

Capítulo 1

Proteínas y péptidos biológicamente activos con potencial nutracéutico

Jorge Ruiz Ruiz, Maira Segura Campos, David Betancur Ancona, Luis Chel Guerrero
Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Periférico Norte. Km. 33.5, Tablaje catastral 13615, Col. Chuburná de Hidalgo Inn, Mérida, Yucatán, CP 97203, México.

jcruiz_ruiz@hotmail.com, maira.segura@uady.mx, bancona@uady.mx,
cguerrer@uady.mx

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.34>

Referenciar este capítulo

Ruiz Ruiz, J., Segura Campos, M. Betancur Ancona, D., & Chel Guerrero, L. (2013). Proteínas y péptidos biológicamente activos con potencial nutracéutico. En M. Segura Campos, L. Chel Guerrero & D. Betancur Ancona (Eds.), *Bioactividad de péptidos derivados de proteínas alimentarias* (pp. 11-27). Barcelona: OmniaScience.

1. Introducción

Las proteínas son el principal componente estructural de células y tejidos, siendo necesarias para el crecimiento y el desarrollo corporal, para el mantenimiento y reparación de tejidos, por su acción catalítica y como constituyentes esenciales de ciertas hormonas. Estudios recientes han demostrado que las proteínas y los péptidos derivados de ellas, exhiben una serie de actividades biológicas con efecto directo sobre procesos fisiológicos del organismo, más allá de su aporte nutrimental (Iwaniak & Minkiewicz, 2007). Los péptidos con actividad biológica, han sido aislados principalmente a partir de hidrolizados proteínicos y de productos lácteos modificados por fermentación bacteriana, pero también se pueden generar durante la digestión gastrointestinal (Manninen, 2004). Estas secuencias aminoacídicas tienen la capacidad de regular diversos procesos fisiológicos (Tabla 1), alterando el metabolismo celular y actuando como hormonas o neurotransmisores a través de interacciones hormona-receptor y cascadas de señalización; también pueden ejercer su acción sobre la regulación del metabolismo controlando las glándulas de excreción, ajustando la presión arterial, ejerciendo efectos sobre el sueño, memoria, dolor, apetito y los efectos de las vías de estrés sobre el sistema nervioso central, ejerciendo sus efectos a nivel local o en diversos órganos una vez que han ingresado en el sistema circulatorio (Vermeirssen, Van Camp & Verstraete, 2004).

Péptidos	Efecto en el organismo
Inmunomoduladores	Estimulan la respuesta inmune
Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina-I	Reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares
Antioxidantes	Previenen enfermedades degenerativas y envejecimiento
Reguladores del tránsito intestinal	Mejoran la digestión y absorción
Reguladores de la proliferación intestinal	Reducen la proliferación de tumores cancerígenos
Antimicrobianos	Reducen el riesgo de infecciones
Hipocolesterolémicos	Reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares
Anticoagulantes	Reducen los riesgos de padecer trombos

Tabla 1. Péptidos biológicamente activos y sus efectos en el organismo (Iwaniak & Minkiewicz, 2007)

Resulta relevante que diversos estudios han demostrado que cualquier proteína independientemente de sus funciones y calidad nutricional, puede ser empleada para generar péptidos con actividad biológica (Tabla 2), potenciando así el uso de proteínas de origen no convencional o subutilizadas, como proteínas vegetales provenientes de fuentes silvestres, residuos de pesquerías, subproductos de la extracción de aceites, etc. (Meisel, 2001).

Péptidos	Origen	Nombre/secuencia
Inhibidores de ECA /hipotensores	Soya	NWGPLV
	Pescado	LKP, IKP,LRP (derivado de sardina, bonito, atún, calamar)
	Carne	IKW, LKW
	Leche	Lactoquininas (WLAHK, LRP, LKP) Casoquininas (FFVAP, FALPQY, VPP)
	Huevo	KVREGTTY Ovokinina (FRADHPPL) Ovokinina (2-7)(KVREGTTY)
Inmunomoduladores	Trigo	IAP Inmunopéptidos
	Brócoli	YPK
	Arroz	GYPMYPLR
	Leche	Inmunopéptidos (ej. α 1inmunocasoquinina) (TTMPLW)
Citomoduladores	Leche	α -Casomorfina (HIQKED(V)), β -casomorfina-7 (YFPFGPI)
Opioides agonistas	Trigo	Exorfinas A4, A5 (GYPT), B4, B5 Y C (YPISL)
	Leche	α - Lactorfinas; β -Lactorfinas Casomorfinas
Opioides antagonistas	Leche	Lactoferroxina Casoxinas
Antimicrobianos	Huevo	(f 109-200)
	Leche	Lactoferricina
Antitrombóticos	Leche	κ -CN(f106-116), casoplatelinas
Quelantes de metales, anticariogénicos	Leche	Caseinofosfopéptidos
Hipocolesterolémicos	Soya	LPYPR
	Leche	IIAEK
Antioxidantes	Pescado	MY
	Leche	MHIRL, YVEEL, WYSLAMAASDI

Tabla 2. Péptidos con actividad biológica derivados de diversas fuentes proteínicas. (Hartmann & Meisel, 2007)

Considerando la relación que guarda la nutrición con el estado de salud, los péptidos con actividad biológica podrían ayudar a reducir la actual epidemia de enfermedades crónicas degenerativas que afectan a un amplio sector de la población mundial (WHO, 1999). Además de impactar el mercado de alimentos, donde el rubro de alimentos funcionales crece a un ritmo del 20% anual. El futuro de los alimentos funcionales es predecible, pues la preocupación por la salud conlleva al aumento de la demanda de este tipo de productos por parte de los consumidores y al desarrollo de nuevos productos funcionales basados en efectos cuantificables sobre la salud (Espín, García-Conesa & Tomás-Barberán, 2007).

En este sentido, las primeras afirmaciones acerca del potencial nutracéutico de las proteínas y los péptidos derivados de ellas, se basaron en estudios *in vitro* y en limitadas intervenciones clínicas (Möller, Scholz-Ahrens, Roos & Schrezenmeir, 2008). Aun es necesario evaluar aspectos fundamentales como la producción a gran escala, la estabilidad e interacción con diferentes matrices alimentarias, la estabilidad gastrointestinal, la biodisponibilidad y los posibles efectos secundarios de su consumo prolongado.

2. Péptidos antitrombóticos y anticariogénicos



Figura 1. Productos alimenticios y de higiene bucal incorporados con péptidos con actividad antitrombótica y anticariogénica

Se sabe que la epidemia de las enfermedades cardiovasculares avanza rápidamente tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo. Las patologías cardiovasculares causan el 29% de todas las muertes registradas en el mundo (NAAIS, 2005). La trombosis consiste en la obstrucción local del flujo de sangre por una masa en algún vaso arterial o venoso, causando que los tejidos irrigados por este vaso sufran isquemia. Los trombos resultan de un desequilibrio en la activación de los procesos homeostáticos normales, lo anterior causa la formación de trombos en tejido vascular no lesionado (Montero-Granados & Monge-Jiménez, 2010). Los fármacos empleados en el tratamiento de la trombosis resultan costosos y en

ocasiones presentan efectos secundarios, por lo que se ha hecho necesario generar alternativas terapéuticas que no presenten las limitantes anteriores (Bañas, 2001). Por otra parte, la caries dental, es junto con la gingivitis, la enfermedad más frecuente en la población adulta, cuando la caries da lugar a pérdidas de uno o varios dientes, estas ausencias, conducirán a problemas masticatorios y digestivos, así como estéticos (Canseco, 2001). La placa bacteriana, formada por la acumulación de las bacterias que suelen estar en la boca, prolifera cuando no existe una adecuada higiene bucal, si a esto se suma una dieta rica en azúcares y la existencia de defectos en el esmalte, dará como resultado la desmineralización del esmalte (Ayad, van Wuyckhuysse, Minaguchi, Raubertas, Bedi, Billings et al., 2000). En los países industrializados dicha problemática ha sido controlada parcialmente con la adición de fluoruro al agua potable y a los productos de higiene bucal, sin embargo esta patología sigue representando una carga onerosa para los sistemas de salud pública (Medina, Maupomé, Ávila, Pérez, Pelcastre & Pontigo, 2006). La búsqueda de nuevas alternativas para la prevención y el manejo de estas patologías han conducido al estudio de nuevos productos o ingredientes de uso seguro y efectivo. Como los péptidos con efecto antitrombótico, los cuales han sido aislados de diversas fuentes como la caseína, cuya actividad biológica parece estar relacionada con su similitud estructural con la cadena γ del fibrinógeno humano, de forma que entran en competencia con los receptores plaquetarios superficiales, inhibiendo así, la agregación que da lugar a la formación de trombos (Baró et al., 2001). Estudios recientes han demostrado que los caseinofosfopéptidos presentes en hidrolizados de leche y suero de leche, presentan capacidad anticariogénica debido a la carga negativa de los aminoácidos que los constituyen, principalmente los que tienen unidos grupos fosfatos, de esta forma presentan un sitio para quelar minerales; es así como el efecto anticariogénico se presenta a través de la recalcificación del esmalte dental (Aimutis, 2004). Este tipo de péptidos pueden ser incorporados a productos con potencial aplicación preventiva o terapéutica para las patologías antes mencionadas. Como es el caso del Glicomacropéptido (GMP) un péptido bioactivo obtenido del suero de leche, durante la fabricación de queso la leche se trata con quimosina, la proteína de la leche (κ -caseína) se hidroliza en dos polipéptidos. El péptido más grande que contiene los residuos de aminoácidos 1-105 se llama para- κ -caseína, que se convierte en parte de la cuajada del queso, mientras que el péptido más pequeño que contiene los residuos de aminoácidos 106-169 se vuelve soluble y constituye parte del suero. El GM es relativamente pequeño, con un peso molecular de 8 kDa, sin embargo, debido a la glicosilación su tamaño real puede variar de 25 a 30 kDa (Aimutis, 2004). Este péptido con actividad antitrombótica, anticariogénica y antimicrobiana ha sido purificado y comercializado por Davisco, Foods International Inc. (BioPureGMP™) (Figura 1). También se han combinado péptidos con fosfato cálcico amorfo para ser empleados como ingredientes de enjuagues bucales, pasta de dientes (Prospec MI Paste™, GC Tooth Mouse™) o gomas de mascar (Recaldent™, Trident™) (Figura 1), debido a su efecto anticariogénico a través de la recalcificación del diente (Reynolds, 1999). Lo anterior pone de manifiesto el potencial que tiene estos péptidos, tanto los que se obtienen directamente por hidrólisis como los que se modifican químicamente, para ser incorporados en diferentes productos.

3. Péptidos inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina-I (Antihipertensivos)

El incremento del número de casos de síndrome metabólico es una de las causas de la expansión de la epidemia mundial de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares (Dunstan, Zimmet, Welborn, De Courten, Cameron & Sicree, 2002). El síndrome metabólico tiene una prevalencia en la población mundial del 25%, dicha población tiene una probabilidad tres veces mayor de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular y dos veces mayor de morir por tales causas (Isomaa, Almgren, Tuomi, Forsen, Lahti & Nissen, 2001). En este sentido, la hipertensión arterial (HTA) es considerada actualmente como la enfermedad crónica más frecuente del mundo, se estima que hasta 25% de la población la padece, en México, la HTA sistémica es un grave problema de salud pública (López-Correa & Carranza-Madrugal, 2011). Entre los fármacos antihipertensivos más utilizados se encuentran los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina-I (ECA), los cuales reducen la formación del vasoconstrictor Angiotensina-II (Hirsch, 2003). La ECA actúa por un lado hidrolizando el decapeptido Angiotensina-I (Figura 2) para producir Angiotensina-II que es vasoconstrictor y por otro degrada el péptido vasodilatador bradiquinina (Skow, Smith & Shaughnessy, 2003).

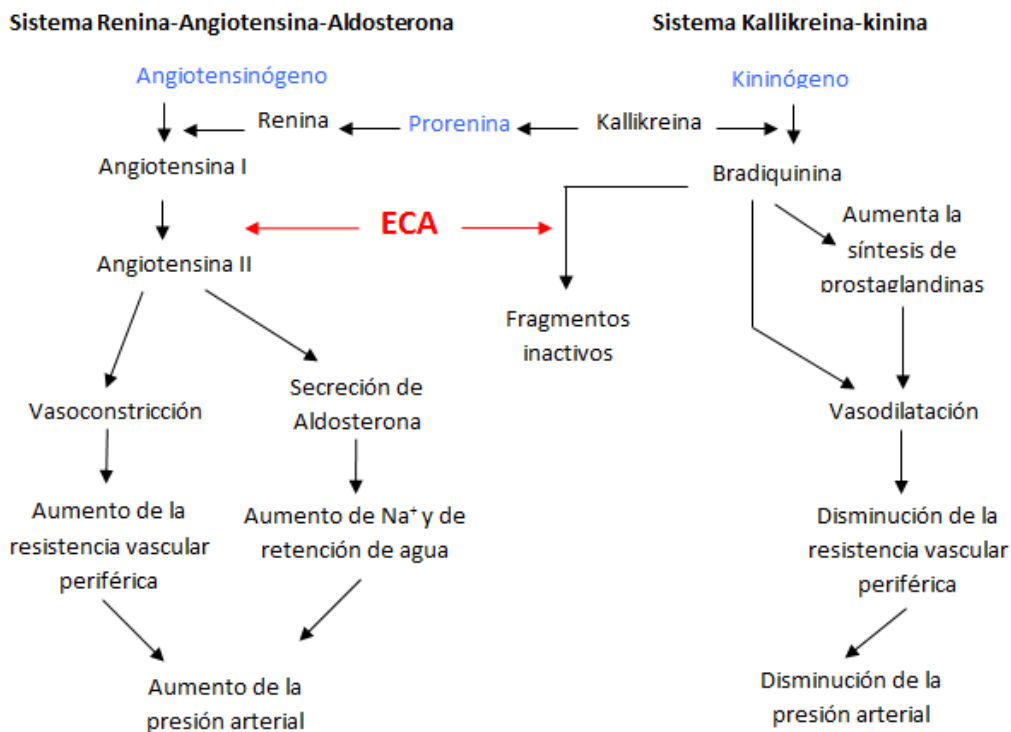


Figura 2. Reacciones catalizadas por la Enzima Convertidora de Angiotensina-I en los sistemas Renina-Angiotensina-Aldosterona y Kalikreina-kinina

La Angiotensina-II juega un importante papel en la regulación de las funciones renales, vasculares y cardíacas, sus funciones están vinculadas con la modulación de la transmisión sináptica, estimulación de secreción de la vasopresina, estimulación de la sed, vasoconstricción, estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y acción mitogénica, modula la excreción renal de Na⁺ y la contracción y relajación miocárdica y el tono vascular (Touyz & Schiffrin, 2000). Sin embargo los inhibidores sintéticos de la ECA, como el captopril, tienen multitud de efectos secundarios como hipotensión, altos niveles de potasio, reducida función renal, tos, angioedema, erupciones cutáneas y anomalías fetales (Abbenante & Fairlie, 2005). Lo anterior ha incrementado el interés en el estudio de compuestos de origen natural que puedan generar en el organismo un efecto hipotensor, sin los inconvenientes efectos colaterales. Muchos péptidos derivados de proteínas alimentarias se caracterizan por tener potente efecto inhibidor *in vitro* de la ECA; este tipo de péptidos han sido aislados de hidrolizados de proteínas lácteas, del huevo, del plasma sanguíneo de ganado vacuno; recientemente se han obtenido de cereales y leguminosas (Matsui, Tamaya, Seki, Osajima, Matsumoto & Kawasaki, 2002). Los vegetales representan fuentes alternativas, de menor costo o incluso subutilizadas; las cuales pueden ser utilizadas para la obtención de hidrolizados y péptidos con actividad biológica (Vioque, Sánchez-Vioque, Clemente, Pedroche, Yust & Millán, 2000). Los péptidos inhibidores de ECA, son generalmente de pequeño tamaño y pueden ser absorbidos fácil y rápidamente en el intestino e inhibir a la enzima convertidora, lo que generaría una baja de la presión arterial; si bien tienen una actividad inhibidora *in vitro* menor que los fármacos inhibidores, hasta el momento no han mostrado ningún efecto secundario (Korhonen & Pihlanto, 2003). De esta manera, la actividad biológica que exhiben estos péptidos, potencian su uso como nutracéuticos para el desarrollo de alimentos de tipo funcional.

4. Modelos experimentales *in vitro* para evaluar la actividad biológica de péptidos

Los modelos *in vitro* son una simplificación de una realidad mucho más compleja, el ser vivo, por eso en muchas ocasiones la información que son capaces de proporcionar es limitada y a menudo, no tienen una completa correlación con los resultados obtenidos *in vivo*. (Beas, Loarca, Guzmán, Rodríguez, Vasco & Guevara, 2011). Aun así, no cabe ninguna duda de que ofrecen ventajas intrínsecas muy destacables para evaluar características esenciales de compuestos de origen natural con actividad biológica, dada su simplicidad, disponibilidad, bajo costo, fácil control de las variables experimentales, necesidad de cantidades muy pequeñas del compuesto en estudio y la posibilidad de realizar estudios en etapas muy tempranas del desarrollo de un nuevo fármaco o agente terapéutico (Carrión-Recio, González-Delgado, Olivera-Ruano & Correa-Fernández, 1999). Esta tendencia ha propiciado de forma extraordinaria el desarrollo de modelos *in vitro* alternativos a la experimentación animal para estudios de actividad farmacológica y toxicológica de compuestos de origen natural, lo que permite de manera eficaz identificar posibles candidatos a fármacos (Gómez-Lechón, Donato, Castell & Jover, 2003). Los modelos *in vitro* proporcionan una información clara cuando de lo que se trata es de decidir cuál entre una familia de compuestos es el menos tóxico en términos de concentración, o si un compuesto es más o menos tóxico que otro (Jover, Martínez-Jiménez, Gómez-Lechón & Castell, 2006). Es particularmente relevante identificar y desarrollar nuevos compuestos que puedan ser empleados para atender la creciente frecuencia de patologías metabólicas, enfermedades crónico-degenerativas, así como enfermedades infecciosas que se encuentran actualmente entre

las principales causas de muerte (Yach, Leeder, Bell & Kistnasamy, 2005). De esta manera, es necesario establecer sistemas biológicos que permitan identificar y caracterizar respuestas celulares de una manera rápida y eficiente (Elimrani, Lahjouji, Seidman, Roy, Mitchell & Qureshi, 2003). El empleo de sistemas modelos *in vitro*, que puedan simular los procesos *in vivo*, pueden tener un efecto beneficioso considerable en la exploración de la estabilidad y actividad de secuencias peptídicas (Walsh, Berbard, Murray, MacDonald, Pentzien, Wright et al., 2004). Destacan los modelos que evalúan los efectos antiproliferativos, los cuales permiten determinar el efecto de un compuesto sobre los factores humorales o celulares que actúan en la respuesta inmune (Macías-Villamizar, Coy-Barrera & Cuca-Suárez, 2011); efectos antioxidantes de compuestos biológicos activos utilizando cultivos celulares (Sánchez-Campillo, Pérez-Llamas, González-Silvera, Martínez-Tomás, Burgos, Wellner et al., 2010); citotoxicidad de compuestos con potencial empleo en terapias anti cáncer (Villavicencio-Nieto, Pérez-Escandón & Mendoza-Pérez, 2008) y antimicrobianos aplicables a la industria farmacológica y alimentaria (Mine, Ma & Lauriau, 2004). Para estudiar la absorción de a nivel intestinal, se emplean modelos experimentales mediante el cultivo de enterocitos humanos (Figura 3).

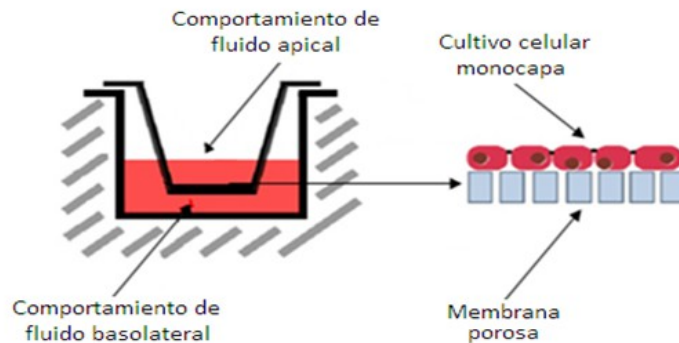


Figura 3. Esquema de un ensayo celular monocapa

Los ensayos celulares monocapa consisten en un delgado cultivo celular colocado sobre un soporte poroso que separa dos compartimentos con fluido este tipo de ensayos biológicos constituyen una sofisticada herramienta para efectuar estudios *in vitro* para esclarecer modelos que expliquen los mecanismos de barreras farmacocinéticas como la del epitelio intestinal (Vermeirssen, Deplancke, Tappenden, Van Camp, Gaskins & Verstraete, 2002). La monocapa de células Caco-2 se siembra en la membrana semipermeable. El compartimento con las células se denomina zona apical y el compartimento exterior zona basolateral (Elimrani et al., 2003). Las metodologías *in vitro* podrían proporcionar resultados a escala de laboratorio, y emplearse como alternativas a la experimentación en humanos o animales en el proceso del estudio la actividad biológica, incorporación a alimentos y estabilidad en el organismo de las secuencias peptídicas.

5. Péptidos antimicrobianos

La demanda de alimentos procesados se ha incrementado con el crecimiento de la población de manera considerable, esto a su vez, implica un cambio en el estilo de vida. A pesar de las diferentes técnicas de conservación disponibles, la alteración de alimentos por parte de los microorganismos, es un problema no controlado del todo (Beuchat, 2001). En este sentido, los agentes antimicrobianos han tenido gran relevancia desde hace más de 50 años en la industria alimentaria, donde han sido utilizados como aditivos tanto en alimentos procesados como en empaques, para evitar la generación de infecciones o intoxicaciones (Rodríguez y Schobitz, 2009). Sin embargo, el uso irracional de estos compuestos ha generado una crisis de salud pública debido a la aparición de cepas resistentes a algunos antibióticos y antimicrobianos considerados como de mayor efectividad (Gutiérrez y Orduz, 2003). Además, a pesar de que el uso de agentes químicos es uno de los métodos de conservación más antiguos y tradicionales que existen, sin embargo no cumplen con el concepto de natural o seguro que los consumidores demandan. La sociedad actual, demande también, productos con menos aditivos químicos ya que, algunos de éstos son sospechosos de poseer cierto grado de toxicidad (Davidson & Zivanovic, 2003). Es así, como los productores de alimentos han sido forzados a tratar de remover completamente el uso de antimicrobianos químicos o adoptar alternativas naturales para el mantenimiento o la extensión de la vida útil de los productos (Beuchat, 2001). Esta situación ha generado gran interés en el estudio y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos no tóxicos y que no generen mecanismos de resistencia en los microorganismos (Davidson & Zivanovic, 2003). En este sentido, los péptidos con actividad biológica tienen la capacidad de ejercer efectos específicos a nivel fisiológico en el organismo, como por ejemplo aquellos que presentan actividad antimicrobiana. Estas secuencias aminoacídicas son moléculas efectoras claves en la inmunidad innata, con tamaños que oscilan entre 2 hasta 200 aminoácidos (Rivas, Sada, Hernández & Tsutsumi, 2006). Diversos estudios han reportado que mediante la hidrólisis controlada *in vitro* de proteínas alimentarias es posible generar este tipo de péptidos. Se han aislado péptidos antimicrobianos principalmente a partir de hidrolizados enzimáticos limitados, de proteínas de origen animal como la leche, el huevo y algunas especies marinas de peces. Recientemente se han aislado de hidrolizados limitados, con grados de hidrólisis menor al 10%, de proteínas de origen vegetal como la soya y el maíz (Dubin, Mak, Dubin, Rzychon, Stec, Wladyka et al., 2005). Los péptidos con actividad antimicrobiana inhiben el crecimiento bacteriano y fúngico tanto *in vitro* como *in vivo*. Actúan frente a diferentes bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (*Escherichia*, *Helicobacter*, *Listeria*, *Salmonella* y *Staphylococcus*), levaduras y hongos filamentosos. (Kitts & Weiler, 2003). El amplio uso de estos compuestos se debe a que poseen toxicidad selectiva que permite atacar de manera específica las células blanco mediante mecanismos que, al parecer, dificultan la aparición de fenómenos de resistencia (Téllez & Castaño, 2010). El mecanismo de acción de los PAM contra los microorganismos se divide en tres etapas como se observa en la figura 4 (Kamysz, Okrój & Lukasiak, 2003).

Etapas 1

Atracción por la célula bacteriana. El mecanismo más directo es la unión electrostática de péptidos catiónicos a componentes de la superficie bacteriana que presentan una carga negativa neta, por ejemplo fosfolípidos aniónicos y grupos fosfato de lipopolisacáridos (LPS), en bacterias Gram negativo y ácidos teiólicos en bacterias Gram positivo (Téllez & Castaño, 2010).

Etapa 2

Unión a la membrana celular. Los péptidos que se encuentran en estrecho contacto con la célula bacteriana, deben atravesar el polisacárido capsular, para poder interactuar con la membrana celular externa. Una vez que los péptidos han conectado con la membrana plasmática, pueden interactuar con la bicapa lipídica (Téllez & Castaño, 2010).

Etapa 3

Inserción del péptido y permeabilización de la membrana celular. Algunos de estos péptidos ya son empleados como aditivos con actividad antimicrobiana en sistemas alimentarios, como la nisina producida por algunas cepas de *Lactococcus lactis*, la cual es generalmente reconocida como segura (GRAS, por sus siglas en inglés) (Thomas, Clarkson & Delves-Broughton, 2000). Uno de los inconvenientes que tiene el uso de nisina como aditivo es su elevado costo, por lo que la utilización de hidrolizados proteínicos provenientes de fuentes no convencionales o subutilizadas puede ser una alternativa para la obtención de este tipo de péptidos a un menor costo, potenciando su aplicación como aditivos antimicrobianos en sistemas alimentarios.

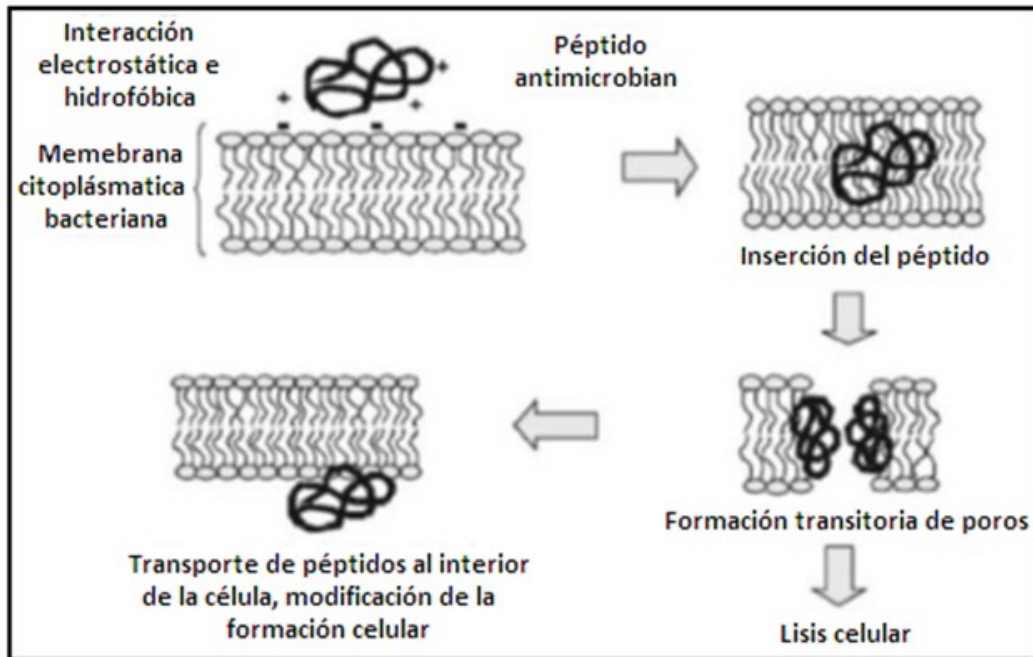


Figura 4. Etapas del mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos

6. Péptidos antioxidantes

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), se generan constantemente en los organismos aeróbicos como resultado de las reacciones metabólicas (Vertuani, Angusti & Manfredini, 2004). Una excesiva producción de ROS puede sobrepasar la capacidad antioxidante fisiológica. Como consecuencia de este daño oxidativo, las proteínas, los lípidos y el ADN se convierten en el blanco del ataque de los radicales libres, dañando las enzimas, las membranas celulares y el material genético (Figura 5).

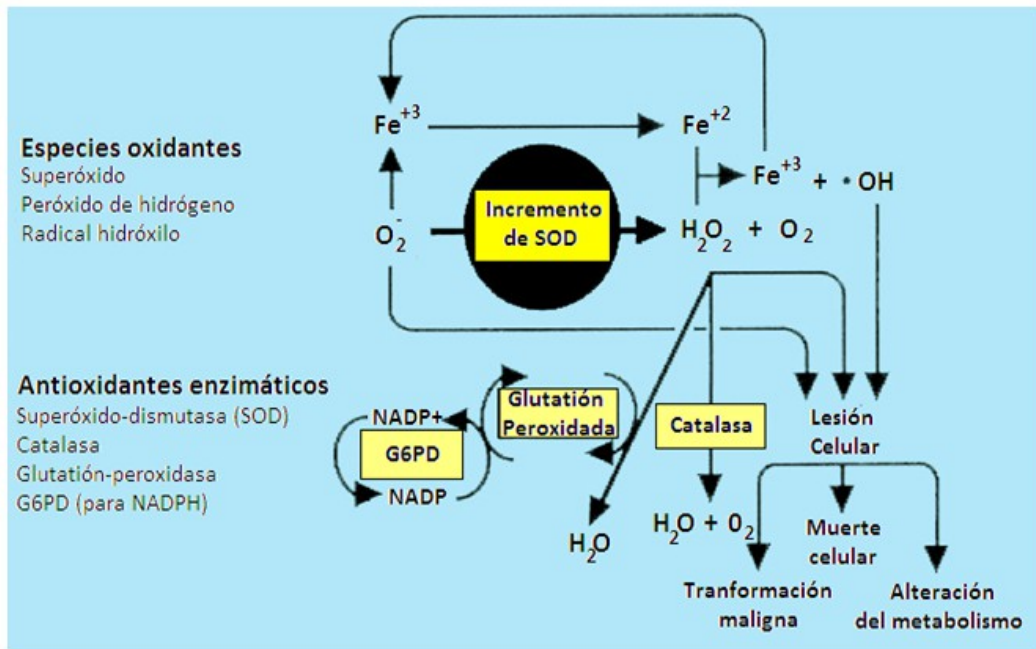


Figura 5. Especies oxidantes y antioxidantes enzimáticos

Este daño ha sido relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades, como algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, y con el proceso de envejecimiento (Chirino, Orozco-Ibarra & Pedraza-Chaverri, 2006). Análogamente a otros sistemas biológicos, el daño oxidativo también tiene una gran importancia en los alimentos. Una consecuencia habitual es la peroxidación lipídica que produce rancidez, aparición de sabores inaceptables para el consumidor y disminución de la vida comercial del producto (Liu, Chen & Lin, 2005). Para evitar estos efectos negativos, en la industria alimentaria se emplean antioxidantes sintéticos, entre los que se encuentran el 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol (BHT) y el 2-tert-butil-4-hidroxianisol (BHA) pero debido a que recientemente se ha descrito la posible toxicidad de estos compuestos sobre el organismo humano, se está potenciando la búsqueda de antioxidantes de fuentes naturales provenientes de los alimentos. Entre estos hay que destacar compuestos fenólicos, como el tocoferol, carotenoides, catequinas y polifenoles (Espín et al., 2007). Sin embargo, estos antioxidantes naturales presentan algunas desventajas; como su más baja capacidad antioxidante y la mayoría de ellos (carotenoides, compuestos fenólicos, vitamina E) son insolubles en sistema acuoso. Se han descrito péptidos antioxidantes que tienen la

capacidad tanto de secuestrar radicales libres como de formar complejos con los iones metálicos que catalizan las reacciones de los radicales libres (Hernández-Ledesma, Dávalos, Bartolomé & Amigo, 2005). Estos péptidos actúan impidiendo que otras moléculas se unan a especies reactivas del oxígeno, al interactuar más rápido con los radicales libres que estos con el resto de las moléculas presentes, es decir, el péptido actúa cediéndole un electrón al radical libre una vez que se colisionan en un determinado microambiente de la membrana plasmática, citosol, núcleo o líquido extracelular, (Venéreo, 2002). Este tipo de péptidos se han obtenido de hidrolizados proteínicos de pescado, caseína, proteínas lácteas y albúmina de huevo, entre otros y están constituidos usualmente de 3 a 16 residuos aminoácidos (Hernández-Ledesma et al., 2005). Las proteínas de origen vegetal, como el garbanzo, la soya, el girasol, y otras especies de leguminosas también pueden ser fuente de este tipo de péptidos. Una vez demostrada su actividad, resistencia a la digestión y absorción *in vivo* podrían ser usados en la elaboración de alimentos funcionales para la prevención de distintas enfermedades y reducir el daño oxidativo de productos alimenticios, aumentando su vida útil (Vioque et al., 2000).

7. Péptidos con actividad biológica en hidrolizados proteínicos de origen vegetal

A nivel mundial la industria alimentaria genera una gran cantidad de residuos ricos en proteínas, entre los que se encuentran las harinas desengrasadas procedentes de la extracción del aceite de las semillas o los residuos generados durante los procesos de molienda de diversos granos. Estas harinas o residuos son usadas generalmente para la alimentación del ganado, sin embargo representan uno de los reservorios de proteínas con mayor potencial para la industria alimentaria (Fredrikson, Biot, Alminger, Carlsson & Sandberg, 2001). El interés en el aprovechamiento de estas proteínas ha impulsado el desarrollo de procesos de obtención y mejora de las mismas mediante la producción de concentrados y aislados proteicos (Figura 6) (Lqari, Vioque, Pedroche & Millán, 2002). En este sentido, el gluten es una glucoproteína ergástica amorfa que se encuentra en el trigo combinado con almidón. Representa un 80% de las proteínas del trigo y está compuesto por gliadina y glutenina, constituye la mayor parte de las proteínas de almace-namiento. Es un sub-producto del proceso de extracción del almidón, y está disponible en grandes cantidades y relativamente a bajo costo (Shewry & Halford, 2002). En los últimos años, el estudio de las proteínas de los alimentos como componentes beneficiosos, no sólo desde un punto de vista funcional o nutricional, está recibiendo una gran atención. En este sentido, se viene investigando la presencia de diferentes péptidos con actividad biológica en proteínas de diversos tipos de alimentos (Meisel, 2001). Entre las estrategias empleadas para obtener péptidos con actividad biológica destacan la hidrólisis utilizando enzimas comerciales, los procesos de fermentación, la digestión gastrointestinal *in vivo* y la síntesis química basada en la secuencia de péptidos cuya actividad ya ha sido estudiada (Meisel, 2001). Los péptidos presentan una amplia gama de actividades biológicas, relacionadas con su secuencia aminoácídica, características estructurales, propiedades de hidrofobicidad o carga y la capacidad de enlazar microelementos (Iwaniak & Minkiewicz, 2007). Su presencia en hidrolizados proteicos de origen vegetal incrementaría el valor añadido de estos hidrolizados, ya que una vez demostrada su actividad, resistencia a la digestión y absorción *in vivo*, podrían usarse como ingredientes para la elaboración de alimentos funcionales o pueden incluirse en matrices no alimentarias y ejercer ciertos efectos beneficiosos para la salud (Escudero et al., 2012). Existe un consenso sobre el hecho de que debe probarse mediante estudios en humanos el efecto

beneficioso que tienen para la salud el consumo de péptidos bioactivos y que en la valoración de éstos debe también tenerse en cuenta los posibles efectos adversos que podrían ejercer los propios péptidos o sus subproductos, que podrían estar contenidos inevitablemente en tales alimentos (Hartmann, Wal, Bernard & Pentzien, 2007). Estos requerimientos de seguridad incluirían la ausencia de toxicidad, citotoxicidad y alergenicidad.

Referencias

Abbenante, G., & Fairlie, D.P. (2005). Protease inhibitors in the clinic. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1, 71-104. <http://dx.doi.org/10.2174/1573406053402569>

Aimutis, W.R. (2004). Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *Journal of Nutrition*, 134, 989-995.

Ayad, M., van Wuyckhuysse, B.C., Minaguchi, K., Raubertas, R.F., Bedi, G.S., Billings, R.J. et al. (2000). The association of basic proline-rich peptides from human parotid gland secretions with caries experience. *Journal of Dental Research*, 79(4), 976-982. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345000790041401>

Bañas, M.H. (2001). Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico. *Sistema Nacional de Salud*, 25(4), 93-104.

Baró, L., Jiménez, J., Martínez-Férez, A., & Bouza, J.J. (2001). Bioactive milk peptides and proteins. *Ars Pharmaceutica*, 42(3-4), 135-145.

Beas, F.R., Loarca, P.G., Guzmán, M., Rodríguez, M.G., Vasco, M.L., & Guevara, L.F. (2011). Nutraceutical potential of bioactive components present in huitlacoche from the central zone of Mexico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(2), 36-44.

Beuchat, L.R. (2001). Control of foodborne pathogens and spoilage microorganisms by naturally occurring antimicrobials. En Wilson C.L. and Droby, S. (Eds.). *Microbial Food Contamination*. London, UK: CRC Press. 149-169.

Canseco, J. (2001). Caries dental. La enfermedad oculta. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 58, 143-152.

Carrión-Recio, D., González-Delgado, C.A., Olivera-Ruano, L., & Correa-Fernández, A. (1999). Introducción a la correlación *in vivo-in vitro*. Parte II. *Revista Cubana de Farmacia*, 33(3), 201-207.

Chirino, Y.I., Orozco-Ibarra, M., & Pedraza-Chaverrí, J. (2006). Evidencias de la participación del peroxinitrito en diversas enfermedades. *Revista de Investigación Clínica*, 58(4), 350-358.

Davidson, P.M., & Zivanovic, S. (2003). The use of natural antimicrobials. En Zeuthen, P. y Bogh-Sorensen, L. (Eds.). *Food Preservation Techniques*. Washington. pp: 5-29.

Dubin, A., Mak, P., Dubin, G., Rzychon, M., Stec, J., Wladyka, B. Et al. (2005). New generation of peptide antibiotics. *Acta Biochimica Polonica*, 52(3), 633-638.

Dunstan, D.W., Zimmet, P.Z., Welborn, T.A., De Courten, M.P., Cameron, A.J., & Sicree, R.A. (2002). The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*, 25, 829-834. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.5.829>

Elimrani, I., Lahjouji, K., Seidman, E., Roy, M.J., Mitchell, G.A., & Qureshi, I. (2003). Expression and localization of organic cation/carnitine transporter OCTN2 in Caco-2 cells. *American Journal of Physiology*, 284(5), G863-G871.

Escudero, E., Aristoya, M.C., Nishimurab, H., Ariharab, K., & Toldrá, F. (2012). Antihypertensive effect and antioxidant activity of peptide fractions extracted from Spanish dry-cured ham. *Meat Science*, 91(3), 306-311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.02.008>

Espín, J.C., García-Conesa, M.T., & Tomás-Barberán, F.A. (2007). Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry*, 68, 2986-3008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.014>

Fredrikson, M., Biot, P., Alminger, M.L., Carlsson, N.G., & Sandberg, A.S. (2001). Production process for high-quality pea-protein isolate with low content of oligosaccharides and phytate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 1208-1212. <http://dx.doi.org/10.1021/jf000708x>

Gómez-Lechón, M.J., Donato, M.T., Castell, J.V., & Jover, R. (2003). Human hepatocytes as a tool for studying toxicity and drug metabolism. *Current Drug Metabolism*, 4, 292-312. <http://dx.doi.org/10.2174/1389200033489424>

Gutiérrez, P., & Orduz, S. (2003). Péptidos antimicrobianos: estructura, función y aplicaciones. *Revista Actualidades Biológicas*, 25(78), 5-15.

Hartmann, R., & Meisel, H. (2007). Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 18, 163-169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2007.01.013>

Hartmann, R., Wal, J.M., Bernard, H., & Pentzien, A.K. (2007). Cytotoxic and allergenic potential of bioactive proteins and peptides. *Current Pharmaceutical Design*, 13, 897-920. <http://dx.doi.org/10.2174/138161207780414232>

Hernández-Ledesma, B., Dávalos, A., Bartolomé, B., & Amigo, L. (2005). Preparation of antioxidant enzymatic hydrolysates from r-lactalbumin and a-lactoglobulin. Identification of active peptides by HPLC-MS/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 588-593. <http://dx.doi.org/10.1021/jf048626m>

Hirsch, J. (2003). Current anticoagulant therapy unmet clinical needs. *Thrombosis Research*, 109, 1-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00250-0)

Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., & Nissen, M. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683-689. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>

Iwaniak, A., & Minkiewicz, P. (2007). Proteins as the source of physiologically and functionally active peptides. *Acta Scientiarum. Polonorum Technologia Alimentaria*, 6(3), 5-15.

Jover, R., Martínez-Jiménez, C.P., Gomez-Lechon, M.J., & Castell, J.V. (2006). Hepatocyte cell lines: their use, scope and limitations in drug metabolism studies. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2, 183-212. <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2.2.183>

Kitts, D.D., & Weiler, K. (2003). Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Current Pharmaceutical Design*, 9, 1309-1323. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612033454883>

Korhonen, H., & Pihlanto, A. (2006). Bioactive peptides: production and functionality. *International Dairy Journal*, 16, 945-960. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.012>

Latham, P.W. (1999). Therapeutic peptides revisited. *Nature Biotechnology*, 17, 755-758. <http://dx.doi.org/10.1038/11686>

Liu, J.R., Chen, M.J., & Lin, C.W. (2005). Antimutagenic and antioxidant properties of milk-kefir and soymilk-kefir. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 2467-2474. <http://dx.doi.org/10.1021/jf048934k>

López-Correa, S.M., & Carranza-Madrigal, J. (2011). Hipertensión metabólica: una realidad en México. *Medicina Interna de México*, 27(4), 378-384.

Lqari, H., Vioque, J., Pedroche, J., & Millán, M. (2002). Lupinus angustifolius protein isolates: chemical composition, functional properties and protein characterization. *Food Chemistry*, 76, 349-356. [http://dx.doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00285-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00285-0)

Kamysz, W., Okrój, M., Lukasiak, J. (2003). Novel properties of antimicrobial peptides. *Acta Biochimica Polonica*, 50, 461-469.

Macías-Villamizar, V.E., Coy-Barrera, E.D., & Cuca-Suárez, L.E. (2011). Análisis fitoquímico preliminar y actividad antioxidante, antiinflamatoria y antiproliferativa del extracto etanólico de corteza de *Zanthoxylum fagara* (L.) Sarg. (Rutaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 16(1), 43-53.

Manninen, A. (2004). Protein hydrolysates in sports and exercise: A brief review. *Journal of Sports Science and Medicine*, 3, 60-63.

Matsui, T., Tamaya, K., Seki, E., Osajima, K., Matsumoto, K., & Kawasaki, T. (2002). Absorption of Val-Tyr with *in vitro* angiotensin-I converting enzyme inhibitory activity into the circulating blood system of mild hypertensive subjects. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 25, 1228-1230. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.25.1228>

Medina, C., Maupomé, G., Ávila, L., Pérez, R., Pelcastre, B., & Pontigo, A. (2006). Políticas de salud bucal en México: Disminuir las principales enfermedades. Una descripción. *Revista biomédica*, 17, 269-286.

Meisel, H. (2001). Bioactive peptides derived from milk proteins: a perspective for consumers and producers. *Australian Journal of Dairy Technology*, 56, 83-91.

Mine, Y., Ma, F., & Lauriau, S. (2004). Antimicrobial peptides released by enzymatic hydrolysis of hen egg white lysozyme. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 52(5), 1088-1094. <http://dx.doi.org/10.1021/jf0345752>

Möller, N.P., Scholz-Ahrens, K.E., Roos, N., & Schrezenmeir, J. (2008). Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. *European Journal of Nutrition*, 47, 171-182. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-008-0710-2>

Montero-Granados, C., & Monge-Jiménez, T. (2010). Patología de la trombosis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 68(591), 73-75.

NAAIS. Núcleo de Acopio y Análisis de Información en Salud (2005). *Distribución geográfica y la salud de los mexicanos 2000 y 2005*.

Reynolds, E.C. (1999). Anticariogenic casein phosphopeptides. *Protein and Peptides Letters*, 6, 295-303.

Rivas, B., Sada, E., Hernández, R., & Tsutsumi, V. (2006). Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de las enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 48, 62-71.

Rodríguez, D., & Schobitz, R.R. (2009). Película antimicrobiana a base de proteína de suero lácteo, incorporada con bacterias lácticas como controlador de listeria monocytogenes, aplicada sobre salmón ahumado. *Bioteología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 7(2), 49-54.

Sánchez-Campillo, M., Pérez-Llamas, F., González-Silvera, D., Martínez-Tomás, R., Burgos, M.I., Wellner, A., Avilés, F., Parra, S., Bialek, L., Alminger, M., & Larqué, E. (2010). Cell Based Assay to Quantify the Antioxidant Effect of Food Derived Carotenoids Enriched in Postprandial Human Chylomicrons. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 10864-10868. <http://dx.doi.org/10.1021/jf102627g>

Shewry, P.R., & Halford, N.G. (2002). Cereal seed storage proteins: Structures, pro-perties and role in grain utilization. *Journal of Experimental Botany*, 53, 947-958. <http://dx.doi.org/10.1093/jexbot/53.370.947>

Skow, D., Smith, E., & Shaughnessy, P. (2003). Combination therapy ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers and hearth failure. *American Family Physician*, 68(9), 1795-1798.

Téllez, G., & Castaño, J. (2010). Péptidos antimicrobianos. Review. *Infection*, 14(1), 55-67.

Thomas, L., Clarkson, M., & Delves-Broughton, J. (2000). Nisin. En Naidu, A. (Ed). *Natural Food Antimicrobial System*. USA: CRC Press. 463-524.

Touyz, R.M. (2004). Reactive oxygen species, vascular oxidative stress and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*, 44, 248-252. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d>

Venéreo, J.R. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana Medica Militar*, 31(2), 126-133.

Vermeirssen, V., Deplancke, B., Tappenden, K.A., Van Camp, J., Gaskins, H.R., & Verstraete, W. (2002). Intestinal transport of the lactokinin Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg through a Caco-2 Bbe monolayer. *Journal of Peptide Science*, 8, 95-100. <http://dx.doi.org/10.1002/psc.371>

Vermeirssen, V., Van Camp, J., & Verstraete, W. (2004). Bioavailability of Angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. *British Journal of Nutrition*, 92, 357-366. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN20041189>

Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004). The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10, 1677-1694. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612043384655>

Villavicencio-Nieto, M.A., Pérez-Escandón, B.E., & Mendoza-Pérez, E. (2008). Citotoxicidad en células Hela de extractos de tres especies de plantas medicinales de Hidalgo, México. *Polibotánica*, 26, 137-147.

Vioque, J., Sánchez-Vioque, R., Clemente, A., Pedroche, J., Yust, M.M., & Millán, F. (2000). Péptidos bioactivos en proteínas de reserva. *Grasas y Aceites*, 51, 361-365.

Walsh, D.J., Berbard, H., Murray, B.A., MacDonald, J., Pentzien, A.K., Wright, G.A., Wal, J.M., Struthers, A.D., Meisel, H., & FitzGerald, R.J. (2004). *In Vitro* generation and stability of the lactokinin β -lactoglobulin fragment (142-148). *Journal of Dairy Science*, 87, 3845-3857. [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73524-9](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73524-9)

WHO. World Health Organization (1999). International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Journal of Hypertension*; 17, 151-183.

Yach, D., Leeder, S.R., Bell, J., & Kistnasamy, B. (2005). *Global Chronic Diseases*. *Science*, 21, 317-322. <http://dx.doi.org/10.1126/science.307.5708.317>