

# Los péptidos bioactivos en alimentación: nuevos agentes promotores de salud

JAVIER VIOQUE Y FRANCISCO MILLÁN.  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS. INSTITUTO DE LA GRASA (SEVILLA).



*El concepto de componente bioactivo y su relación con los alimentos no es una idea nueva, aunque sí lo es el hecho de querer explotar su potencial y conocer las bases científicas de su modo de acción. Un componente bioactivo sería aquel compuesto químico que ejerce un efecto beneficioso para alguna función corporal del individuo produciendo una mejora en su salud y bienestar o reduciendo un riesgo de enfermedad.*

*Durante las últimas décadas hemos vivido un resurgimiento del interés por todo lo natural debido especialmente a la conciencia pública que se ha generado alrededor de los productos alimenticios seguros y saludables.*

*Nunca antes se había centrado tanto la atención en los efectos beneficiosos de los alimentos como ahora. El concepto de que los alimentos pueden ser promotores de salud más allá de su valor nutricional tradicional está ganando aceptación entre los científicos y profesionales de la salud y por tanto los profesionales de la nutrición y la dietética deben estar cualificados y en posición de traducir la evidencia científica en la aplicación práctica de la dieta diaria para el consumidor.*

Las proteínas representan uno de los componentes principales de los alimentos, tanto desde un punto de vista funcional como nutricional. Por una parte, determinan las propiedades físicas y organolépticas de muchos alimentos. Así, la consistencia y textura de la carne, queso o pan, dependen en gran medida de la naturaleza de las proteínas que los constituyen. Pero también, en alimentos elaborados con una presencia menor de proteínas pueden jugar un papel muy importante, influyendo en características funcionales, como la absorción de agua o aceite o la formación de emulsiones, geles y espumas. Además, las proteínas también constituyen un aporte nutricional importante, representando una fuente de energía, nitrógeno y amino ácidos esenciales.

En los últimos años, el estudio de las proteínas de los alimentos como componentes beneficiosos, no solo desde un punto de vista funcional o nutricional, está recibiendo una gran atención. En este sentido, se viene investigando la presencia de diferentes péptidos bioactivos en proteínas de diversos tipos de alimentos. Los péptidos bioactivos son secuencias de aminoácidos (trozos de la proteína) de pequeño tamaño, entre 2 y 15 aminoácidos, inactivas dentro de la proteína intacta pero que pueden activarse al ser liberados bien durante la digestión del alimento en el organismo del individuo o por un procesado previo del mismo. En el segundo caso se encontrarían por ejemplo las proteínas de la leche, que son hidrolizadas (fragmentadas) durante la fabricación del queso. También, las proteínas de los alimentos pueden digerirse de manera artificial en el laboratorio mediante el uso de reactores de hidrólisis enzimática para liberar los péptidos bioactivos.

Estos péptidos tendrían efectos beneficiosos para el organismo en diversos casos (Tabla 1). Así pues, las características nutricionales de una proteína determinada no se limitarían solo al aporte de nitrógeno y energía que representan, así como a los contenidos en amino ácidos esenciales, sino también habría que considerar la actividad de péptidos bioactivos que pueden ser liberados de estas proteínas durante el procesado del alimento o la digestión gastrointestinal ejerciendo diversas funciones metabólicas beneficiosas para el organismo.

Los péptidos bioactivos han sido encontrados principalmente en las proteínas de la leche y en derivados de esta como quesos o yogurts. Pero también se ha observado su existencia en otras proteínas animales, pescados y diversos vegetales como soja, arroz o garbanzo e incluso hongos.

A continuación se describen los principales péptidos bioactivos encontrados hasta la fecha:

### Péptidos con actividad opioide

Se ha descrito la existencia de péptidos derivados de proteínas alimentarias con actividad opioide. El aislamiento por primera vez en 1975 de péptidos opioides endógenos denominados encefalinas, condujo a la detección en 1979 de la actividad opioide de péptidos derivados de hidrolizados proteicos de las proteínas de la leche. Estos son péptidos pequeños, entre 5 y 10 amino ácidos de longitud. Los más abundantes son las  $\beta$ -casomorfina denominadas así por derivar de la hidrólisis de la  $\beta$ -caseína y por su parecido efecto fisiológico al de la morfina. Otros péptidos aislados, aunque con menor actividad opioide, son las exorfinas generadas a partir de la hidrólisis de la  $\alpha$ -caseína,



na, las  $\alpha$ -lactorfinas derivadas de la  $\alpha$ -lactoalbumina y las  $\beta$ -lactorfinas provenientes de la hidrólisis de la  $\beta$ -lactoglobulina.

La característica común en la secuencia aminoácida de todos estos péptidos es la presencia de un residuo de Tirosina en el extremo N-terminal así como la presencia de otro residuo aromático (Phe o Tyr) en la tercera o cuarta posición del péptido.

Se ha observado en ratas y perros que las casomorfina afectan la función gastrointestinal inhibiendo la tasa de vaciado gástrico y la motilidad intestinal y por lo tanto ralentizando el paso del alimento a través del tracto intestinal. También se ha descrito la presencia en el organismo de mujeres lactantes de  $\beta$ -casomorfina generadas a partir de  $\beta$ -caseína de la propia glándula mamaria y se ha sugerido que pueden producir cambios neurológicos en dichas mujeres.

Otras funciones propuestas para estos péptidos es la de ejercer una acción anti-diarreica o modular el transporte intestinal de amino ácidos.

**TABLA 1: PÉPTIDOS BIOACTIVOS Y SUS EFECTOS SALUDABLES**

Péptidos	Efecto beneficioso
Opioides	Regulan el tránsito intestinal Mejoran la digestión y absorción
Inmunomoduladores	Estimulan la respuesta inmune
Transportadores de minerales	Mejoran la absorción de minerales y metales
Antitrombóticos	Reducen los riesgos de padecer trombos
Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina	Reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares
Antioxidantes	Previenen enfermedades degenerativas y envejecimiento
Antimicrobianos	Reducen el riesgo de infecciones
Hipocolesterolemicos	Reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares



aminoácido  $X_a$  puede determinar la especificidad por uno u otro receptor opioide.

### Péptidos inmunomoduladores

Se ha observado que péptidos derivados de la hidrólisis de la  $\alpha$ -caseína y la  $\beta$ -caseína son capaces de estimular la fagocitosis de eritrocitos por macrófagos del peritoneo así como ejercer un efecto protector frente a infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* tras su administración intravenosa en ratones. Así mismo se ha descrito que la secuencia C-terminal de la  $\beta$ -caseína de vaca (que incluye a una  $\beta$ -casoquinina) induce una proliferación significativa de linfocitos de ratas. También, recientemente se ha descrito que la inmunoreactividad de linfocitos humanos era estimulada por varios péptidos bioactivos de proteínas de leche. Así, los péptidos Tyr-Gly y Tyr-Gly-Gly correspondientes a fragmentos de la  $\alpha$ -lactoalbumina y la  $\kappa$ -caseína de vaca respectivamente incrementaban significativamente la proliferación de linfocitos. Sin embargo, el mecanismo por el cual estos péptidos ejercen el mecanismo inmunomodulador no es bien conocido.

### Péptidos transportadores de minerales

También conocidos como caseinofosfopéptidos son fosfopéptidos derivados de la hidrólisis de caseína que pueden formar sales solubles organofosforadas y funcionar como transportadores de diferentes minerales. La caseína está fosforilada y los grupos fosfato están como monoésteres de los dos aminoácidos con grupos hidróxilo, serina y treonina. Los grupos fosfato parece que no se encuentran al azar en la cadena proteica, sino agrupados en secuencias del tipo Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu. Aunque los casei-

nofosfopéptidos son más conocidos por su capacidad de unir Ca, también se ha observado que pueden acomplejarse con macroelementos como Mg o Fe o oligoelementos como Zn, Ba, Cr, Ni, Co y Se.

### Péptidos con actividad antitrombótica o casoplatelinas

Estos péptidos son derivados del extremo C-terminal de la  $\kappa$ -caseína bovina. Presentan actividad inhibitoria de la agregación de plaquetas así como de la unión de la cadena  $\gamma$  del fibrinógeno humano a receptores específicos de la plaqueta. Los principales péptidos antitrombóticos de la  $\kappa$ -caseína son los correspondientes a la secuencia aminoacídica Met-Ala-Ile-Pro-Pro-Lys-Lys-Asn-Glu-Asp-Lys, correspondiente a los aminoácidos 106 a 116. También tienen actividad los fragmentos menores 106-112, 112-116 y 113-116. Los residuos Ile<sup>108</sup>, Lys<sup>112</sup> y Asp<sup>115</sup> parecen ser importantes en el efecto inhibitorio que es debido a la competencia entre los péptidos y la cadena g por el receptor de la plaqueta.

### Péptidos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina

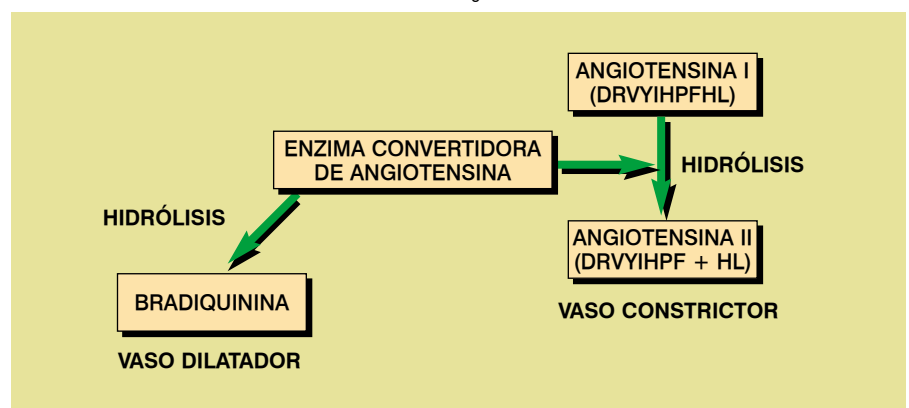
La función más conocida y extendida de los péptidos bioactivos aislados hasta ahora es la de inhibición del enzima convertidor de angiotensina (ECA). Este enzima es una Zn-metalopeptidasa que se expresa como un ectoenzima unido a membrana en células endoteliales, fundamentalmente del sistema vascular. Por un lado, actúa incrementando la presión sanguínea al hidrolizar el decapeptido angiotensina I en el octapéptido vasoconstrictor angiotensina II. Por otro también degrada el péptido bradiquinina que es un potente vasodilatador (Figura 1). Esta peptidasa se encuentra localizada

### Péptidos con actividad opioide antagonista

Se ha descrito también la existencia de péptidos derivados de la hidrólisis de la leche capaces de antagonizar la actividad de los péptidos opioides descritos anteriormente. Los principales, conocidos como casoxinas, son derivados de la  $\kappa$ -caseína y  $\alpha_{s1}$ -caseína humana o bovina. Así, las casoxinas A, B y C corresponden a los fragmentos aminoacídicos 35-41, 58-61 y 25-34 respectivamente de la  $\kappa$ -caseína. Por otro lado, la casoxina D es derivada de la  $\alpha_{s1}$ -caseína. También se han obtenido péptidos opioides antagonistas a partir de ésteres metílicos de otros fragmentos. Por ejemplo, la casoxina-6 que es un éster metílico del fragmento 33-38 de la  $\kappa$ -caseína. También, ésteres metílicos de péptidos derivados del lactoferrín, y conocidos como lactoferoxinas tienen actividad opioide antagonista. En general, los péptidos opioides antagonistas tienen la estructura  $X_a$ -Aromático- $X_b$ -Tyr-OCH<sub>3</sub>. La naturaleza del

FIGURA 1

Mecanismo de acción de la enzima convertidora de angiotensina





en múltiples zonas del organismo, como pulmón, riñón, corazón, músculos, páncreas, cerebro, arterias, útero e intestino. Los péptidos inhibidores de ECA son de pequeño tamaño, muchos di y tripeptidos, que son absorbidos fácil y rápidamente en el estómago e intestino. Pueden entrar en el sistema circulatorio e inhibir esta peptidasa, lo cual genera una bajada de la presión arterial. En este sentido, ya que la hipertensión está relacionada directamente con las enfermedades coronarias estos péptidos van a reducir los riesgos de generación de este tipo de enfermedades. Así, se han realizado ensayos de inhibición *in vitro* de la ECA, pero también *in vivo*, donde se ha observado que ratas hipertensas ven reducidas su presión arterial tras la ingesta de péptidos inhibidores de ECA demostrándose de esta forma el carácter beneficioso de su ingesta.

Péptidos inhibidores de ECA fueron aislados por primera vez en 1979 de un hidrolizado de gelatina obtenido con colagenasa. Desde entonces han sido encontrados en proteínas de leche fundamentalmente, y conocidos como casoquininas. Aunque también se han descrito en proteínas de pescado, maíz, trigo o arroz. En nuestro laboratorio hemos obtenido y purificado péptidos inhibidores de ECA a partir de las proteínas hidrolizadas del garbanzo, girasol o colza.

### Péptidos antioxidantes

Compuestos oxidantes se producen constantemente en los seres vivos. Estos compuestos pueden generar daños en proteínas, lípidos o ADN. Este daño ha sido relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades y con el envejecimiento. El daño oxidativo también tiene una gran importancia en los alimentos pudiendo afectar a su calidad nutricional y funcional. Los péptidos antioxidantes pueden limitar este daño oxidativo, tanto en alimentos (usándolos como antioxidantes naturales), como proteger frente a la oxidación a las células del organismo cuando sean ingeridos en la dieta. Péptidos antioxidantes se han obtenido a partir de proteínas de leche, soja, huevo o pescado. En nuestro laboratorio hemos observado que las proteínas de garbanzo hidrolizadas también generan péptidos con actividad antioxidante.

### Péptidos antimicrobianos y antivíricos

Péptidos resultantes de la hidrólisis de proteínas de leche han mostrado activi-



dad antimicrobiana frente a bacterias gram-positivas, gram-negativas, levadura e incluso hongos. También péptidos

pared arterial. El colesterol es un componente esencial de los seres vivos, sin embargo, también representa un factor de

### Un componente bioactivo es aquel compuesto químico que ejerce un efecto beneficioso en la salud

de proteínas hidrolizadas de huevo mostraron actividad antibactericida.

En nuestro laboratorio hemos observado que péptidos obtenidos a partir de proteínas hidrolizadas de colza pueden inhibir la infección celular por el virus del HIV.

### Péptidos hipocolesterolémicos

Las enfermedades cardiovasculares representan el mayor problema de salud en nuestro medio. La cardiopatía isquémica es la complicación principal de la aterosclerosis, proceso inflamatorio que se desarrolla por la interacción entre el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad, los monocitos-macrófagos, las plaquetas y las células de la

riesgo en muchas enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, es sabido que la dieta es en parte responsable de los niveles de colesterol en sangre. Así, se ha observado que una disminución de la ingesta de colesterol reduce los riesgos de padecer este tipo de enfermedades. En este sentido, aquellos mecanismos o sustancias que reducen la incorporación de colesterol a la sangre son considerados beneficiosos para la salud. Se ha observado que hidrolizados proteicos de soja reducen la absorción de colesterol. Y se ha demostrado que estos hidrolizados disminuyen los niveles de colesterol en sangre de personas hipercolesterolémicas, y decrecen la absorción *in vivo* del



**FIGURA 2**

Ejemplos de productos enriquecidos en péptidos bioactivos que se comercializan hoy día



**Ameal (Calpis, Japón)**



**Evolus (Valio, Finlandia)**



**Bio Zate (Davisco, USA)**

colesterol en ratas e *in vitro* en cultivos celulares. Esto es debido a que los péptidos disminuyen la solubilidad micelar del colesterol. Para su absorción el colesterol es solubilizado en micelas formadas por ácido bilícos. Sin embargo, los péptidos que forman parte de los hidrolizados compiten con el colesterol por las micelas disminuyendo la solubilidad final de este y por tanto la absorción por las células del epitelio digestivo. En nuestro laboratorio hemos obtenido hidrolizados proteicos hipocolesterolémicos tras hidrólisis de las proteínas del girasol con pepsina. Estos hidrolizados disminuyen de forma significativa la solubilidad micelar del colesterol.

Como vemos, una gran variedad de péptidos con actividad biológica en diversas fuentes alimenticias han sido descritos hasta la fecha. Sin duda, a medida que continuen las investigaciones y se amplíe el espectro de proteínas alimentarias analizadas, nuevos péptidos serán descritos y otros efectos beneficiosos se-

rán atribuidos. Las posibilidades son muy numerosas, no solo por la diversidad del componente proteico de los alimentos. A esto hay que sumarle que estas proteínas pueden ser hidrolizadas de muy distinta forma en función de las proteasas que se usen para su digestión. En cada caso obtendremos un perfil peptídico diferente.

Hoy día ya se comercializan diversos productos alimentarios, todos derivados de la leche, enriquecidos en péptidos bioactivos. En la Figura 2 se muestran algunos de estos productos. Concretamente estos tres están enriquecidos con péptidos inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.

Sin duda, el campo de los péptidos bioactivos es altamente prometedor en el area de los alimentos funcionales. Existe un gran interés por parte del consumidor, la industria y los científicos. Los consumidores ven la posibilidad de mejorar la salud o prevenir enfermedades mediante una alimentación más saludable. La industria percibe este campo como una oportunidad de ampliar su mercado y diversificar su oferta con la opción de productos elaborados con un alto valor añadido. Por último, los científicos apreciamos este campo como un area donde se plantean nuevos retos continuamente en la búsqueda de nuevos péptidos bioactivos, pero también en la verificación y comprobación mediante ensayos *in vivo* de los efectos beneficiosos para la salud de los nuevos péptidos.



**CENTRO DEL CSIC:** Instituto de la Grasa.  
**Departamento:** Fisiología y Tecnología de Productos Vegetales.

**Nombre Investigador:** Francisco Millán Rodríguez.

**E-mail:** frmillan@cica.es

**Tendencias de Investigación:**

La actividad del grupo está centrada en la obtención, purificación y caracterización de péptidos bioactivos a partir de diversas fuentes proteicas. En la actualidad se está investigando la presencia de péptidos antioxidantes, hipocolesterolémicos o inhibidores del enzima convertidor de angiotensina a partir de las proteínas de garbanzo, girasol o colza. Estas proteínas son hidrolizadas mediante el uso de proteasas microbianas como alcalasa y flavorzima o digestivas como pepsina y pancreatina para la obtención de un hidrolizado proteico a partir del cual mediante técnicas cromatográficas purificamos los péptidos con actividad biológica. Así mismo, se están realizando también ensayos con cultivos celulares para determinar la tasa de absorción celular de estos péptidos y su resistencia a la hidrólisis.