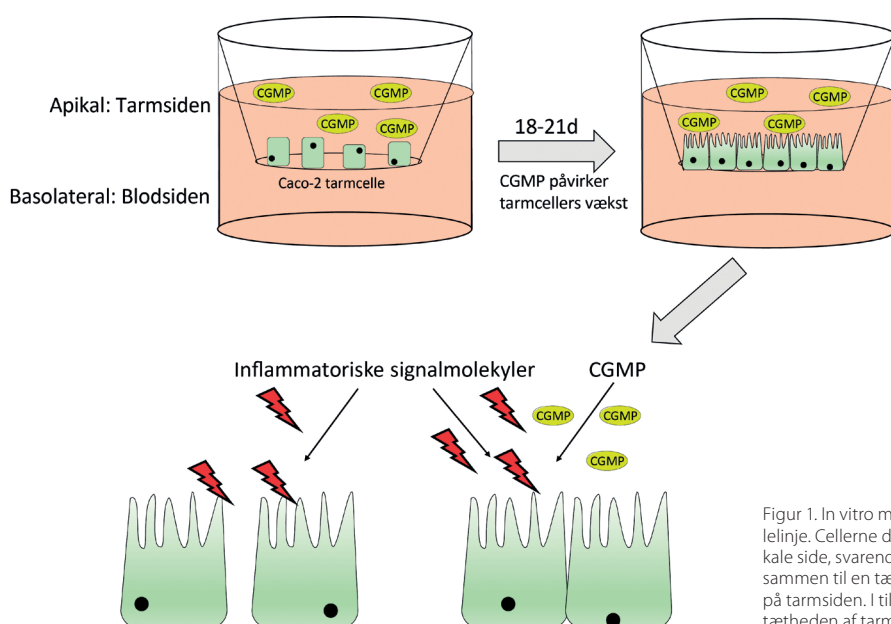
*Formål:* At undersøge og dokumentere hvorledes sundhedsgavnige mælkeproteinkomponenter fordøjes, og hvorledes de dannede peptider indvirker på tarmceller.

MEJERIBRUGETS  
FORSKNINGSFOND



Vi har i dette projekt lavet en tarmmodel baseret på humane tarmceller og undersøgt, hvorledes denne model voksende under tilstedeværelse af forskellige mælkeproteiner (Figur 1). Vores resultater viste, at der var en tendens til, at modellen voksende sammen til en tættere tarmbarriere, når den voksende op i tilstedeværelse af CGMP. Vi udsatte herefter

modellen for forskellige inflammatoriske signalmolekyler, for at simulere tilstanden i en betændt tarm. I denne tilstand kunne vi se, at tilsætning af fordøjet CGMP kunne mindske de inflammatoriske markører og øge tætheden af tarmmodellen, noget der bliver anvendt som en indikator på bedring af inflammationstilstanden i tarmmodeller.



Figur 1. In vitro model for tarmbarrieren baseret på den humane Caco-2 tarmcellelinje. Cellerne dyrkes i et transwell filtersystem, hvor cellerne dyrkes på den apikale side, svarende til tarm-lumen. I tilstedeværelse af CGMP vokser de hurtigere sammen til en tæt membran og udvikler sig på tarm-lignende måde med micovilli på tarmsiden. I tilstedeværelse af inflammatoriske signalmolekyler øger CGMP tætheden af tarmmodellen.

### Grundlagsskabende forskning

Projektet er af grundvidenskabelig karakter, men bidrager også med viden, der umiddelbart kan benyttes som dokumentation af de effekter som bioaktive mælkeproteiner er vi at have i kliniske studier. Osteopontin og CGMP er til stede i mange mejeriprodukter, så viden om deres effekter på tarmen er vigtig for hele mejeribrugget. ●