

# Mælkepeptider sender signaler til hjernen

Grundvidenskabeligt projekt viser, at et specifikt mælkepeptid kan finde vej til hjernen. Resultaterne kan forklare, hvorfor mælk kan virke beroligende og have søvndyssende effekt.

Kostens indflydelse på hjernens udvikling og sundhed er et område, der har fået stor opmærksomhed de senere år. Fx har begrebet "Brain food" vundet indpas som en beskrivelse af mere eller mindre vel-dokumenterede kostforslag til optimering af hjernens funktion. For at kunne påvirke hjernens udvikling og funktion skal en meget vigtig og tæt barriere, blod-hjerne-barrieren (blood-brain barrier – BBB), imidlertid først passeres. Alternativt kan komponenter fra kosten påvirke BBB eller sende signaler over denne ind til hjernen. Det antages fx, at visse mælkepeptider, så som beta-kasomorfiner, der dannes ved nedbrydelse af beta-kasein i tarmen, efter optag over tarmen til blodet kan trænge gennem BBB og udøve deres effekter på cellerne i hjernen. I dette projekt har vi undersøgt, om de naturligt forekommende peptider i mælk kan signalere over BBB eller trænge gennem denne og ind i hjernen.

## Mælkepeptider sender signaler ind til hjernen

En klassisk metode til at undersøge effekter på hjerneceller er at undersøge indflydelsen på signaleringsprocesser. I projektet viste vi, at mælkepeptider kunne nedsætte fosforyleringen og dermed aktiveringen af signaleringsproteinet ERK i hjerne-endothelceller ("første lag" af BBB) fra både mus og gris (figur 1). Dette viser, at mælkepeptiderne kan påvirke signalering til hjernen og dermed måske igangsætte processer i hjernen uden at skulle trænge over den tætte BBB. Om mælkepeptiderne også har denne effekt i den levende hjerne kræver flere og større studier. Der er dog undersøgelser, der viser, at netop fosforyleringen af ERK i hjerne-endothelceller er forbundet med en utæt BBB, som igen er koblet til forekomsten af flere neurologiske

lidelser. Så hvis mælkepeptiderne kan bidrage til at bevare tætheden af BBB, så vil det være en spændende og positiv effekt.

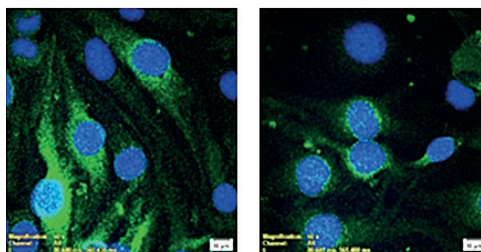
## Et mælkepeptid kan tage hele vejen til hjernen

For at undersøge om mælkepeptider kan passere BBB, opbyggede vi en model baseret på celler fra grisehjerne. Hjerneceller opereret ud fra hjernen af nyligt slagtede grise blev dyrket på en permeabel membran. Her voksede de sammen til en tæt barriere, der havde de karakteristika, der kendetegner BBB. Tætheden af barrieren blev bekræftet ved at måle den elektriske modstand over denne med fine elektroder. Det blev også vist, at såkaldte tight-junctions proteiner, der holder cellerne tæt sammen, blev udtrykt af cellerne i modellen.

Vi tilsatte herefter en cocktail af de hundredvis af forskellige mælkepeptider, der findes i mælk til det, der repræsenterer blodsiden af BBB-modellen, og efterfølgende undersøgte vi med massespektrometri om nogle af disse passerede membranen til hjerne-siden i modellen. Resultaterne viste, at ud af de hundreder af peptider tilsat på blodsiden, kunne kun et peptid fra  $\alpha$ 1-kasein genfindes på hjerne-siden. At kun dette peptid kunne gennemtrænge



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



Figur 1. Fosforylering af ERK i hjerne endothelceller fra mus før og efter stimulering med mælkepeptider. Cellekerner er farvet med blåt, og fosforyleret ERK er farvet med grønt.



## Projektinfo

*Titel:* Brain Milk – mælkekomponenters optag og effekt på hjernens celler

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

*Projektperiode:* Januar 2016 – december 2017

*Formål:* At undersøge endogene mælkepeptiders effekt på og transport over blod-hjerne barrieren

*Deltagere:* Brian Christensen, Esben S. Sørensen, Carsten Scavenius og Jan J. Enghild, Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet og Andrea Toth, Simone S.E. Nielsen og Morten S. Nielsen, Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

MEJERIBRUGETS  
FORSKNINGSFOND



BBB, viser, at transporten er meget specifik, og at dette peptid måske har en funktion i hjernen.

Før peptidet kan nå frem til BBB og hjernen, skal det først optages i blodet fra tarmen. Derfor undersøgte vi, om peptidet kunne gennemtrænge en model af tarmbarrieren, baseret på tarmceller og opbygget på næsten samme måde som BBB-modellen. Denne undersøgelse viste, at peptidet kunne gennemtrænge tarmbarrieren, og det er således muligt, at dette peptid kan tage rejsen hele vejen fra mælken og frem til hjernen.

### Grundlagsskabende forskning

Projektet er af meget grundvidenskabelig karakter, men potentialet er stort, da det

viser, at det er muligt at peptider fra mælk faktisk har mulighed for at kunne påvirke hjernen. Det kan således være en forklaring på, hvordan mælk kan virke beroligende eller ligefrem søvndyssende, som nogle undersøgelser har vist. ●

**Hele slutrapporten kan downloades fra <https://mejeri.dk/forskning/forskning/afsluttede-projekter/sundhed-og-ernaering/2018/brainmilk>**

## Resume

Mælk indeholder hundredvis af peptider, dannet ved enzymatisk nedbrydning af kasein og valleprotein. Vi har i dette projekt ved hjælp af cellemodeller undersøgt, hvorledes disse peptider påvirker og måske endda kan gennemtrænge den meget tætte blod-hjerne-barriere, der beskytter hjernen. Resultaterne viste, at peptiderne påvirker signaleringsprocesser over blod-hjerne-barrieren. Og enkelte peptider var også i stand til at gennemtrænge såvel en model af tarmcellebarrieren som blod-hjerne-barrieren. Det er dermed muligt, at disse peptider kan påvirke hjernecellers vækst og udvikling og dermed hjernens funktion.