

**Los péptidos bioactivos una alternativa natural para disminuir riesgos
causados por hipertensión arterial en humanos**

**Trabajo de grado para optar el título de especialista en Alimentación y
Nutrición**

Felipe Andrés Guevara Valderrama

Asesor

Silvia Marcela Ospina Meneses

Ingeniera de Alimentos

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad de Ingeniería

Especialización en alimentación y nutrición

Caldas-Antioquia

2016

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Glosario..... | 6 |
| Resumen..... | 8 |
| Introducción | 10 |
| Justificación..... | 13 |
| Objetivos | 14 |
| Objetivo general..... | 14 |
| Objetivo específicos..... | 14 |
| Metodología | 15 |
| Generalidades de la hipertensión arterial..... | 16 |
| Sistema renina-angiotensina. | 18 |
| Proteínas: fuentes de péptidos bioactivos..... | 21 |
| Péptidos Antihipertensivos..... | 23 |
| Fuentes de obtención de péptidos antihipertensivos | 26 |
| Péptidos antihipertensivos derivados de proteínas lácteas | 27 |
| Péptidos antihipertensivos derivados de proteínas del huevo | 29 |
| Otras fuentes de proteína con potencial obtención de péptidos antihipertensivos | 30 |
| Obtención de péptidos mediante hidrólisis enzimática | 33 |

| | |
|---|----|
| Obtención de péptidos mediante fermentación..... | 35 |
| Obtención de péptidos mediante extracción por ultrasonido | 35 |
| Biodisponibilidad | 37 |
| Conclusiones | 39 |
| Bibliografía | 41 |

Lista de tablas

Tabla 1: Clasificación de niveles de presión arterial..... 18

Tabla 2: Péptidos antihipertensivos obtenidos de diferentes fuentes.....32

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Funcionamiento del Sistema renina-angiotensina..... | 20 |
| Figura 2. Efectos benéficos en el organismo de péptidos bioactivos | 23 |
| Figura 3. Efecto de la ECA..... | 24 |
| Figura 4: Clasificación de las enzimas según su actividad catalítica | 34 |

Glosario

- ECA: enzima convertidora de angiotensina.
- A: Alanina
- R: Arginina
- N: Asparagina
- Q: Glutamina
- E: Ácido glutámico
- G: Glicina
- H: Histidina
- I: Isoleucina
- L: Leucina
- F: Fenilalanina
- P: Prolina
- S: Serina
- T: Treonina
- W: Triptófano
- Y: Tirosina
- V: Valina
- D: Aspartato
- Hipertensión sistólica aislada: Se define cuando la presión arterial sistólica está elevada (>140) con una presión diastólica normal (<90).

- Glucoproteína: molécula compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos, simples o compuestos.

Resumen

La hipertensión arterial se ha convertido en una de las enfermedades más comunes que afecta las condiciones de la salud de los individuos, que adicional ejerce un factor de riesgo importante para otras enfermedades, fundamentalmente para la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal y contribuye significativamente a la retinopatía.

Los péptidos bioactivos son derivados de proteínas que más allá de aportar un alto valor nutricional, ejercen una respuesta fisiológica en forma beneficiosa para el organismo. Una de las fuentes más importantes de estos péptidos bioactivos son los lácteos, que además de poseer un elevado valor biológico, ejercen un efecto benéfico para la salud, entre los cuales han demostrado disminuir satisfactoriamente los niveles de presión arterial, demostrando que pueden ser una alternativa al tratamiento con fármacos para controlar esta patología.

El presente trabajo se estudió el uso de péptidos bioactivos como una alternativa natural para disminuir los riesgos causados por hipertensión arterial. Para lo cual se realizó una investigación exploratoria, donde se consultaron bases de datos digitales como ScieceDirect, EBSCO Host, Scielo, Redalyc, Pubmed y Google académico. Son muchos los análisis in vitro e in vivo que han demostrado que ciertas cadenas peptídicas pueden ejercer efecto antihipertensivo, de igual forma aunque son muy pocos los ensayos clínicos en humanos han demostrado ejercer un efecto hipotensor.

Palabras claves: proteína, péptido antihipertensivo, hipertensión arterial, enzima convertidora de angiotensina, biodisponibilidad.

Introducción

Los estilos de vida basados en la falta de actividad física, mala nutrición, tabaquismo, alcoholismo, entre otros factores han generado que se aumenten los riesgos ocasionados por enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial anualmente mueren aproximadamente 17 millones personas relacionadas con problemas cardiovasculares causados por hipertensión arterial, índice de colesterol elevado, diabetes, mala educación y la pobreza (Torruco et al., 2009), de las cuales 9,4 millones de estas muertes son causadas por complicaciones de hipertensión. En el año 2008, el 40% de la población mundial mayor de 25 años fue diagnosticada con hipertensión arterial (MinSalud, 2014).

Según la Organización Mundial de la Salud, para el año 2008 en Colombia los índices de presión arterial alta en adultos mayores de 25 años fue de 34,3% en hombres y de 26,5% en mujeres, resultados similares obtenidos en países de ingresos medianos altos, donde la prevalencia fue de 35,3% para hombres y de 28,3% para mujeres (MinSalud, 2014).

La hipertensión arterial es un padecimiento multifactorial que puede dañar órganos vitales como el corazón, riñón, así también las arterias entre otros, por lo que es considerada como un problema importante de salud pública. No obstante, esta enfermedad ha sido tratada tradicionalmente con diversos medicamentos sintéticos que inhiben a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), entre los medicamentos más comunes en el mercado se encuentran los captopril, bemazipril, lisinopril, enalapril

y ramipril, los cuales han sido eficaces y bien tolerados en el tratamiento. Sin embargo, estos pueden producir ciertas alteraciones secundarias a corto y largo plazo en su uso como la tos, perturbación en el sabor, sarpullidos en la piel, diarrea o estreñimiento, vértigo o mareo leve, problemas de erección, sentirse nervioso, sentirse cansado, débil, soñoliento o con falta de energía, dolor de cabeza, náuseas o vómitos y pérdida o aumento de peso sin proponérselo (Torruco, 2009).

Debido a que la alimentación juega un papel importante en la aparición de riesgos cardiovasculares, actualmente la industria alimentaria se ha preocupado por utilizar alimentos mínimamente procesados y que además de cumplir su función de nutrir puedan ejercer beneficios sobre ciertas funciones en el organismo humano. He ahí la importancia y el interés de encontrar materias primas naturales ya sean de origen vegetal o animal con un elevado contenido proteico, del cual se puedan extraer péptidos bioactivos (Iwaniak y Minkiewz, 2007).

Los péptidos bioactivos son cadenas peptídicas compuesta de 2 a 20 residuos de aminoácidos que se encuentran inactivos dentro de la proteína intacta pero que pueden ser liberados por procesos digestivos así como por procesos industriales como la hidrólisis enzimática (Torres, Vallejo y González, 2005). Péptidos bioactivos obtenidos de fuentes animales como: leche, huevo, plasma sanguíneo, músculo de pescado, así como extraídos de fuentes vegetales como: soya, garbanzo, frijol, entre otros, han demostrado presentar actividad antihipertensiva debido a la presencia de los biopéptidos VPP e IPP que en ensayos en ratas y algunos estudios clínicos en humanos disminuyeron la presión arterial después de consumir un producto con dichos componentes (Torruco, 2009).

Por lo anterior en el presente trabajo se estudió el uso de péptidos bioactivos como una alternativa natural para disminuir los riesgos causados por hipertensión arterial.

Justificación

Los ingredientes funcionales pueden ser una excelente alternativa para mejorar algunas condiciones fisiológicas en los seres humanos, como lo puede ser el disminuir los problemas de hipertensión arterial causante de la aparición de problemas cardiovasculares.

Las proteínas desempeñan un papel fundamental en el organismo ya que cumplen diferentes funciones como: estructural, enzimática, hormonal, reguladora y de reserva entre otras. Además de ser importantes en estas funciones muchas proteínas presentan efectos fisiológicos benéficos en el cuerpo humano, como son el caso de los péptidos bioactivos que se pueden encontrar de forma natural en la cadena proteica, pero que pueden ser liberados por efectos de la hidrólisis gastrointestinal o efectos de transformación alimentaria.

De ahí la importancia de conocer los diferentes péptidos bioactivos, principales fuentes de obtención y su utilización como una alternativa natural para disminuir los riesgos causados por hipertensión arterial en humanos.

Objetivos

Objetivo general

Estudiar el uso de péptidos bioactivos como una alternativa natural para disminuir los riesgos causados por hipertensión arterial.

Objetivo específicos

- Identificar los diferentes péptidos bioactivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y su fundamento en la inhibición.
- Determinar las principales fuentes y técnicas de obtención de péptidos bioactivos.

Metodología

Se realizó una investigación exploratoria, en el cual se consultaron bases de datos digitales como ScieceDiretc, EBSCO Host, Scielo, Redalyc, Pubmed y Google académico, donde se tuvieron en cuenta tanto estudios publicados como no publicados disponibles hasta el 29 de mayo del 2016. La búsqueda se realizó en los idiomas de inglés y español, donde las palabras claves implementadas fueron: péptidos, péptidos antihipertensivos, hipertensión, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Cada una de las palabras se utilizó de manera individual o en combinación entre ellas, con el fin de realizar una búsqueda más específica.

En este caso no se realizó criterios de exclusión ni de inclusión.

Generalidades de la hipertensión arterial

La hipertensión es una de las principales causas de la aparición de riesgos cardiovasculares, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal, y a la mortalidad y discapacidad prematuras (Giraldo, Ibero y García, 2013, 343). Dicha enfermedad es una elevación patológica de la presión que ejerce la sangre bombeada por el corazón sobre los vasos sanguíneos (Torruco, 2009, 05), al igual se encuentra relacionada con daños sobre las arterias y en diversos parénquimas (conglomerados de células) de igual diámetro formando meatos entre sí y que pueden elaborar y almacenar sustancias, en especial el corazón, cerebro, riñón y retina (De la Parte Pérez y Lincon, 2003) cuyo daño es proporcional tanto a la magnitud como a la duración de la hipertensión.

La presión arterial está dada por la presión sistólica y diastólica, donde los niveles normales para personas sanas son 120/80 mm Hg (Tabla 1) (Soca y Teruel, 2009). Cuando los niveles de presión arterial se encuentran por encima de 130/85 mmHg, es considerada presión alta aunque no es muy riesgosa si se presta la atención requerida controlándola antes de que incremente y pueda dañar órganos importantes. Por otra parte niveles superiores a 180/110mmHg (denominada de grado 3 o extremo) se pueden presentar en el individuo apoplejías (embolias) causando parálisis e inclusive la muerte (Rosas *et al.*, 2005).

Algo de lo que se debe tener en cuenta, es que la hipertensión puede ser asintomática, por lo que muchas personas con hipertensión no visitan a un médico y no

saben que son portadores de esta enfermedad crónica no transmisible. La detección y control de la presión arterial es, por tanto, un importante problema de salud pública en los países desarrollados y cada vez más en los países en desarrollo lo que hace muy importante la cultura de la prevención (Rojas, 2012).

El tratamiento se basa en la identificación y la revisión de los factores del estilo de vida que contribuyen a la hipertensión; diagnóstico y tratamiento adecuado de las causas de la hipertensión, y el uso eficaz de los medicamentos. Inicialmente para tratar la hipertensión se empieza por cambios en el estilo de vida, incluyendo pérdida de peso, ejercicio regular, la ingestión de un alto contenido de fibra, dieta baja en grasas y sal, así como la reducción en el consumo de alcohol (Calhoun *et al.*, 2008). En tal caso que los cambios en los hábitos alimenticios no sean suficiente para disminuir la presión arterial se inicia un tratamiento con fármacos antihipertensivos. Los diuréticos y beta bloqueadores reducen la incidencia de eventos adversos relacionados con las enfermedades cerebrovasculares. En la mayoría de los casos, se utilizan dosis bajas de diuréticos como terapia antihipertensiva inicial. Los bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada pueden ser usados como terapia alternativa en pacientes con hipertensión sistólica aislada. También pueden administrarse inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II, en pacientes con hipertensión leve (Chobanian *et al.*, 2003).

Tabla 1: Clasificación de niveles de presión arterial.

| Nivel de Presión | Sistólica (mm Hg) | Diastólica (mm Hg) |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Normal | < 120 | < 80 |
| Prehipertensión | 120-139 | 80-89 |
| Hipertensión: | | |
| • Grado I | 140-159 | 90-99 |
| • Grado II | 160-179 | 100-109 |
| • Grado III | 180 | 120 |

Fuente: Soca, P. M., & Teruel, Y. S. 2009,93

Sistema renina-angiotensina.

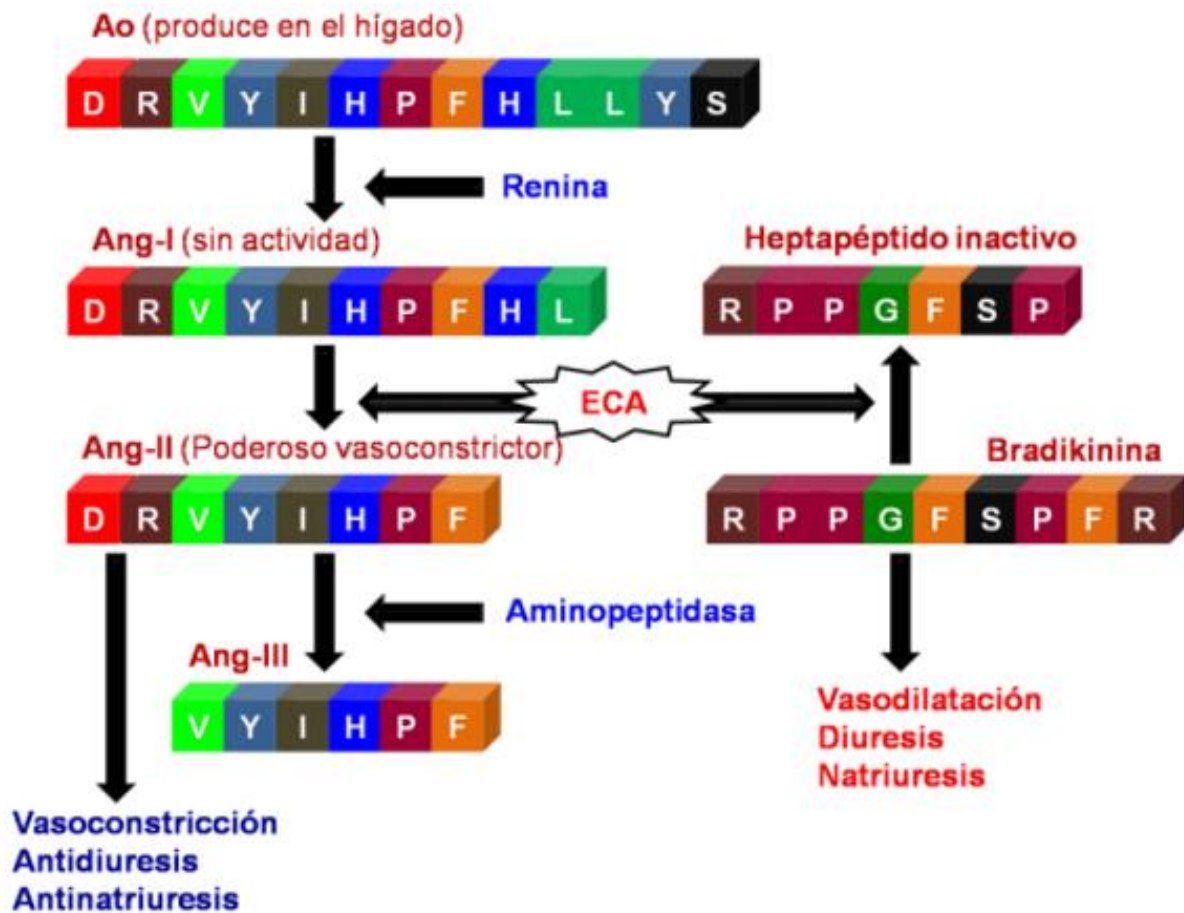
El sistema renina-angiotensina es el principal sistema responsable de la regulación de los niveles de presión arterial en el cuerpo (Seppo, Jauhiainen, Poussa, & Korpela, 2003), el funcionamiento del sistema inicia cuando las células del aparato yuxtglomerular secretan renina, que es una glucoproteína sintetizada a nivel renal, que es liberada en determinadas situaciones, como estados hipovolémicos y de hipotensión (Figueira, González, & Acosta, 2009,622).

Posteriormente la renina actúa sobre el sustrato angiotensinógeno que es una glucoproteína sintetizada en el hígado, y lo transforma en el decapeptido denominado Angiotensina I de secuencia D-R-V-Y-I-H-P-F-H-L (De La Serna, 2014).

La enzima convertidora de angiotensina (ECA 3.4.15.1) también conocida como convertasa o quinasa II (De La Serna, 2014), es una metaloproteasa (Krögh, & Ocaranza, 2009) que está presente en diversos tejidos como vasos sanguíneos, pulmón, riñón y corazón (Torres, Vallejo y González, 2005). La ECA hidroliza la angiotensina I donde rompe el dipéptido histidina-leucina de la terminal carboxilo formando el octapeptido angiotensina II (D-R-V-Y-I-H-P-F) (Ju-Young *et al.*, 2016), el cual posee una elevada capacidad vasoconstrictora (Fitzgerald y Meisel, 2000), que provoca en las arterias una contracción, lo que genera un aumento en los niveles de presión arterial.

Además la ECA actúa simultáneamente en el sistema cinina-caliceína catalizando la degradación de las bradicininas, compuestos de potente acción vasodilatadora, y de esta manera se favorece el incremento de la presión arterial (Escudero *et al.*, 2013). De igual forma la producción de angiotensina II estimula la secreción de aldosterona producida en las glándulas suprarrenales, hormona que induce la retención de sodio y agua causando la expansión de volumen de las células (Tirelli y col., 1997) (Figura 1).

Figura 1: Funcionamiento del Sistema renina-angiotensina



Fuente: (De la Serna. 2006).

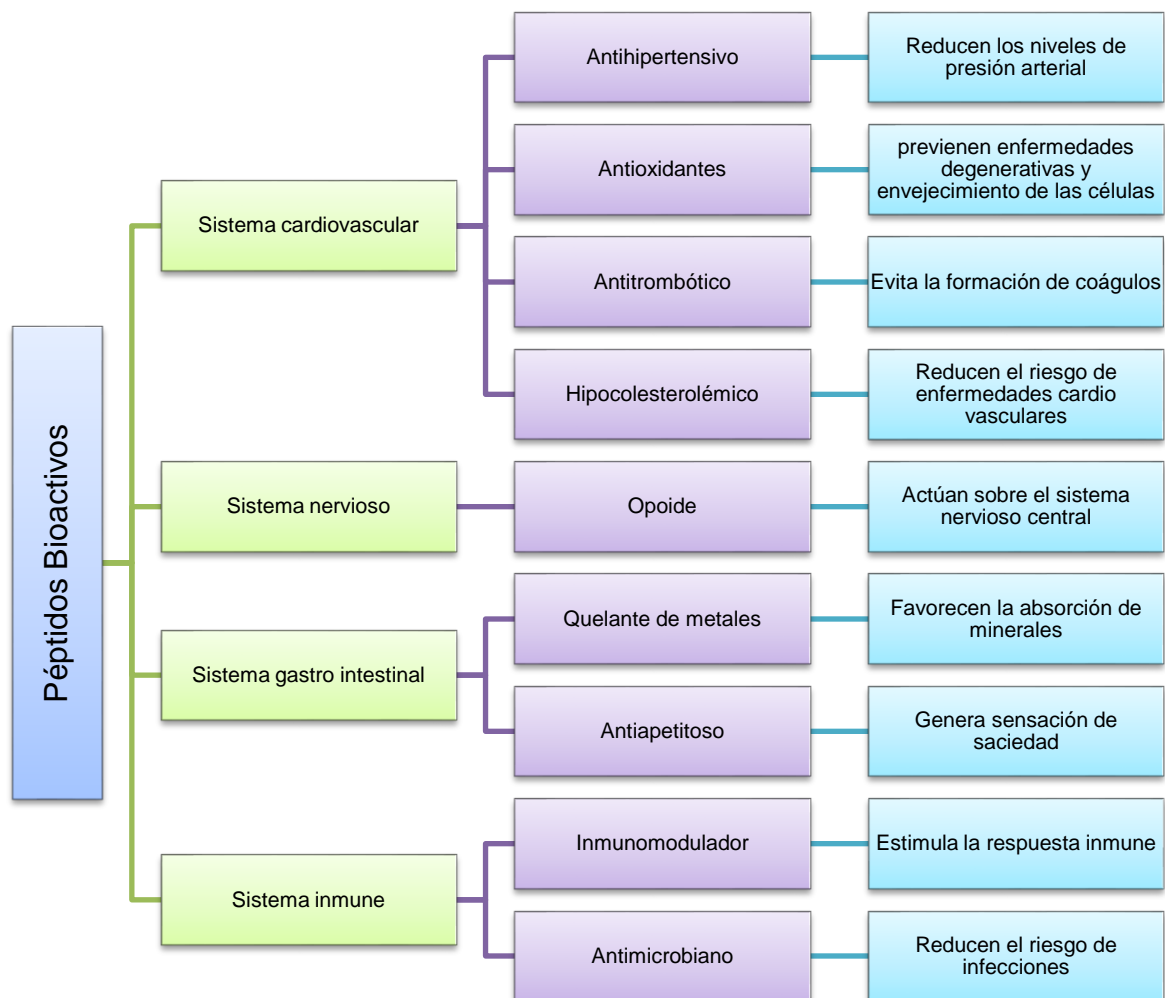
Proteínas: fuentes de péptidos bioactivos

Las proteínas son macromoléculas fundamentales de los alimentos y poseen características importantes tanto nutrimental como funcionalmente. Inicialmente, son una fuente de aminoácidos, los cuales son esenciales para el crecimiento y desarrollo corporal, mantenimiento de las células y los tejidos de nuestro organismo. (Iwaniak y Minkiewz, 2007). Adicionalmente muchas proteínas son capaces de generar efectos fisiológicos benéficos en el cuerpo humano, ya que poseen propiedades biológicas que hacen a estos componentes ingredientes potenciales por su bioactividad o como alimentos promotores de la salud. De igual forma estas proteínas pueden afectar la funcionalidad tecnológica de los productos finales obtenidos, por lo que es un factor esencial para aplicar o desarrollar tecnologías para conservar o regular el aumento de componentes bioactivos en sistemas alimenticios (Torruco, 2009).

Numerosos estudios han demostrado que los péptidos bioactivos se encuentran en muchas proteínas de alimentos que se consumen en la dieta humana, siendo la principal fuente de obtención los de la leche (Sánchez *et al.*, 2015; Pripp *et al.*, 2004; Fitzgerald y Meisel. 2000; Seppo, Jauhiainen, Poussa, y Korpela, 2003; Mohantya, Mohapatraa, Misrac, y Sahub. 2015). Estos péptidos están en un estado inactivo dentro de la matriz proteica (Norris, O'Keeffe, Poyarkov, & FitzGerald, 2015), y pueden ser liberados por acción de enzimas proteolíticas, enzimas de bacterias lácticas o de fuentes exógenas durante la digestión gastrointestinal o durante el procesamiento del alimento (Rocha, Kise, Rosso, y Parisi. 2013, 02).

Los péptidos bioactivos o péptidos con actividad biológica son secuencias cortas de aminoácidos, entre 2 a 20 aminoácidos (Singh, *et al.*, 2015), aunque se han reportado péptidos con más de 20 residuos de aminoácidos (Capriotti, *et al.*, 2015), estas están inactivas dentro una proteína intacta pero pueden ser liberados bien durante la digestión del alimento o bien por medio de diferentes procesos industriales de los alimentos. Dependiendo de la composición y secuencia de aminoácidos que lo conforman, presentan efectos sobre diferentes sistemas del organismo humano: cardiovascular, nervioso, gastrointestinal e inmune (Figura 2) (Carrasco y Guerra 2010).

Figura 2. Efectos benéficos en el organismo de péptidos bioactivos



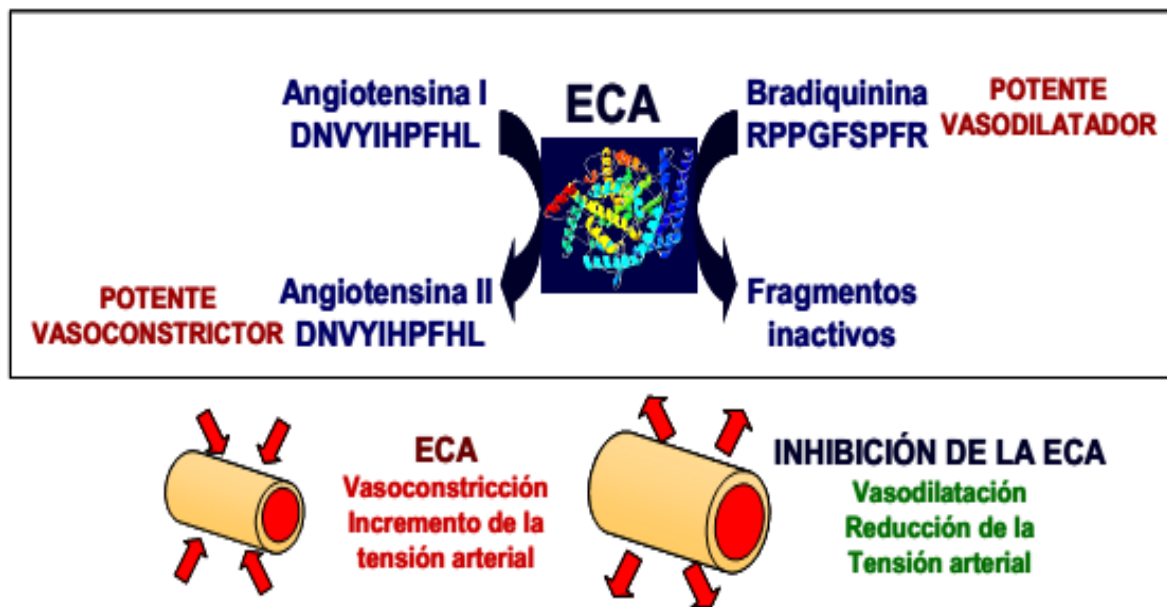
Fuente: (Korhonen y Pihlanto 2006).

Péptidos Antihipertensivos

Los péptidos antihipertensivos, son el grupo de péptidos obtenidos de las proteínas que más se han investigado, ya que éstos inhiben el funcionamiento de la ECA, la cual está relacionada con la regulación de la presión arterial por la modulación del sistema renina-angiotensina (Iwaniak y Minkiewicz. 2008). Como ya se mencionó

anteriormente la ECA actúa sobre el sistema renina-angiotensina aumenta la presión sanguínea al catalizar el decapeptido angiotensina I en el octapéptido angiotensina II, el cual es un potente vasoconstrictor, además la ECA también actúa sobre el sistema quinina-callicreína catalizando la degradación del nonapéptido vasodilatador bradiquinina. Los inhibidores de la ECA reducen la formación de la angiotensina II y la degradación de la bradiquinina, disminuyendo así la vasoconstricción de las arterias y produciendo por tanto un efecto hipotensor (Figura 3) (Quirós del Bosque 2007).

Figura 3. Efecto de la ECA sobre el sistema renina-angiotensina.



Fuente: (Quirós del Bosque 2007).

Aunque la relación estructura-función de los inhibidores de la ECA aún no se encuentra clara, estos presentan algunas similitudes entre ellos. Están compuestos por aminoácidos hidrofóbicos y muchos de ellos contienen en su C- terminal prolina, lisina o arginina, este terminal es el medio por el cual el péptido se une al sitio activo de la

enzima (Iwaniak y Minkiewicz, 2008). El péptido con secuencia C-terminal F-A-P, es el más favorable para unirse al centro catalítico de la enzima, este péptido es un análogo presente en el extracto del veneno de la cobra brasileña (*Bothrops jararaca*) (Torruco *et al.*, 2009).

De igual forma la mayoría de los péptido inhibidores ECA son di- o tripéptidos (Mohantya, Mohapatraa, Misrac, y Sahub. 2015), que son resistentes a las peptidasas del tracto digestivo y puede ser absorbidos fácilmente hacia la sangre. Sin embargo, se presentan algunas excepciones, por ejemplo el tetrapéptido YGGY puede ser fácilmente hidrolizado por las enzimas digestivas evitando cumplir su función principal (Iwaniak y Minkiewicz 2008).

Otro mecanismo por el cual los péptidos pueden disminuir los niveles de presión arterial se debe a algunas secuencias de péptidos tienen la capacidad para quelar minerales, los cuales pueden formar sales solubles de fosfato y facilitar la absorción del calcio al impedir su precipitación en el intestino. El consumo de una dieta rica en calcio ha sido relacionado con una disminución de la presión arterial (Quirós del Bosque. 2007).

Diferentes investigaciones en pacientes hipertensos, han demostrado que los péptidos bioactivos inhibidores de la ECA liberados de proteínas de los alimentos generan efectos antihipertensivos. Además estudios realizados en ratas espontáneamente hipertensas, obtuvieron que una ingesta de péptidos antihipertensivos disminuyo de manera significativa los niveles de hipertensión (Lafarga *et al.*, 2016; Baltia *et al.*, 2015; Huanga *et al.*, 2011).

Los péptidos antihipertensivos, como parte de un producto alimenticio o como nutracéuticos, podrían ser de interés en el tratamiento y la prevención de la hipertensión. En comparación con los fármacos inhibidores de la ECA, los péptidos derivados de proteínas de alimentos no presentan los efectos secundarios dañinos, como hipotensión, tos, aumento de los niveles de potasio, disminución de la función renal, angioedema, que se asocian a los fármacos. También representan un costo mucho menor en la atención médica; como parte de la dieta diaria, son muy seguros para el consumidor. (Rojas, 2012, 17).

Fuentes de obtención de péptidos antihipertensivos

Péptidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser obtenidos de los alimentos a partir de diferentes fuentes proteicas, ya sean de origen animal, vegetal o marina (Kadam, Tiwari, Alvarez, y O'Donnell. 2015). Entre las matrices más importantes para la obtención de péptidos inhibidores de la ECA principalmente se encuentran la leche (Sánchez *et al.*, 2015; Pripp *et al.*, 2004; Fitzgerald y Meisel. 2000; Seppo, Jauhiainen, Poussa, y Korpela, 2003; Mohantya, Mohapatraa, Misrac, y Sahub. 2015), huevo (Miguel, Aleixandre, Ramos, López. 2006), carne y plasma sanguíneo de bovino (Escudero *et al.*, 2013; Lafarga, *et al.*, 2016;), pero recientemente también se ha empezado a dar gran importancia a los cereales y leguminosas como fuentes proteicas para la obtención de estos (Segura, Chel, y Betancur. 2013). Los péptidos antihipertensivos, son principalmente producidos mediante hidrólisis con diferentes tipos de enzimas: digestivas, microbianas o

vegetales, mediante fermentación con bacterias proteolíticas o proteólisis por enzimas derivadas de microorganismos o plantas (Manninen, 2004). De igual forma, también se han obtenido secuencias activas por síntesis química, y técnicas de ADN recombinante para obtener péptidos activos o precursores de éstos (Kim *et al.*, 1999), al igual se han están utilizando nuevos métodos como lo es el ultrasonido (Soria y Villamiel, 2010).

Péptidos antihipertensivos derivados de proteínas lácteas

Las proteínas lácteas son una de las fuentes principales para la obtención de péptidos antihipertensivos, que se pueden obtener por hidrólisis de las proteínas lácteas con diferentes enzimas, y también por fermentación de la leche con distintas bacterias *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* y *Lactococcus lactis* entre otros (Hernández, 2002).

Un gran número de péptidos inhibidores de la ECA se han aislado de productos lácteos (queso, leche, leche fermentada), siendo los más abundantes los obtenidos a partir de hidrolizados enzimáticos de las caseínas, denominados casokininas. Las caseínas son las proteínas más abundantes de la leche y tienen una estructura abierta y flexible que las hace muy susceptibles a la proteólisis (Quirós del Bosque, 2007). Entre las caseínas, la β -caseína es la proteína de la leche que contiene el mayor número de fragmentos con actividad inhibitoria de la ECA.

La mayoría de los péptidos que han demostrado tener actividad inhibitoria de la ECA contienen prolina en su estructura. Este aminoácido le confiere resistencia a la hidrólisis por proteasas digestivas. Dos de las secuencias reportadas, ampliamente

estudiadas en leches fermentadas con actividad inhibitoria de la ECA, son valina-prolina-prolina (VPP) e isoleucina-prolina-prolina (IPP). Estos son conocidos como lactotripéptidos (Domínguez *et al.*, 2014).

El estudio de Sekiya en 1992, es uno de los primeros que aborda la producción de productos antihipertensivos derivados de proteínas de leche. Estos investigadores demostraron que el consumo de 20 g/día de un hidrolizado de caseína con tripsina durante 4 semanas, producía una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes hipertensos (Aleixandre, Miguel y Muguerza. 2008).

Boelsm y Kloek (2010) estudiaron el efecto antihipertensivo del lactotripéptido IPP obtenido de la hidrólisis del glicomacropéptido, en sujetos con hipertensión grado 1, los cuales consumieron diariamente durante 4 semanas 15 mg, los cuales presentaron una disminución de la presión sistólica en 3,8 mm/Hg y la diastólica en 2,3 mm/Hg.

Seppo, Jauhiainen, Poussa, & Korpela, (2003) evaluaron un placebo controlado de un producto fermentado Finlandés (Evolus ®) con *Lactobacillus helveticus* sobre los niveles de presión sanguínea en 39 pacientes mayores de edad con hipertensión arterial grado I, encontraron que el consumo diario de 150 ml/día durante 21 semanas lograron disminuir la presión sistólica en 6,7 mm/Hg y la presión sanguínea diastólica en 3,6 mm/Hg. Así mismo Hata *et al.* (1996) evaluaron la capacidad antihipertensiva del producto Calpis™, el cual es producido por la fermentación con cepas de *Lactobacillus helveticus* y *Saccharomyces cerevisiae*. Realizaron un estudio clínico doble ciego controlado con placebo, en 30 pacientes hipertensos que ingirieron diariamente 95 ml

del producto durante 8 semanas, obteniendo una de los nivel de presión arterial sistólica y diastólica en 14,1 mm/Hg y 6,9 mm/Hg respectivamente. En ambos experimentos se encontraron que las cadenas peptídicas con actividad antihipertensiva encargadas de producir el efecto son dos tripéptidos VPP y IPP.

De igual forma numerosos ensayos *in vivo* con ratas hipertensas han de mostrado la eficiencia de los péptidos antihipertensivos con actividad inhibidora de la ECA, como lo es el estudio realizado por Contreras *et al.*, (2009) donde evaluaron nuevas secuencias de péptidos conseguidos a partir de la hidrólisis de caseína con pepsina. Demostraron que el consumo de 5 mg kg^{-1} de las secuencias de péptidos RYLGY, AYFYPEL y YQKFPQY genera una disminución de la presión arterial sistólica 25 mm/Hg, 20 mm/Hg y 10 mm/Hg respectivamente.

Así mismo García Tejedor *et al.*, (2015) realizaron un ensayo *in vitro* donde valoraron el mecanismo de acción de péptidos que inhiben la ECA obtenidos de hidrolizados de caseína mediante la levadura *Debaryomyces hansenii*. Los péptidos encontrados que mostraron actividad de inhibición de la ECA fueron LHLPLP y HLPLP, los cuales mostraron valores IC_{50} de $13,6 \pm 1,8 \text{ mg/ml}$ y $17,5 \pm 2,1 \text{ mg/ml}$ respectivamente.

Péptidos antihipertensivos derivados de proteínas del huevo

Se han identificados muy pocos péptidos bioactivos procedentes de proteínas del huevo. Los primeros fueron dos péptidos antihipertensivos derivados de la hidrólisis de la ovoalbúmina. El primero fue aislado por Fujita, *et al.*, 1995, un octapéptido

antihipertensivo y relajante vascular, el cual presenta la secuencia FRADHPEL, que exhibe actividad vasodilatadora parcialmente en arterias mesentéricas caninas y se denomina ovakinina.

El segundo péptido aislado es un hexapéptido con actividad relajante vascular, con la secuencia RADHFL, purificó a partir de un hidrolizado de ovoalbúmina con quimiotripsina, que causó relajación endotelio dependiente en las arterias mesentéricas de las ratas (Aleixandre, Miguel y Muguerza. 2008).

Majumder *et al.*, (2015) evaluaron el mecanismo de acción de dos secuencias de tri-péptidos LQW y LKP sintetizados químicamente de la proteína ovotransferrina en ratas espontáneamente hipertensas, las cuales estuvieron expuestas a 15 mg/kg de peso de cada uno de los péptidos durante un periodo de 18 semanas obteniendo como resultado una disminución de los niveles de presión arterial.

Otras fuentes de proteína con potencial obtención de péptidos antihipertensivos

Mora, Escudero, Arihara, y Toldrá (2015), estudiaron el efecto antihipertensivo *in vitro* e *in vivo* de péptidos generados de forma natural durante el procesamiento de jamón Ibérico curado en seco. Identificaron diferentes cadenas peptídicas a partir de las diferentes proteínas que conforman la estructura del jamón. Las proteínas Quinasa creatina (KCRMPIG), actina (ACTSPIG), troponina-T (TNNPIG), y miosina pesada (MYHPIG y MYHPIG) generaron el mayor número de péptidos antihipertensivos. Los ensayos *in vivo* con ratas hipertensas demostraron que el consumo de 5 mg de jamón

curado genera como resultado una disminución de la presión arterial sistólica de 12 mm Hg después de 8 h de la ingesta.

Los hidrolizados de soja son también una fuente importante de péptidos biológicamente activos, algunos de los cuales han sido identificados y presentan las actividades inhibitorias de la ECA. Estos resultados pueden explicar en parte los efectos antihipertensivos observados en ratas espontáneamente hipertensas, como lo demostraron Ibe *et al.*, (2009) en su estudio *in vivo* con ratas hipertensas a las cuales se les administró por vía oral una dosis a diferentes concentraciones (1 mg, 10 mg, y 100 mg/kg de peso corporal) de un producto fermentado de soja llamado natto tradicional en Japón. 4 h después se evidenció una disminución significativa de los niveles de presión arterial en las ratas, incluso a la dosis más baja.

Por otra parte Ko *et al.*, (2016) aislaron y caracterizaron dos péptidos inhibidores de la ECA, MEVFVP y VSQLTR a partir del hidrolizado del músculo del pescado lenguado (*Paralichthys olivaceus*) con pepsina, para demostrar la actividad inhibidora de la ECA realizaron un estudio *in vivo* con ratas espontáneamente hipertensas. Los resultados obtenidos demostraron que el consumo 40 mg/kg de MEVFVP y VSQLTR disminuyen los niveles de presión arterial en 44,25 y 34,25 mm de Hg respectivamente, estos resultados son similares a los generados por el fármaco captopril que a 6h de ser administrado reducen los niveles de presión arterial en 39.75 mm de Hg.

Tabla 2: Péptidos antihipertensivos obtenidos de diferentes fuentes

| Péptidos con actividad antihipertensiva | | | |
|---|--|---|---|
| Matriz | Enzima | Secuencia | Referencia |
| Jamón | Allantoicase | AAATP | Escudero <i>et al.</i> , (2013) |
| Jamón | | KCRMPIG ACTSPIG TNN1PIG MYH4PIG MYH7PIG | Mora, <i>et al.</i> , (2015) |
| Piel de okamejei kenojei | Alcalasa/proteasa | MVGSAPGVL LGPLGHQ | Dai-Hung <i>et al.</i> , (2015) |
| Musculo de pescado lenguado | Pepsina | MEVFVP VSQLTR | Ko <i>et al.</i> , (2016) |
| Huevo | Pepsina | YAEERYPIL | Miguel <i>et al.</i> , (2006) |
| Clara de huevo | Pepsina | FIV YAEERYPIL RADHPFL RADHP | Miguel <i>et al.</i> , (2007) |
| Proteína de huevo blanco (lisozima y cistatina) | Proteasa | SWVE DILN | Pokora <i>et al.</i> , (2014) |
| Yema de huevo | Pepsina/pancreatina | SDNRNQG YPSPV IQVPL KGLWE | Yousr y Howelln (2015) |
| Ovotransferrina | | LQW LKP | Majumder <i>et al.</i> , (2015) |
| Albúmina de suero bovino | Papaina | SLR YY ER FR | Lafarga <i>et al.</i> , (2016) |
| Caseína | <i>Debaryomyces hansenii</i> | HLPL LPLP | García Tejedor <i>et al.</i> (2015) |
| Caseína | Pepsina | RYLGY AYFYPEL YQKFPQY | Contreras <i>et al.</i> , (2009) |
| lactoferrina | | RPYL DPYKLRP | García <i>et al.</i> , (2015) |
| Glicomacropéptido | Peptidasas | IPP | Boelsm y Kloek, (2010). |
| Leche | <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | VPP IPP | Seppo, Jauhiainen, Poussa, & Korpela, (2003) Hata <i>et al.</i> (1996) |
| Quesos Suizos: Tilsiter Appenzeller Tete de Moine Emmentaler Berner Alpase Berner Hobelka`se | | VPP IPP | Bütikofer, Sieber, Walther, y Wechsler (2008). |
| Gluten de maíz | <i>Bacillus licheniformis</i> <i>Bacillus subtilis</i> | AY | Lin <i>et al.</i> , (2011) |

| | | | | |
|---|-----------|-------------------------------------|--|-------------------------------|
| Semillas cáñamo | de | Pepsina/pancreatina | WVYY PSLPA | Girgih <i>et al.</i> , (2014) |
| Torta de palmiste | | Papaína | LWRPATNPVF YLLLK YGIKVGYAIP GGIF WAF | Zareia <i>et al.</i> , (2015) |
| Tofu | | Pepsina/quimiotripsina/ tripsina | IFL WL | Kuba <i>et al.</i> , (2014) |
| Guisante (<i>Pisum sativum L.</i>) | | Termolisina | LTFFG FEGTVFENG | Aluko <i>et al.</i> , (2015) |
| <i>Chlorella ellipsoidea</i> | | Alcalasa | VEGY | Ko <i>et al.</i> , (2015) |

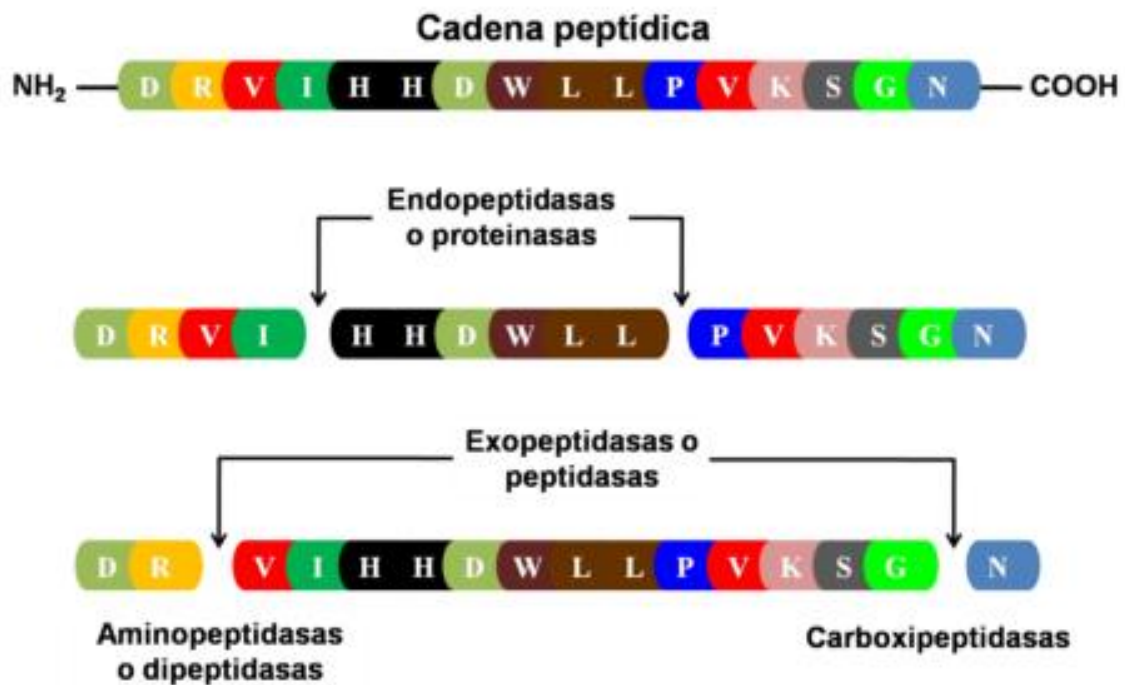
Obtención de péptidos mediante hidrólisis enzimática

La técnica de hidrólisis enzimática se ha utilizado para muchos propósitos, tales como mejorar y/o modificar las propiedades funcionales de los productos alimenticios, la formulación de productos farmacéuticos así también como para reducir la alergenicidad de la proteína y en la obtención de péptidos bioactivos (Tardioli, Fernandez, Guisan, y Giordano, 2003).

Durante la hidrólisis, además del sustrato y la enzima utilizada, se pueden controlar algunas condiciones del proceso tales como la temperatura, el pH, el tiempo, etc, que influyen en la composición y propiedades funcionales de los péptidos obtenidos. Un gran número de enzimas exógenas se han implementado satisfactoriamente, entre estas encontramos de origen animal, como la pepsina, tripsina y quimiotripsina, de origen vegetal, como la papaína y la bromelaína y de origen microbiano como la proteinasa K o la termolisina. (Badui, 2006).

Las enzimas se clasifican en función de su centro activo, del mecanismo de acción y de su estructura tridimensional. Las peptidasas o exopeptidasas hidrolizan los aminoácidos o dipéptidos de los extremos amino y carboxilo terminales. Las proteinasas o endopeptidasas hidrolizan los enlaces peptídicos internos de la proteína (figura 4) (Hernández, 2002).

Figura 4: Clasificación de las enzimas según su actividad catalítica



Fuente: (Torruco *et al.*, 2009).

Obtención de péptidos mediante fermentación

La fermentación ha sido utilizada como una alternativa para preservar distintos alimentos y mantener o alterar sus propiedades nutritivas y sensoriales. Las bacterias ácido lácticas y las bifidobacterias se han convertido en los principales agentes biológicos empleados en la elaboración de distintos productos fermentados, como, yogurt, kumis, natto entre otros. Estas bacterias poseen un gran número de enzimas proteolíticas capaces de hidrolizar las proteínas lácteas liberando péptidos y aminoácidos, que le sirven como fuentes de nitrógeno necesarios para su crecimiento (Sanders, M.1993; Hernández Ledesma, Contreras, y Recio, 2011). Por otra parte las proteínas presentes en la soja pueden no ser altamente digestible debido a la presencia de gran cantidad de inhibidores enzimáticos, tales como inhibidores de la proteinasa y la tripsina (Sanjukta y Rai, 2016).

Obtención de péptidos mediante extracción por ultrasonido

La tecnología de ultrasonido, ha conseguido mucha atención como una nueva tecnología de procesamiento físico, en la extracción asistida de componentes bioactivos. Los efectos mecánicos y térmicos promulgado por la cavitación se consideran como el proceso fundamental responsable de la iniciación de la mayoría de las reacciones en líquidos, que pueden resultar en la transferencia de masa mejorada, aumento de la frecuencia de contacto entre el sustrato y la enzima y así sucesivamente (Zou *et al.*, 2016).

La aplicación de ultrasonido se puede caracterizar de acuerdo con la frecuencia y la potencia, es decir de baja frecuencia / alta potencia (<16 kHz a 100 kHz / 10 a 1000 W cm⁻²) y alta frecuencia / baja potencia (100 kHz a 10 MHz / < 1 W cm⁻²). El ultrasonido de baja potencia se utiliza comúnmente como una técnica analítica para proporcionar información sobre las propiedades físico-químicas de los alimentos, tales como la firmeza, la madurez, el contenido de azúcar, acidez, etc. Por el contrario, los niveles de potencia utilizados en baja frecuencia son tan grandes que se utilizan para inducir cambios físicos y químicos en matrices biológicas. (Soria y Villamiel, 2010).

Zhou *et al.*, (2013) manejaron diferentes condiciones de ultrasonido como tratamiento previo a la hidrólisis enzimática para obtener frecuencias de péptidos antihipertensivos de germen de trigo, para lo cual determinaron que una frecuencia fija 33 kHz y una intensidad de potencia de 191,1 W / cm² durante 10 min, presento la mayor actividad inhibidora de la ECA.

De igual forma Jia *et al.*, (2010) evaluaron la utilización de ultrasonido como pretratamiento enzimático y durante la hidrólisis enzimática de las proteínas de germen de trigo. Las condiciones de ultrasónica durante la hidrólisis fueron 20 kHz a 40 W de potencia de 210 minutos y ultrasonido como pretratamiento fueron 20 kHz a diferentes niveles de potencia (0 W, 900 W, 1200 W, 1500 W, y 1.800 W. Los resultados que obtenidos demostraron que la actividad inhibidora de la ECA de los péptidos aislados del tratamiento de ultrasonido durante la hidrólisis enzimática presento menos actividad inhibidora de la ECA, mientras que el tratamiento previo de ultrasonidos causó un aumento 21,0-40,7% en la actividad inhibidora de la ECA.

Biodisponibilidad

El potencial efecto hipotensivo de los péptidos inhibidores de la ECA depende de su capacidad para alcanzar intactos los órganos donde van a realizar su función. Esto implica que deben presentar resistencia a las enzimas gastrointestinales y peptidasas de la membrana de borde en cepillo y poder ser absorbidos en forma intacta atravesando la membrana intestinal con ayuda de un sistema de transportadores peptídicos específicos, ejemplo de ello es el transportador peptídico PepT1, el cual emplea un gradiente electroquímico transmembranal de protones como fuerza de transporte (Hernández, Contreras, y Recio, 2011; Torruco *et al.*, 2009).

Se ha demostrado que a menor longitud de la cadena peptídica son más resistentes a los procesos gastrointestinales (Roberts, Burney, Black, y Zaloga.1999), como son el caso de las cadenas cortas de tripeptidos IPP y VPP que han demostrado ser resistentes a las enzimas gastrointestinales y llegar intacta al lumen para su absorción e inhibición de la ECA. Aunque también se ha demostrado que cadenas peptídicas más largas ricas en prolina, pueden llegar a generar efecto, como LHLPLP el cual resiste la digestión gastrointestinal pero es hidrolizado por peptidasas celulares hasta una forma más corta HLPLP, y así ser transportado a través del epitelio intestinal (Hernández, Contreras, y Recio, 2011).

Una vez absorbidos, el elevado número de peptidasas que se encuentran en la sangre hace que el tiempo de permanencia en la sangre sea muy corto. Sin embargo, existen algunas evidencias de que péptidos con actividad IECA pueden absorberse en

el tracto digestivo y ser transportados por el torrente circulatorio sin ser hidrolizados por las proteasas sanguíneas (Mulero *et al.*, 2011).

Quirós *et al.*, (2009) evaluaron el impacto de una digestión gastrointestinal simulada sobre la estabilidad de ocho péptidos antihipertensivos. Las secuencias peptídicas LHLPLP, LHLPLPL, VVVPPF, LTQTPVVPPF, VRGPFPIIV, LVYPPFGPIPNLQNIIP, VLGVRGPFPP y VLGVRGPFPIIV, Inicialmente fueron hidrolizados con pepsina durante 90 min a 37 ° C a pH 2,0 seguido de hidrólisis con Corolase PP ® a pH 7-8 y 37 ° C durante 240 min. Corolase PP ® es una enzima proteolítica obtenida a partir de las glándulas del páncreas de cerdo que contienen tripsina, quimotripsina y aminopeptidasas. Los resultados obtenidos mostraron que LHLPLP presenta resistencia a las enzimas digestivas, esto podría ocurrir debido a que este péptido contiene dos residuos de prolina en la cadena C-terminal, haciéndolo menos susceptibles a ser hidrolizados por las enzimas proteolíticas. Por el contrario LVYPPFGPIPNLQNIIP, VLGVRGPFPP y VLGVRGPFPIIV fueron totalmente hidrolizados y su actividad se redujo después de la incubación con pepsina. El resto de cadenas peptídicas fueron parcialmente hidrolizadas.

Para finalizar también se determinó la capacidad inhibidora de la ECA de los péptidos hallados, determinando que el péptido LHLPLP presenta la actividad más elevada, lo que demuestra ser resistente a las proteasas gastrointestinales, de igual forma los péptidos VVVPPF y LTQTPVVPPF mostraron una baja actividad inhibidora de la ECA, pero podrían ejercer un efecto antihipertensivo potencial *in vivo* debido a la formación de péptidos más cortos durante la digestión gastrointestinal.

Conclusiones

- Tradicionalmente la hipertensión puede ser controlada con la utilización de tratamiento con fármacos antihipertensivos como diuréticos, beta bloqueadores e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina entre otros, pero pueden presentar factores adversos como tos, perturbación en el sabor, sarpullidos etc. Por lo cual la utilización de tratamientos naturales se presenta como una mejor opción para controlar esta patología y evitar la aparición de efectos secundarios. Como se estudió en la presente revisión la utilización de péptidos antihipertensivos son una excelente alternativa para disminuir los niveles de presión arterial.
- Los péptidos bioactivos están codificadas dentro de la secuencia de proteínas de los alimentos, por lo tanto en su estado natural están "bloqueados", pero puede ser liberado mediante diferentes procesos industriales como hidrólisis enzimática o fermentación así como también en el tracto digestivo.
- Todas las matrices proteicas alimentarias ya sean de origen animal o vegetal son fuente de obtención de péptidos con actividad biológica, sin embargo la leche se ha convertido en la matriz más investigada en la obtención de péptidos con actividad antihipertensiva.

- Los estudios *in vitro* demuestran una excelente inhibición de la enzima convertidora de angiotensina por parte de los péptidos antihipertensivos, pero hace falta más estudios clínicos que demuestren la efectividad de estos.
- Los índices de enfermedades cardiovasculares a nivel mundial cada vez son más elevados, debido a los actuales estilos de vida sedentarios y poco saludables, esto en gran parte es generado por llevar una alimentación inadecuada lo que puede generar un aumento en los niveles de presión arterial, la cual conlleva a que se aumente el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares. Por lo anterior la industria alimentaria debe innovar con productos que contengan ingredientes naturales que ayuden a controlar o disminuir los niveles de presión arterial en humanos, por lo que sería muy atractiva la idea de utilizarlos los péptidos antihipertensivos como ingrediente que además les daría un valor agregado a estos.

Bibliografía

Aleixandre, A., Miguel, M., & Mugerza, B. (2008). Péptidos antihipertensivos derivados de proteínas de leche y huevo. *Nutrición Hospitalaria*, 23(4), 313-318.

Aluko, R., *et al.* (2015). Structural and functional characterization of yellow field pea seed (*Pisum sativum L.*) protein-derived antihypertensive peptides. *Food Research International*, 77, 10–16.

Baltia, R., *et al.* (2015). Nine novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from cuttlefish (*Sepia officinalis*) muscle protein hydrolysates and antihypertensive effect of the potent active peptide in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, 170, 519–525.

Boelsm, E. & Kloek, J. (2010). IPP-rich milk protein hydrolysate lowers blood pressure in subjects with stage 1 hypertension, a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 9(52), 1-7.

Budai Dergal, S. (2006). Química de los alimentos. México:PEARSON educación

Bütikofer, U., Sieber, M., Walther, B., & Wechsler, D. (2008). Occurrence of the Angiotensin-Converting Enzyme–Inhibiting Tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in Different Cheese Varieties of Swiss Origin. *Journal of dairy science*, 91, 29–38.

Carrasco, C. A., & Guerra, M. (2010). Lactosuero como fuente de péptidos bioactivos. *Anales Venezolanos De Nutrición*, 23, 1, 42-49.

Capriotti, Anna L. *et al.* (2015). Identification of potential bioactive peptides generated by simulated gastrointestinal digestion of soybean seeds and soymilk proteins. *Journal of Food Composition and Analysis*, 44, 205–213.

Calhoun, D., *et al.* (2008). Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 117 (25), 1403-1419

Chobanian A., *et al.* (2003). The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), 1206-1252.

Contreras, M., Rosalía. C., Montero, M., Ramos, M., & Recio, I. (2009). Novel casein-derived peptides with antihypertensive activity. *International Dairy Journal*, 19(10), 566–573.

Dai-Hung, N.,*et al.* (2015). Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides from antihypertensive skate (*Okamejei kenojei*) skin gelatin hydrolysate in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, 174, 37-43.

De La Serna, F. (2014). Novedades en el sistema renina-angiotensina. *Insuficiencia Cardiaca*, 9(1), 16-24.

De la Parte Pérez, L. (2003). Manejo anestésico de la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Cirugía*, (42), 1.

Domínguez, K., *et al.* (2014). El efecto antihipertensivo de las leches fermentadas. *Revista argentina de microbiología*, 46(1), 58-65.

Escudero, E., *et al.* (2013). Purification and Identification of antihypertensive peptides in Spanish dry-cured ham. *Journal of Proteomics*, 78, 499–507.

Figueira, L., González, J., & Acosta, M. (2009). Angiotensina II, su Papel Fisiológico y Fisiopatológico en la Enfermedad Cardiovascular y Renal. *Informe Médico*, 11(12), 622-630.

Fitzgerald, R., & Meisel, H. (2000). Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. *British Journal of Nutrition*, 84, 33-37.

García, A., Castelló, M. Gimeno, J., Manzanares, P., & Salom, J. (2015). *In vivo* antihypertensive mechanism of lactoferrin-derived peptides: Reversion of angiotensin I- and angiotensin II-induced hypertension in Wistar rats. *Journal of Functional Foods*, 15, 294–300.

García Tejedor, A., Sánchez Rivera, L., Recio, I., Salom, J., & Manzanares, P., (2015). Dairy *Debaryomyces hansenii* strains produce the antihypertensive casein-derived peptides LHLPLP and HLPLP. *Food Science and Technology*, 61, 550–556.

Giraldo, Mónica L., Ibero, Giana P. & García, Héctor I. (2013). Comparación de la toma seriada de presión arterial y la monitorización ambulatoria para el

diagnóstico de hipertensión esencial en una población colombiana. *Revista colombiana de cardiología*, 20(6), 342-351.

Girgih, A., *et al.* (2014). Structural and functional characterization of hemp seed (*Cannabis sativa L.*) protein-derived antioxidant and antihypertensive peptides. *Journal of Functional Foods*, 6, 384–394.

Hata, Y., *et al.* (1996). A Placebo-Controlled Study of the Effect of a Sour Milk on Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 64, 767-771.

Hernández Ledesma, B., Contreras, M., & Recio, I. (2011). Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods. *Advances in Colloid and Interface Science*, 165, 23–35.

Hernández Ledesma, B. (2002). Caracterización y bioactividad de péptidos obtenidos a partir de proteínas lácteas mediante hidrólisis enzimática y procesos fermentativos. (Tesis de doctorado no publicado) Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Huanga, W., Sunb, J., Hea, H., Donga, H., & Tao Li, J. (2011). Antihypertensive effect of corn peptides, produced by a continuous production in enzymatic membrane reactor, in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, 128, 968–973

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

Iwaniak, A., & Minkiewicz, P. (2008). Biologically active peptides derived from proteins – a review. *Polish journal of food and nutrition sciences*. 58(3), 289-294.

Ibe, S., *et al.* (2009). Antihypertensive effects of natto, a traditional Japanese fermented food, in spontaneously hypertensive rats. *Food Science and Technology Research*, 15, 199-202.

Jia, J., *et al.* (2010). The use of ultrasound for enzymatic preparation of ACE-inhibitory peptides from wheat germ protein. *Food Chemistry*, 119, 336–342.

Ju-Young, K., *et al.* (2016). Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from an enzymatic hydrolysate of flounder fish (*Paralichthys olivaceus*) muscle as a potent anti-hypertensive agent. *Process Biochemistry*, 51, 535–541.

Kadam, S., Tiwari, B., Alvarez, C. & O'Donnell, C. (2015). Ultrasound applications for the extraction, identification and delivery of food proteins and bioactive peptides. *Trends in Food Science & Technology*, 46, 60-67

Kim, Y., Yoon, S., Yu, Y., Lonnerdal, B. & Chung, B. (1999). Novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides derived from recombinant human alpha (s1)-casein expressed in *Escherichia coli*. *Journal of Dairy Research*, 66, 431-439.

Krögh, G., & Ocaranza, M. (2009). Disfunción Ventricular Post Infarto: Niveles de Expresión de Enzima Convertidora de Angiotensina I y Homóloga. *Revista ANACEM*, 3(2), 28-32.

Korhonen, H., & Pihlanto, A. (2006). Bioactive peptides: Production and functionality. *International Dairy Journal*, 16, 945 – 960.

Ko, S., *et al.* (2012). A novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptide from a marine *Chlorella ellipsoidea* and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Process Biochemistry*, 47, 2005–201.

Ko, J., *et al.* (2016). Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from an enzymatic hydrolysate of flounder fish (*Paralichthys olivaceus*) muscle as a potent anti-hypertensive agent. *Process Biochemistry*. 51, 535–541.

Kuba, M., Tanaka, H., Tawata, S., Takeda Y., & Yasuda, M. (2014). Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides Isolated from Tofuyo Fermented Soybean Food. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 67, 1278-1283.

Lafarga, T., Aluko R., Rai, D., O'Connor, P., & Hayes, M. (2016). Identification of bioactive peptides from a papain hydrolysate of bovine serum albumin and assessment of an antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Research International*, 81, 91–99.

Lin, F., *et al.* (2011). Pilot-scale production of low molecular weight peptides from corn wet milling byproducts and the antihypertensive effects *in vivo* and *in vitro*. *Food Chemistry*, 124, 801–807.

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

Majumdera, K., *et al* (2015). Egg-derived ACE-inhibitory peptides IQW and LKP reduce blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, 13, 50–60.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). Análisis de situación de Salud. Bogotá: MinSalud.

Miguel, M., Aleixandre, A., Ramos, M., & López, R. (2006). Effect of Simulated Gastrointestinal Digestion on the Antihypertensive Properties of ACE-Inhibitory Peptides Derived from Ovalbumin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 726-731.

Miguel, M., Alvarez, Y., López Fandiño, R., Alonso, M., & Salaices, M. (2007). Vasodilator effects of peptides derived from egg white proteins. *Regulatory Peptides*, 140, 131–135.

Mohantya, D., Mohapatraa, S., Misrac, S., & Sahub., S. (2015). Milk derived bioactive peptides and their impact on human health – A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 23, 577–583.

Mora, L., Escudero, E., Arihara, K., & Toldrá, F., (2015). Antihypertensive effect of peptides naturally generated during Iberian dry-cured ham processing. *Food Research International*, 78, 71–78.

Mulero Cánovas, J., Zafrilla Renteroa, P., Martínez-Cachá Martínez, A., Leal Hernández, M., & Abellán Alemán, J. (2011). *Péptidos bioactivos*. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, 23, 219-227

Norris R., O'Keeffe Martina, B., Poyarkov, A., & FitzGerald, Richard J. (2015). Peptide identification and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity in prolyl endoproteinase digests of bovine as-casein. *Food Chemistry*, 188, 1, 210-217.

Pokora, M., *et al.* (2014). An attractive way of egg white protein by-product use for producing of novel anti-hypertensive peptides. *Química de Alimentos*, 151, 500-505.

Pripp, A., Isaksson, T., Stepaniak, L. & Sorhaug, T. 2004. Quantitative structure-activity relationship modelling of ACE-inhibitory peptides derived from milk proteins. *European Food Research and Technology*, 219, 579-583.

Quirós del Bosque, A. (2007). Leches fermentadas con actividad antihipertensiva: identificación de péptidos y evaluación de su biodisponibilidad (Tesis de doctorado no publicado) Instituto de fermentaciones industriales: Madrid, España.

Quirós, A., Contreras, M., Ramos, M., Amigo, L., & Recio, I. (2009). Stability to gastrointestinal enzymes and structure–activity relationship of β -casein-peptides with antihypertensive properties. *Peptides*, 30, 1848–1853.

Rocha, Gabriel, F., Kise, Francisco, M. Rosso, Adriana, M. & G. Parisi, Monica, G. (2013). Péptidos con Actividad Antimicrobiana obtenidos de Proteínas Lácteas con Extractos de *Salpichroa organifolia*. *Información Tecnológica*, 24, 2, 23-30.

Rosas, P., *et al.* (2005). Re-Encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): Consolidación Mexicana de los Factores de Riesgo Cardiovascular. Cohorte Nacional de Seguimiento. *Archivos de Cardiología de México*, 75(1), 96-111

Rojas, M. (2012). Péptidos bioactivos de suero de leche y caseínas liberados por la actividad proteolítica de *Lactobacillus casei* Shirota y *Streptococcus thermophilus* (tesis de doctorado no publicada) Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico D.F. Mexico.

Roberts, P., Burney, J., Black, K., & Zaloga, G. (1999). Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract. *Digestion* (60)4, 332 – 337.

Sanders, M. (1993). Effect of Consumption of Lactic Cultures on Human Health. *Advances in Food and Nutrition Research*, 37, 67–130.

Sanjukta, S., & Rai, R. (2016). Production of bioactive peptides during soybean fermentation and their potential health benefits. *Trends in Food Science & Technology*, 50, 1–10.

Sánchez, L., *et al.* (2015). Peptide fragments from β -casein (134–138), HLPLP, generated by the action of rat blood plasma peptidases show potent antihypertensive activity. *Food Research International*.

Segura, M., Chel, L., & Betancur, D. (2013). Bioactividad de péptidos derivados de proteínas alimentarias.

Seppo, L., Jauhiainen, T., Poussa, T., & Korpela, R. (2003). A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure–lowering effect in hypertensive subjects. *American Society for Clinical Nutrition*, 77(2), 326-330.

Singh Yadav, *et al.* (2015). Cheese whey: A potential resource to transform into bioprotein, functional/nutritional proteins and bioactive peptides. *Biotechnology Advances*, 33, 756–774.

Soca, P. M., & Teruel, Y. S. (2009). Hipertensión arterial, un enemigo peligroso. (Spanish). *Acimed*, 20(3), 92-100.

Soria, A. & Villamiel, M. (2010). Effect of ultrasound on the technological properties and bioactivity of food: a review. *Trends in Food Science & Technology*, 21, 323-331.

Tardioli, P., Fernandez Lafuente, R., Guisan, J., & Giordano, R. (2003). Design of New Immobilized-Stabilized Carboxypeptidase A Derivative for Production of Aromatic Free Hydrolysates of Proteins. *Biotechnol. Prog*, 19, 565–574.

Torres, M., Vallejo, B., & González, A. (2005). Péptidos bioactivos derivados de las proteínas de la leche. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 55(2), 111-117.

Torruco, J. (2009). Efecto antihipertensivo de fracciones peptídicas bioactivas obtenidas a partir de frijol lima (*Phaseolus Lunatus*) y frijol jamapa (*Phaseolus Vulgaris*) (Tesis de doctorado no publicada) Escuela nacional de ciencias biológicas: México D.F. México

Torruco Uco, J., *et al.* (2009). Péptidos antihipertensivos, una alternativa de tratamiento de origen natural: una revisión antihypertensive peptides, an alternative for treatment of natural origin: a review. *Ciencia y Tecnología Alimentaria.*, 6(2), 158-168.

Yousr, M. & Howelln, N. (2015). Antioxidant and ACE Inhibitory Bioactive Peptides Purified from Egg Yolk Proteins. *International Journal of Molecular sciences*, 16(12), 29161 – 29178.

Zarei, M., *et al.* (2015). *In vitro* and *in vivo* antihypertensive activity of palm kernel cake protein hydrolysates: Sequencing and characterization of potent bioactive peptides. *Industrial Crops and Products*. 76, 112–120.

Zou, Y., Wang, W., Lia, Q., Chen, Y., Zheng, D., Zou, Y., Zhang, M., Zhao, T., Mao, G., Feng, W., Wu, X., & Yang, L. (2016), Physicochemical, functional properties and antioxidant activities of porcine cerebral hydrolysate peptides produced by ultrasound processing. *Process Biochemistry*, 51(3), 431–443.

Zhou, C., Ma, H., Yu, X., Bin, L., El-Gasim, A., & Pan, Z. (2013). Pretreatment of defatted wheat germ proteins (by-products of flour mill industry) using ultrasonic horn and bath reactors: Effect on structure and preparation of ACE-inhibitory peptides. *Ultrasonics Sonochemistry*, 20(6), 1390-1400.