



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**BIOPÉPTIDOS PROVENIENTES DE PROTEÍNAS
ALIMENTARIAS Y EFECTOS BENÉFICOS A LA
SALUD**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

DIEGO ERICK ACUÑA FLORES

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Asignación de jurado:

Presidente: Mtra. Valdivia López María de los Ángeles

Vocal: Dra. González Hernández Iliana Elvira

Secretario: Lic. Ramirez Cahero Hiram Fernando

Suplente 1: Dr. Leal Lara Hermilo

Suplente 2: Dra. Moran Ramos Sofía

Lugar donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, UNAM. Edificio E, Laboratorio 323. Departamento de Alimentos y Biotecnología.

Sustentante:

Diego Erick Acuña Flores

Asesor:

María de los Ángeles Valdivia López

Contenido

LISTA DE ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	9
CAPÍTULO 1: BIOPÉPTIDOS	10
1.1 Definición.....	10
1.2 Métodos de extracción y obtención.....	11
1.2.1 Hidrólisis enzimática.....	12
1.2.2 Fermentación microbiana	13
1.3 Biodisponibilidad de los péptidos	16
CAPÍTULO 2: PROBLEMAS DE SALUD Y PROPIEDADES FUNCIONALES DE LOS BIOPÉPTIDOS	18
2.1 Estrés oxidativo.....	18
2.1.1 Biopéptidos antioxidantes	22
2.2 Hipertensión	28
2.2.1 Biopéptidos antihipertensivos	32
2.3 Procesos inflamatorios	38
2.3.1 Biopéptidos antiinflamatorios	44
2.4 Infecciones microbianas.....	49
2.4.1 Biopéptidos antimicrobianos.....	53
2.5 Otros.....	60
2.5.1 Proceso de coagulación de la sangre	60
2.5.2 Caries.....	67
CAPÍTULO 3: APLICACIONES EN LA INDUSTRIA	74
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFÍA.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxiribonucleico

ADP: Adenosín difosfato

AGE's: Productos de glucosilación avanzada

AMP: Adenosín monofosfato

ATP: Adenosín trifosfato

BAL: Bacterias ácido-lácticas

CCP: Fosfopéptidos de caseína

CCP-ACP: Fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo

COX: Ciclooxygenasa

Dpp: Dipéptido permeasa

DtpT: Transportador de di y tripéptidos

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

ERO: Especies reactivas de oxígeno

GP: Glicoproteína

GPx: Glutación peroxidasa

HBD: Beta defensina

hCAP: Catelicidina humana

HETE: Ácido hidroxieicosatetraenoico

HPETE: ácido hidroperoxieicosatetraenoico

IL: Interleucina

iNOS: Óxido nítrico sintasa

LOX: Lipooxygenasa

LPS: Lipopolisacárido

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

NO: Óxido nítrico

Opp: Oligopéptido permeasa

PG: Prostaglandinas

PrtP: Proteinasa anclada en la pared celular

SOD: Superóxido dismutada

TGF: Factor transformador de tejidos

TNF: Factor de necrosis tumoral

RESUMEN

Los péptidos antimicrobianos son fragmentos de proteínas conformados por un aproximado de 2 a 20 aminoácidos, los cuales se liberan a partir de una proteína original. La hidrólisis de la proteína puede producirse por fermentación microbiana o enzimática. La fragmentación de esta proteína dará lugar al desarrollo de propiedades nutraceuticas en cada uno de los péptidos obtenidos, lo que dependerá de su estructura, por lo que el tamaño y secuencia de aminoácidos que presente el péptido definirá su mecanismo de acción dentro del organismo. Estos péptidos con propiedades nutraceuticas para el organismo se denominarán biopéptidos, teniendo así a los biopéptidos antioxidantes, antihipertensivos, antiinflamatorios, antimicrobianos, entre otros.

Los mecanismos conocidos que siguen cada uno de los biopéptidos ya mencionados son:

- 1) **Antioxidante:** La estructura de los biopéptidos, así como los grupos R de los aminoácidos les permitirán estabilizar por resonancia a todas aquellas especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales que se generen.
- 2) **Antihipertensivo:** La hipertensión puede ser regulada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los péptidos antihipertensivos actúan inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ligándose al sitio activo, impidiendo así la formación de la angiotensina II, que tiene efectos vasoconstrictores.
- 3) **Antiinflamatorio:** Los biopéptidos antiinflamatorios se encargan de inhibir aquellos mediadores encargados de activar y favorecer la respuesta inflamatoria, como son las citocinas (también llamadas citoquinas) proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) y enzimas como la fosfolipasa y la ciclooxigenasa, que actúan sobre los lípidos de membrana produciendo compuestos con efectos inflamatorios.
- 4) **Antimicrobiano:** Los biopéptidos antimicrobianos presentan cargas positivas que interactúan por fuerzas electrostáticas con los fosfolípidos, formándose poros sobre la membrana hasta su ruptura completa y liberándose el líquido intracelular al espacio extracelular ocasionando la lisis microbiana.

Estos biopéptidos, así como sus propiedades han sido estudiados por muchos años, lo que ha dado lugar al descubrimiento de secuencias que presentan efectos benéficos para la salud; el conocimiento y estudio de estos biopéptidos abre la puerta a su posible uso como una alternativa natural para tratar enfermedades y padecimientos.

En este trabajo monográfico de actualización se busca recopilar información de los últimos 10 años sobre la generación de biopéptidos obtenidos de fuentes alimentarias y sus secuencias reportadas, así como el uso de estos dentro de la industria.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día los biopéptidos han sido objeto de diversos estudios con el fin de aislar y encontrar secuencias peptídicas con funciones biológicas benéficas para la salud. Esto representa una posibilidad para encontrar alternativas naturales a fármacos que, si bien pueden ayudar al tratamiento de padecimientos de importancia global, pueden estar asociados al desarrollo de efectos secundarios importantes.

La gran diversificación que se tiene de proteínas de origen vegetales y animal hace posible encontrar un sinnúmero de secuencias características que permitan obtener péptidos con una propiedad nutracéutica en particular. En la industria de alimentos, por ejemplo, la alta producción de residuos de desecho permite hacer de estos una fuente potencial para la extracción y obtención de biopéptidos. En la actualidad los biopéptidos se obtienen de diversas matrices alimentarias o de algunos subproductos generados en su industrialización. Un ejemplo es lo que ocurre dentro de la industria de los productos cárnicos, en donde la piel, así como todo tipo de tejido residual puede utilizarse para la extracción de proteínas y la posterior producción de hidrolizados. Otros alimentos ampliamente utilizados para la obtención de biopéptidos son los productos lácteos, el huevo y las pesquerías. Por otro lado, los cereales, así como las leguminosas han sido fuentes vegetales utilizadas para la obtención de biopéptidos de origen vegetal.

Los múltiples estudios sobre las actividades biológicas de los péptidos (antioxidantes, antihipertensivas, antimicrobianas, antiinflamatorias, anticoagulantes y anticariogénicas) y la accesibilidad que se tiene en la actualidad tanto a proteínas vegetales como animales, hace interesante la recopilación de los hallazgos realizados en los últimos 10 años sobre biopéptidos provenientes de matrices alimentarias, así como las secuencias y mecanismos de acción que los hace posicionarse como alternativas para tratar problemas de salud.

OBJETIVOS

- Conocer a través de una revisión cuál es el estado actual y los hallazgos reportados sobre la funcionalidad de los biopéptidos provenientes de fuentes alimentarias.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Definir las propiedades funcionales de los péptidos bioactivos encontrados en fuentes alimentarias.
- Conocer los mecanismos de acción y el fundamento de las actividades de los distintos tipos de biopéptidos dentro del organismo.
- Establecer el uso potencial de los biopéptidos como alternativas naturales a fármacos.

CAPÍTULO 1: BIOPEPTIDOS

1.1 Definición

Los péptidos bioactivos o biopéptidos son definidos como aquellos residuos que se obtienen como resultado de la hidrólisis química y/o enzimática de una proteína con estructura secundaria o compleja. Estos fragmentos están inactivos dentro de la proteína original y al ser liberados por hidrólisis pueden manifestar diversas propiedades o actividades benéficas a la salud (propiedad nutracéutica), según sea la fuente y la secuencia de aminoácidos que presenten.

La conformación de las proteínas depende en gran medida del medio en el que se encuentran, por lo que factores químicos, mecánicos o físicos pueden dar lugar a la hidrólisis de proteínas (Badui, 2013). Durante la hidrólisis existe una pérdida en los niveles estructurales de la proteína, la estructura cuaternaria, terciaria y secundaria se desestabilizan por el movimiento de los dominios dentro de la proteína y por las interacciones covalentes que se ven afectadas (ver figura 1).

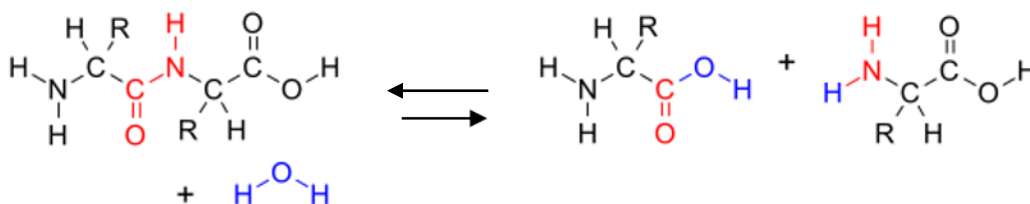


Figura 1. Hidrólisis del enlace peptídico. Se rompe el enlace entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilo de otro, dando lugar a dos péptidos (V8rik, 2009)

Aunque la hidrólisis se relaciona con frecuencia con una pérdida de funcionalidad de la proteína, no siempre es así; la desnaturalización es capaz de activar al péptido y brindarle nuevas propiedades como consecuencia de la nueva estructura, ya que, al tener una nueva conformación se tendrán nuevas interacciones y mayor exposición de los aminoácidos, otorgándole al péptido dichas propiedades funcionales (Sarmadi & Ismail, 2010; Samaranyaka & Li-Chan, 2011). La actividad o propiedad que adquieran estos péptidos depende principalmente de la fuente de la que provengan, debido a la distinta secuenciación de aminoácidos que se pueda tener en la proteína original. De acuerdo con Gallegos *et al.* (2011) y Sarmadi e Ismail (2010): “la hidrólisis enzimática de proteínas aisladas de variadas

fuentes puede liberar secuencias de aminoácidos que actúen directamente sobre diversas especies reactivas”.

Mulero-Cánovas, Zafrilla Rentero, Martínez-Cachá, Leal-Hermández y Abellán-Alemán (2011) en cuanto al tamaño general de los biopéptidos han mencionado que los biopéptidos presentan un tamaño de “3 a 20 aminoácidos, aunque en algunas ocasiones pueden exceder esta longitud”.

1.2 Métodos de extracción y obtención

En los últimos años, se ha investigado acerca de los biopéptidos debido a los beneficios que aportan a la salud. Su formación se basa en la pérdida estructural de las proteínas, ya que, se rompen enlaces peptídicos para dar lugar a un péptido de menor tamaño que la proteína original. La secuencia y el tamaño que se obtenga del péptido determinará directamente su funcionalidad y los beneficios que este provea al organismo. De esta forma, se han obtenido péptidos a partir de muy diversas fuentes de alimentarias, tanto de origen animal como de origen vegetal. Estas proteínas generalmente son sometidas a diversos procesos hidrolíticos para la obtención de los biopéptidos, aunque también se han obtenido biopéptidos por vía fermentativa. A continuación, se presenta el diagrama general que ha permitido obtener biopéptidos de distintas fuentes alimentarias y cuyas etapas del proceso han sido descritas en múltiples investigaciones (ver figura 2).

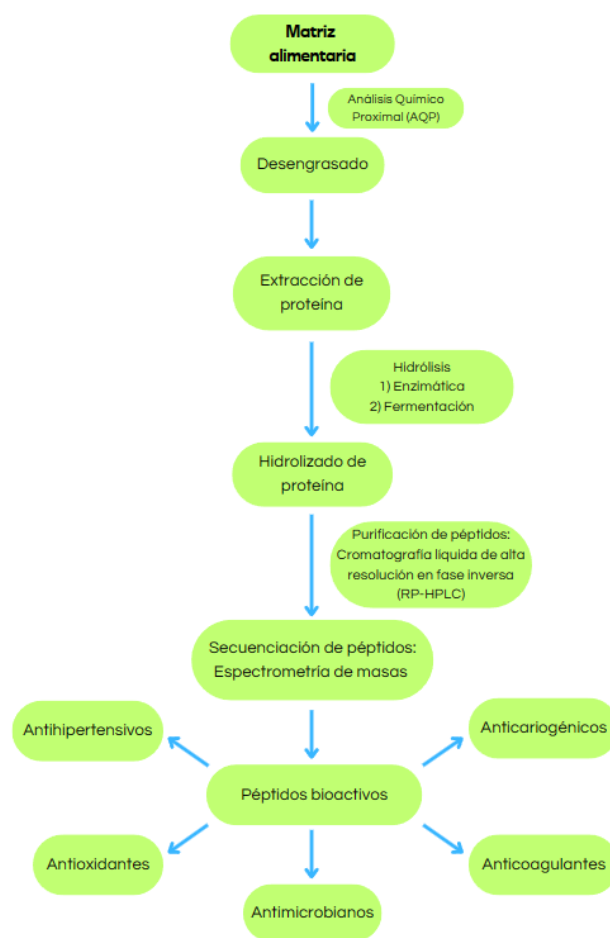


Figura 2. Diagrama general para la obtención de biopéptidos.
Fuente: Elaboración propia

1.2.1 Hidrólisis enzimática

Para la hidrólisis enzimática, la elección de la enzima, las condiciones de tiempo y temperatura y la relación enzima/sustrato influyen de manera directa en la composición de los biopéptidos obtenidos, así como en las propiedades funcionales que se activen en estos (Van der Ven, Gruppen, De Bont & Voragen, 2002), ya que de acuerdo con estas condiciones se tendrán distintos tamaños de estos, cantidades y composición en cuanto a aminoácidos (Chen, Muramoto & Yamauchi, 1995; Jeon, Byun & Kim, 1999; Wu, Chen & Shiau, 2003). Por lo tanto, se pueden clasificar a los biopéptidos según el grado de hidrólisis que presenten, teniendo así a dos tipos de hidrolizados: a) parciales (grado de hidrólisis < 10%) y b) extensivos (grado hidrólisis > 10%), cada uno con propiedades específicas determinan su utilización (Vioque, Yust, Lqari, Megías, Girón, Alaiz & Millán, 2006).

Las enzimas pueden clasificarse de acuerdo con su actividad catalítica, teniendo a las endopeptidasas, que son moléculas capaces de hidrolizar enlaces internos de la cadena proteica; y a las exopeptidasas, que hidrolizan enlaces de los extremos de las cadenas proteicas (ver figura 3) (Guadix, Guadix, Páez, González-Tello & Camacho, 2000). “Estas últimas pueden dividirse a su vez en aminopeptidasas cuando actúan por el extremo N-terminal o carboxipeptidasas si lo hacen por el extremo C-terminal” (Vioque, Clemente, Pedroche, Yust & Millán, 2001).

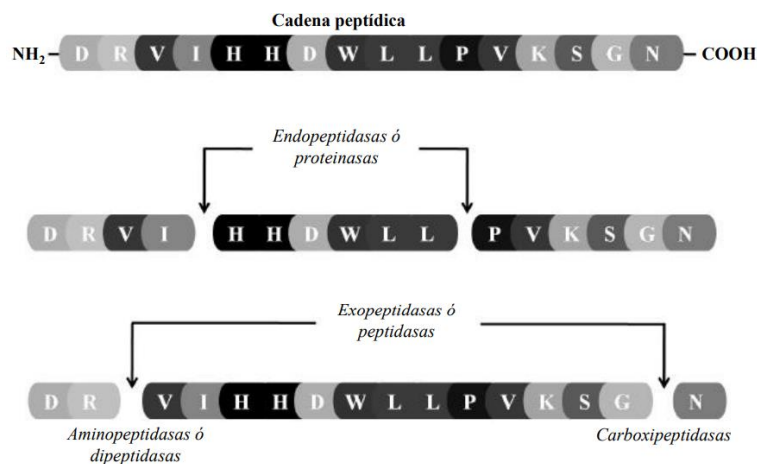


Figura 3. Mecanismo de endopeptidasas y exopeptidasas (Vioque *et al.*, 2001).

El método enzimático para la obtención de biopéptidos permite que sea posible la combinación de enzimas proteolíticas que actúen al mismo tiempo, liberando así distintos

fragmentos de péptidos y una mayor diversificación de propiedades (Mohanty, Jena, Choudhury, Pattnaik, Mohapatra & Saini, 2016; Mora, Aristoy & Toldrá, 2018). Aunque esto resulta muy prometedor, debido a que se tienen distintas enzimas actuando a la vez, no hay reproducibilidad ni control en la hidrólisis de la proteína, por lo que el método secuencial enzimático, es decir, agregar una enzima a la vez resulta ser la mejor opción para la hidrólisis enzimática y la obtención de biopéptidos (Mora *et al.*, 2018; Toldrá, Reig, Aristoy & Mora, 2018; Jiménez, Charnier, Kouas, Latrille, Torrijos, Harmand, Patureau, Spérandio, Morgenroth, Béline, Ekama, Vanrolleghem, Robles, Seco, Batstone & Steyer, 2020; Morales, 2021).

1.2.2 Fermentación microbiana

El proceso de fermentación es un tratamiento muy importante dentro de la industria de los alimentos debido a que se consiguen beneficios como alargar la vida útil de los alimentos con la producción de ácidos orgánicos, alcoholes y compuestos alcalinos, mejorar la biodisponibilidad generando macromoléculas menos complejas y de más fácil digestión y absorción de los nutrimentos (hidrólisis de proteínas y carbohidratos); y brindar características sensoriales de sabor, aroma y textura, gracias a los productos finales como el diacetilo y el acetaldehído (Shirai-Matsumoto & Malpica-Sánchez, 2013).

Las bacterias ácido-lácticas (BAL) son un grupo de bacterias Gram + que producen ácido láctico como producto principal de la fermentación de los carbohidratos (Carr, Chill & Maida, 2002; Vázquez, Suárez & Zapata., 2009), mismo que genera un ambiente de pH tan bajo que inhibe el crecimiento de otro tipo de bacterias alargando la vida útil del producto (Carr *et al.*, 2022; Ramírez, Rosas, Velázquez, Ulloa & Arce, 2011).

“Las BAL comprenden alrededor de 20 géneros; *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Aerococcus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Oenococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* y *Weisella* son los principales miembros de las BAL; y el *Lactobacillus* es el más grande de estos géneros” (Jagnow, Dawid & López, 1991; Devlieghere, Vermeulen & Debevere, 2004).

La elección del género de BAL dependerá de las características sensoriales deseadas para el producto fermentado; las bacterias de este grupo se pueden clasificar principalmente por su

temperatura óptima de crecimiento y por los productos de la fermentación (ver Tabla 1) (Neira-Bermudez & López-Torres, 2005):

Clasificación	Características	BAL
Homofermentativas	Produce más del 85% de ácido láctico a partir de glucosa. Convierte 1 mol de glucosa en 2 mol de ácido láctico.	<i>Lactococcus</i> <i>Pediococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus</i>
Heterofermentativas	Producen 50% de ácido láctico a partir de glucosa. Convierte 1 mol de glucosa en 1 mol de ácido láctico, EtOH, CO ₂ y ATP.	<i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i>
Mesófilas	Temperatura óptima: 20-25 °C Tiempo incubación: 18-20 h Acidez final: 0.8% de ácido láctico	<i>Lactococcus lactis subsp. lactis</i> <i>Lactococcus lactis subsp. cremoris</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Leuconostoc mesenteroides subsp. cremoris.</i>
Termófilas	Temperatura óptima: 40-45 °C Tiempo de incubación: 2-4 hrs Acidez final: 0.9% de ácido láctico.	<i>Lactobacillus delbruekii subsp. bulgaricus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>

Tabla 1. Clasificación de las BAL de acuerdo con sus características y productos de la fermentación (adaptado de Almanza & Barrera, 1991; Devlieghere *et al.*, 2004; Blanco-Dávila, Pacheco-Delahaye & Nathalie-Frágna, 2006; Ly, Nikolaev, Suresh, Zheng, Tessier-Lavigne & Stein, 2008).

Además de producir ácido láctico y contribuir en el olor, aroma y sabor de los productos, las BAL son capaces de hidrolizar las proteínas propias de la leche, por lo que, después del proceso de fermentación, no es extraño encontrar un aumento de péptidos. Los géneros más estudiados son *Lactococcus* spp. y *Lactobacillus* spp. (Ebringer, Ferencík & Krajcovic, 2008), que son capaces de sintetizar enzimas con capacidad proteolítica como proteasas y peptidasas que permiten liberar estos fragmentos de proteína para la obtención de péptidos (Donkor, Nilmini, Stolic, Vasiljevic & Shah, 2007; Ebringer *et al.*, 2008; González-

González, Tuohy & Jauregi, 2011; Rodríguez-Hernández, Rentería-Monterrubio, Rodríguez-Figueroa & Chávez-Martínez, 2014).

El sistema que presentan las BAL para la proteólisis es complejo y está compuesto por tres pasos principales (ver figura 4) (Bockelmann, 1995; Monzón, 2012; Rodríguez-Hernández & Chávez-Martínez, 2018):

- 1) Las proteínas entran en contacto con las proteinasas ancladas en la pared celular (PrtP), se da la unión enzima-sustrato y se lleva a cabo el rompimiento del enlace peptídico. Se producen oligopéptidos de 3 a 20 residuos de aminoácidos.
- 2) El sistema de transporte está conformado por el sistema Opp (Oligo Peptide Permease), Dpp (Dipeptide Permease) y DtpT (Di-Tripeptide Transport), proteínas ancladas a la membrana celular que permiten el transporte de los péptidos producidos por las proteinasas del espacio extracelular hacia el interior de la célula, el citoplasma.
- 3) Los oligopéptidos se hidrolizan en pequeños péptidos y aminoácidos por la acción conjunta de 11 peptidasas cortando en sitios específicos y no específicos.

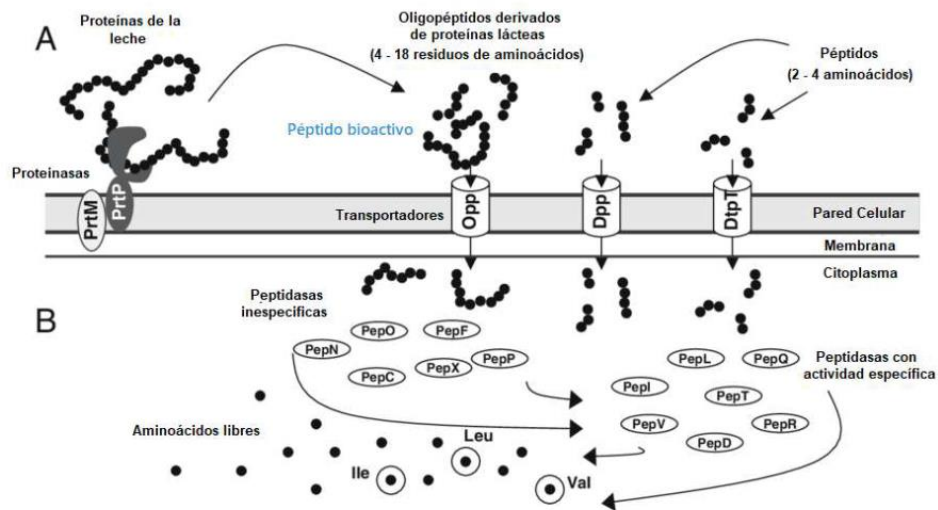


Figura 4. Sistema proteolítico de BAL: PrtP es una proteinasa anclada a la pared de *L. lactis* encargada de hidrolizar las caseínas en oligopéptidos, tripéptidos y dipéptidos. Se clasifica en PI y PIII: PI hidroliza principalmente la β -caseína y produce más de 100 oligopéptidos Diferentes de 4 a 30; PIII hidroliza con la misma eficiencia la β y κ -caseína.

El sistema de transporte Opp es capaz de transportar péptidos de hasta 18 residuos (Kunji, Smid, Plapp, Poolman & Konings, 1993; Doeven, Kok, Poolman, 2005); DtpT que es capaz de transportar dipéptidos y tripéptidos hidrofílicos y con carga mediante una fuerza motriz de protones y, por su parte, Dpp transporta dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos con un número elevado de residuos hidrofóbicos de cadena ramificada usando moléculas de ATP (Adaptado de Kunji *et al.* 1993; Doeven *et al.* 2005; Savijoki *et al.* 2006; Monzón 2012; y Morales 2021).

Los péptidos que no pueda utilizar la bacteria para su óptimo desarrollo serán digeridos por organismos más complejos y desarrollarán funciones fisiológicas en el organismo (Hafeez, Cakir-Kiefer, Roux, Perrin, Miclo & Dary-Mourot, 2014; Morales, 2021).

Durante el proceso de fermentación, las proteasas de las BAL son las encargadas de hidrolizar proteínas dando lugar a la liberación de péptidos y aminoácidos libres. Los rendimientos por este método son bajos, ya que las bacterias harán uso de estos productos para su crecimiento, lo que puede ser considerado como una desventaja para la obtención de biopéptidos (Hafeez *et al.*, 2014; Morales, 2021; Doeven *et al.*, 2005).

1.3 Biodisponibilidad de los péptidos

Los biopéptidos, además de generarse por vía fermentativa o enzimática, también pueden producirse de manera natural al ingerir los alimentos. El estómago es donde comienza la hidrólisis de las proteínas; su medio ácido es suficiente para hidrolizar la proteína en pequeños péptidos, sin embargo, la pepsina presente en este órgano participa igualmente en este proceso (Soltero & Ekwuribe, 2005). En el lumen intestinal, gracias a las enzimas pancreáticas (tripsina, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasas A y B) los péptidos obtenidos de la hidrólisis en el estómago continúan siendo hidrolizados, formándose péptidos de dos a seis residuos de aminoácidos (Arhewoh, Ahonkhai & Okhamafe, 2005; Soltero & Ekwuribe, 2005; Segura-Campos, Chel-Guerrero & Betancur-Ancona, 2010). Las endo y exopeptidasas de la membrana de borde de cepillo del intestino delgado hidrolizarán estos fragmentos dando lugar a la formación de péptidos de dos a tres residuos que finalmente serán absorbidos para pasar al torrente sanguíneo, mientras que, aquellos péptidos que no son seguirán su paso hacia el intestino grueso para ser metabolizados por la microbiota intestinal.

La biodisponibilidad de los péptidos suministrados por vía oral se ve comprometida debido a que son susceptibles a sufrir modificaciones por parte de las enzimas con las que pueden interaccionar durante todo el proceso de digestión; si bien las enzimas pueden modificar al biopéptido disminuyendo su actividad, de igual manera lo pueden potencializar. Por otro lado, algunos fragmentos pueden presentar resistencia al proceso de digestión para ser absorbidos y llegar a la circulación sanguínea librando todas aquellas barreras que podrían activarlos/inactivarlos como es el estómago, el lumen y el intestino (Lee, 2002; Segura *et al.*, 2010).

Existen estrategias que permiten mantener intacto al biopéptido y asegurar los efectos biológicos, tales como su estabilización por encapsulación, el incremento de su vida media en la circulación, la adición de estructuras no peptídicas o la utilización de excipientes de formulación (inhibidores de proteasa). Optar por una administración inyectable de los biopéptidos podría representar una alternativa que mejore la biodisponibilidad de estos; sin embargo, hacen falta estudios que puedan comprobar dicha hipótesis (Mehta, 2004; Arhewoh *et al.*, 2005; Soltero & Ekwuribe, 2005; Biron, Chatterjee, Ovidia, Langenegger, Brueggen, Hoyer, Schmid, Jelinek, Gilon, Hoffman & Kessler, 2008; Segura *et al.*, 2010).

CAPÍTULO 2: PROBLEMAS DE SALUD Y PROPIEDADES FUNCIONALES DE LOS BIOPÉPTIDOS

2.1 Estrés oxidativo

Persson, Popescu y Cedazo-Minguez (2014) definen el estrés oxidativo como: “el desbalance entre la presencia de especies reactivas oxígeno (ERO) y la capacidad del organismo de contrarrestar sus acciones mediante el sistema de protección antioxidante”; de modo que el estrés oxidativo es la consecuencia de la producción excesiva de radicales que no pueden ser reducidos por el sistema antioxidante (Poljsak, Šuput & Milisav, 2013; Galina-Hidalgo, Ortiz-Rubio & Guerreiro-Cruz, 2018)

Desde 1956, Denham Harman propuso que una inadecuada protección contra las especies químicas reactivas dará lugar a un daño oxidante importante en las macromoléculas, ocasionando un deterioro en órganos y tejidos, perdiendo así funcionalidad, “siendo el principal mecanismo endógeno que da lugar al envejecimiento” (Harman, 1992; Arista, 2016).

Passos *et al.* (2007) realizaron un estudio en el que se pudo confirmar lo mencionado desde 1956 por Denham. En el estudio aludido demuestra y expone una gran cantidad de ERO y daño oxidativo al ADN en células senescentes (células dañadas/envejecidas sin capacidad de dividirse), esto a causa del ambiente oxidativo y a las especies reactivas producidas durante el metabolismo. “Una de las moléculas más susceptibles de ser transformadas es el O_2 y, aunque es fundamental para la vida, muchas reacciones en las que participa generan radicales, de ahí, que también se considera una molécula potencialmente tóxica. La reducción del O_2 a agua involucra cuatro electrones y genera tres ERO: el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot})” (ver figura 5) (Halliwell, 1991; Halliwell, Gutteridge, Cross, 1992; Chesseman & Slater, 1993).

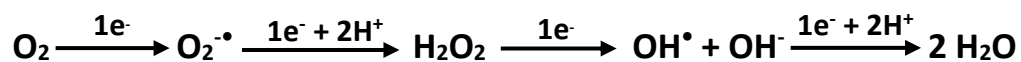


Figura 5. Pasos de la reducción de oxígeno a agua (Arista, 2016).

El H₂O₂ no es un radical, pero al ser un intermediario en la producción de dichas especies es considerado como una ERO; en presencia de iones metálicos, el H₂O₂ se descompone dando lugar al OH[•] (ver figura 6).

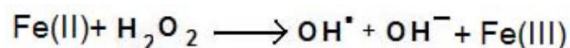


Figura 6. Reacción de Fenton que da lugar a la formación del radical hidroxilo (Arista, 2016).

La producción de radicales en el organismo puede darse de dos distintas formas: de manera endógena, cuando se forman por procesos metabólicos del organismo; y exógena, por la acción oxidante del medio ambiente (Poljšak, Jamnik, Raspor & Pesti, 2011).

Existen sistemas o mecanismos propios del organismo que nos permiten eliminar el exceso estas ERO: la protección estequiométrica y la catalítica. En la protección estequiométrica, algunas moléculas pequeñas se encargan de inactivar a las especies reactivas; en la producción catalítica, las enzimas se encargan de detener las reacciones de oxidación, evitando la formación excesiva de especies reactivas además de que también son capaces de reparar todo aquel tejido o biomoléculas que han sufrido un daño oxidativo (ver tabla 2) (Dröge, 2002; Lozada & García, 2009; Arista, 2016).

Sistema antioxidante	Sistema primario (Previene formación de radicales)	Superóxido dismutasa (SOD)	Convierte el radical O ₂ ^{•-} en H ₂ O ₂
		Glutatión peroxidasa (GPx)	Convierten el H ₂ O ₂ en H ₂ O
		Catalasa	
		Albúmina	Liga iones cobre inhibiendo la lipoperoxidación y la formación de OH [•]
		Proteínas secuestradoras de metales	Secuestra iones metálicos evitando la formación de OH [•]
	Sistema secundario (Capturan radicales)	Melatonina	Gracias a su estructura permiten eliminar, capturar y estabilizar las ERO/ERN
		β-Caroteno	
		Vitaminas E y C	
		Estrógenos	
		Ácido úrico	

Sistema terciario (Reparan biomoléculas)	Lípidos	Reparar los daños producidos en las biomoléculas oxidadas, restaurándolas a su conformación nativa
	Proteínas	
	ADN	

Tabla 2. Sistema antioxidante (Adaptado de Willcox, Ash & Catignani, 2004; Lozada & García, 2009; Arista, 2016).

Se ha comprobado que más de 100 enfermedades son causadas de manera directa o están asociadas al estrés oxidativo; las enfermedades relacionadas van desde las cardiovasculares, el cáncer y la discapacidad de las funciones del sistema inmunológico (Sies, 1985; López-Alarcón & Denicola, 2013; Maulik, Mcfadden, Otani, Thirunavukkarasu & Parinandi, 2013).

Los daños generados por parte de las ERO a las biomoléculas son variados y depende de la estructura química de cada compuesto. A continuación, se mencionan las principales afectaciones estructurales que causa la exposición a estas especies reactivas:

1) **Proteínas**

Aunque la probabilidad de que las proteínas se vean afectadas por los radicales es mínima, las ERO pueden llevar a la fragmentación o a cambios en la conformación estructural de las proteínas trayendo consigo nuevas interacciones. En el mejor de los casos, se puede formar un entrecruzamiento entre los fragmentos, dando lugar a una proteína con una nueva estructura, pero sin la actividad original (Gutteridge, 1995; González-Torres, Betancourt-Rule & Ortiz-Muñiz, 2000; Arista, 2016)

2) **Carbohidratos**

Los azúcares reductores junto con los grupos amino de las proteínas participan en la reacción de Maillard, dando como uno de los productos preliminares a las cetoaminas (compuestos de Amadori) como producto, en presencia de O_2^- y Fe^{2+} darán lugar a la formación de intermediarios de fragmentación que posteriormente se condensarán teniendo finalmente productos de glucosilación avanzada (AGE's) (ver figura 7) (Stadtman, 1992; Singh, Barden, Mori, & Beilin, 2001; González-Torres et al., 2000; Arista, 2016).

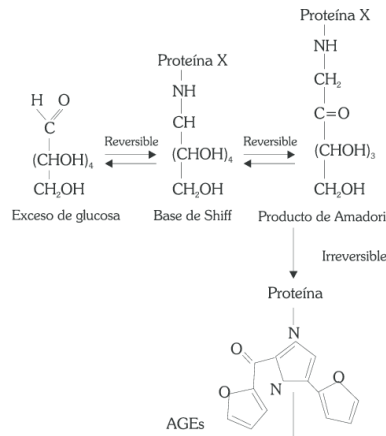


Figura 7. Formación de AGE's como producto de la reacción de Maillard entre un azúcar y una proteína.

3) Lípidos

Debido a que las membranas celulares se encuentran compuestas por ácidos grasos poliinsaturados, estas son mucho muy propensas a presentar reacciones de oxidación, que consisten en las etapas de iniciación, propagación y terminación (ver figura 8). La oxidación de los ácidos grasos de la membrana celular puede dar lugar a la formación de aldehídos y di-carbonilos como el 4-hidroxi-nonenal y el malonaldehído, que afectan la función de las proteínas (Doorn & Petersen, 2003), causando la pérdida de fluidez, incremento de la permeabilidad a H^+ y otros iones, la liberación del contenido celular y con ello, la muerte (Gutteridge, 1995; Knight, 1999).

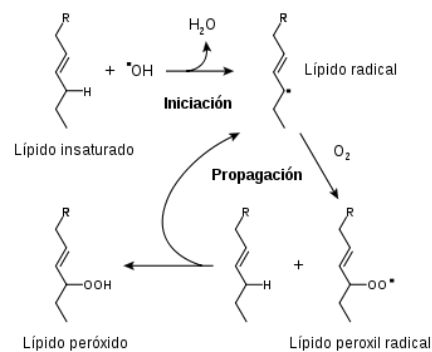


Figura 8. Reacción de oxidación de lípidos.

La oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados como el araquidónico dará lugar a isoprostanos (Milne, Musiek & Morrow, 2005) y el aumento de sus niveles se

considera como un reflejo del estrés oxidativo (Liu, Stern, Roberts & Morrow, 1999).

4) ADN

Debido a que el metabolismo aeróbico se lleva a cabo en la mitocondria, el material genético de este organelo se encuentra siempre expuesto a las ERO, las cuales dañan la estructura de la desoxirribosa-fosfato, promueven la oxidación de las bases nitrogenadas y, finalmente, rompe la cadena de ADN (González, 2000; Dalle-Donne, Rossi, Colombo, Giustarini & Milzani, 2006; Gandhi & Abramov, 2012;).

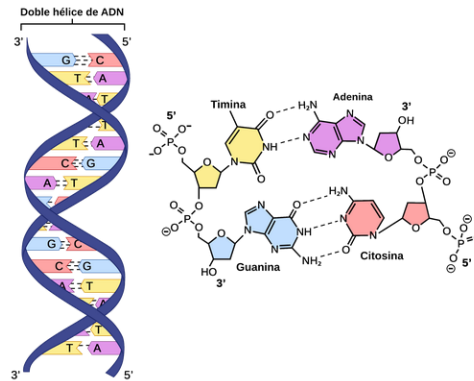


Figura 9. Estructura del ADN (Labster Theory, 2021).

Cuando existe la reparación del ADN oxidado, productos solubles en agua son excretados a través de la orina. La cuantificación de estos es un marcador del daño oxidativo al ADN; la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG u 8-oxodG), producto generado por la oxidación de la guanina durante la reparación es el principal biomarcador del daño causado al ADN (Wu, Chiou, Chang & Wu, 2004; Cooke, 2005; Galina *et al.*, 2018; Arista, 2016; Barbosa, Bressan, Zulet & Martínez, 2008; Fernández, 2021; Hernández & Alegría, 2016).

2.1.1 Biopéptidos antioxidantes

En el cuerpo humano, los antioxidantes endógenos protegen a los tejidos y órganos del daño oxidativo causado por las ERO, como son los radicales hidroxilos (OH^{*}) y peroxilo (^{*}OOR). Los antioxidantes actúan reduciendo la interacción de carbonilos derivados de lípidos con las

proteínas, evitando así la alteración de la funcionalidad de las proteínas (Elias, Kellerby & Decker, 2008).

Samaranayaka y Li-Chan (2011) mencionan que los aminoácidos, péptidos y proteínas contribuyen en gran medida a la capacidad antioxidante de las células y al mantenimiento de la salud de los tejidos biológicos. Sin embargo, aunque todos los aminoácidos dentro del péptido son capaces de reaccionar con las especies reactivas que se producen en el cuerpo de forma natural, algunos de ellos como los aromáticos y los azufrados son más reactivos. El control de la hidrólisis es un aspecto importante por considerar, ya que una hidrólisis completa a nivel de aminoácidos presentará mínima actividad antioxidante comparado con un péptido parcialmente hidrolizado.

La acción antioxidante de los hidrolizados de proteínas se atribuye a los efectos cooperativos de varios mecanismos: quelación de iones metálicos, eliminación de radicales, inhibición de la peroxidación lipídica, eliminación de compuestos que contienen oxígeno y la transferencia de electrones (es decir, la capacidad reductora) (Chen, Muramoto, Yamauchi, Fujimoto & Nokihara, 1998).

Se ha estudiado la importancia de la presencia de residuos de aminoácidos específicos en las secuencias con acción antioxidante exitosa, describiéndose así los mecanismos de acción antioxidante que cada aminoácido le confiere al péptido (ver tabla 3) (Østdal, Andersen & Davies, 1999; Rival, Boeriu & Wichers, 2001; Elias et al., 2008;).

Aminoácido	Mecanismo de acción	Referencia
Aromáticos (Tyr, His, Trp, Phe)	Estabilizan radicales donando electrones, manteniendo su propia estabilidad por resonancia de su estructura.	Chen <i>et al.</i> (1998)
Hidrofóbicos (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Met, Phe)	Incrementan la solubilidad de los péptidos en lípidos, facilitando el acceso a especies radicales hidrofóbicas y ácidos grasos poliinsaturados.	Chen <i>et al.</i> (1995) Qiang, Jung y Kim (2008)

Básicos (His, Lys, Arg)	Los grupos carboxilo y amino de las cadenas laterales tienen función quelante de iones metálicos debido a su capacidad de disociarse y donar protones.	Rajapakse, Mendis, Jung, Je y Kim (2005)
Ácidos (Asp, Glu, Asn, Gln)		
Cisteína	Los grupos SH son potentes captadores de radicales, protegen tejidos del estrés oxidativo	Ningappa y Srinivas (2008) Saito, Jin, Ogawa, Muramoto, Hatakeyama, Yasuhara y Nokihara (2003)

Tabla 3. Relación de aminoácidos con su actividad antioxidante (adaptado de Sánchez, Cruz, Dávila & Jiménez, 2016).

Se ha observado y comprobado que la mayoría de los péptidos antioxidantes tiene pesos moleculares entre 500 y 1800 Da e incluyen con frecuencia residuos de aminoácidos como Val y Leu en el extremo N-terminal, y Pro, His, Tyr, Trp, Met, y Cys en sus secuencias (Gallegos, Chel, Corzo & Martínez, 2013). Los péptidos antioxidantes han sido estudiados de manera exhaustiva y las secuencias determinadas en múltiples investigaciones han sido reportadas y evaluadas (ver tabla 4):

Fuente	Secuencia	Actividad	Referencia
Soya	1) Leu-Leu-Pro-His-His 2) Val-Asn-Pro-His-Asp-His-Gln-Asn 3) Leu-Val-Asn-Pro-His-Asp-His-Gln-Asn 4) Leu-Leu-Pro-His-His	Quelación de iones metálicos Captación de radicales que contienen oxígeno	Wang y González De Mejía (2005) Chen <i>et al.</i> (1995)
Endospermo de arroz	1) Fen-Arg-Asp-Glu-His-Lis-Lis (959.5 Da) 2) Lis-His-Asp-Arg-Gly-Asp-Glu-Fen (1002.5 Da)	Captación del radical DPPH, hidroxilo y superóxido	Zhang, Zhang, Wang, Guo, Wang y Yao (2010)
Garbanzo	1) Asn-Arg-Tyr-His-Glu (717.37 Da)	Captación del radical DPPH, hidroxilo y superóxido Actividad quelante de hierro y cobre	Zhang, Li, Miao y Jiang (2011)
Colza	1) Pro-Ala-Gly-Pro-Phe (487 Da)	Captación de radicales libres	Bing-Zhang, Wang, Ying-Xu y Fu-Gao (2009)

Trigo sarraceno	1) Trp-Pro-Leu (415 Da) 2) Val-Pro-Trp (401 Da) 3) Val-Phe-Pro-Trp (548 Da) 4) Pro-Trp	Captación del radical ABTS	Ma, Xiong, Zhai, Zhu y Dziubla (2010)
Calamar	1) Trp-Cys-Thr-Ser-Val-Ser (682.5 Da)	Captación de radicales Quelación de hierro	Sudhakar y Nazeer (2015)
Huevo de gallina (Clara)	1) Ala-Glu-Glu-Arg-Tyr-Pro 2) Asp-Glu-Asp-Thr-Gln-Ala 3) Met-Pro	Captación de radicales que contienen oxígeno y ABTS	Nimalaratne, Bandara y Wu (2015)
Clara de huevo en polvo	1) Asp-His-Thr-Lys-Glu (628.64 Da) 2) Phe-Phe-Gly-Phe-Asn (630.71 Da) 3) Met-Pro-Asp-Ala-His-Leu (684.1 Da)	Captación del radical DPPH y oxígeno	Liu, Jin, Lin, Jones y Chen (2015)
Queso mozzarella de búfala Campana	1) Cys-Lys-Tyr-Val-Cys-Thr-Cys-Lys-Met-Ser (1326.5 Da)	Protección intestinal contra el estrés oxidativo inducido (células CaCo2)	Tenore, Ritieni, Campiglia, Stiuso, Di Maro, Sommella, Pepe, D'Urso y Novellino (2015)
Semilla de cacahuate	1) Thr-Pro-Ala (286 Da) 2) Ile-Leu-Pro-Ser (315 Da) 3) Ser-Pro (202 Da)	Captación de radicales que contienen oxígeno	Ji, Sun, Zhao, Xiong y Sun (2014)
Nuez (Juglans sigillata)	1) Asp-Trp-Met-Pro-His	Captación del radical DPPH, ABTS y oxígeno Quelación de hierro	Gu, Chen, Zhao, Wang, Yang, Ren y Su (2015)
Almendra de palma	1) Val-Val-Gly-Gly-Asp-Gly-Asp-Val 2) Val-Pro-Val-Thr-Ser-Thr 3) Leu-Thr-Thr-Leu-Asp-Ser- Glu	Captación de radicales ABTS Poder de reducción de hierro	Chang, Ismail, Yanagita, Mohd-Esa y Hidayat-Baharuldin (2015)
Residuo de extracción de aceite de palma	1) Ala-Trp-Phe-Ser (509.56 Da) 2) Trp-Ala-Phe (422.48 Da) 3) Leu-Pro-Trp-Arg-Pro-Ala-Thr-Asn-Val-Phe (1200.41 Da) 4) Tyr-Leu-Leu-Leu-Lys 5) Tyr-Gly-Ile-Lys-Val-Gly-Tyr-Ala-Ile-Pro 6) Gly-Gly-Ile-Phe	Captación del radical DPPH Quelación de hierro	Zarei, Ebrahimpour, Abdul-Hamid, Anwar, Abu-Bakar, Philip y Saari (2014)
Camote	1) Tyr-Tyr-Ile-Val-Ser (643.2 Da) 2) Thr-Tyr-Gln-Thr-Phe (659.4 Da)	Captación de radicales hidroxilo	Zhang, Mu y Sun (2014)

	3) Ser-Gly-Gln-Tyr-Phe-Leu (713.2 Da) 4) Tyr-Tyr-Asp-Pro-Leu (669.3 Da)	Quelación de iones metálicos	
Sardina (<i>Sardinella aurita</i>)	1) Leu-His-Tyr 2) Leu-Ala-Arg-Leu 3) Gly-Gly-Glu 4) Gly-Ala-His 5) Gly-Ala-Trp-Ala 6) Pro-His-Tyr-Leu 7) Gly-Ala-Leu-Ala-Ala-His	Captación del radical DPPH Quelación de iones metálicos	Bougatef, Nedjar-Arroume, Manni, Ravallec, Barkia, Guillochon y Nasri (2010)
Residuo de digestión de ostra	1) Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Glu-Lys-Gln-Glu (1600 Da)	Captación de radicales hidroxilo y superóxido	Ngo y Kim (2013)
Abadejo de Alaska	1) Leu-Pro-His-Ser-Gly-Tyr	Captación de radicales Quelación de iones	Je, Park y Kim (2005)
Leche bovina	1) Ala-Arg-His-Pro-His-Pro-His-Leu-Ser-Phe-Met	Captación de radicales	Mohanty <i>et al.</i> (2016)
Leche	1) Trp-Tyr-Ser-Leu-Ala-Met-Ala-Ala-Ser-Asp-Ile	Captación de radicales	Nongonierma y Fitzgerald (2015)
Soya	1) Leu-Val-Asn-Pro-His-Asp-His-Gln-Asn-Leu-Lys 2) Leu-Leu-Pro-His-His-Ala-Asp-Ala-Asp-Tyr 3) Thr-Ile-Ile-Pro-Leu-Pro-Val	Captación de radicales	Capriotti, Caruso, Cavaliere, Samperi, Ventura, Chiozzi y Lagana (2015)
Pulpa de soya	1) Thr-Ile-Ile-Pro-Leu-Pro-Val	Captación de radicales Poder reductor	Jiménez-Escrig, Alaiz, Vioque y Rupérez (2010)
Leche de burra	1) Gly-Gln-Gly-Ala-Lys-Asp-Met-Trp-Arg 2) Glu-Trp-Phe-Thr-Phe-Leu-Lys-Glu-Ala-Gly-Gln-Gly-Ala-Lys-Asp-Met-Trp-Arg	Captación de radicales	Zenezini-Chiozzi, Capriotti, Cavaliere, La Barbera, Piovesana, Samperi y Laganà (2016)

Tabla 4. Secuencias de biopéptidos antioxidantes provenientes de fuentes alimenticias (Adaptado de Gallegos *et al.*, 2013; Sánchez *et al.*, 2016; Sánchez & Vázquez, 2017).

En el estudio realizado por Zhang *et al.* (2014) se comprobó la actividad antioxidante mediante un ensayo de barrido de OH[•] y Fe²⁺. Los péptidos obtenidos del hidrolizado de camote mostraron capacidad para eliminar los radicales OH[•] y atrapar los iones Fe²⁺, que en

altas concentraciones resulta ser tóxico debido a su capacidad de generar radicales gracias a la reacción de Fenton.

Por su parte, en el estudio de Zarei *et al.* (2014) se evaluó la capacidad antioxidante con el método DPPH, método en el que el radical •DPPH sustrae protones y electrones de una molécula donante (antioxidante), el radical se elimina y la absorbancia se reduce. Los péptidos obtenidos del residuo de aceite de palma presentaron la capacidad de eliminar el 57% de los radicales •DPPH producidos luego de 6 horas; el péptido Ala-Trp-Phe-Ser destacó por su mayor poder antioxidante, pudiendo eliminar hasta el 72% de los radicales. En cuanto a la formación de complejos con el ion Fe^{2+} destacaron los péptidos Tyr-Leu-Leu-Leu-Lys, Tyr-Gly-Ile-Lys-Val-Gly-Tyr-Ala-Ile-Pro y Gly-Gly-Ile-Phe con una reducción en los complejos de 53, 50 y 56%, de manera respectiva.

Liu *et al.* (2015) obtuvieron péptidos antioxidantes provenientes de clara de huevo en polvo que fueron evaluados mediante el método de DPPH, destacando a las secuencias Phe-Phe-Gly-Phe-Asn y Met-Pro-Asp-Ala-His-Leu como las mejores para eliminar los radicales •DPPH. La capacidad antioxidante de los péptidos igualmente fue evaluada por el método ABTS, descubriendo que la capacidad para reducir los radicales •ABTS por parte de los péptidos era mínima o nula.

Estudios de digestión *in vitro* han mostrado que la mezcla de péptidos de distintas fuentes de proteínas alimenticias presenta una potente actividad antioxidante (Zhu, Fan, Cheng & Li, 2008).

2.2 Hipertensión

La presión arterial alta es un padecimiento que afecta a miles de millones de personas en todo el mundo; se estima que de 20-40% de la mayoría de las poblaciones adultas en el continente americano padecen de hipertensión (OPS y OMS, 2023). La presión arterial alta o hipertensión es causada por el aumento del flujo de sangre, aumentando la fuerza de esta dentro de los vasos sanguíneos. Esta afección tensa los músculos del corazón y daña los vasos sanguíneos, dificultando el flujo de la sangre a los distintos órganos; de no ser tratada, la hipertensión puede provocar diferentes eventos como un accidente cerebrovascular (rompimiento de un vaso sanguíneo) y finalmente la muerte (Chockalingam, Campbell & Fodor, 2006). La hipertensión no tratada generalmente se asocia con un aumento progresivo de la presión arterial (Johnson & Liggett, 2011).

La hipertensión es considerada como el asesino silencioso debido a que, si bien no causa síntomas, aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, deterioro cognitivo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y muerte prematura (Williams, 2008).

El sobrepeso y la obesidad pueden aumentar la presión arterial debido a que aumentan los niveles de glucosa en la sangre, colesterol, triglicéridos y ácido úrico, dificultando el flujo de la sangre por los vasos sanguíneos (IMSS, 2015). La hipertensión se puede prevenir a través de la actividad física, la disminución del consumo de sal, una dieta rica en frutas y verduras y el mantenimiento de un peso corporal saludable (OPS y OMS, 2023).

Como se sabe, el corazón es el músculo encargado de bombear sangre a todos los tejidos del cuerpo con el objetivo de ir suministrando a su paso oxígeno y nutrimentos. El proceso de circulación comienza con la sangre que es bombeada desde el corazón a través de las arterias, mismas que se ramifican en vasos sanguíneos mucho más pequeños, denominados arteriolas. Las arteriolas se conectan con vasos sanguíneos mucho más pequeños, los capilares que, al presentar paredes muy delgadas, permiten el intercambio de oxígeno y nutrimentos de la sangre hacia los tejidos. Los productos de desecho pasan de los tejidos de vuelta a la sangre por medio de los capilares y continúa el paso de la sangre hacia las vénulas y venas para volver al corazón (ver figura 10) (Gupta & Shea, 2022).

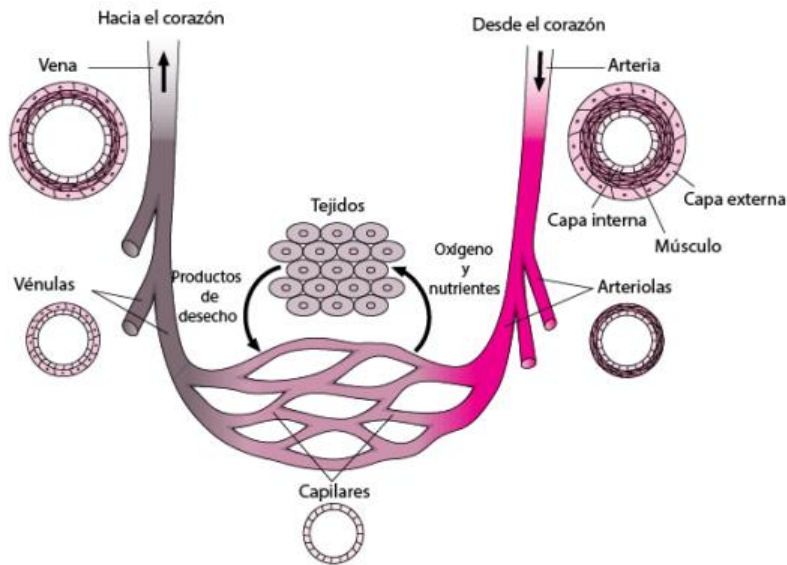


Figura 10. Circulación de la sangre a través de los vasos sanguíneos (Gupta & Shea, 2022).

Tanto las arterias como las arteriolas tienen paredes musculares muy gruesas y resistentes, ya que la presión arterial en ellas es muy alta lo que permite el ajuste del diámetro que hay en ellas y a su vez regular la presión arterial (Gupta & Shea, 2002). Cuando las arteriolas se comprimen, se obliga a que la sangre proveniente de cada latido fluya por un espacio mucho más pequeño, y al bombear la misma cantidad de sangre por un espacio mucho más reducido, la presión arterial aumenta. Por su parte, las venas tienen paredes celulares mucho menos gruesas ya que la presión en ellas es menor y al igual que en el caso de las arterias, las venas pueden ajustar su diámetro, es decir, se pueden contraer para reducir su capacidad de retener sangre, lo que fuerza la entrada de mayor cantidad de sangre en las arterias, aumentando la presión arterial (Bakris, 2022).

El cuerpo tiene diversos mecanismos para regular la presión arterial: modificando el volumen de sangre en el torrente sanguíneo, ajustando el diámetro de las arterias y regulando el volumen de sangre bombeado por el corazón (Levi, 2022; Bakris, 2022). Los sistemas por los que el organismo regula el flujo de sangre por los vasos sanguíneos son:

1) Sistema nervioso:

El sistema nervioso juega un papel importante en cuanto a la presión arterial, ya que controla el flujo de sangre que es bombeado y el bombeo por parte del corazón. Este

sistema se divide en sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático, cada uno con funciones distintas (Ornelas, 2001):

- Sistema nervioso parasimpático: Controla la frecuencia cardíaca a través de fibras parasimpáticas que llegan al corazón con los nervios vagos.
- Sistema nervioso simpático: Aumenta de manera importante la frecuencia cardíaca y facilita la fuerza de bombeo; los nervios simpáticos llevan fibras vasoconstrictoras y muy pocas vasodilatadoras a todo el sistema sanguíneo.

El aumento de la presión arterial se da como respuesta a un estímulo, como lo puede ser un momento de peligro. Los impulsos simpáticos son transmitidos a la médula suprarrenal y a los vasos sanguíneos, con esto las glándulas suprarrenales liberan epinefrina (adrenalina) y norepinefrina (noradrenalina), hormonas que aumentarán el ritmo cardíaco, y a su vez, el flujo de sangre, al mismo tiempo que compactarán y dilatarán algunas arteriolas (Ornelas, 2001; Bakris, 2022).

2) Sistema renal:

Los riñones también responden de forma directa a los cambios en la presión arterial. Si la presión arterial aumenta, los riñones incrementan la eliminación de sodio y agua, disminuyendo el volumen sanguíneo, así como la presión arterial para regresarla a sus valores normales; por otro lado, si la presión arterial disminuye, los riñones reducirán la eliminación de sodio y agua, aumentando la presión arterial a sus valores normales. Una gran cantidad de trastornos renales pueden afectar la actividad de los riñones, evitando y dificultando la eliminación de agua y sal. Cuando esto sucede, la presión arterial se mantendrá y no podrá disminuir a valores normales, teniendo así elevaciones agudas de la presión arterial (Ornelas, 2001; Bakris, 2022).

3) Sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Los riñones son capaces de secretar una enzima llamada renina cuando la presión arterial disminuye, esta enzima actúa directamente sobre una proteína de origen hepático que circula por el torrente sanguíneo, el angiotensinógeno, liberando así a la angiotensina I (péptido de 10 aminoácidos), a continuación, gracias a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se da una segunda liberación o ruptura, dando

origen a la angiotensina II (péptido de 8 aminoácidos), siendo este fragmento mucho más activo que el primero (ver figura 11) (Bakris, 2022; Ornelas, 2001; Soler, Lloveras & Battle, 2008).

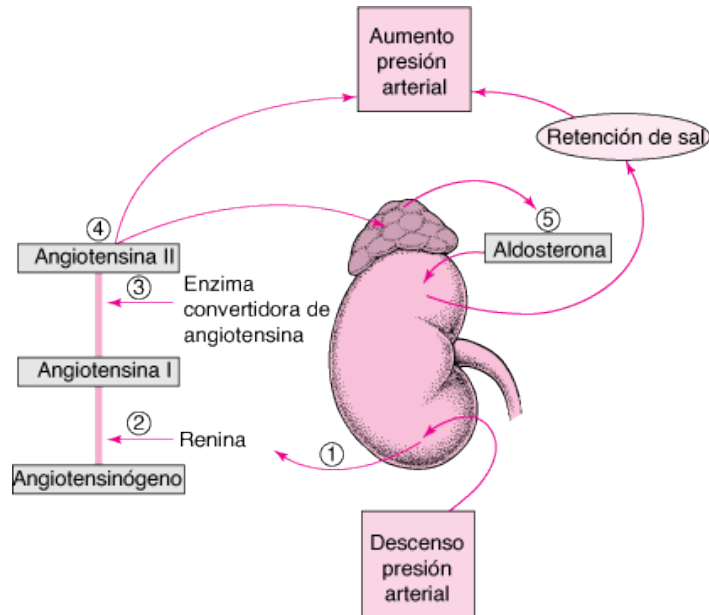


Figura 11. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (Barkis, 2022).

La angiotensina II es un vasoconstrictor muy potente por lo que su efecto será aumentar la presión arterial. A continuación, se enlistan los efectos que tendrá la angiotensina II (Soler *et al.*, 2008; Bakris, 2022):

- Actúa sobre las arteriolas, disminuyendo su diámetro y aumentando la presión arterial.
- Desencadena la liberación de aldosterona y vasopresina (hormonas antidiuréticas) por parte de la glándula suprarrenal, provocando la retención de sodio por parte de los riñones. Esta retención de sodio incrementará la retención de agua, aumentando así el volumen de sangre y la presión arterial.

2.2.1 Biopéptidos antihipertensivos

La forma más eficaz para regular la presión arterial en el ser humano es a través de la inhibición de la ECA; sin su presencia, la angiotensina II no se formará y, por lo tanto, no habrá una acción vasoconstrictora ni de retención de agua (Scow, Smith & Shaughnessy, 2003). Dado que los fármacos que inhiben la actividad de la ECA además de presentar efectos secundarios pueden dar lugar al desarrollo de malformaciones en las primeras etapas de embarazo, se ha optado por la búsqueda y el uso de péptidos con capacidad antihipertensiva (Baltar-Martín, Marín-Iranzo & Álvarez-Grande, 2004; Cooper, Hernández-Díaz, Arbogast, Dudley, Dyer, Gideon, Hall & Ray, 2006; Torruco-Uco, Domínguez, Dávila, Martínez-Ayala, Chel-Guerrero & Betancur-Ancona, 2008).

Ferreira (1965) fue el primero en aislar los péptidos con alta actividad antihipertensiva a partir del veneno de una cobra brasileña. Más tarde, Cheung y Cushman (1973) estudiaron el mecanismo de inhibición de estos péptidos sobre la ECA, descubriendo que estos se ligan a la enzima de la misma manera en la que se ligan al sustrato de angiotensina I. Al mismo tiempo, se dieron cuenta de la gran importancia de los últimos tres aminoácidos presentes en el C-terminal del péptido, en todos ellos un residuo de prolina en la penúltima posición del C-terminal. Esta regla parecía ser sencilla y suficiente para inhibir a la ECA; sin embargo, más tarde se demostró aminoácidos hidrofóbicos (aromáticos y ramificados) en el C-terminal, inhibían igualmente a la ECA (Cheung & Cushman, 1973; Cheung Wang, Ondetti, Sabo & Cushman, 1980; Ferreira, 1995; Torruco-Uco *et al.*, 2008).

Fitzgerald y Meisel (2000) han propuesto que el mecanismo que siguen los péptidos para inhibir la ECA es muy similar al mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos; los tres últimos aminoácidos de la región C-terminal del biopéptido antihipertensivo son los encargados de ligarse con el sitio activo de la ECA, evitando el enlace entre la angiotensina I y la ECA (ver figura 12) (Fitzgerald & Meisel, 2000; Wijesekara & Kim, 2010; García, Puchalska, Esteve & Marina, 2013).

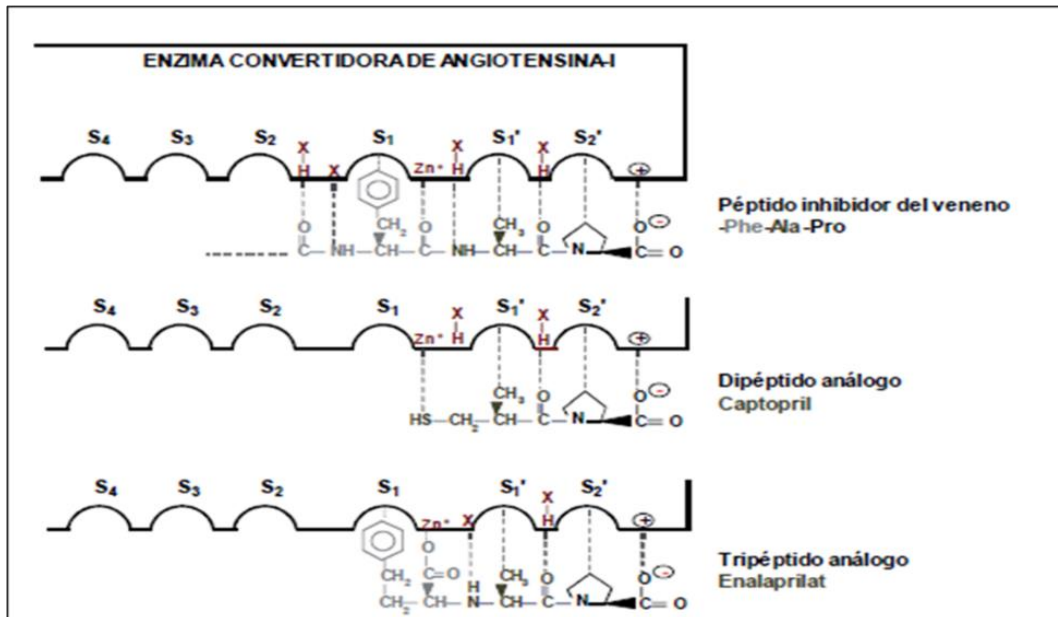


Figura 12. Unión entre la ECA y los péptidos antihipertensivos
(Ciau-Solís & Betancur-Ancona, 2021).

Hata, Yamamoto, Ohni, Nakajima, Nakamura, Tokano (1996), y Seppo, Jauhainen, Poussa, Korpela (2003) realizaron un estudio que consistía en evaluar un producto fermentado (para el caso de Hata, una bebida, y en el caso de Seppo, un derivado lácteo) en pacientes hipertensos, observando la disminución de la presión sanguínea. En ambos estudios se encontraron dos tripéptidos con actividad antihipertensiva, VPP (Val-Pro-Pro) e IPP (Ile-Pro-Pro), mismos que Nakamura, Yamamoto, Sakai, Okubo, Yamazaki & Takano (1995) observaron que disminuían la hipertensión en ratas (Nakamura *et al.*, 1995; Hata *et al.*, 1996; Seppo *et al.*, 2003; Torruco-Uco *et al.*, 2008).

Más tarde, Pripp (2007), y Turpeinen, Järvenpää, Kautiainen, Korpela & Vapaatalo (2013) realizaron un metaanálisis del efecto de los péptidos sobre la presión arterial, recopilando información que se evaluaba la eficacia de los péptidos antihipertensivos en pacientes hipertensos. Se observó que la disminución de la presión arterial venía dada principalmente por los tripéptidos VPP e IPP, mismos que habían sido obtenidos de productos lácteos (Pripp, 2007; Turpeinen *et al.*, 2013). Debido a que las secuencias VPP e IPP se han encontrado en múltiples estudios comprobando su eficacia; se destacó esta secuencia entre los biopéptidos antihipertensivos.

Aunque se han identificado varios péptidos antihipertensivos en una gran cantidad de fuentes alimentarias, la leche destaca como una de las principales para la obtención de estos (ver tabla 5).

Fuente	Proteasa	Secuencia del péptido	Referencia
Huevo	Pepsina	1) Tyr-Ala-Glu-Glu-Arg-Tyr-Pro-Ile-Leu	Miguel, Aleixandre, Ramos y López-Fandiño (2006)
	No reportada	1) Arg-Val-Pro-Ser-Leu	Yu, Yin, Zhao, Chen y Liu (2014)
Plasma humano	Tripsina	1) Leu-Ile-Tyr	Nakagomi, Yamada, Ebisu, Sadakane, Akizawa y Tanimura (2000)
Pescado aleta amarilla	α -Quimiotripsina	1) Met-Ile-Phe-Pro-Gly-Ala-Gly-Gly-Pro-Glu-Leu	Jung, Mendis, Je, Park, Son, Kim, Choi y Kim (2006)
Músculo de sardina	Proteasa alcalina	1) Val-Tyr	Matsui, Tamaya, Seki, Osajima, Matsumoto y Kawasaki (2002)
Girasol	Pepsina - Pancreatina	1) Phe-Val-Asn-Pro-Gln-Ala-Gly-Ser	Megías, Yust, Pedroche, Lquari, Girón-Calle, Alaiz, Millán y Vioque (2004)
Leche agria	<i>L. helveticus</i> y <i>S. cerevisiae</i>	1) Val-Pro-Pro 2) Ile-Pro-Pro	Nakamura <i>et al.</i> (1995)
Alimento de soya fermentado	Pepsina, quimiotripsina y tripsina	1) Ile-Pro-Leu y Trp-Leu	Kuba, Kumi, Tawata, Takeda y Yasuda (2003)
α-Zeína	Termolisina	1) Leu-Ser-Pro	Moreira das Neves, Campos y Lanfer-Márquez (2006)
Abadejo de Alaska	Pepsina	1) Phe-Gly-Ala-Ser-Thr-Arg-Gly-Ala	Je, Park, Kwon y Kim (2004)

Vino blanco y vino rojo	No reportado	Residuos de: Val Asp y Asn Glu y Gln	Pozo-Bayón, Alcaíde, Carmen-Polo y Pueyo (2007)
Espinaca	No reportado	1) Met-Arg-Trp-Arg-Asp 2) Met-Arg-Trp 3) Leu-Arg-Ile-Pro-Val-Ala 4) Ile-Ala-Tyr-Lys-Pro-Ala-Gly	Yang, Marczak, Yokoo, Usui y Yoshikawa (2003)
Leche vaca/burra	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> + digestión con pepsina	1) Asp-Lys-Ile-His-Pro-Phe 2) Tyr-Gln-Glu-Pro-Val-Leu	Mohanty <i>et al.</i> (2016)
	<i>Lactobacillus helveticus</i>	1) Val-Pro-Pro 2) Ile-Pro-Pro	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> + pepsina y tripsina	1) Tyr-Pro-Phe-Pro 2) Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg 3) Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp	
	<i>Kluyveromyces marxianus var.</i>	1) Tyr-Leu-Leu-Phe	
	No reportado	1) Arg-Glu-Trp-Phe-Thr-Phe-Leu-Lys 2) Met-Pro-Phe-Leu-Lys-Ser-Pro-Ile-Val-Pro-Phe	Zenezini <i>et al.</i> (2016)
	Tripsina	1) Ile-Asp-Ala-Leu-Asn-Glu-Asn-Lys 2) Val-Ala-Gly-Thr-Trp-Tyr-Ser-Leu-Ala-Met-Ala-Ala-Ser-Asp-Ile-Ser-Leu-Leu-Asp-Ala-Gln-Ser-Ala-Pro-Leu-Arg 3) Lys-Arg-Pro-Lys-His-Pro-Ile-Lys-His	Doyen, Husson y Bazinet (2013)
	Pepsina, quimiotripsina y tripsina	1) Leu-Arg-Pro-Val-Ala-Ala	Lee, Cheng, Enomoto y Nakamura (2006)
	Tripsina y proteinasa K	1) Gly-Ile-Arg-Pro-Tyr 2) Arg-Glu-Pro-Tyr-Phe-Gly-Tyr	Fernández-Musoles, Salom, Martínez-Maqueda, López-Diez, Recio y Manzanares (2013)

Puerco (miosina)	Pepsina	1) Lys-Arg-Val-Ile-Gln-Tyr	Muguruma, Ahhmed, Katayama, Kawahara, Maruyama y Nakamura (2009)
Yogurt (β-caseína)	No reportado	1) Val-Pro-Pro 2) Ile-Pro-Pro 3) Leu-Pro-Pro	Moosmang, Siltari, Bolzer, Kiechl, Sturm y Stuppner (2019)
Semilla de olivo	Alcalasa	1) Leu-Thr-Pro-Thr-Ser-Asn 2) Leu-Val-Val-Asp-Gly-Glu-Gly-Tyr 3) Leu-Leu-Pro-Ser-Tyr 4) Leu-Tyr-Ser-Pro-His 5) Ala-Leu-Met-Ser-Pro-His 6) Leu-Pro-Ala-Gly-Ala 7) Leu-Met-Ser-Pro-His	Esteve, Marina y García (2015)
Guisante	Alcalasa	1) Ile-Arg 2) Lys-Phe 3) Glu-Phe	Li y Aluko, 2010
	No reportado	1) His-Pro-Pro	Li, Prairie, Udenigwe, Adebisi, Tappia, Aukema, Jones y Aluko (2011)
Ciruela	Alcalasa	1) His-Leu-Pro-Leu-Leu 2) Asn-Leu-Pro-Leu-Leu 3) Met-Leu-Pro-Ser-Leu-Pro-Lys 4) His-Asn-Leu-Pro-Leu-Leu 5) Lys-Gly-Val-Leu 6) His-Gly-Val-Leu-Gln 7) Leu-Val-Arg-Val-Gln	González-García, Marina y García (2014)
Carne de cerdo	Digestión gastrointestinal humana simulada	1) Arg-Pro-Arg 2) Lys-Ala-Pro-Val-Ala 3) Pro-Thr-Pro-Val-Pro	Escudero, Toldrá, Sentandreu, Nishimura y Arihara (2012)
	Pepsina y pancreatina	1) Met-Tyr-Pro-Gly-Ile-Ala 2) Val-Ile-Pro-Glu-Leu 3) Lys-Leu-Pro 4) Arg-Pro-Arg	Escudero, Sentandreu, Arihara y Toldrá (2010)

		5) Glu-Arg 6) Ala-Cys-Glu-Ile	
Colágeno de bovino	Colagenasa	1) Ala-Lys-Gly-Ala-Asn-Gly-Ala-Pro-Gly-Ile-Ala-Gly-Ala-Pro-Gly-Phe-Pro-Gly-Ala-Arg-Gly-Pro-Ser-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Ser-Gly-Pro-Pro 2) Pro-Ala-Gly-Asn-Pro-Gly-Ala-Asp-Gly-Gln-Pro-Gly-Ala-Lys-Gly-Ala-Asn-Gly-Ala-Pro	Banerjee y Shanthi, (2012)
Pollo (<i>Gallus gallus domesticus</i> Brisson)	Alcalasa y papaína	1) Glu-Val-Arg 2) Lys-Pro-Gly-Val 3) Glu-His-Pro-Thr 4) Asp-Ala-Pro-Arg 5) Asp-Val-Ala-Lys 6) Leu-Glu-Arg 7) Gly-Ala-Gly-Pro 8) Leu-His	Gu, Liu, Lin, Jin, Chen, Yi, Lu y Cai (2012)
Clara de huevo		1) Ile-Arg-Trp	Majumder, Chakrabarti, Morton, Pahani, Kaufman, Davidge y Wu (2013)
Camote	Proteasa	1) Ile-Thr-Pro 2) Ile-Ile-Pro 3) Gly-Gln-Tyr 4) Ser-Thr-Tyr-Gln-Thr	Ishiguro, Sameshima, Kume, Ikeda, Matsumoto y Yoshimoto (2012)

Tabla 5. Secuencias de biopéptidos antihipertensivos provenientes de fuentes alimenticias (adaptado de Torruco et al., 2008; Sánchez & Vázquez, 2017. Balgir et al., 2016).

Los péptidos antihipertensivos han mostrado su efectividad para bajar la presión arterial a partir de las dos horas (Yang *et al.*, 2003) hasta siete semanas posteriores a su administración vía oral (Rasmussen, 2005; Torruco-Uco *et al.*, 2008), razón por la cual resultan destacables como una alternativa prevenir o tratar la hipertensión.

2.3 Procesos inflamatorios

La inflamación es un mecanismo de defensa del organismo que se activa cuando el cuerpo se encuentra expuesto a microorganismos, toxinas, drogas, contaminantes o lesiones. Su principal objetivo es eliminar o reducir aquella causa que origine la lesión celular a través de las interacciones entre moléculas y células (Sorci, Riuzzi, Giambanco y Donato, 2013; Rubio & Morillas, 2014; García, 2018). El proceso inflamatorio se da como un primer paso, ya que antes de que se active la respuesta inmune se debe eliminar o tratar al agente que esté originando el daño celular, permitiendo el movimiento de líquidos hacia el tejido afectado. Los procesos inflamatorios están mediados por una gran cantidad de compuestos, células y procesos que actúan en conjunto y de manera simultánea, siendo las citocinas los mediadores más característicos. Las citocinas son un conjunto de proteínas conformadas por fragmentos de 120 a 180 aminoácidos, algunas de ellas son producidas por los leucocitos y se diferencian por familias: las interleucinas (IL), que permiten la comunicación entre leucocitos; las quimiocinas, que permiten la migración de leucocitos al tejido dañado y la activación de leucocitos; y el factor de necrosis tumoral (TNF), capaces de regular las respuestas inflamatorias e inmunitarias y el factor transformador de tejidos (TGF).

Las citocinas son moléculas que son sintetizadas a partir de una activación celular por un proceso inflamatorio; una vez que se sintetizan son secretadas con gran rapidez (Abbas, Lichtman y Pillai, 2021). Entre sus características funcionales se encuentran las siguientes (Guzmán, 2015):

- **Pleiotropia.** Las citocinas pueden actuar sobre múltiples células y en distintas actividades.
- **Redundancia.** Distintas citocinas pueden tener acciones similares.
- **Sinergismo/antagonismo.** La exposición de las células a dos o más citocinas puede inhibir la actividad de otra o potenciarla actuando en conjunto.
- **Cascada.** Una citocina puede aumentar o disminuir la producción de otra.
- **Transmodulación de receptores.** Una citocina puede aumentar o disminuir la expresión de receptores de otra citocina o de un factor de crecimiento.
- **Trans-señalización de receptores.** Una citocina puede aumentar o disminuir la señalización por receptores de otra citocina.

Los mastocitos son un tipo de glóbulo blanco ubicado principalmente debajo de la piel que rodea los vasos sanguíneos, este es el principal componente clave dentro de la respuesta inflamatoria (Blancas-Flores, Almanza-Pérez, López-Roa, Alarcón-Aguilar, García-Macedo & Cruz, 2010), la cual comienza cuando los mastocitos son activados por la presencia de agentes infecciosos (anafilotoxinas C5a, C3a y C4a), antígenos o por alguna herida; al activarse, empiezan a liberar histamina y serotonina, principales mediadores de la respuesta inflamatoria (Blancas-Flores *et al.*, 2010; Weller, s.f.; García 2018). Con la producción de histamina, las arterias y vénulas cercanas al sitio afectado aumentan su permeabilidad y se dilatan con el fin de aumentar el volumen de sangre en la zona y disminuir su flujo en otras, permitiendo la interacción entre leucocitos y las células endoteliales de los vasos sanguíneos, observando un aumento de color y sensación de calor en la lesión (Bascones & González-Moles, 2003; Goldsby, Kindt, Osborne & Kuby, 2004; Rosado-Pérez & Mendoza-Núñez, 2007; Rosado, 2008). Asimismo, aumenta la cantidad de macrófagos y leucocitos; los macrófagos, por su parte, darán lugar a la síntesis de citocinas como la IL-1 β y TNF- α activando así el epitelio y, como consecuencia, a las células del endotelio, mismas que empiezan a producir proteínas de adhesión (E-selectina y P-selectina) (Murphy & Weaver, 2017; Muñoz, 2007; Alphachem, 2018).

Los leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos), a través de las integrinas ancladas a su membrana, y que son únicamente activadas por las quimiocinas, reconocen y se unen a estas proteínas de adhesión para concentrarse en el endotelio. De esta forma atraviesan la pared celular de los vasos sanguíneos inflamados dirigiéndose al sitio afectado (diapédesis); los neutrófilos son atraídos por las quimiocinas en un proceso denominado quimiotaxis, y en su camino hacia el sitio afectado fagocitan, eliminan bacterias y cualquier material extraño que se encuentre, logrando controlar y limitar la reacción inflamatoria. Los productos de la fagocitosis son exudados que se acumulan causando hinchazón y dolor (ver figura 13) (Goldsby *et al.*, 2004; Rosado, 2008; Guzmán, 2015; García, 2018; Khan Academy Español, 2019).

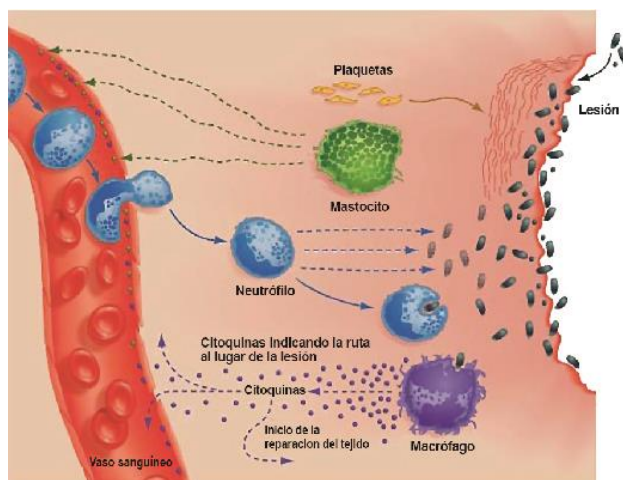


Figura 13. Proceso inflamatorio en el que participan mastocitos, macrófagos, neutrófilos, plaquetas y citoquinas (Alphachem, 2018).

Las citoquinas IL-1 β , IL- 6 y TNF- α , además de promover la producción de proteínas de adhesión, promueven la coagulación e incrementan la permeabilidad vascular, por lo que favorecen aún más el proceso de diapédesis. A continuación, se recopilan efectos y blancos celulares de algunas citoquinas que participan dentro del proceso inflamatorio (ver tabla 6) (Muñoz, 2007; Rosado, 2008; García, 2018).

Citocina	Síntesis	Blancos celulares y efectos
IL-1 e IL-1β	Macrófagos, células NF- κ B, linfocitos B y células endoteliales	Proinflamatoria Hipotálamo: Fiebre Hígado: Síntesis de proteínas de fase aguda Células de adhesión endoteliales: Activación Activación de citoquinas IL-6, IL-8, TNF
IL-4	Linfocitos T	Antiinflamatoria Inhiben liberación de citoquinas proinflamatorias
IL-6	Macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales	Proinflamatoria y antiinflamatoria Hígado: Síntesis de proteínas de fase aguda inhibiendo la liberación de citoquinas proinflamatorias Hipotálamo: Fiebre Activación de neutrófilos y macrófagos

IL-8	Células epiteliales	Proinflamatoria Factor quimiotáctico (atrae leucocitos al tejido dañado) Estimula fagocitosis
IL-10	Macrófagos, linfocitos T y linfocitos B	Principal citocina antiinflamatoria Macrófagos: Inhibición de síntesis de IL-1, IL-6, TNF e INF Linfocitos T: Inhibe síntesis de IFN e IL-2
TNFα	Mastocitos, macrófagos, linfocitos T, células Th, células NF- κ B y linfocitos B.	Proinflamatoria Efecto antitumoral Hipotálamo: Fiebre Células de adhesión endoteliales: Activación (E-selectina) Músculo/grasa: Catabolismo (Caquexia) Leucocitos: Activación de plaquetas

Tabla 6. Características de las principales citocinas que participan en los procesos inflamatorios (adaptado de Muñoz, 2007; Alvarado, 2015; Guzmán, 2015; García, 2018).

Otros mediadores químicos, además de las citocinas y la histamina, son los productos de la oxidación del ácido araquidónico, entre los que se encuentran: las prostaglandinas (PG), el ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE), el ácido hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE), leucotrienos, tromboxano, entre otros. Cualquier lesión produce la liberación de fosfolípidos de la membrana celular; la fosfolipasa A actúa sobre ellos liberando así ácido araquidónico. Posteriormente, dos distintas enzimas pueden actuar sobre dicho ácido: la ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX). La LOX transformará el ácido araquidónico en leucotrienos, ácido HETE y HPETE; por su parte, se tienen dos formas de la enzima COX, la COX 1, que participa en procesos fisiológicos normales, y la COX 2, que actúa directamente en los procesos inflamatorios sobre el ácido araquidónico, dando lugar a la síntesis de la prostaglandina E₂ (PGE₂), que con la acción tres distintas enzimas, se tendrán tres distintos tipos de productos: tromboxano, prostaciclina, y PGE, PGF 1 y PGF 2 (ver figura 14) (García, 2016).

BIOSÍNTESIS DE MEDIADORES LIPÍDICOS INFLAMATORIOS

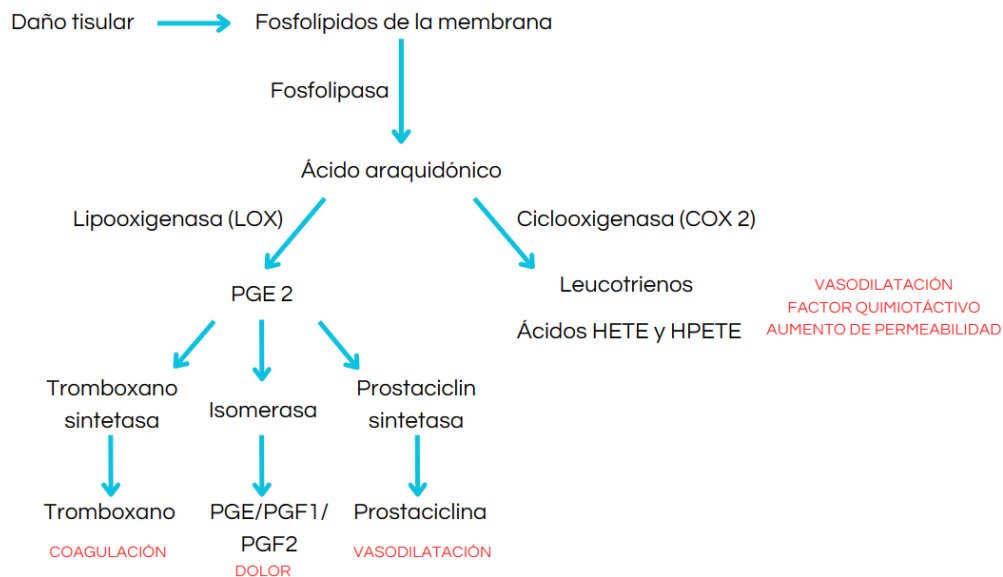


Figura 14. Biosíntesis de mediadores inflamatorios de origen lipídico (adaptado de García, 2016).

Estos productos derivados de la oxidación de los lípidos de membrana tendrán consigo efectos importantes y serán mediadores dentro del proceso inflamatorio (ver tabla 7).

Mediadores	Función
Ácidos HETE y HPETE	Produce vasodilatación. Factor quimiotáctico
Leucotrienos	Factor quimiotáctico Incrementan la permeabilidad vascular.
PGE y PGE2	Incrementan la permeabilidad vascular.
PGE1	Produce dilatación arteriolar.
PGE1 y PGE2	Mediadores del dolor
PGH	Mediador del proceso febril.
Prostaciclina	Mediador del proceso febril. Produce vasodilatación débil.
Tromboxano	Participa en la activación del factor de agregación plaquetaria durante el proceso de coagulación.

Tabla 7. Mediadores inflamatorios derivados de la oxidación de lípidos de membrana (García, 2016)

El óxido nítrico (NO) resulta ser una molécula importante dentro del proceso de inflamación, citocinas proinflamatorias como la IL-1 y TNF- α , así como el LPS (lipopolisacárido) de las bacterias induce la síntesis de la óxido nítrico sintasa (iNOS). Una vez liberada, la iNOS comienza a producir en grandes cantidades NO, resultado de la oxidación de los nitrógenos guanidino de la L-arginina. La acción que cumple el NO dentro de los procesos inflamatorios puede deberse a su actividad directa o a su interacción con otros compuestos dentro del proceso de inflamación, participando en la regulación de la presión sanguínea y el tono vascular, prevención de la agregación plaquetaria, y la destrucción de microorganismos, parásitos y células tumorales (Moncada & Higgs, 1993; Kröncke, Fehsel & Kolb-Bachofen, 1997; Kendall, Marshall & Bartold, 2001; Silva, Rico, Partata, Rivas, Corrêa de Toledo, Spolidorio & Palomari, 2011). Si bien la producción del NO permite la reparación de tejidos y elimina la causa de la inflamación, su producción descontrolada trae consigo daño oxidativo del ADN y diversas enfermedades inflamatorias (Guastadisegni et al., 2002; Surh et al., 2001). Autores sugieren que la alta producción del NO no sólo es regulada por la oxidación de L-arginina por parte de la iNOS, sino también del aumento en la producción de prostaciclina (Matejka, Partyka, Ulm, Solar & Sinzinger, 1998).

Los procesos inflamatorios tienen como objetivo destruir los patógenos, eliminar el tejido dañado y repararlo. Cuando esto no ocurre por temas de salud, la persona presentará inflamación crónica junto con la síntesis de todos los compuestos inflamatorios asociados; si este daño no se repara con el paso de los años, tendrá lugar un daño completo de los tejidos afectados y la aparición de enfermedades (Barros de Oliveira, Kimiko-Sakata, Machado-Issy, Gerola & Salomão, 2011; Sorci *et al.*, 2013).

2.3.1 Biopéptidos antiinflamatorios

Aún no se ha esclarecido ni se sabe en concreto qué tipo de secuencia peptídica propicia el desarrollo de la actividad antiinflamatoria en biopéptidos, por lo que únicamente se ha descrito el efecto que tienen estos sobre moléculas o mediadores. Agyei y Danquah (2012), discutieron que “existe desconocimiento en relación con el mecanismo de acción concreto por el cual los péptidos inmunomoduladores ejercen sus efectos finales. Esta falta de información persiste a la fecha, y podría atribuirse a la falta de la caracterización estructural de los péptidos involucrados” (Reyes-Díaz, González-Córdova, Hernández-Mendoza & Vallejo-Cordoba, 2016). Dentro de los procesos inflamatorios, los mediadores y las enzimas proinflamatorias son parte importante ya que desencadenan efectos proinflamatorios y dan

lugar al inicio de distintos procesos. Aunque la acción de los biopéptidos con actividad antiinflamatoria aún no se ha explicado, se reconoce que la inhibición de los distintos mediadores y enzimas que participan durante la reacción inflamatoria (ver figura 15), le confieren al biopéptido dicha actividad.

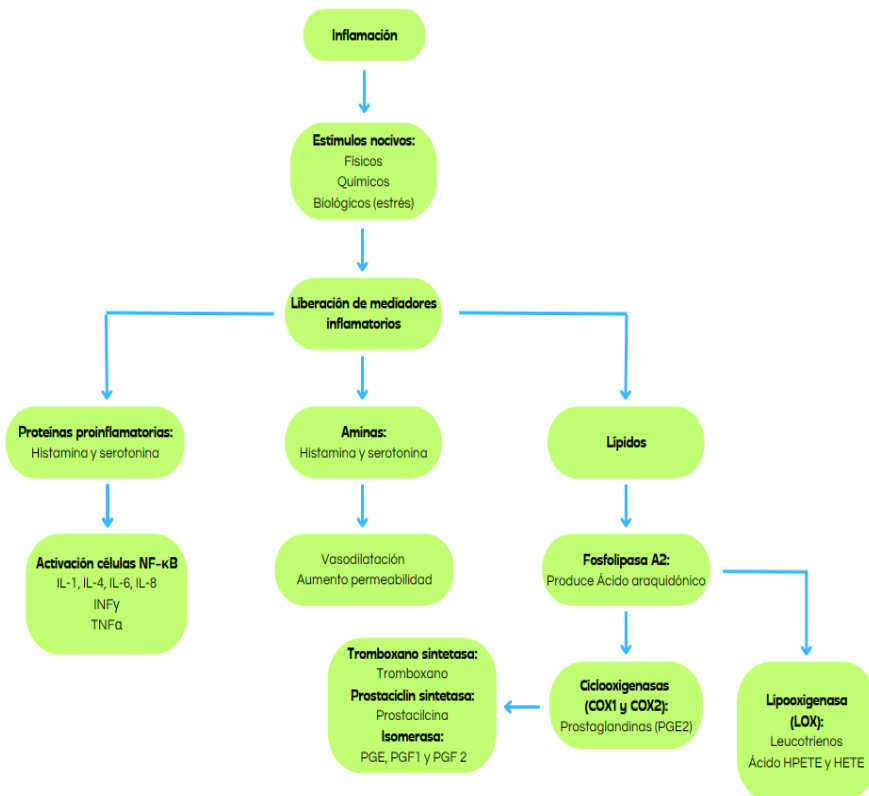


Figura 15. Principales mediadores/enzimas involucradas dentro del proceso de inflamación

Si bien, el mecanismo por el que actúan estos péptidos no ha sido completamente explicado, se tiene una posible idea de la forma de acción para la inhibición de mediadores y moléculas. En esta, los péptidos se unen a receptores de la superficie intraepitelial específica, desencadenando distintas funciones fisiológicas, ya sea suprimiendo o estimulando diferentes respuestas que involucran tanto al sistema innato como al adaptativo (Gill, Doull, Rutherford & Cross, 2000; Hancock y Sahl, 2006; Oelschlaeger, 2010). Los efectos que

tendrán consigo la unión a receptores puede ser específica (activación y proliferación de linfocitos, síntesis de anticuerpos, expresión de citocinas) o inespecífica (actividad fagocítica de macrófagos, funciones de células granulocíticas y natural killer) (LeBlanc, Matar, Valdéz & Perdigon, 2002; Agyei & Danquah, 2012). Los biopéptidos reportados como inmunomoduladores que pueden llegar a ser antiinflamatorios presentan composiciones estructurales muy variadas en cuanto a aminoácidos, teniendo péptidos de 6 a 7 aminoácidos, o de 2 a 64 aminoácidos; estos distintos tamaños conformacionales de los biopéptidos sugieren las distintas rutas de transporte en el epitelio intestinal que pueden llegar a tomar (Reyes *et al.*, 2016). En cuanto a composición de aminoácidos, solo se sabe que en la región amino o carboxilo terminal la arginina es la entidad dominante capaz de reconocer los receptores de la superficie de los linfocitos y macrófagos, promoviendo su maduración y proliferación (Meisel & FitzGerald, 2003; Haque & Chand, 2008; Phelan, Aherne, Fitzgerald & O'Brien, 2009).

A continuación, se reportan aquellos péptidos antiinflamatorios aislados de distintas fuentes alimentarias, así como el efecto que ejercen sobre los mediadores inflamatorios (ver tabla 8).

Fuente	Secuencia	Efecto	Referencia
Leche	1) Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg 2) Val-Leu-Pro-Val-Pro-Gln-Lys 3) Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro-Gln-Lys 4) Val-Lys-Glu-Ala-Met-Ala-Pro-Lys	Inhibe a LOX	Rival et al., 2001 Chatterton et al., 2013
	1) Asn-Glu-Asn-Leu-Leu-Arg-Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro-Glu-Val-Phe-Gly	Inhibe enzima MMP-9 que se expresa en inflamaciones del colon	Juillerat-Jeanneret et al., 2011 Chatterton et al., 2013
	1) Met-Ala-Ile-Pro-Pro-Lys-Lys-Asn-Gln-Asp-Lys-Thr-Glu-Ile-Pro-Thr-Ile-Asn-Thr-Ile-Ala-Ser-Gly-Glu-Pro-Thr-Ser-Thr-Pro-Thr-Thr-Glu-Ala-Val-Glu-Ser-Thr-Val-Ala-Thr-Leu-Glu-Asp-Ser-Pro-Glu-Val-Ile-Glu-Ser-Pro-Pro-Glu-Ile-Asn-Thr-Val-Gln-Val-Thr-Ser-Thr-Ala-Val	Aumenta secreción de IL-10 y normaliza secreción de citocinas IL-1 β , IL-17, IL-23, IL-6, TGF- β	Requena et al., 2009; 2010
Avena (globulina)	1) Leu-Gln-Ala-Phe-Glu-Pro-Leu-Arg 2) Ile-Gln-Ser-Gln-Asn-Asp-Gln-Arg	Inhibe COX1	Yu, Wang, Zhang y Fan (2016)

	<p>3) Glu-Phe-Leu-Leu-Ala-Gly-Asn-Asn-Lys-Arg</p> <p>4) Ala-Leu-Pro-Ile-Asp-Val-Leu-Ala-Asn-Ala-Tyr-Arg</p> <p>5) Glu-Phe-Leu-Leu-Ala-Gly-Asn-Asn-Lys-Arg</p> <p>6) Gly-Glu-Glu-Phe-Gly-Ala-Phe-Thr-Pro-Lys</p> <p>7) Gln-Leu-Ala-Glu-Ile-Pro-Arg</p> <p>8) Leu-Gln-Ala-Phe-Glu-Pro-Leu-Arg</p> <p>9) Ala-Leu-Pro-Val-Asp-Val-Leu-Ala-Asn-Ala-Tyr-Arg</p> <p>10) Gly-Glu-Glu-Phe-Asp-Ala-Phe-Thr-Pro-Lys</p> <p>11) Gln-Lys-Glu-Phe-Leu-Leu-Ala-Gly-Asn-Asn-Lys</p> <p>12) Thr-Asn-Pro-Asn-Ser-Met-Val-Ser-His-Ile-Ala-Gly-Lys</p>		
Semilla de cáñamo	HPSC (hidrolizados de proteína de semilla de cáñamo)	Reducción de citocinas proinflamatorias IL-8, IL-1B, IL-12p70 y aumento de IL-10	Mahbub et al., 2022
Clara de huevo (Ovomucina)	No reportadas	Inactivación de NF-κB	Sol et al., 2016
Clara de huevo	1) Ile-Arg-Trp	Reducción de mediadores inflamatorios	Majumder et al., 2013
Granos de mijo	Hidrolizados de globulina 11S, 7S y prolamina	Inhibición de LOX, COX-1 y COX2	Jakubczyk et al., 2019
Salmón	1) Pro-Ala-Tyr	Inhibición de iNOS, COX-2, TNF-α, IL-6 e IL-1β	Ahn et al., 20015
Microalga comestible (Spirulina Máxima)	<p>1) Leu-Asp-Ala-Val-Asn-Arg</p> <p>2) Met-Met-Leu-Asp-Phe</p>	Inhibición de producción de histamina, IL-8	Vo et al., 2013
Almeja	1) Gln-Cys-Gln-Gln-Ala-Val-Gln-Ser-Ala-Val	Inhibición de iNOS	Lee et al., 2012

<i>(Ruditapes philippinarum)</i>			
Ostra <i>(Crassostrea gigas)</i>	1) Gln-Cys-Gln-Cys-Ala-Val-Glu-Gly-Gly-Leu	Inhibición de iNOS	Hwang et al., 2012
Frijol común negro <i>(Phaseolus vulgaris L.)</i>	1) Leu-Leu-Ser-Leu 2) Leu-Ser-Leu-Leu 3) Asn-Glu-Gly-Glu-Ala-His 4) Asp-Asn-Pro-Ile-Phe-Ser-Asp-His-Gln 5) Asn-Val-Leu-Ile-Ser-Ser-Met-Glu-Met-Lys-Glu-Gly-Ala	Inactivación de NF- κ B e inhibición de iNOS y COX-2	Oseguera et al., 2011
Frijol común pinto Durango <i>(Phaseolus vulgaris L.)</i>	1) Arg-Ser-Gly-Ser-Ala-Ile-Leu-Val-Leu-Val 2) Ser-Phe-Ala-Thr-Ser-Leu-Ar-Glu-Glu 3) Asp-Asn-Pro-Ile-Phe-Ser-Asp-His-Gln 4) Ser-Gly-Ser-Tyr-Phe-Val-Asp-Gly-His-His		
Leches a base de soja	1) Gln-His-Arg-Phe 2) Arg-Gln-Arg-Lys 3) Asn-Arg-Phe-Tyr 4) Tyr-Asn-Arg-Phe	Inhibición de iNOS, COX-2 e IL-1 β Reducción de IL-6 y TNF- α	Dia et al., 2014

Tabla 8. Secuencias de péptidos antiinflamatorios provenientes de fuentes alimenticias.

Como se puede observar en la tabla 8, la propiedad antiinflamatoria de la mayoría de los péptidos se encuentra mediada gracias a la inhibición de enzimas que participan en el proceso inflamatorio. Ahn *et al.* (2015) aislaron el péptido Pro-Ala-Tyr proveniente de salmón que inhibe las enzimas COX-2 y iNOS activadas por LPS; la inhibición de estas enzimas evitará la producción de NO y PGE 2, importantes mediadores inflamatorios. Aunque el TNF- α se libera principalmente de los macrófagos, la producción de NO también da lugar a la liberación de este mediador, por lo que, al no haber NO, el TNF- α no será liberado por esta vía y no inducirá la producción de citocinas proinflamatorias como las IL-6 e IL-1 β .

En el estudio realizado por Oseguera *et al.* (2011), se demostró la capacidad de los péptidos aislados del frijol para inactivar al NF- κ B (factor nuclear κ B), esta activación es muy importante ya que se encarga de regular la liberación de IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2 e iNOS (Li & Verma, 2002). La inactivación de NF- κ B demuestra ser un mecanismo eficaz para lograr la inhibición de gran parte de los mediadores inflamatorios que participan en el proceso de inflamación. Por otro lado, en el estudio de Dia *et al.* (2014) los hallazgos fueron similares

para los biopéptidos aislados de la leche; si bien, no se verificó el estado de inactivación del NF- κ B, los autores sugieren que la inactivación de este permitió la inhibición de mediadores y enzimas proinflamatorias.

Por otro lado, Vo *et al.* (2013) aislaron péptidos provenientes de microalgas capaces de inhibir al principal mediador inflamatorio, es decir, la histamina cuyos efectos son: la producción dolor, rinitis aguda, prurito y vasodilatación. Los autores sugieren que dicha producción se ve desfavorecida, ya sea por una baja permeabilidad de la membrana, o bien del bloqueo del receptor de IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI).

2.4 Infecciones microbianas

Día a día estamos expuestos a una elevada cantidad de bacterias; inclusive hay una gran cantidad de ellas que aportan beneficios a nuestro organismo. La microbiota intestinal del ser humano contiene una gran cantidad y diversidad de bacterias que nos protegen de aquellas que son patógenas, que sí nos pueden causar daños a la salud dando lugar a las enfermedades infecciosas.

La patogenicidad es la cualidad de una bacteria para producir enfermedad en un huésped y la virulencia es el grado de patogenicidad que tiene la bacteria (Cárdenas-Perea, Cruz y López, Gándara-Ramírez y Pérez-Hernández, 2014). Así, se tienen a los patógenos primarios o verdaderos, que son aquellas bacterias capaces de causar una enfermedad infecciosa en cualquier huésped, inclusive sano y que presentan alta virulencia; por otro lado, los patógenos oportunistas son aquellos que pueden causar enfermedad únicamente en personas inmunodeprimidas (Kumar, Abbas & Aster, 2015; Murray, Rosentahl & Pfaller, 2021).

Las islas de patogenicidad son ciertas regiones presentes en los cromosomas o plásmidos bacterianos que contienen grupos de genes que codifican numerosos factores de virulencia, siendo estos aquellas actividades o estructuras que desarrollarán los microorganismos, las cuales serán importantes para interferir en las funciones del huésped, y les permitirán crecer y evadir al sistema inmunológico (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2015; Carrol, Morse, Miller & Mietzner, 2016; Murray *et al.*, 2021).

Los factores de virulencia pueden clasificarse en cinco grupos de acuerdo con la función que cumplan, ya sea colonizar, invadir, evadir la respuesta inmune o producir algún daño:

- **Adhesinas.** Las adhesinas son proteínas del tipo lectina ancladas en la superficie celular de las bacterias capaces de reconocer y unirse a receptores de origen proteico o azúcar presentes en la superficie celular del huésped. Esto le confiere a la bacteria la capacidad de adherirse a las superficies celulares de distintos tejidos y evitar que sea eliminada. Algunas bacterias Gram- emplean como adhesinas las fimbrias que se encuentran sobre la superficie de su membrana (*E. coli* y *Salmonella* spp.); y muchas Gram+ se adhieren mediante proteínas de su pared celular (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*). Después de darse esta interacción entre la adhesina y la

célula del huésped, se da la absorción del patógeno por la célula. Algunas veces la unión de la adhesina con la célula permite la activación de genes de virulencia que favorece la invasión (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Carrol *et al.*, 2016).

- **Cápsulas.** La cápsula es una capa externa rica en polisacáridos y proteínas cuyas principales funciones son la adhesión a las células del huésped, como almacén de nutrimentos para la bacteria, como protección contra el sistema inmunitario (frente a anticuerpos o, bacteriófagos), para camuflaje y la inhibición de la fagocitosis. Las bacterias que producen cápsula se consideran más virulentas que las que no la producen (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2015; Murray *et al.*, 2021).
- **Biopelícula.** La biopelícula o biofilm es un factor de virulencia importante y se trata de una “comunidad” de bacterias inmersas en una matriz compuesta por polisacáridos, dentro de la cual pueden comunicarse, nutrirse y replicarse. Para que esta biopelícula se forme se necesita una conglomeración de bacterias; la biopelícula o biofilm les permitirá a las bacterias protegerse del sistema inmunitario y de los antibióticos, además de actuar como adhesina (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2015; Murray *et al.*, 2021).
- **Cambio antigénico.** Las bacterias poseen antígenos sobre su superficie que activan la respuesta del sistema inmunológico, por lo que una vez que comienzan a producirse anticuerpos para el antígeno específico, las bacterias desarrollan la capacidad de cambiar los antígenos con la finalidad de evadir la respuesta inmunitaria y no ser afectadas por los anticuerpos. Este cambio de antígenos lo consiguen activando genes alternativos y de esta forma puede producirse la reinfección, ya que los anticuerpos preformados no servirán para detener a las bacterias debido a los antígenos nuevos (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014).
- **Sideróforos.** Son proteínas de bajo peso molecular secretadas por algunas bacterias que actúan captando el hierro ligado a proteínas transportadoras de este metal, como es el caso de la transferrina y de la hemoglobina. De esta manera, las bacterias podrán obtener a este nutrimento, ya que el hierro es un factor importante para el desarrollo de estas (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014).

- **Toxinas.** Son aquellas proteínas o lipopolisacáridos que causan daño en el huésped al entrar en contacto con tejidos y órganos (Carrol *et al.*, 2016). Dentro de las toxinas se tienen las siguientes:

a) Endotoxinas: La membrana de las bacterias Gram- está conformada por LPS que puede liberarse a causa de la lisis celular haciendo que se libere la parte lipídica denominada lípido A, activando así el efecto tóxico de la bacteria en el huésped. El LPS se compone de ácidos grasos de cadena larga unidos a un disacárido y a dos grupos fosfato. El LPS es producido por todas las bacterias gramnegativas, presentan termorresistencia y tienen una toxicidad media (ver figura 16). Los efectos tóxicos de todas las endotoxinas son los mismos: fiebre, síntesis de prostaglandinas y de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), hipotermia, hipotensión, necrosis de médula ósea, coagulación diseminada (Carrol *et al.*, 2016).

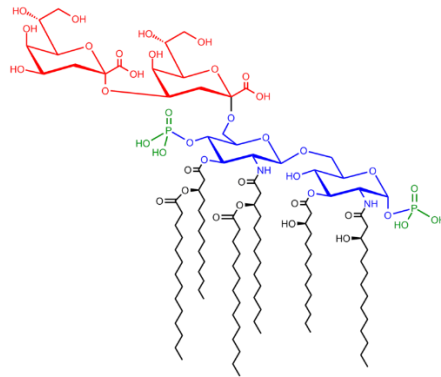


Figura 16. Estructura del lipopolisacárido (LPS) anclado a las membranas de bacterias Gram- (Vickers, 2008).

b) Exotoxinas: Este tipo de toxinas son proteínas solubles excretadas tanto por células de bacterias Gram- como Gram+, sus objetivos son aquellas células del huésped con receptores específicos. Son termorresistentes, muy tóxicas y su mecanismo de acción varía dependiendo de la célula a la que se unen, clasificándose como citotoxinas (forman poros en la membrana celular bacteriana), inhibidoras de síntesis proteica (causan muerte o necrosis de la célula), inhibidoras de reciclaje de ATP (causan la acumulación del AMP en el citoplasma favoreciendo la salida de agua y electrolitos de la célula) y

superantígenos (activan linfocitos Th dando lugar a síntesis de citocinas) (Carrol *et al.*, 2016).

Los factores de virulencia antes mencionados son necesarios e importantes tanto para llevar a cabo la infección como para la supervivencia de la bacteria dentro del huésped, las cuales involucran distintas etapas:

- 1. Colonización de la puerta de entrada.** La piel y las mucosas son la principal barrera que nos protege contra las infecciones y evita la entrada de bacterias patógenas al organismo. Aunque estamos siempre en contacto con un sinnúmero de patógenos a lo largo del día, sólo algunos de ellos se adhieren a nuestra piel y mucosas con ayuda de las adhesinas. Cuando estas barreras se ven afectadas por un desgarro o quemadura, las bacterias aprovechan para entrar al huésped (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014).
- 2. Invasión:** Una vez que las bacterias entran al organismo, inducen un proceso de inflamación para aumentar la permeabilidad de las barreras naturales o para penetrar en aquellas células que la conforman. El mecanismo de invasión vendrá dado según el tipo de bacteria, por ejemplo: *Corynebacterium diphtheriae* se adhiere a la faringe y producirá una toxina que por medio de la sangre se distribuirá al corazón, a los riñones y otros tejidos; *Salmonella* y *Yersenia* emplean fimbrias para adherirse a las células del colon e “inyectar” factores generadores de poros y moléculas efectoras para favorecer la invasión, promover la supervivencia intracelular, promover la replicación bacteriana y la muerte de la célula por apoptosis (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2015; Murray *et al.*, 2021).
- 3. Mecanismos de defensa.** El sistema inmune es un mecanismo de defensa muy completo y que compromete por mucho la supervivencia de la bacteria al interior del huésped, por lo que, luego de la entrada y la unión con las células diana, las bacterias hacen uso de los factores de virulencia para superar los mecanismos de defensa. Mecanismos como la formación de cápsula, la biopelícula, o el cambio antigénico le permiten a la bacteria cumplir con su cometido y superar las defensas del sistema inmunológico (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2015; Carrol *et al.*, 2016; Murray *et al.*, 2021).

4. **Adaptación a las condiciones del huésped.** La bacteria dentro del huésped busca crecer, proliferar y sobrevivir; y además de los mecanismos de defensa para evadir el sistema inmune, la bacteria necesita de nutrimentos para cumplir con su cometido, mismos que obtiene con ayuda de sus factores de virulencia (cápsulas, enzimas, sideróforos, y toxinas) y que actúan sobre las células del huésped (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014).
5. **Daño.** En muchas ocasiones la bacteria patógena puede no causar algún síntoma en el huésped, por lo que una infección bacteriana no lleva siempre a una enfermedad infecciosa. Sin embargo, también existe la posibilidad de que la bacteria cause daño a las células del huésped e incluso su lisis lo que, junto con la excesiva producción de células inmunológicas de manera crónica, pueden deteriorar órganos que tarde o temprano comprometan la salud (Cárdenas-Perea *et al.*, 2014; Carrol *et al.*, 2016).

2.4.1 Biopéptidos antimicrobianos

Los biopéptidos antimicrobianos son producidos en el organismo por los leucocitos y por las células epiteliales (Rivas-Santiago, Sada, Hernández-Pando & Tsutsumi, 2006) como mecanismos de defensa frente a agentes infecciosos, y tienen gran importancia debido a su capacidad para destruir bacterias (Pushpanathan *et al.*, 2013). El primer biopéptido antimicrobiano registrado y observado por Alexander Fleming fue la lisozima, esta proteína se encuentra en la mayoría de las secreciones como son la saliva, el moco, las lágrimas y la leche (Jiménez, 2020).

Los péptidos antimicrobianos están conformados por 7 a 45 residuos de aminoácidos y tienen la característica de ser catiónicos debido a la presencia de una gran cantidad de aminoácidos básicos, como son la Lys, la Arg y la His; por otro lado, estos péptidos son hidrofóbicos dado a que más de la mitad de los aminoácidos que los conforman son apolares (Jiménez, 2020; Muñoz, Sánchez & Estrada, 2020).

En la actualidad, los biopéptidos antimicrobianos provenientes de los seres vivos se han clasificado de acuerdo con su tamaño, estructura, secuencia de aminoácidos y ubicación de puentes disulfuro (Rivas-Santiago *et al.*, 2006). Por un lado, se tiene a las defensinas, clasificadas como α -defensinas o β -defensinas según la posición de los puentes disulfuro y,

por otro lado, se tiene a las catelicidinas (Rocha-Ferreira & Hristova, 2015; Olascoaga-Del Angel, 2019).

- **α -defensinas**

Péptidos conformados por 29-35 aminoácidos, que contienen tres puentes disulfuro en las posiciones 1-6, 2-4 y 3-5. Las α -defensinas 1-4 se encuentran en los gránulos de los neutrófilos y actúan una vez que las bacterias fagocitadas se exponen a las vacuolas fagosomales; las α -defensinas 5 y 6 se ubican en las células del intestino delgado y en las células epiteliales del tracto urogenital femenino (Rivas-Santiago *et al.*, 2006).

- **β -defensinas**

Péptidos conformados por 36-42 aminoácidos, contienen seis residuos de cisteína conectados por tres puentes disulfuro en las posiciones 1-5, 2-4 y 3-5. Existen al menos 60 miembros de esta familia que funcionan de distintas formas. La β -defensina humana tipo 1 (HBD-1) se encuentra en el tracto urinario y respiratorio y no incrementa su expresión por estímulos infecciosos o citocinas; la del tipo 2 (HBD-2) se encuentra en el epitelio de superficies internas y externas del cuerpo humano (piel, tracto respiratorio e intestinal) y aumentan su expresión frente a aquellas moléculas asociadas a patógenos (LPS, peptidoglicano) o citocinas proinflamatorias (FNT- α e IL-1 β). La β -defensina del tipo 3 (HBD-3) se encuentra en células epiteliales del tracto respiratorio y urinario, en la piel y las amígdalas, y al igual que la HBD-2 es producida por estímulos inflamatorios; este tipo de β -defensinas tienen una potente acción y actividad sobre *Staphylococcus aureus*. La del tipo 4 (HBD-4) se encuentra principalmente en el tracto respiratorio, la glándula mamaria, el útero, los riñones y la glándula tiroides, y tienen potente actividad en contra hongos y bacterias, aumentando su expresión por aquellas moléculas asociadas a patógenos (LPS, peptidoglicano) o citocinas proinflamatorias (FNT- α e IL-1 β).

Las defensinas HBD-1, HBD-2 y HBD-4 son inactivadas por altas concentraciones de NaCl debido a que la carga catiónica de estos péptidos se neutraliza. Esto ocurre para aquellas enfermedades donde se producen altas concentraciones sal, dejando

susceptible y comprometido al sistema para la entrada de bacterias y el desarrollo de infecciones (Rivas-Santiago *et al.*, 2006).

- **Catelicidinas**

Se originan a partir de un precursor hCAP-18 liberado por células epiteliales, monocitos, y linfocitos T en presencia de moléculas asociadas a patógenos. Se han encontrado en líquido amniótico y en semen; su estructura proteica lineal las hace mucho más susceptibles a la hidrólisis por parte de las proteasas bacterianas.

Presenta actividad quimiotáctica sobre neutrófilos y linfocitos CD4+ a concentraciones altas y disminuye los niveles de FNT- α (Rivas-Santiago *et al.*, 2006).

Adicionalmente, se ha demostrado que el uso de biopéptidos antimicrobianos obtenidos a partir de fuentes alimenticias es factible para su adición en alimentos, ya que evita el crecimiento de microorganismos (Elayaraja, Annamalai, Mayavu, & Balasubramanian, 2014; Hintz, T., Matthews & Di, 2015; Kraszewska, Beckett, James & Bond, 2016), esto aunado a los beneficios que proveerán al ser consumidos. Su mecanismo es el mismo que aquel que siguen las defensinas y las catelicidinas, el cual consiste en la interacción entre la membrana celular y el péptido. Los péptidos caracterizados por ser catiónicos se acercan por fuerzas electrostáticas a la membrana celular gracias a la carga negativa de los fosfolípidos anclados a esta. Esta interacción desestabiliza la superficie de la membrana celular dando lugar a la formación de poros, debido a la ruptura entre los enlaces de la N-acetilglucosamina y del ácido N-acetilmurámico presentes en el peptidoglicano de las bacterias, la ruptura de la membrana causará la lisis de la bacteria (ver figura 17) (Rivas-Santiago *et al.*, 2006; Guilhelmelli *et al.*, 2013; Tam, Wang, Wong & Tan, 2015; Jiménez *et al.*, 2020).

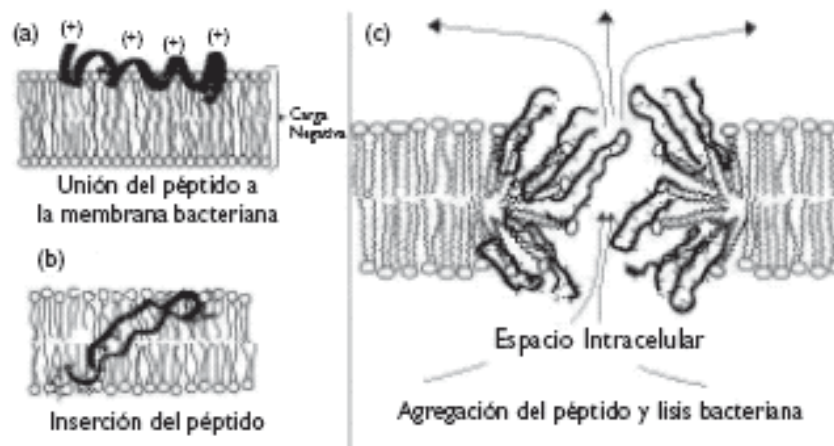


Figura 17. Mecanismo de acción de los biopéptidos antimicrobianos (Rivas-Santiago *et al.*, 2006).

Varias investigaciones han mencionado que existen pocos biopéptidos encargados de entrar a la célula bacteriana sin afectar su membrana, insertándose al ADN gracias a la unión entre los biopéptidos y los grupos fosfato por medio de interacciones electrostáticas, inhibiendo así la replicación del ADN (Zhao, Duan, Yang, Niu y Wang, 2015; Scocchi, Mardirossian, Runti & Benincasa, 2016). Las catelicidinas son capaces de seguir ambos mecanismos ya mencionados (Rivas-Santiago *et al.*, 2006). Aunque puede existir la resistencia bacteriana hacia los biopéptidos antimicrobianos, es menos probable que suceda, a diferencia de los antibióticos. Se presume que la resistencia bacteriana es más difícil que ocurra debido al mecanismo de acción de los péptidos dirigido a la membrana celular bacteriana (Yang & Blecha, 2008). A continuación, se reportan los péptidos antimicrobianos obtenidos de matrices alimentarias en la última década (ver tabla 9):

Fuente	Péptido	Bacterias inhibidas	Referencia
Huevo de gallina (Lisozima)	1) Asn-Thr-Asp-Gly-Ser-Thr-Asp-Tyr-Gly-Ile-Leu-Gln-Ile-Asn-Ser-Arg	<i>Escherichia coli</i> (G-) <i>Leuconostoc mesenteroides</i> (G+)	Memarpoor-Yazdi, Asoodeh y Chamani (2012)
Aguacate	1) PaDef	<i>Staphylococcus aureus</i> (G+) <i>Escherichia coli</i> (G-)	Guzmán-Rodríguez, López-Gómez, Suárez-Rodríguez, Salgado-Garciglia, Rodríguez-

			Zapata, Ochoa-Zarzosa y López-Meza (2013)
Carpa plateada	1) Tyr-Glu-Glu-Ser-Gln-Ala-Glu-Leu-Glu-Gly-Ser-Leu-Lys-Zn 2) Lys-Glu-Leu-Glu-Glu-Lys-Zn 3) Gln-Ala-Val-Glu-Ala-Gln-Lys-Zn 4) Glu-Asp-Leu-Ala-Lys-Ala-Leu-Ala-Lys-Lys-Zn 5) Gly-Lys-Lys-Thr-Ala-Glu-Ile-Glu-Lys-Zn	<i>Staphylococcus aureus</i> (G+) <i>Escherichia coli</i> (G-)	Jiang, Wang, Li, Wang y Luo (2014)
Pescado <i>(Trichiurus haumela)</i>	1) Fe(II)-HPH	No reportado	Lin, Zhang, Yu y Deng (2013)
Leche	1) Phe-Ser-Asp-Lys-Lys-Ile-Ala-Lys	No reportado	Capriotti, Cavaliere, Piovesana, Samperi y Laganà (2016)
	1) Ile-Asp-Ala-Leu-Asn-Glu-Asn-Lys 2) Thr-Pro-Glu-Val-Asp-Asp-Glu-Ala-Leu-Glu-Lys 3) Val-Ala-Gly-Thr-Trp-Tyr-Ser-Leu-Ala-Met-Ala-Ala-Ser-Asp-Ile-Ser-Leu-Leu-Asp-Ala-Gln-Ser-Ala-Pro-Leu-Arg 4) Ser-Leu-Ala-Met-Ala-Ala-Ser-Asp-Ile-Ser-Leu-Leu 5) Ser-Leu-Ala-Met-Ala-Ala-Ser-Asp-Ile-Ser-Leu-Leu-Asp-Ala-Gln-Ser-Ala-Pro-Leu-Arg 6) Val-Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Thr-Pro-Glu-Gly-Asp-Leu-Glu-Ile-Leu-Leu-Gln-Lys 7) Val-Leu-Val-Leu-Asp-Thr-Asp-Tyr-Lys	<i>Listeria monocytogenes</i> (G+) <i>Staphylococcus aureus</i> (G+)	Demers-Mathieu, Gauthier, Britten, Fliss, Robitaille y Jean (2013)
	1) Lys-Val-Ala-Gly-Thr 2) Val-Arg-Thr 3) Pro-Glu-Gly-Asp-Leu 4) Lys-Val-Gly-Ile-Asn 5) Ile-Arg-Leu 6) Glu-Lys-Phe	<i>Listeria ivanovii</i> (G+) <i>Escherichia coli</i> (G-)	Théolier, Hammami, Labelle, Fliss y Jean (2013)
	1) Gly-Leu-Asp-Ile-Gln-Lys-Val-Ala-Gly-Thr 2) Asp-Ala-Gln-Ser-Ala-Pro-Leu	<i>Escherichia coli</i> (G-)	Almaas, Eriksen, Sekse, Comi, Flengsrud, Holm, Jensen, Jacobsen,

	3) Ser-Leu-Ala-Met-Ala-Ala-Ser-Asp-Ile-Ser-Leu-Leu 4) Val-Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Thr-Pro-Glu-Gly-Asn-Leu-Glu 5) Ile-Ile-Ala-Glu-Lys-Thr-Lys-Ile-Pro-Ala-Val-Phe	<i>Bacillus cereus</i> (G+) <i>Listeria monocytogenes</i> (G+)	Langsrud y Vegarud (2011)
	1) Thr-Lys-Leu-Thr-Glu-Glu-Glu-Lys-Asn-Arg-Leu-Asn-Phe-Leu-Lys-Lys-Ile-Ser-Gln-Arg-Tyr-Gln-Lys-Phe-Ala-Leu-Pro-Gln-Tyr-Leu-Lys 2) Thr-Val-Tyr-Gln-His-Gln-Lys-Ala-Met-Lys-Pro-Trp-Ile-Gln-Pro-Lys-Thr-Lys-Val-Ile-Pro-Tyr-Val-Arg-Tyr-Leu	<i>Bacillus subtilis</i> (G+) <i>Escherichia coli</i> (G-)	Liu, Eicher y Pischetsrieder (2015)
	1) Glu-Gln-Leu-Thr-Lys	Gram+	Wada y Lönnerdal (2014)
Pescado <i>(Barbus callensis)</i>	1) Ala-Ala-Ala-Leu 2) Ala-Ala-Gly-Gly-Val 3) Ala-Ala-Val-Lys-Met.	<i>Escherichia coli</i> (G-) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G-) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (G-) <i>Staphylococcus aureus</i> (G+) <i>Micrococcus luteus</i> (G+)	Sila, Nedjar-Arroume, Hedhili, Chataigné, Balti, Nasri, Dhulster y Bougatef, (2014)
Pescado <i>(Scomber scombrus)</i>	1) Ser-Ile-Phe-Ile-Gln-Arg-Phe-Thr-Thr 2) Arg-Lys-Ser-Gly-Asp-Pro-Leu-Gly-Arg 3) Ala-Lys-Pro-Gly-Asp-Gly-Ala-Gly-Ser-Gly-Pro-Arg 4) Gly-Leu-Pro-Gly-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Gly-Pro-Lys	<i>Listeria innocua</i> (G+) <i>Escherichia coli</i> (G-)	Ennaas, Hammami, Beaulieu y Fliss (2015)

Tabla 9. Secuencias de péptidos antimicrobianos provenientes de fuentes alimenticias (adaptado de Brandelli, Joner-Daroit y Folmer-Correa, 2015; Mohanty *et al.*, 2016; Sánchez & Vázquez, 2017).

La formación de un complejo péptido-metal promueve el desarrollo de la actividad antimicrobiana, tal como lo reportó Jiang (2014), quien inicialmente obtuvo biopéptidos sin dicha actividad para después formar el complejo péptido-zinc y observar la inhibición bacteriana. Se cree que la interacción se presenta entre el metal y la membrana celular

bacteriana permitiendo la desestabilización de esta y su posterior lisis y muerte celular (Jiang *et al.*, 2014).

Aunque la actividad antimicrobiana en los biopéptidos se relaciona de manera directa para aquellas secuencias que poseen carga neta positiva, no se tiene la seguridad de que sea el principal factor que les permita tener dicha propiedad ya que se ha observado actividad antimicrobiana en aquellas secuencias que no cumplen con el carácter de cationes. Esto fue comprobado por el estudio de Demers-Mathieu *et al.* (2013) quienes obtuvieron secuencias peptídicas eficaces para destruir a bacterias Gram+ y cuya carga neta es negativa: Ile-Asp-Ala-Leu-Asn-Glu-Asn-Lys (carga neta -1) y Thr-Pro-Glu-Val-Asp-Asp-Glu-Ala-Leu-Glu-Lys (carga neta -4). Este estudio sugiere la hipótesis de que los péptidos cargados negativamente y con un tamaño ≥ 8 residuos de aminoácidos resultan eficaces en contra de bacterias Gram+, *L.monocytogenes* y *S. aureus* ; igualmente se encontró que, a mayor carga negativa, mayor era la capacidad para inhibir Gram+ (Demers *et al.*, 2013; Brandelli *et al.*, 2015).

El hecho de tener una diversidad de secuencias dentro de los biopéptidos antimicrobianos hace difícil conocer cuál es el factor importante para desarrollar dicha actividad, por lo que se cree que tanto la secuencia, tamaño, composición, punto isoeléctrico, carga y carácter anfótero actúan como un factor en conjunto para la destrucción de las bacterias (Akalin, 2014; Benkerroum, 2020; Demers-Mathieu *et al.*, 2013; Brandelli *et al.*, 2015).

Los biopéptidos antimicrobianos resultaron presentar eficacia para bacterias patógenas importantes como lo son *S. aureus* y *E. coli*; gracias a los múltiples estudios que destacan su actividad para inhibir bacterias importantes, potencialmente podrían considerarse como alternativas a antibióticos para ciertos patógenos.

2.5 Otros

2.5.1 Proceso de coagulación de la sangre

La sangre contiene sustancias coagulantes y anticoagulantes, y ambas se encuentran en equilibrio dentro de este fluido. Dentro del vaso sanguíneo predominan más los anticoagulantes, permitiendo que la sangre se encuentre en estado líquido (Guyton & Hall, 2016).

Las plaquetas son células en forma de disco u óvalo cuyos principales organelos son las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, los gránulos alfa (A) y los gránulos densos (ver figura 18); los gránulos que la componen son de suma importancia, ya que dentro de ellos se encuentra una gran cantidad de factores que influyen en el proceso de coagulación. La membrana plaquetaria contiene receptores anclados en su superficie con la finalidad de recibir aquellos estímulos externos hacia el interior. La activación plaquetaria se da por la interacción de los receptores externos con moléculas específicas, y tiene como objetivo la liberación del contenido de los gránulos para dar lugar a una secuencia de eventos. Los estímulos a los que responden los receptores externos de la membrana plaquetaria para su activación son: la trombina, la tripsina, la colágena, el ADP, la epinefrina, los metabolitos del ácido araquidónico y el factor activador de plaquetas (Gómez-Gómez, Rodríguez-Weber & Díaz-Greene, 2018).

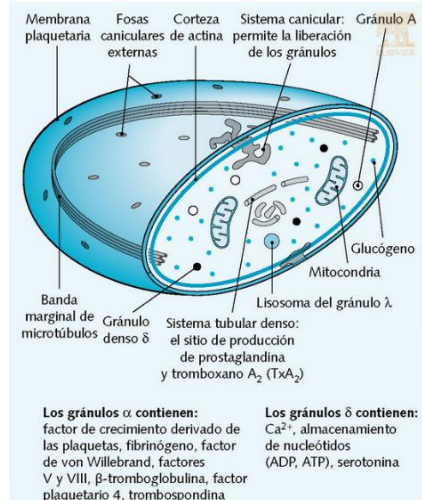


Figura 18. Estructura plaquetaria (Elsevier-México, s.f.).

El proceso de coagulación ocurre cuando se tiene una lesión y es de gran importancia, ya que permite detener el sangrado, siendo las plaquetas las responsables de participar en este proceso. La cascada de coagulación se activa y, de esta manera, proteínas denominadas factores de coagulación presentes en la célula plaquetaria hacen posible que la sangre líquida solidifique, deteniendo la hemorragia. Dentro de este proceso se tienen distintas etapas (Hemaware The Bleeding Disorders Magazine, 2020):

1) Daño o lesión

Cuando se rompe un vaso sanguíneo se activan las proteínas coagulantes anulando a las anticoagulantes (Hemaware The Bleeding Disorders Magazine, 2020).

2) Vasoconstricción

Con la finalidad de perder la menor cantidad de sangre, el vaso sanguíneo se contrae, disminuyendo así el flujo de sangre (ver figura 19) (Hemaware The Bleeding Disorders Magazine, 2020).

3) Cascada de coagulación y formación de fibrina

Las plaquetas son activadas para dar lugar a la liberación serotonina, ADP y tromboxano A₂, y concentrarse en el endotelio vascular dañado. La liberación de estas sustancias es imprescindible, ya que permite atraer a otras células, activando así la agregación plaquetaria.

En la vía extrínseca el calcio liberado en conjunto con el Factor III/Factor Tisular, activan al Factor VII, este Factor VIIa activa al Factor X. La vía intrínseca se inicia con el daño vascular y, de manera simultánea, el Factor XIIa activa al Factor XIa para posteriormente activar al Factor IXa en presencia de iones de calcio; el Factor IXa ahora se combina con el Factor VIIIa para formar un complejo que activa finalmente al Factor X. Ambas vías se conjugan, el Factor Xa y el Factor Va en conjunto con los iones de calcio, la protrombina y los fosfolípidos forman la protrombinasa, convirtiendo la Protrombina (FII) en Trombina (F1). La Trombina actúa como una enzima convirtiendo al fibrinógeno en fibras de fibrina (ver figura 19) (Guerrero & López, 2015; Guyton & Hall, 2016).

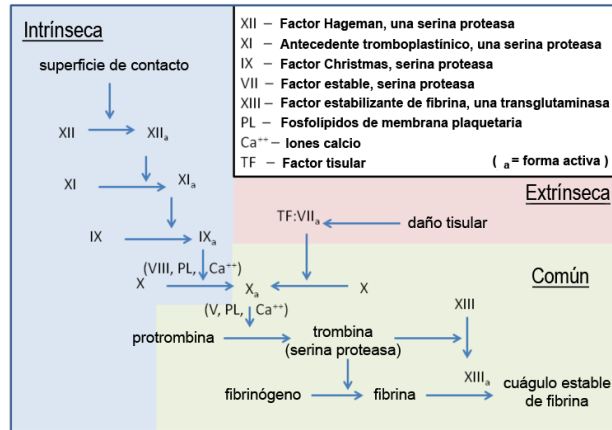


Figura 19. Cascada de coagulación (Pallister & Watson, 2010)

4) Formación de coágulo

Considerando que la fibrina es un tanto inestable, el Factor XIIIa, que es activado por la trombina, promueve la construcción de enlaces covalentes estabilizando a la fibrina. Los eritrocitos que circulan a través del vaso sanguíneo quedan atrapados en esta red de fibrina formando el coágulo (ver figura 20) (Mosesson, 2005; Guerrero & López, 2015; Guyton & Hall, 2016).

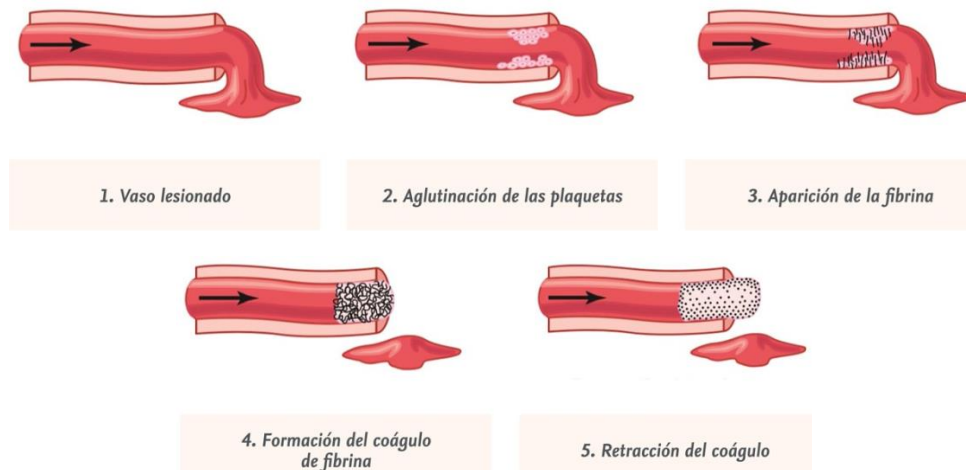


Figura 20. Etapas del proceso de coagulación (Guyton & Hall, 2016)

2.5.1.2 Biopéptidos anticoagulantes

Las investigaciones y los estudios enfocados en los péptidos anticoagulantes son pocos, pero muy interesantes, ya que la formación de trombos o coágulos dentro de la circulación sanguínea puede obstruir el flujo de sangre “tapando” la vena o arteria, y si se desprende de la pared vascular y se dirige a órganos vitales, puede ser potencialmente mortal (Tapson, 2008; Lyaker, Tulman, Dimitrova, Pin & Papadimos, 2013).

Considerando que los biopéptidos anticoagulantes obtenidos a partir de matrices alimentarias no han sido estudiados de manera exhaustiva, las características en cuanto a estructura y el mecanismo de acción no se conocen del todo. Se sabe que los biopéptidos actúan a través de la inhibición de la agregación plaquetaria para formar un “tapón plaquetario”; se tienen propuestas de los posibles mecanismos de acción de estos biopéptidos, que van desde la inhibición de receptores de ADP, tromboxano y fibrinógeno para evitar la agregación plaquetaria, hasta la inhibición de la liberación de serotonina y β -tromboglobulina, que son los principales activadores de plaquetas (Palomo, Torres, Moore & Rodrigo, 2009; Córdova, Ruiz, Segura, Betancur & Chel, 2013; Yang, Wang, Tian & Li, 2020).

Aunque la mayoría de los reportes de biopéptidos anticoagulantes están enfocados en las secreciones producidas por animales, en los últimos años se han aislado y obtenido biopéptidos anticoagulantes provenientes de fuentes alimentarias que se reportan en la tabla 10:

Fuente	Hidrólisis	Péptido	Referencia
Piel de salmón (colágeno)	Alcalasa y digestión simulada Pepsina Pancreatina	1) Trp-Gly-Pro-Arg 2) Ser-His-Glu 3) Hyp-Gly-Glu-Phe-Gly 4) Asp-Glu-Gly-Pro 5) Pro-Gly-Tyr-Val 6) Pro-Gly-Gly-Hyp 7) Hyp-Thr-Gly-Pro-Lys 8) Ser-Pro-Gly-Hyp 9) Gln-Gly-Hyp	Yang <i>et al.</i> (2020)
Proteína de soya	Promod 278 y 279	1) Ser-Ser-Gly-Glu 2) Asp-Glu-Glu	Lee y Kim (2005)

Leche	No reportado	1) Lys-Arg-Asp-Ser 2) Arg-Gly-Asp-Ser	Mazoyer, Lévy-Toledano, Rendu, Hermant, Lu, Fiat, Jollés, y Caen (1990)
	No reportado	1) Met-Ala-Ile-Pro-Pro-Lys-Lys-Asn-Gln-Asp-Lys 2) Lys-Asn-Gln-Asp-Lys	Jolles & Caen (1991)
Piel de carpa (cólágeno)	Papaína Tripsina Alcalasa	1) Gly-Pro-Arg 2) Gly-Pro-Arg-Gly 3) Gly-Pro-Arg-Gly-Pro	Li, Wang y Wang (2020)
Avena (globulina)	Digestión gastrointestinal in vitro, tripsina y alcalasa	1) Leu-Gln-Ala-Phe-Glu-Pro-Leu-Arg 2) Ile-Gln-Ser-Gln-Asn-Asp-Gln-Arg 3) Glu-Phe-Leu-Leu-Ala-Gly-Asn-Asn-Lys-Arg 4) Ala-Leu-Pro-Ile-Asp-Val-Leu-Ala-Asn-Ala-Tyr-Arg 5) Glu-Phe-Leu-Leu-Ala-Gly-Asn-Asn-Lys-Arg 6) Gly-Glu-Glu-Phe-Gly-Ala-Phe-Thr-Pro-Lys 7) Gln-Leu-Ala-Glu-Ile-Pro-Arg 8) Leu-Gln-Ala-Phe-Glu-Pro-Leu-Arg 9) Ala-Leu-Pro-Val-Asp-Val-Leu-Ala-Asn-Ala-Tyr-Arg 10) Gly-Glu-Glu-Phe-Asp-Ala-Phe-Thr-Pro-Lys 11) Gln-Lys-Glu-Phe-Leu-Leu-Ala-Gly-Asn-Asn-Lys 12) Thr-Asn-Pro-Asn-Ser-Met-Val-Ser-His-Ile-Ala-Gly-Lys	Yu <i>et al.</i> (2016)
Proteínas de gobio (<i>Gobio gobio</i>)	Enzimas de <i>B. licheniformis</i> ,	1) Leu-Cys-Arg 2) Cys-Leu-Cys-Arg 3) His-Cys-Phe 4) Leu-Cys-Arg-Arg	Nasri, Ben-Amor, Bougatef, Nedjar-Arroume, Dhulster, Gargouri, Châabouni y Nasri (2012)
Proteínas de cacahuete	No reportado	1) Ser-trp-Ala-Gln-Leu 2) Gly-Asn-His-Glu-Ala-Gly-Glu	Zhang (2016)

		3) Cys-Phe-Asn-Glu-Tyr-Glu	
Cienpiés	No reportado	1) Ser-Gln-Leu	Su, Su, He, Ming y Kong (2015)
Semilla de cáñamo	Pepsina y pancreatina	HPSC (hidrolizados de proteína de semilla de cáñamo)	Mahbub <i>et al.</i> (2022)

Tabla 10. Secuencias de péptidos anticoagulantes provenientes de fuentes alimenticias (adaptado de Nasri, 2017).

Aunque no se tienen bien definidos y caracterizados a los biopéptidos anticoagulantes, de acuerdo con la tabla 10 se puede observar que todas las estructuras reportadas de estos presentan una conformación menor a seis aminoácidos de longitud; y el estudio Yu *et al.* (2016) es el único en el que los biopéptidos anticoagulantes presentan una longitud mayor a siete aminoácidos. Saber qué aminoácidos le confieren al biopéptido la propiedad anticoagulante resulta difícil, ya que entre las distintas secuencias reportadas no se sigue un patrón en particular; y lo que se observa es que el Glu, la Gly y la unión Gly-Pro está presente en la mayoría de estos péptidos, al igual que la Lys y la Arg se encuentran como residuos terminales en todas las secuencias de péptidos obtenidas para la avena.

En ese sentido, el estudio publicado por Yang *et al.* (2020) permitió explicar el posible mecanismo de acción de estos biopéptidos provenientes de colágeno de la piel de salmón. Se indujo la agregación plaquetaria por medio de ADP y trombina, encontrando y reportando aquellas secuencias peptídicas con actividad antitrombótica, siendo los péptidos Hyp-Gly-Glu-Phe-Gly y Asp-Glu-Gly-Pro los encargados de inhibir la liberación de serotonina y β -tromboglobulina.

Por otro lado, Córdova *et al.* (2013) sugirieron que la secuencia con Arg dentro de los péptidos es importante para el desarrollo de la propiedad anticoagulante; esto fue demostrado con los aislados proteicos de frijol obtenidos en su estudio, donde el grupo guanidino de la Arg es capaz de formar un enlace iónico con el carboxilo de la Asp que se encuentra en el complejo GPIIb/IIIa, impidiendo así el enlace entre el fibrinógeno y el complejo GPIIb/IIIa. Se observa con las secuencias reportadas la presencia de Arg en gran parte de estos biopéptidos, por lo que esta hipótesis podría ser de las que mejor expliquen su mecanismo de acción.

Otro mecanismo de acción, sugerido por Córdova *et al.* (2013) para los biopéptidos anticoagulantes se basa en el que siguen los medicamentos de naturaleza peptídica como lo es el ácido acetilsalisílico (aspirina), medicamentos empleados para evitar la formación de coágulos inhibiendo receptores de ADP (P2Y₁₂ y P2Y₁) y tromboxano (TxA₂R), o inclusive inhibiendo la acción de enzimas que promueven la agregación plaquetaria (COX y fosfodiesterasa) (ver figura 21) (Palomo *et al.*, 2009; Córdova *et al.*, 2013).

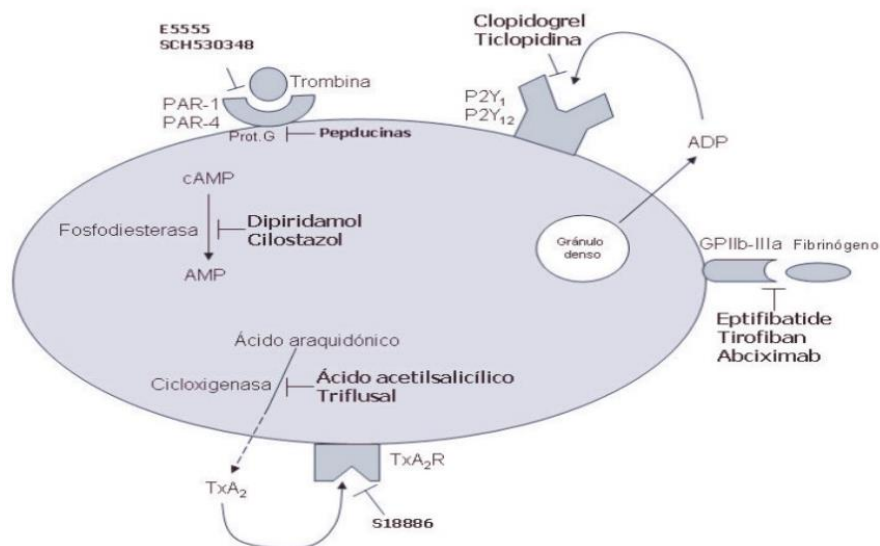


Figura 21. Mecanismo de acción anticoagulante de fármacos (Palomo *et al.*, 2009)

Si bien algunos anticoagulantes sintéticos son efectivos, también existen otros que son inespecíficos y traen consigo efectos secundarios que representan un riesgo para la salud del consumidor, tal es el caso de la aspirina, que provoca sangrado intestinal (Johansen, 2006). Por este motivo, la búsqueda de agentes anticoagulantes provenientes de fuentes naturales y que presenten una especificidad alta con menores efectos secundarios se ha intensificado. Por fortuna los péptidos anticoagulantes han resultado ser una buena alternativa para evitar la formación de trombos sin reportar efectos secundarios adversos (Nasri, 2017).

2.5.2 Caries

La caries dental es un problema de salud muy importante en México y a nivel mundial, ya que se estima que afecta al 45% de la población mundial. De no ser tratada, la caries puede dar lugar a infecciones y hasta la pérdida de los dientes (OMS, 2022).

La caries se presenta cuando existe una desmineralización del esmalte, mismo que cumple con la función de proteger al diente de agresiones físicas o químicas. El esmalte se encuentra compuesto en un 95% por cristales de fosfato de calcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) y grupos hidroxilo (OH^-) unidos por enlaces iónicos, 4% de agua y 1% de proteínas (ver figura 22) (Simmer & Fincham, 1995; Castellanos, Marín-Gallón, Úsuga-Vacca, Castiblanco-Rubio & Martignon-Biermann, 2013).

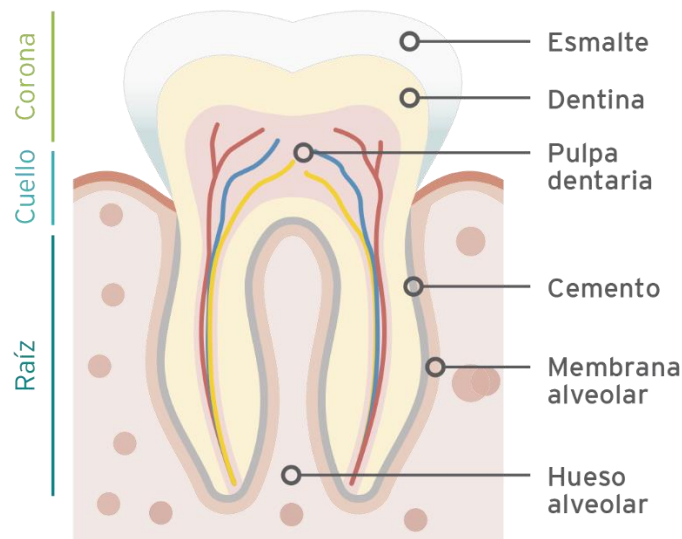


Figura 22. Estructura anatómica del diente (Elsquinze, 2019)

El proceso de desmineralización ocurre constantemente en la boca, los iones calcio (Ca^{2+}), fosfato (PO_4^{3-}) e hidroxilo del esmalte interactúan en medios acuosos como la saliva. Si se deja que el diente interactúe durante el tiempo suficiente con la saliva, los iones que conforman el esmalte serán retirados poco a poco hasta alcanzar una alta concentración de iones en la saliva (Castellanos *et al.*, 2013). La sobresaturación de estos iones en el medio acuoso permitirá la remineralización, donde comenzará la formación de enlaces y la pérdida de agua, dando lugar a núcleos que se compactarán en forma de cristales en aquellos espacios generados por la desmineralización (Simmer & Fincham, 1995; Cochrane, Cai, Huq, Burrow & Reynolds, 2010; Castellanos *et al.*, 2013; Marín & Palma, 2018). Si se pierde este

equilibrio y los procesos de desmineralización rebasan a los de remineralización, aparecerá caries (Marín & Palma, 2018).

La formación de caries se ve favorecida por un conjunto de factores como la mala higiene, el consumo excesivo de azúcares y la presencia de microorganismos (Ireland, 2008; Ramos, 2015). Con una alimentación rica en azúcares, las bacterias presentes en la placa dentobacteriana (cúmulo de bacterias y proteínas salivales adherida a los dientes) metabolizan o fermentan los carbohidratos dando lugar a productos ácidos: ácido láctico, acético, propiónico, butírico y succínico (Marsh & Nyvad, 2008). Los iones hidronio (H^+) comienzan a reaccionar con los iones fosfato e hidroxilo disueltos en la saliva formando agua, fosfatos primarios, secundarios y ácido fosfórico (ver figura 23). La disminución de iones fosfato (PO_4^{3-}), calcio (Ca^{2+}) e hidroxilo (OH^-) en la saliva impiden el proceso de remineralización debido a la nula disponibilidad de los iones provenientes del esmalte, dando lugar a la formación de cavitaciones; a pH básico los iones se encuentran disponibles para el proceso de remineralización (Castellanos *et al.*, 2013). Una vez que el pH dental baja, luego de 20 a 30 minutos se retorna a los valores de pH normales gracias a los iones bicarbonato (HCO_3^-) y fosfato que igualmente se encuentran solubles en la saliva (Castellanos *et al.*, 2013).

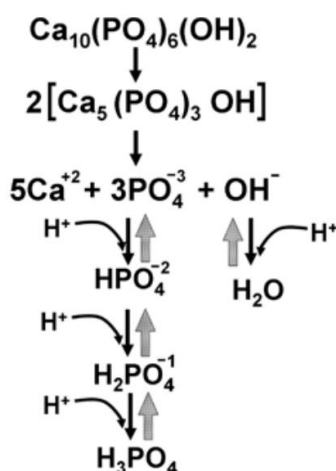


Figura 23. Proceso de desmineralización en medio ácido (Castellanos *et al.*, 2013)

Los microorganismos a los que se responsabiliza de la caries dental son *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* y *Streptococcus sanguis*, siendo el primero el que ha sido estudiado con mayor detenimiento (Shafer, Levy & Tomich, 1988). *Streptococcus mutans* se considera como una de las bacterias más cariogénicas por su capacidad para descomponer

los azúcares y su alta virulencia (Graciano, Correa, Martínez, Burgos, Ceballos & Sánchez, 2012).

2.5.2.1 Biopéptidos anticariogénicos

La saliva es, por excelencia, un agente remineralizante natural. Sin embargo, se sabe que el proceso de remineralización se ve interrumpido por el ambiente ácido ($\text{pH} < 5.5$), en el que los iones del esmalte suspendidos en la saliva (fosfato, calcio e hidroxilo) se encargarán de atrapar todos los iones hidronio (H^+) para amortiguar el medio ácido, haciendo que el proceso de remineralización se vea interrumpido por la poca o nula disponibilidad de los iones del esmalte (Ekstrand & Martignon, 2012; Castellanos *et al.*, 2013; Juárez-López, Gómez-Rivas & Murrieta-Pruneda, 2021).

El papel que juegan los agentes remineralizantes es el de actuar como reservorio de iones capaces de atrapar protones (H^+) en ambientes ácidos y dejar disponibles a los iones provenientes del fosfato de calcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) para participar y promover la remineralización. Los agentes remineralizantes resultan ser una buena opción para la prevención de la caries y en aquellos casos en los que la caries no ha llegado a tejidos importantes como la dentina (Castellanos *et al.*, 2013; Juárez *et al.*, 2021).

El flúor (F) es uno de los remineralizantes más estudiados y conocidos que actúa reemplazando los iones hidroxilo (OH^-) por fluoruro (F^-), acelerando la remineralización debido a que una vez depositado en el esmalte dental atraerá los iones de calcio (Ca^{2+}), produciendo fluoruro de calcio (CaF_2). Lo anterior dará lugar a la estabilización del CaF_2 y se formarán cristales de fluorohidroxiapatita gracias a la hidroxiapatita original. Los cristales de fluorohidroxiapatita presentan mayor resistencia a ataques ácidos debido a la alta atracción entre sus iones y es destacable por su adherencia (ver figura 24) (Rabelo-Buzalaf, Pelim-Pessan, Marques-Honório & Ten-Cate, 2011; Lussi, Hellwig & Klimek, 2012; Castellanos *et al.*, 2013). La mayoría de las cremas dentales contienen flúor con este objetivo.

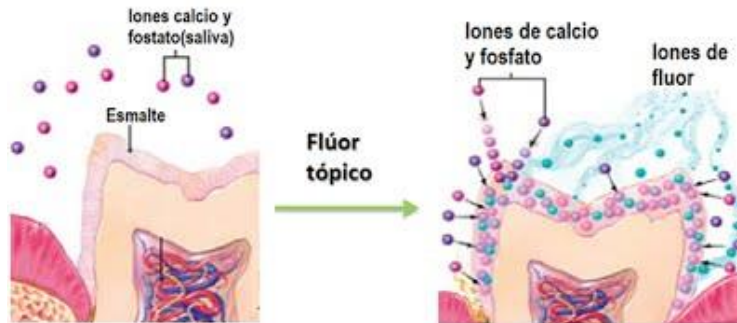


Figura 24. Mecanismo de acción del flúor como remineralizante
(Cortés, García, Ontiveros, López, Valdez & Villa 2019)

Los péptidos anticariogénicos resultan ser otro tipo de agente remineralizante para la prevención de caries; este tipo de biopéptidos se obtienen a partir de la leche, específicamente de la caseína, siendo los fosfopéptidos de caseína (CPP) los productos derivados de su hidrólisis (García, 2012), que se caracterizan por contener grupos fosfato unidos a la serina, la presencia de estos grupos dentro del péptido les confiere la capacidad y actividad de quelar minerales.

Los fosfopéptidos de caseína (CCP) actúan gracias a la formación de un cristal amorfo de fosfato de calcio; los péptidos en contacto con los iones fosfato y calcio provenientes del esmalte y que se encuentran disueltos en la saliva dan lugar al complejo fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) se adherirá a la superficie del diente y seguirá siendo soluble. Cuando ocurra la disminución del pH, los iones de calcio y fosfato serán liberados del complejo peptídico manteniendo así la sobresaturación y promoviendo la remineralización (Castellanos *et al.*, 2013; Juárez *et al.*, 2021).

Se sabe que el fragmento importante y responsable de la actividad remineralizante del fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (CCP-ACP) es el residuo pSer-pSer-Glu-Glu, mismo que demuestra la capacidad de formar el cristal de fosfato de calcio amorfo y actuar como buen agente remineralizante tanto en animales como en humanos (Cai, Shen, Morgan & Reynolds, 2003; Cross, Huq & Reynolds, 2007; Castellanos *et al.*, 2013; Juárez *et al.*, 2021). Otros posibles sitios dentro de la estructura que permiten la fijación de minerales son los grupos carboxilo del ácido glutámico y ácido aspártico, sin embargo, esta actividad es menor (Kitts, 2006).

El producto de fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) fue desarrollado y patentado por Eric Reynolds en conjunto de la Universidad de Melbourne y la Oficina de Industria de Alimentos de Australia como Recaldent®, siendo aprobado por la FDA en 1999 para ser usado en alimentos y en productos de higiene oral (Reynolds, 1998; Castellanos *et al.*, 2013; Alcántara & Hernández, 2017; Juárez *et al.*, 2021).

Zenouz, Ezoji, Enderami y Khafri (2015) compararon el efecto que tenía la aplicación de una pasta de CPP-ACP y un gel de fluoruro de sodio (NaF) sobre la microdureza del esmalte después de una microabrasión. Se llegó a la conclusión de que, aunque ambos remineralizantes fueron eficaces, el CPP-ACP presentó mayor eficacia para remineralizar el esmalte dental.

Clark (2011) evaluó la capacidad del recaldent (Mi Paste Plus®) para tratar las manchas blancas producidas por la desmineralización del esmalte dental. Los pacientes fueron sometidos a 3 meses de aplicación del producto Mi Paste Plus® en el hogar; se realizó el seguimiento durante todo el proceso y se midió el tamaño de las lesiones blancas del esmalte. Se cuantificó el porcentaje de remineralización al finalizar el periodo del tratamiento y se concluyó que el recaldent presentó una remineralización del 91%.

Por su parte, Ochoa (2011) evaluó la efectividad del recaldent y un barniz fluorado (Bifluorid 12) sobre las manchas blancas de mujeres de 7 a 12 años. Mientras que el recaldent obtuvo un 100% de efectividad como agente remineralizante, el barniz fluorado obtuvo un 70.59%.

Si bien se sabe que la secuencia pSer-pSer-Glu-Glu es una característica importante para este tipo de biopéptidos, en la actualidad pocos estudios se han interesado en obtener secuencias que presenten actividades anticariogénicas debido a la alta comercialización de estos péptidos en una gran cantidad de productos de higiene y cuidado bucal. A continuación, se presentan algunas secuencias reportadas para este tipo de biopéptidos (ver tabla 11):

Fuente	Secuencia	Referencia
Leche	1) Gln-Met-Glu-Ala-Glu-pSer-Ile-pSer-pSer-pSer-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-pSer-Val-Glu-Gln-Lys 2) Val-Pro-Asn-pSer-Ala-Glu-Glu-Arg 3) Glu-His-Val-Ser-pSer-pSer-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-pSer-Gln-Glu 4) Asn-Pro-pSer-Lys-Glu-Asn 5) Gly-pSer-pSer-pSer-Glu-Glu-pSer-Ala-Glu-Val 6) Gln-Leu-pSer-Thr-pSer-Glu-Glu-Asn-Ser-Lys-Lys-Thr-Val-Asp-Met-Glu-pSer-Thr-Glu-Val-Phe	Aimutis (2004)
Frijol lima	1) HPL-P 2) HPL-F	Córdova <i>et al.</i> (2013)
Sardina (<i>Sardinella aurita</i>)	1) Leu-His-Tyr 2) Leu-Ala-Arg-Leu 3) Gly-Gly-Glu 4) Gly-Ala-His 5) Gly-Ala-Trp-Ala 6) Pro-His-Tyr-Leu 7) Gly-Ala-Leu-Ala-Ala-His	Bougatef <i>et al.</i> (2010)

Tabla 11. Secuencias de péptidos anticariogénicos provenientes de fuentes alimenticias

Si bien los fosfopéptidos de caseína han demostrado presentar actividad anticariogénica, el estudio reportado por Córdova *et al.* (2013), demostró que la actividad anticariogénica de péptidos de fuentes alternas a la leche puede desarrollarse mediante la modificación química de la estructura peptídica. Los autores sometieron al hidrolizado de frijol a una fosforilación con fosfato y pirofosfato para después evaluar así la actividad anticariogénica de acuerdo con los porcentajes de desmineralización; tanto el hidrolizado modificado con pirofosfato (HPL-P) como el hidrolizado modificado con fosfatos (HPL-F) presentaron una buena protección ante el proceso de desmineralización, destacando el HPL-P.

Este CCP-ACP ha demostrado ser efectivo como agente remineralizante en múltiples estudios, razón por la que se ha vuelto imprescindible y necesario dentro de la industria de la higiene y el cuidado dental. Son pocos estudios los que se han encargado de obtener y secuenciar los péptidos con dicha actividad, el principal motivo podría ser su alta

comercialización dentro de los productos odontológicos y que provienen únicamente de una matriz alimentaria específica, como lo es la leche.

CAPÍTULO 3: APLICACIONES EN LA INDUSTRIA

La industria de aditivos, suplementos, así como la industria farmacéutica buscan con más frecuencia añadir a sus filas a los biopéptidos debido a los beneficios que aportan a la salud y al potencial uso que se les puede dar para la elaboración de alimentos funcionales. A continuación, se reportan aquellos productos que aseguran contener biopéptidos y que han salido al mercado (ver tabla 12).

Biopéptidos	Producto	Tipo de alimento	Fabricante
Antioxidante	BlueRich®	Suplemento	Natural Factors, USA
	Péptidos Bioactivos de Colágeno	Suplemento	G-Prot, México
	Collagen Powder	Suplemento	BIOVEA, México
	Beauty Booster	Suplemento	VitalBlends, México
	Collagen Peptides+	Suplemento	Elemental, México
Antihipertensivos	Calpis AMEEL S® (Japón) o Calpico® (Europa)	Leche agria	Calpis Co., Japón
	Evolus®	Leche fermentada enriquecida con calcio	Valio, Finlandia
	Biozate®	Suplemento	Davisco, USA
	C12 Peption®	Ingrediente	DMV, Holanda
	Casein DP Peptio Drink®	Refresco	Kanebo, Japón
	Peptide Soup®	Sopa	NIPPON, Japón
	PeptACE®	Suplemento	Natural Factors, USA
	Vitaten	Yogur bebible	Kaiku, España
	Danaten	Yogur bebible	Danone, Francia
	Lowtens	Suplemento	FDB, España
Antiinflamatorios	KPV 5mg	Suplemento	Sciencie.bio, USA
	IMUNPEP150	Suplemento	Multipep, México
Antimicrobianos	BioPure-GMP®	Ingrediente	Davisco, USA
	PROVIT	Suplemento	Euroliv Medical, México
	NP432 y NP108	Fármaco	NovaBiotics, Reino Unido
	Hispidalin	Suplemento	Boc Sciencies, Reino Unido/USA
Anticoagulantes	BioPure-GMP®	Ingrediente	Davisco, USA
Anticariogénicos	Mi Paste®/Mi Paste Plus®	Pasta dental	GC, Europa
	Capolac®	Ingrediente	Aria Foods, Dinamarca
	Tekkotsu Inryou®	Refresco	Suntory, Japón
	Kotsu calcium®	Refresco	Asahi, Japón

	CE90CPP®	Ingrediente	DMV, Holanda
	BioPure-GMP®	Ingrediente	Davisco, USA
	Trident® Recaldent	Goma de mascar	Cadbury Adams, Tailandia
	Trident® XtraCare	Goma de mascar	Mondelez, México
	GC Tooth Mousse	Gel dental	GC, Europa
	Clinpro™ White Varnish	Barniz dental	3M™, México

Tabla 12. Alimentos funciones en el mercado (adaptado de Hartmann & Meisel, 2007)

Las personas nunca dejan el tema de la salud de lado y, si bien hay excepciones, generalmente todos desean y gozan tener el mejor estado de salud, razón suficiente para la industria de explotar y ofrecer al mercado biopéptidos capaces de tratar problemas importantes en temas de salud, teniendo como ventaja la ausencia de efectos secundarios y presentar baja toxicidad.

Aunque la mayoría de estos biopéptidos se producen para su utilización como suplementos, productos de higiene bucal o alternativas farmacéuticas, en menor medida se encuentran los alimentos funcionales de origen lácteo que por los procesos fermentativos característicos, constituyen la principal fuente de biopéptidos dentro de la industria alimentaria.

CONCLUSIONES

Los biopéptidos son una alternativa efectiva para el tratamiento o prevención de patologías que aquejan a gran parte de la población, esto gracias al mecanismo de acción que siguen al ser ingeridos y absorbidos. El presente trabajo ha recopilado y presentado la evidencia obtenida en los últimos 10 años para cada uno de los distintos grupos de biopéptidos, asegurando que ninguno de ellos comprometa la salud y que, a diferencia de los fármacos actuales, el estudio reciente de los péptidos no ha mostrado el desarrollo de efectos secundarios importantes.

Si bien los costos de producción de los biopéptidos pueden ser elevados, un número significativo de estos se producen de manera natural durante el proceso fermentativo de gran cantidad de productos en el mercado, como en el caso de las leches, yogures y algunos cárnicos; en estos productos, la obtención de los biopéptidos no incrementaría el costo de producción. Considerando lo anterior, y que la leche es una matriz alimentaria que permite obtener biopéptidos con distintas actividades, los productos lácteos fermentados son actualmente una de las fuentes más importantes de estas biomoléculas dentro del mercado y la industria alimentaria.

Si bien es importante dilucidar cómo estos biopéptidos pueden interactuar con los demás componentes de las matrices alimentarias al emplearse como ingredientes, su adición a distintas matrices abre el paso a la elaboración de alimentos funcionales dentro de la industria.

Los métodos enzimáticos y fermentativos para la obtención de biopéptidos son efectivos para la obtención de estas biomoléculas, aunque cada uno presenta ciertas ventajas y desventajas. El método enzimático permite mayor control y reproducibilidad de la hidrólisis, pero su costo de producción resulta ser elevado debido al uso de enzimas. En cuanto al método fermentativo, los costos de producción pueden ser menores o muy bajos para aquellos productos que por naturaleza son fermentados, sin embargo, los rendimientos serían menores, ya que las BAL, a la vez que los producen, consumen estos biopéptidos para su crecimiento. Ambos métodos cumplen de manera efectiva la obtención de estas biomoléculas, y el método a elegir dependerá del producto y las necesidades de este.

Es de vital importancia mantener la actividad de los biopéptidos durante todo el proceso de digestión, ya que, de eso dependerán tanto su funcionalidad como su biodisponibilidad. En este sentido, es necesario realizar estudios in vitro e in vivo para comprobar la eficacia de aquellas estrategias que permitan asegurar los efectos biológicos de los biopéptidos durante todo el proceso de digestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2021). Leukocyte Circulation and Migration Into Tissues. En A. Abbas, A. Lichtman & S. Pillai (Eds), *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.) (Chapter 3). Elsevier. <https://shop.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>
2. Agyei, D., & Danquah, M. K. (2012). Rethinking food derived bioactive peptides for antimicrobial and immunomodulatory activities. *Trends Food Sci. Technol.*, 23(2), 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.08.010>
3. Ahn, C.-B., Cho, Y.-S., & Je, J.-Y. (2015). Purification and anti-inflammatory action of tripeptide from salmon pectoral fin byproduct protein hydrolysate. *Food Chemistry*, 168, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.05.112>
4. Aimutis, W. R. (2004). Bioactive peptides of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *Journal of Nutrition*, 134(4), 989S-95S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.4.989s>
5. Akalin, A. S. (2014). Dairy-derived antimicrobial peptides: Action mechanisms, pharmaceutical uses and production proposals. *Trend in Food Science & Technology*, 36(2), 74-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2014.01.002>
6. Alcántara-Cachi, E. M., & Hernández-Suárez, L. E. (2017). *Eficacia remineralizadora de recaldent vs barniz fluorado en lesiones de mancha blanca en esmalte in vitro*. Tesis de Licenciatura, Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. Cajamarca, Perú.
7. Almaas, H., Eriksen, E., Sekse, C., Comi, I., Flengsrud, R., Holm, H., Jensen, E., Jacobsen, M., Langsrud, T., & Vegarud, G. E. (2011). Antibacterial peptides derived from caprine whey proteins, by digestion with human gastrointestinal juice. *British Journal of Nutrition*, 106(6), 896-905. <https://doi.org/10.1017/s0007114511001085>
8. Almanza, F. & Barrera, E. (1991). *Tecnología de leche y derivados*. Santa Fé de Bogotá: UUNISUR.
9. Alphachem, 2018. *Inflamación: características, fases, e inflamación crónica*. Recuperado el 24 de abril del 2023 en: <https://alphachem.mx/index.php/es/pe-cyclo-suprim-dac/item/489-inflamacion>
10. Alvarado-Salazar, J. A. (2015). *Estudio computacional de péptidos antiinflamatorios y ensayos de su efecto in vitro*. Tesis de Química Farmacéutico Biológica, UNAM.
11. Arhewoh, I. M., Ahonkhai, E. I., & Okhamafe, A. O. (2005). Optimising oral systems for the delivery of therapeutic proteins and peptides. *African Journal of Biotechnology*, 4(13), 1591-1597. <https://doi.org/10.4314/ajfand.v4i13.71761>
12. Arista-Ugalde, T. L. (2016). *Efecto del tai chi sobre marcadores de estrés oxidativo, proceso inflamatorio crónico y daño oxidativo al ADN en adultos mayores con síndrome metabólico*. Tesis de Maestría, UNAM.
13. Gálvez-Mariscal, A., Flores-Argüello, & Farrés-González-Saravia, A. (2013). En S. Badui-Dergal (Ed.), *Química de los Alimentos* (5ta ed.) (pp. 95-152). México: Pearson.
14. Bakris, G. (2022). *Hipertensión arterial*. [En línea] (Actualizado en noviembre del 2022). Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos->

- [sangu%C3%ADneos/hipertensi%C3%B3n-arterial/hipertensi%C3%B3n-arterial](#) [Último acceso el 18 de abril del 2023].
15. Balgir, P. P., Kaur, T., & Sharma, M. (2016). Antihypertensive peptides derived from food sources. *MOJ Food Process Technol.*, 2(1), 1-6. <https://doi.org/10.15406/mojfpt.2016.02.00024>
 16. Baltar-Martín, J., Marín-Iranzo, R., & Álvarez-Grande, J. (2004). Toxicidad Fetal de los Fármacos Antihipertensivos. *Hipertensión*, 21(9), 455-465.
 17. Banerjee, P., & Shanthi, C. (2012). Isolation of novel bioactive regions from bovine Achilles tendon collagen having angiotensin I-converting enzyme-inhibitory properties. *Process Biochemistry*, 47(12), 2335-2346. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2012.09.012>
 18. Barbosa, K., Bressan, J., Zulet, M., Martínez, J. (2008). Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 31(3), 259-280. <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31n3/revision2.pdf>
 19. Barros de Oliveira, C. M., Kimiko-Sakata, R., Machado-Issy, A., Gerola, L. R., & Salomão, R. (2011). Citocinas y dolor. *Rev Bras Anesthesiol.*, 61(2), 137-142.
 20. Bascones A., & González-Moles, M. A. (2003). Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 15(3), 1-23.
 21. Benkerroum, N. (2010). Antimicrobial peptides generated from milk proteins: a survey and prospects for application in the food industry. A review. *International Journal of Dairy Technology*, 63(3), 320-338. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0307.2010.00584.x>
 22. Bing-Zhang, S., Wang, Z., Ying-Xu, S., & Fu-Gao, X. (2009). Purification and characterization of a Radical scavenging peptide from rapeseed protein hydrolysates. *J Am Oil Chem Soc.*, 86, 959-966. <http://dx.doi.org/10.1007/s11746-009-1404-5>
 23. Biron, E., Chatterjee, J., Ovadia, O., Langenegger, D., Brueggen, J., Hoyer, D., Schmid, H. A., Jelinek, R., Gilon, C., Hoffman, A., & Kessler, H. (2008). Improving oral bioavailability of peptides by multiple N-methylation: Somatostatin analogues. *Angew Chem*, 47(14), 2595-2599. <https://doi.org/10.1002/anie.200705797>
 24. Blancas-Flores, G., Almanza-Pérez, J. C., López-Roa, R. I., Alarcón-Aguilar, F. J., García-Macedo, R., & Cruz, M. (2010). La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex.*, 67(2), 88-97.
 25. Blanco-Dávila, S. C., Pacheco-Delahaye, E., & Nathalie-Frágenas, N. (2006). Evaluación física y nutricional de un yogurt con frutas tropicales bajo en calorías. *Rev. Fac. Agron. (Macaray)*, 32, 131-144.
 26. Bockelmann, W. (1995). The proteolytic system of starter and non-starter bacteria: components and their importance for cheese ripening. *Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América*, 5(8), 977-994. [https://doi.org/10.1016/0958-6946\(95\)00041-0](https://doi.org/10.1016/0958-6946(95)00041-0)
 27. Bougatef, A, Nedjar-Arroume, N., Manni, L., Ravallec, R., Barkia, A., Guillochon, D., & Nasri, M. (2010). Purification and identification of novel antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of sardinella (*Sardinella aurita*) by-products proteins. *Food Chemistry*, 118(3), 559-565. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.05.021>

28. Brandelli, A., Joner-Daroit, D., & Folmer-Correa, A. P. (2015). Whey as a source of peptides with remarkable biological activities. *Food Research International*, 73, 149-161. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.01.016>
29. Rabelo-Buzalaf, M. A., Pelim-Pessan, J., Marques-Honório, H., & Ten-Cate, J. M. (2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci.*, 22, 97-114. <https://doi.org/10.1159/000325151>
30. Cai, F., Shen, P., Morgan, M.V., & Reynolds, E.C. (2003). Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Australian Dental Journal*, 48 (4), 240-243. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1834-7819.2003.tb00037.x>
31. Capriotti, A. L., Caruso, G., Cavaliere, C., Samperi, R., Ventura, S., Chiozzi, R. Z., & Lagana, A. (2015). Identification of potential bioactive peptides generated by simulated gastrointestinal digestion of soybean seeds and soy milk proteins. *Journal of Food Composition and Analysis*, 44, 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2015.08.007>
32. Capriotti, A. L., Cavaliere, C., Piovesana, S., Samperi, R., & Laganà A. (2016). Recent trends in the analysis of bioactive peptides in milk and dairy products. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408, 2677–2685. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-016-9303-8>
33. Cárdenas-Perea, M. E., Cruz y López, O. R., Gándara-Ramírez, J. L., & Pérez-Hernández, M. A. (2014). Factores de virulencia bacteriana: la “inteligencia” de las bacterias. *Elementos*, 94, 35-43. <https://elementos.buap.mx/directus/storage/uploads/00000001145.pdf>
34. Carr, F., Chill, D. & Maida, N. (2002). The lactic acid bacteria: a literature survey. *Critical Reviews in Microbiology*, 28(4), 281-370. <https://doi.org/10.1080/1040-840291046759>
35. Carrol, K. C., & Hobden, J. A. (2016). Patogenia de la infección bacteriana. En K. C. Carroll, S. A. Morse, T. A. Mietzner & S. Miller (eds.), *Microbiología Médica* (27a ed.). México: McGraw-Hill. Recuperado de https://www.academia.edu/49518139/Microbiologia_Medica_Jawetz_27a_Edicion
36. Castellanos, J. E., Marín-Gallón, L. M., Úsuga-Vacca, M. V., Castiblanco-Rubio, G. A., & Martignon-Biermann, S. (2013). La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental. *Univ Odontol.*, 32(69), 49-59.
37. Chang, S. K., Ismail, A., Yanagita, T., Mohd-Esa, N., & Hidayat-Baharuldin, M. T. (2015). Antioxidant peptides purified and identified from the oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) kernel protein hydrolysate. *Journal of functional foods*, 14, 63-75. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.011>
38. Chatterton, D. E. W., Nguyen, D. N., Bering, S. B., & Sangild, P. T. (2013). Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 45(8), 1730-1347. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.028>
39. Chen, H. M., Muramoto, K., Yamauchi, F., Fujimoto, K., & Nokihara, K. (1998). Antioxidative Properties of Histidine-Containing Peptides Designed from Peptide Fragments Found in the Digests of a Soybean Protein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(1), 49-53. <https://doi.org/10.1021/jf970649w>
40. Chen, H.-M., Muramoto, K., & Yamauchi, F. (1995). Structural analysis of antioxidative peptides from soybean β -Conglycinin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(57), 574-578. <https://doi.org/10.1021/jf00051a004>

41. Chessemán, K., & Slater, T. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *BrMed Bull*, 49(3), 481-493. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625>
42. Cheung, H. S., & Cushman, D. W. (1973). Inhibition of Homogeneous Angiotensin-Converting Enzyme of Rabbit Lung by Synthetic Venom Peptides of Bothrops jararaca. *Biochim Biophys Acta*, 293(2), 451-463. [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(73\)90352-5](https://doi.org/10.1016/0005-2744(73)90352-5)
43. Cheung, H. S., Wang, F. L., Ondetti, M. A., Sabo, E. F., & Cushman, D.W. (1980). Binding of Peptide Substrates and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. Importance of the COOH-Terminal Dipeptide Sequence. *The Journal of Biological Chemistry*, 255(2), 401-407.
44. Chockalingam, A., Campbell, N. R., & Fodor, J. G. (2006). Worldwide epidemic of hypertension. *Can J Cardiol.*, 22(7), 553-555. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(06\)70275-6](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(06)70275-6)
45. Ciau-Solís N, Betancur-Ancona D. (2021). Sistema renina-angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares: papel sobre la hipertensión arterial. [Figura]. Recuperado de: revistas.proeditio.com/jonnpr/article/download/3712/HTML3712?inline=1
46. Clark, S. E. (2011). Remineralization effectiveness of mi paste plus a clinical pilot study. *Clin Oral Invest.*, 12, 1-13. Master of Science, Thesis, University of Iowa. <https://doi.org/10.17077/etd.utb4x4rt>
47. Cochrane, N. J., Cai, F., Huq, N. L., Burrow, M. F., & Reynolds, E. C. (2010). New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J Dent Res.*, 89(11), 1187-1197. <https://doi.org/10.1177/0022034510376046>
48. Cooke, M. S., Evans, M. D., Dove, R., Rozalski, R., Gackowski, D., Siomek, A., Lunec, J., & Olinski, R. (2005). DNA repair is responsible for the presence of oxidatively damaged DNA lesions in urine. *Mutat Res*, 574(1-2), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.01.022>
49. Cooper, W. O., Hernandez-Diaz, S., Arbogast, P. g., Dudley, J. A., Dyer, S., Gideon, P. S., Hall, K., & Ray, W. A. (2006). Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 354(23), 2443-2451.
50. Córdova-Lizama, A., Ruiz-Ruiz, J. C., Segura-Campos, M. R., Betancur-Ancona, D., & Chel-Guerrero, L. (2013). Actividad antitrombótica y anticariogénica de hidrolizados proteínicos de frijol lima (*Phaseolus lunatus*). En M. R. Segura-Campos, L. Chel-Guerrero & D. Betancur-Ancono (Eds.), *Bioactividad de péptidos derivados de proteínas alimentarias* (pp. 123-137). Barcelona: OmniaScience. <https://doi.org/10.3926/oms.136>
51. Cortés, Q., García, N., Ontiveros, M., López, A., Valdez, P., Villa, R. (2019). Terapéutica remineralizante. [Figura]. Recuperado de: <https://blogceta.zaragoza.unam.mx/estomatologiaintegral/terapeutica-remineralizante/#>
52. Cross, K. J., Huq, N. L., & Reynolds, E. C. (2007). Casein phosphopeptides in oral health, chemistry and clinical applications. *Curr Pharm Design*, 13(8), 793-800. <https://doi.org/10.2174/138161207780363086>
53. Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*, 52(4), 601-623. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>

54. Moreira das Neves, R. A., Campos, T., & Lanfer-Márquez, U. M. (2006). Modulação da Pressão Arterial por Hidrolisados Protéicos. *Brazilian Journal of Food Technology*, 81-86.
55. Demers-Mathieu, V., Gauthier, S. F., Britten, M., Fliss, I., Robitaille, G., & Jean, J. (2013). Antibacterial activity of peptides extracted from tryptic hydrolyzate of whey by nanofiltration. *International Dairy Journal*, 28(2), 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2012.09.003>
56. Devlieghere, F., Vermeulen, A., & Debevere, J. (2004). Chitosan: antimicrobial activity, interactions with food components and applicability as a coating on fruit and vegetables. *Food Microbiology*, 21(6), 703–714. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2004.02.008>
57. Dia, V. P., Bringe, N. A., & G. de Mejía, E. (2014). Peptides in pepsin–pancreatin hydrolysates from commercially available soy products that inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation in macrophages. *Food Chemistry*, 152, 423-431. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.155>
58. Doeven, M., Kok, J., & Poolman, B. (2005). Specificity and selectivity determinants of peptide transport in *Lactococcus lactis* and other microorganisms. *Molecular Microbiology*, 57(3), 640–649. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04698.x>
59. Donkor, O. N., Nilmini, S. L. I., Stolic, P., Vasiljevic, T., & Shah, N. P. (2007). Survival and activity of selected probiotic organisms in set-type yoghurt during cold storage. *International Dairy Journal*, 17(6), 657-665. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.08.006>
60. Doorn, J. A., & Petersen, D. R. (2003). Covalent addition of nucleophilic amino acids by 4-hydroxynonenal and 4-oxononenal. *Chem. Biol. Interact.*, 143-144, 93-100. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(02\)00178-3](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(02)00178-3)
61. Doyen, A., Husson, E., & Bazinet, L. (2013). Use of an electro-dialytic reactor for the simultaneous β -lactoglobulin enzymatic hydrolysis and fractionation of generated bioactive peptides. *Food Chemistry*, 136(3-4), 1193–1202. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.018>
62. Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.*, 82(1), 47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
63. Ebringer, L., Ferencík, M., & Krajcovic, J. (2008). Beneficial health effects of milk and fermented dairy products review. *Folia microbiology*, 53(5), 378-394. <https://doi.org/10.1007/s12223-008-0059-1>
64. Ekstrand, K. R., & Martignon, S. (2012). Visuell-taktile Detektion und Beurteilung. En H. Meyer-Luckel, S. Paris & K. R. Ekstrand (eds.), *Karies: Wissenschaft und klinische praxis*. Stuttgart: Thieme <https://doi.org/10.1055/b-0034-45668>
65. Elayaraja, S., Annamalai, N., Mayavu, P., & Balasubramanian, T. (2014). Production, purification and characterization of bacteriocin from *Lactobacillus murinus* AU06 and its broad antibacterial spectrum. *Asian Pac J Trop Biomed.*, 4(S1), S305-S311. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C537>
66. Elias, R. J., Kellerby, S. S., & Decker, E. A. (2008). Antioxidant Activity of Proteins and Peptides. *Critical reviews in food science and nutrition*, 48(5), 430-441. <https://doi.org/10.1080/10408390701425615>
67. Elsevier México, (s.f.). Estructura de la plaqueta. [Figura]. Recuperado de: <https://www.pinterest.com/pin/13229392643654195/>

68. Elsquinze, (2019). Partes del diente: estructura interna y externa. [Figura]. Recuperado de: <https://els15.com/partes-del-diente-estructura-interna-y-externa/>
69. Ennaas, N., Hammami, R., Beaulieu, L., & Fliss, I. (2015). Purification and characterization of four antibacterial peptides from protamex hydrolysate of Atlantic mackerel (*Scomber scombrus*) by-products. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 462(3), 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.091>
70. Escudero, E., Sentandreu, M. A., Arihara, K., & Toldrà, F. (2010). Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides Generated from in Vitro Gastrointestinal Digestion of Pork Meat. *J. Agric. Food Chem.*, 58(5), 2859-2901. <https://doi.org/10.1021/j.f904204n>
71. Escudero, E., Toldrà, F., Sentandreu, M., Nishimura, H., & Arihara, K. (2012). Antihypertensive activity of peptides identified in the in vitro gastrointestinal digest of pork meat. *Meat Science*, 91(3), 382–384. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.02.007>
72. Esteve, C., & Marina, M. L., & García, M. C.(2015). Novel strategy for the revalorization of olive (*Olea europaea*) residues based on the extraction of bioactive peptides. *Food Chemistry*, 167, 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.090>
73. Fernández, C. (2021). *Detección del daño oxidativo en el ADN del espermatozoide porcino mediante inmunocitoquímica de 8-OHdG*. (Tesis de licenciatura, Universidad de León). https://buleria.unileon.es/bitstream/handle/10612/14886/FernandezGonzalez_Cristina.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=La%208%2DOHdG%20es%20la,et%20al.%2C%202014
74. Fernández-Musoles, R., Salom, J. B., Martínez-Maqueda, D., López-Díez, Recio, I., & Manzanares, P. (2013). Antihypertensive effects of lactoferrin hydrolyzates: inhibition of angiotensin- and endothelin-converting enzymes. *Food Chemistry*, 139(1-4), 994-1000. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.12.049>
75. Ferreira, S. H. (1965). A Bradykinin-Potentiating Factor (BPF) Present in the Venom of Bothrops jararaca. *Br J Pharmacol Chemother*, 24(1), 163-169. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.1965.tb02091.x>
76. Fitzgerald, R. J., & Meisel, H. (2000). Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. *British Journal of Nutrition*, 84 (S1), S33-7. <https://doi.org/10.1017/s0007114500002221>
77. Galina-Hidalgo, M. A., Ortiz-Rubio, M., & Guerreo-Cruz, M. (2018). Estrés oxidativo y antioxidantes. *Avances en investigación agropecuaria*, 22(1), 47-61.
78. Gallegos-Tintoré, S., Chel Guerrero, L., Corzo-Ríos, L.J., & Matínez-Ayala, A.L. (2013). Péptidos con actividad antioxidante de proteínas vegetales. En M. Segura Campos, L. Chel Guerrero & D. Betancur Ancona (Eds.), *Bioactividad de péptidos derivados de proteínas alimentarias* (pp. 111-122). Barcelona: OmniaScience. <http://dx.doi.org/10.3926/oms.94>
79. Gallegos-Tintoré, S., Torres-Fuentes, C., Martínez-Ayala, A. L., Solorza-Feria, J., Alaiz, M., Girón-Calle, J., & Vioque, J. (2011). Antioxidant and chelating activity of *Jatropha curcas* L. protein hydrolysates. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(9), 1618-1624. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4357>
80. Gandhi, S., & Abramov, A. Y. (2012). Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/428010>

81. García-Martínez, B. (2018). *Efecto del ácido alfa lipoico sobre el estrés oxidativo, proceso inflamatorio crónico y productos finales de la glucosilación avanzada en adultos mayores con Diabetes Mellitus tipo 2*. Tesis de Maestría, UNAM.
82. García-Carrasco, D. (2016, febrero). Proceso Inflamatorio y los Antiinflamatorios. Ganadería. com. Recuperado el 24 de abril del 2023 en <https://www.ganaderia.com/destacado/Proceso-Inflamatorio-y-los-Antiinflamatorios>
83. García-Nebot, M. G. (2012). Efectos biológicos de los fosfopéptidos de la caseína en ensayos in vitro. Tesis de doctorado, Universitat de València.
84. García, M. C., Puchalska, P., Esteve, C., & Marina, M. L. (2013). Vegetable foods: a cheap source of proteins and peptides with antihypertensive, antioxidant, and other less occurrence bioactivities. *Talanta*, *106*, 328-349. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.12.041>
85. Gaviria-Acosta, E. (2017). *Obtención de péptidos activos a partir de la hidrólisis enzimática de vísceras de trucha arcoíris (Oncorhynchus mykiss)*. Tesis de Magíster en Ciencias Químicas, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.
86. Gill, H. S., Doull, F., Rutherford, K. J., & Cross, M. L. (2000). Immunoregulatory peptides in bovine milk. *Br. J. Nutr.*, *84* (Suppl1), S111-7. <https://doi.org/10.1017/s0007114500002336>
87. Goldsby, R. a., Kuby, J. , Kindt, T. J., & Osborne, B. A. (2002). *Immunology* (5th ed.). New York: Freeman, W. H. & Company.
88. Gómez-Gómez, B., Rodríguez-Weber, F. L., Díaz-Greene, & E. J. (2018). Fisiología plaquetaria, agrometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med, interna Méx.*, *34*(2), 244-263. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>
89. González-González, C. R., Tuohy, K. M., & Jauregi, P. (2011). Production of angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity in milk fermented with probiotic strains: effects of calcium, pH and peptides on the ACE-inhibitory activity. *International Dairy Journal*, *21*(9), 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.04.001>
90. González-García, E., Marina, M. L., & García, M. C. (2014). Plum (*Prunus Domestica* L.) by-product as a new and cheap source of bioactive peptides: extraction method and peptides characterization. *Journal of Functional Foods*, *11*, 428–437. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.10.020>
91. González-Torres, M. C., Betancourt-Rule, M., Ortiz-Muñiz., R. (2000). Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*, *25*(1), 3-9.
92. Graciano, M. E., Correa, Y. A., Martínez, C. M., Burgos, A., Ceballos, J. I., & Sánchez, L. F. (2012). *Streptococcus mutans* y caries dental en América Latina: Revisión sistemática de la literatura. *Revista Nacional De Odontología*, *8*(14), 32–45. <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/282>
93. Gu, M., Chen, H.-P., Zhao, M.-M., Wang, X., Yang, B., Ren, J.-Y., & Su, G.-W. (2015). Identification of antioxidant peptides released from defatted walnut (*Juglans Sigillata* Dode) meal proteins with pancreatin. *LWT – Food Science and Technology*, *60*(1), 213-220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2014.07.052>
94. Gu, R.-Z., Liu, W.-Y., Lin, F., Jin, Z.-T., Chen, L., Yi, W.-X., Lu, J., & Cai, M.-Y. (2012). Antioxidant and angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of oligopeptides derived from black-bone silky fowl

- (*Gallus gallus domesticus* Brisson) muscle. *Food Research International*, 49(1), 326–333. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.07.009>
95. Guadix, A., Guadix, E. M., Páez, M. P., González-Tello, P., & Camacho, F. (2000). Procesos Tecnológicos y Métodos de Control en la Hidrólisis de Proteínas. *Ars Pharmaceutica* (Internet), 41(1), 79-89.
 96. Guastadisegni, C., Nicolini, A., Balduzzi, M., Ajmone-Cat, M. A., & Minghetti, L. (2002). Modulation of PGE and TNF by Nitric Oxide in resting and LPS-activated raw 246.7 cells. *Cytokine*, 19(4), 175-180. <https://doi.org/10.1006/cyto.2002.1955>
 97. Guerrero, B., & López, M. (2015). Generalidades del sistema de coagulación y pruebas para su estudio. *Invest Clín.* 56(4), 432-454. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010
 98. Guilhelmelli, F., Viela, N., Albuquerque, P., Derengowski, L. da S., Silva-Pereira, I., & Kyaw, C. M. (2013). Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front Microbiol*, 4, 353. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00353>
 99. Yu, G., Wang, F., Zhang, B., & Fan, J. (2016). In vitro inhibition of platelet aggregation by peptides derived from oat (*Avena sativa* L.), highland barley (*Hordeum vulgare* Linn. var. nudum Hook. f.), and buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) proteins. *Food Chemistry*, 194, 577-586. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.08.058>
 100. Gupta, J. & Shea, M. (2022). *Biología de los vasos sanguíneos*. [En línea] (Actualizado en mayo del 2022). Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/biolog%C3%ADa-del-coraz%C3%B3n-y-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos/biolog%C3%ADa-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos> [Último acceso el 18 de abril del 2023].
 101. Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 41(12 Pt 2), 1819-1828.
 102. Hall, J. E. (2016). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica* (13a ed.). España: Elsevier.
 103. Guzmán-Rodríguez, J. J., López-Gómez, R., Suárez-Rodríguez, L. M., Salgado-Garciglia, R., Rodríguez-Zapata, L. C., Ochoa-Zarzosa, A., & López-Meza, J. E. (2013). Antibacterial activity of defensin PaDef from Avocado Fruit (*Persea americana* var. *drymifolia*) expressed in endothelial cells against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *BioMed. Res. Int.*, 986273. <https://doi.org/10.1155%2F2013%2F986273>
 104. Guzmán-Vázquez, S. (2015). Evaluación del péptido antiinflamatorio CDIP-2 como modulador de las vías de señalización de NFκB y MAPK, en células mononucleares estimuladas con LPS. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutico Biológica, UNAM.
 105. Hafeez, Z., Cakir-kiefer, C., Roux, E., Perrin, C., Miclo, L., & Dary-Mourot, A. (2014). Strategies of producing bioactive peptides from milk proteins to functionalize fermented milk products. *Food Research International*, 63(A), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.06.002>
 106. Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, and role in human. *Am J Med*, 91(3C), 14S-22S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90279-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90279-7)

107. Halliwell, B., Gutteridge, J. M., & Cross, C. E.. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*, 119 (6), 598-620.
108. Hancock, R., & Sahl, H. G. (2006). Antimicrobial and host defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nat. Biotechnol.*, 24, 1551-1557. <https://doi.org/10.1038/nbt1267>
109. Haque, E., & Chand, R. (2008). Antihypertensive and antimicrobial bioactive peptides from milk proteins. *Eur. Food Res. Technol.*, 227, 7-15.
110. Harman, D. (1992). Free radical theory of aging. *Mutation Research*, 275(3-6), 257-266. [https://doi.org/10.1016/0921-8734\(92\)90030-S](https://doi.org/10.1016/0921-8734(92)90030-S)
111. Hartmann, R., & Meisel, H. (2007). Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(1), 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.01.013>
112. Hata, Y., Yamamoto, M., Ohni, M., Nakajima, K., Nakamura, Y., & Tokano, T. (1996). A Placebo-Controlled Study of the Effect of a Sour Milk on Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64(5), 767-771. <https://10.1093/ajcn/64.5.767>
113. Hemaware The Bleeding Disorders Magazine (2020). *El proceso de coagulación sanguínea: cómo se forman lo coágulos sanguíneos y qué ocurre cuando una persona tiene un trastorno hemorrágico.* <https://hemaware.org/es/bleeding-disorders-z/el-proceso-de-coagulacion-sanguinea>
114. Hernández, M. y Alegría, J. (2016). Determinación de en el ADN mitocondrial por PCR en tiempo real. *Verano de investigación científica*, 2(19), 455-458.
115. Hintz, T., Matthews, K. K., & Di, R. (2015). The use of plant antimicrobial compounds for food preservation. *Bio Med Res Int*. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/246264>
116. Hwang, J.-W., Lee, S.-J., Kim, Y.-S., Kim, E.-K., Ahn, C.-B., Jeon, Y.-J., Moon, S.-H., Jeon, B. T., & Park, P.-J. (2012). Purification and characterization of a novel peptide with inhibitory effects on colitis induced mice by dextran sulfate sodium from enzymatic hydrolysates of *Crassostrea gigas*. *Fish & Shellfish Immunology*, 33(4), 993-999. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.08.017>
117. IMSS (2015). *Hipertensión arterial*. [En línea] (Actualizado el 15 de julio del 2015). Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/hipertension-arterial> [Último acceso el 18 de abril del 2023].
118. Ireland, R. (2008). *Higiene dental y tratamiento*. México: El Manual Moderno.
119. Ishiguro, K., Sameshima, Y., Kume, T., Ikeda, K.-I., Matsumoto, J., & Yoshimoto, M. (2012). Hypotensive effect of a sweetpotato protein digest in spontaneously hypertensive rats and purification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides. *Food Chemistry*, 131(3), 774-779. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.09.038>
120. Jagnow, G., Dawid, W., , & López-Buesa, M. O. (1991). *Biocología: introducción con experimentos modelo*. Editorial Acribia: España.
121. Jakubczyk, A., Szymanowska, U., Karaś, M., Złotek, U., & Kowalczyk, D. (2019). Potential anti-inflammatory and lipase inhibitory peptides generated by in vitro gastrointestinal hydrolysis of heat treated millet grains. *CyTA Journal of Food*, 17(1), 324-333. <https://doi.org/10.1080/19476337.2019.1580317>

122. Je, J.-Y., Park, P.-J., & Kim, S.-K. (2005). Antioxidant activity of a peptide isolated from Alaska pollack (*Theragra chalcogramma*) frame protein hydrolysate. *Food Research International*, 38(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2004.07.005>
123. Je, J.-Y., Park, P.-J., Kwon, J.-Y., & Kim, S. K. (2004). A Novel Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Peptide from Alaska Pollack (*Theragra chalcogramma*) Frame Protein Hydrolysate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(26), 7842-7845. <https://doi.org/10.1021/jf0494027>
124. Jeon, Y.-J., Byun, H.-G., & Kim, S.-K.(1999). Improvement of functional properties of cod frame protein hydrolysates using ultrafiltration membranes. *Process Biochemistry*, 35(5), 471-478. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(99\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(99)00098-9)
125. Ji, N., Sun, C., Zhao, Y., Xiong, L., Sun, Q. (2014). Purification and identification of antioxidant peptides from peanut protein isolate hydrolysates using UHR-Q-TOF mass spectrometer. *Food Chemistry*, 161, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.010>
126. Jiang, L., Wang, B., Li, B., Wang, C., & Luo, Y. (2014). Preparation and identification of peptides and their zinc complexes with antimicrobial activities from silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) protein hydrolysates. *Food Research International*, 64, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.06.008>
127. Jiménez- Escrig, A., Alaiz, M., Vioque, J., & Rupérez, P. (2010). Health-promoting activities of ultra-filtered okara protein hydrolysates released by in vitro gastrointestinal digestion: identification of active peptide from soybean lipoxygenase. *Eur. Food Res. Technol.*, 230, 655-663. <https://doi.org/10.1007/s00217-009-1203-0>
128. Jiménez, J., Charnier, C., Kouas, M., Latrille, E., Torrijos, M., Harmand, J., Patureau, D., Spérandio, M., Morgenroth, E., Béline, F., Ekama, G., Vanrolleghem, P. A., Robles, A., Seco, A., Batstone, D. M., & Steyer, J.-P. (2020). Modelling hydrolysis: Simultaneous versus sequential biodegradation of the hydrolysable fractions. *Waste Management*, 101, 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2019.10.004>
129. Jiménez, A. (2020, 10 de junio). Péptidos antimicrobianos y proteínas bacteriolíticas y bacteriostáticas [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=aLkUTv3Ugk0>
130. Johansen, M. (2006). Antiplatelet therapy after aspirin-induced upper gastrointestinal bleeding. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 126(21), 2802-2804.
131. Liggett, S. B., & Johnson, J. A. (2011). Cardiovascular Pharmacogenomics of Adrenergic Receptor Signaling: Clinical Implications and Future Directions.
132. Jollès, P., & Caen J. P. (1991). Parallels between milk clotting and blood clotting: opportunities for milk-derived products. *Trends in Food Science & Technology*, 2, 42-43. [https://doi.org/10.1016/0924-2244\(91\)90614-O](https://doi.org/10.1016/0924-2244(91)90614-O)
133. Juárez-López, M. L. A., Gómez-Rivas, Y. C., & Murrieta-Pruneda, F. (2021). Fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo más cepillado con un dentífrico fluorurado en la remineralización de caries incipiente. *Acta Pediátrica de México*, 42(6), 272-279. <https://doi.org/10.18233/APM42No6pp272-2792153>

134. Juillerat-Jeanneret, L., Robert, M.-C., & Juillerat, M. A. (2011). Peptides from *Lactobacillus* hydrolysates of bovine milk caseins inhibit prolylpeptidases of human colon cells. *J. Agric. Food Chem.*, 59(1), 370-377. <https://doi.org/10.1021/jf102803a>
135. Jung, W.-K., Mendis, E., Je, J.-Y., Park, P.-J., Son, B. W., Kim, H. C., Choi, Y.-K., & Kim, S.-K. (2006). Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptide from Yellowfin Sole (*Limanda aspera*) Frame Protein and Its Antihypertensive Effect in spontaneously Hypertensive Rats. *Food Chemistry*, 94(1), 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.09.048>
136. Kendall, HK, Marshall, RI, Bartold, PM. (2001). Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Dis.*, 7 (1), 2-10.
137. Khan Academy Español, (2019, 4 de diciembre). Respuesta inflamatoria [Video]. YouTube. <https://youtu.be/w8TD7W2oU1A>
138. Kitts, D. (2005). Calcium binding Peptides. En Y. Mine & F. Shadihi (Eds.), *Nutraceutical proteins and peptides in health and disease* (1st ed.)(pp. 65-78). USA: CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420028836>
139. Knight, J. A. (1999). *Free radicals, antioxidants, aging and disease*. Washington: AACC Press
140. Kraszewska, J., Beckett, M. C., James, T. C., & Bond, U. (2016). Comparative analysis of the antimicrobial activities of plant defensin-like and ultrashort peptides against food-spoiling bacteria. *Appl Environ Microbiol.* <https://doi.org/10.1128/AEM.00558-16>
141. Kröncke, KD, Fehsel, K, Kolb-Bachofen V. (1997). Nitric oxide: Cytotoxicity versus cytoprotection. - How, why, when and where? *Nitric Oxide.*, 1(2),107-20.
142. Kuba, M., Kumi, T., Tawata, S., Takeda, Y., & Yasuda, M. (2003). Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides Isolate from Tofuyo Fermented Soybean Food. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 67(6), 1278-1283. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.1278>
143. Mitchell, R. N. (2015). La célula como unidad de salud y enfermedad. En V. Kumar, A. K. Abbas & J. C. Aster, *Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional* (10a ed.) (pp.1-32). España: Elsevier. Recuperado de [https://www.berri.es/pdf/ROBBINS%20Y%20COTRAN.%20PATOLOG%C3%8DA%20ESTRUCTURAL%20Y%20FUNCIONAL%20\(Libro%20+%20eBook\)/9788491139119](https://www.berri.es/pdf/ROBBINS%20Y%20COTRAN.%20PATOLOG%C3%8DA%20ESTRUCTURAL%20Y%20FUNCIONAL%20(Libro%20+%20eBook)/9788491139119)
144. Kunji, E. R., Smid, E. J., Plapp, R., Poolman, B., & Konings, W. N. (1993). Di-tripeptides and oligopeptides are taken up via distinct transport mechanisms in *Lactococcus lactis*. *Journal of Bacteriology*, 175(7), 2052–2059. <https://doi.org/10.1128/jb.175.7.2052-2059.1993>
145. Lee, K.-A., & Kim, S.-H. (2005). SSGE and DEE, new peptides isolated from a soy protein hydrolysate that inhibit platelet aggregation. *Food Chemistry*, 90(3), 389-393. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.04.010>
146. Labster Theory. (2021). Estructura del AND. [Figura]. Recuperado de: <https://theory.labster.com/dna-structure-es/>
147. LeBlanc, J. G., Matar, C., Valdéz, J. C., & Perdigon, G. (2002). Immunomodulating effects of peptidic fractions issued from milk fermented with *Lactobacillus helveticus*. *J. Dairy Sci.*, 85(11), 2733-42. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(02\)74360-9](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(02)74360-9)

148. Lee, H. J. (2002). Protein drug oral delivery: The recent progress. *Arch Pharm Res.*, 25(5), 572-84. <https://doi.org/10.1007/bf02976925>
149. Lee, N.-Y., Cheng, J.-T., Enomoto, T., & Nakamura, I. (2006). The antihypertensive activity of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide containing in bovine lactoferrin. *Chinese Journal of Physiology*, 49(2), 67- 73.
150. Lee, S.-J., Kim, E.-K., Kim, Y. S., Hwang, J.-W., Lee, K. H., Choi, D.-K., Kang, H., Moon, S.-H., Jeon, B.-T., & Park, P.-J. (2012). Purification and characterization of a nitric oxide inhibitory peptide from *Ruditapes philippinarum*. *Food and Chemical Toxicology*, 50(5), 1660-1666. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.021>
151. Levi, D. (2022). *Hipotensión arterial*. [En línea] (Actualizado en noviembre de 2022). Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/hipertensi%C3%B3n-arterial/hipertensi%C3%B3n-arterial> [Último acceso el 18 de abril del 2023].
152. Li, H., & Aluko, R. E. (2010). Identification and Inhibitory Properties of Multifunctional Peptides from Pea Protein Hydrolysate. *J. Agric. Food Chem.*, 58(21), 11471–11476. <https://doi.org/10.1021/jf102538g>
153. Li, H., Prairie, N., Udenigwe, C. C., Adebisi, A. P., Tappia, P. S., Aukema, H. M., Jones, P. J. H., & Aluko, R. E. (2011). Blood Pressure Lowering Effect of a Pea Protein Hydrolysate in Hypertensive Rats and Humans. *J Agric Food Chem.*, 59(18), 9854–9860. <https://doi.org/10.1021/jf201911p>
154. Li, Q., & Verma, I. M. (2002). NF- κ B regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2(10), 725-734. <https://doi.org/10.1038/nri910>
155. Li, Y., Wang, B., & Li, B. (2020). The in vitro bioavailability of anti-platelet peptides in collagen hydrolysate from silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) skin. *Journal of Food Biochemistry*, 44(6), e13226. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13226>
156. Lin, H., Zhang, B., Yu, T., & Deng, S. (2013). Preparation of ferrous chelate of hairtail (*Trichiurus haumela*) protein hydrolysate (Fe(II)-HPH) and its antibacterial activity. *The International Society for Optical Engineering*, 8762, 876212. https://ui.adsabs.harvard.edu/link_gateway/2013SPIE.8762E..12L/doi:10.1117/12.2019704
157. Liu, J., Jin, Y., Lin, S., Jones, G. S., & Chen, F. (2015). Purification and identification of novel antioxidant peptides from egg white protein and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, 175, 258-266. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.142>
158. Liu, T., Stern, A., Roberts, L. J., & Morrow, J. D. (1999). The isoprostanes novel prostaglandin-like product of the free radicals-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *Biomed. Sci.*, 6(4), 226-235. <https://doi.org/10.1007/bf02253564>
159. Liu, Y., Eichler, J., & Pischetsrieder, M. (2015). Virtual screening of a milk peptide database for the identification of food-derived antimicrobial peptides. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(11), 2243-2254. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500182>
160. López-Alarcón, E., & Denicola, A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim.*, 763, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>

161. Lozada, S. M., & García, L. (2009). Estrés oxidativo y antioxidantes: cómo mantener el equilibrio. *Revista Asoc Colom Dermatol Cir Dermatol*, 17(3), 172-179.
162. Lussi, A., Hellwig, E., & Klimek, J. (2012). Fluorides - mode of action and recommendations for use. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.*, 122(11), 1030-1042.
163. Ly, A., Nikolaev, A., Suresh, G., Zheng, Y., Tessier-Lavigne, M., & Stein, E. (2008). DSCAM is a netrin receptor that collaborates with DCC in mediating turning responses to netrin-1. *Cell*, 133(7), 1241-1254. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.030>
164. Lyaker, M. R., Tulman, D. B., Dimitrova, G. T., Pin, R. H., & Papadimos, T. J. (2013). Arterial embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 3(1), 77-87. <https://doi.org/10.4103%2F2229-5151.109429>
165. Ma, Y., Xiong, Y. L., Zhai, J., Zhu, H., & Dziubla, T. (2010). Fractionation and evaluation of radical scavenging peptides from in vitro digests of Buckwheat protein. *Food Chemistry*, 118(3), 582-588. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.05.024>
166. Mahbub, R., Callcott, E., Rao, S., Ansari, O., Waters, D. L. E., Blanchard, C. L., & Santhakumar, A. B. (2022). The effect of selected hemp seed protein hydrolysates in modulating vascular function. *Food Bioscience*, 45, 101504. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101504>
167. Majumder, K., Chakrabarti, S., Morton, J. S., Pahani, S., Kaufman, S., Davidge, S. T., & Wu, J. (2013). Egg-derived Tri-Peptide IRW Exerts antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats. *Plos One.*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082829>
168. Marín, M. & Palma, R. (2018). Proceso desmineralización/remineralización [Diapositivas de PowerPoint]. Facultad de estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. <https://www.youtube.com/watch?v=aFt7xkL0Vn0>
169. Marsh, P., & Nyvad, B. (2008). The oral microflora and biofilms on teeth. En O. Fejerskov & E. Kidds (eds.), *Dental caries: The disease and its clinical management* (2nd ed.) (pp.163-185). Oxford: Wiley-Blackwell.
170. Matejka M, Partyka L, Ulm C, Solar P, Sinzinger H. (1998). Nitric oxide is increased in periodontal disease. *J Periodontal Res.*, 33 (8), 517-8.
171. Matsui, T., Tamaya, K., Seki, E., Osajima, K., Matsumoto, K., & Kawasaki, T. (2002). Val-Tyr as a Natural Antihypertensive Dipeptide can be Absorbed into the Human Circulatory Blood System. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 29(3), 204-208. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03628.x>
172. Maulik, N., Mcfadden, D., Otani, H., Thirunavukkarasu, M., & Parinandi, N. L. (2013). Antioxidants in longevity and medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/820679>
173. Mazoyer, E., Lévy-Toledano, S., Rendu, F., Hermant, L., Lu, H., Fiat, A. M., Jollés, P., & Caen, J. (1990). KRDS, a new péptido derived from Humano lactotransferrin, inhibits platelet aggregation and release reaction. *Eur. J. Biochem.*, 194(1), 43-49. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1990.tb19424.x>
174. Megías, C., Yust, M. del M., Pedroche, J., Lquari, H., Girón-Calle, J., Alaiz, M., Millán, F., Vioque, J. (2004). Purification of an ACE Inhibitory Peptide after Dydrolysis of Sunflower (*Helianthus annuus* L.)

- Proetin Isolates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(7), 1928- 1932.
<https://doi.org/10.1021/jf034707r>
175. Mehta, N. M. (2004). Oral delivery and recombinant production of peptide hormones. Part I: Making oral delivery posible. *Bio Pharm Int.*, 17(6), 38-43.
176. Meisel, H., & FitzGerald, R. J. (2003). Biofunctional peptides from milk proteins: Mineral binding and cytomodulatory effects. *Curr. Pharm. Design*, 9(16), 1289-1295.
<https://doi.org/10.2174/1381612033454847>
177. Memarpoor-Yazdi, M., Asoodeh, A., & Chamani, J. (2012). A novel antioxidant and antimicrobial peptide from hen egg white lysozyme hydrolysates. *J. Funct. Foods.*, 4(1), 278-286.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2011.12.004>
178. Miguel, M., Aleixandre, M. A., Ramos, M., & López-Fandiño, 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(3), 726-731.
<https://doi.org/10.1021/jf051101p>
179. Milne, G. L., Musiek, E. S., & Morrow, J. D. (2005). F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo. An overview. *Biomarkers 10* (Suppl 1), S10-23. <https://doi.org/10.1080/13547500500216546>
180. Mohanty, D., Jena, R., Choudhury, P. K., Pattnaik, R., Mohapatra, S., & Saini M. R. (2016). Milk derived antimicrobial bioactive peptides: a review. *International Journal of Food Properties*, 19, 837–846.
<https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1048356>
181. Moncada S, Higgs A.(1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.*, 329 (27), 2002-12.
182. Monzón-Bensojo, J. F. (2012). *Actividades enzimática de Lactococcus lactis relacionadas con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina en leches fermentadas*. Tesis de Maestría en Ciencias, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C., Hermosillo, Sonora, México.
183. Moosmang, S., Siltari, A., Bolzer, M.-T., Kiechl, S., Sturm, S., & Stuppner, H. (2019). Development, validation, and application of a fast, simple, and robust SPE-based LC-MS/MS method for quantification of angiotensin I-converting enzyme inhibiting tripeptides Val-Pro-Pro, Ile-Pro-Pro, and Leu-Pro-Pro in yoghurt and other fermented dairy products. *International Dairy Journal*, 97, 31-39.
<https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.05.005>
184. Mora, L., Aristoy, M. C., & Toldrá, F. (2019). Bioactive Peptides. En L. Melton, F. Shahidi & P. Varelis (eds.), *Encyclopedia of Food Chemistry* (pp. 381-389)(Vol. 2). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21474-1>
185. Morales-García, L. D. (2021). *Generación de péptidos bioactivos en productos lácteos fermentados y sus propiedades terapéuticas*. Trabajo monográfico de actualización de Licenciatura en Química de Alimentos, UNAM.
186. Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*, 3(8), 1894-1904.
187. Muguruma, M., Ahhmed, A.M., Katayama, K., Kawahara, S., Maruyama, M., Nakamura, T. (2009). Identification of pro-drug type ACE inhibitory peptide sourced from porcine myosin B: Evaluation of its

- antihypertensive effects in vivo. *Food Chemistry*, 114(2), 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.081>
188. Mulero-Cánovas, J., Zafrilla-Rentero, P., Martínez-Cachá M., A., Leal-Hernández, M., & Abellán-Alemán, J. (2011). Péptidos bioactivos. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 23(5), 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.04.004>
189. Muñoz, A. (2007). *Proteína C reactiva: Bioindicador del proceso inflamatorio en enfermedades periodontales y enfermedades cardiovasculares*. (Tesina de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México). <http://132.248.9.195/pd2007/0618228/Index.html>
190. Muñoz-Hernández, A. (2007). Proteína C reactiva: bioindicador del proceso inflamatorio en enfermedades periodontales y enfermedades cardiovasculares. Tesina de Licenciatura en Cirujano Dentista, UNAM.
191. Akira, S., Dinauer, M., Lanier, L., Nuñez, G., & Raulet, D. (2017). *The Induced Responses of Innate Immunity*. En K. M. Murphy & C. Weaver (Eds.), *Janeway's Immunobiology* (9th ed.)(Chapter 3). Reino Unido: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC.
192. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2021). Mecanismos de patogenicidad bacteriana. En P. R. Murray, K. S., Rosenthal & M. A. Pfaller (Eds.), *Microbiología Médica* (9 ed.) (pp. 113-360). España: Elsevier. Recuperado de [https://www.berri.es/pdf/MICROBIOLOG%C3%8DA%20M%C3%89DICA%20\(Libro%20+%20eBook\)/9788491138082](https://www.berri.es/pdf/MICROBIOLOG%C3%8DA%20M%C3%89DICA%20(Libro%20+%20eBook)/9788491138082)
193. Nakagomi, K., Yamada, R., Ebisu, H., Sadakane, Y., Akizawa, T., & Tanimura, T. (2000). Isolation of Casein-2, a Novel Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptide Derived from a Tryptic Hydrolysate of Human Plasma. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 467(2-3), 235-238. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01163-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01163-7)
194. Nakamura, Y., Yamamoto, N., Sakai, K., Okubo, A., Yamazaki, S., & Takano, T. (1995). Purification and Characterization of Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors from Sour Milk. *Journal of Dairy Science*, 78(4), 777-783. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(95\)76689-9](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(95)76689-9)
195. Nasri, M. (2017). Chapter Four - Protein Hydrolysates and Biopeptides: Production, Biological Activities, and Applications in Foods and Health Benefits. A Review. *Advances in Food and Nutrition Research*, 81, 190-159. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.10.003>
196. Nasri, R., Ben-Amor, I., Bougatef, A., Nedjar-Arroume, N., Dhulster, P., Gargouri, J., Châabouni, M. K., & Nasri, M. (2012). Anticoagulant activities of goby muscle protein hydrolysates. *Food Chemistry*, 133(3), 835-841. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.01.101>
197. Neira-Bermudez, E., & López-Torres, J. (2005). Guía técnica para la elaboración de productos lácteos. Santa Fé de Bogotá: Litoenzas Ltda.
198. Ngo, D.-H., & Kim, S.-K. (2013). Marine bioactive peptides as potential antioxidants. *Current Protein & Peptide Science*, 14(3), 189-198. <https://doi.org/10.2174/13892037113149990041>
199. Nimalaratne, C., Bandara, N., & Wu, J. (2015). Purification and characterization of antioxidant peptides from enzymatically hydrolyzed chicken egg white. *Food Chemistry*, 188, 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.014>

200. Ningappa, M. B., & Srinivas, L. (2008). Purification and characterization of ~35 kDa antioxidant protein from curry leaves (*Murraya koenigii* L.). *Toxicology in Vitro*, 22(3), 699-709. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.11.009>
201. Nongonierma, A. B., & FitzGerald, R. J. (2015). Milk proteins as a source of tryptophan-containing bioactive peptides. *Food & Function*, 6(7), 2115-2127. <https://doi.org/10.1039/c5fo00407a>
202. Ochoa-Barros, P. E. (2011). *Acción de recaldent y barniz fluorado en la remineralización dental de niñas de 7 a 12 años de la escuela fiscal de niñas "Zoila Alvarado de Jaramillo" en el periodo Abril Septiembre del 2011*. Tesis de Licenciatura en Odontología, Universidad de Loja. Loja-Ecuador.
203. Oelschlaeger, T. A. (2010). Mechanisms of probiotic actions: a review. *Int. J. Med. Microbiol.*, 300(1), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.005>
204. Olascoaga-Del Angel, K. S., Sánchez-Evangelista, G., Carmona-Navarrete, I., Galicia-Sánchez, M. del C., Gómez-Luna, A., Islas-Arrollo, J., & Castañeda-Sánchez, J. I. (2019). Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Karger Kompass Neumol*, 1(1), 15-21. <https://doi.org/10.1159/000501946>
205. OMS (2022). *La OMS destaca que el descuido de la salud bucodental afecta a casi la mitad de la población mundial*. [En línea] Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/18-11-2022-who-highlights-oral-health-neglect-affecting-nearly-half-of-the-world-s-population#:~:text=La%20caries%20dental%20no%20tratada,personas%20en%20todo%20el%20mundo>.
206. OPS, & OMS (2023). *Hipertensión*. [En línea] Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension> [Último acceso el 18 de abril del 2023].
207. Ornelas-Torres, D. A. (2001). *Hipertensión en niños*. Tesina de Licenciatura en Cirujano Dentista, UNAM.
208. Oseguera-Toledo, M. E., González de Mejía, E., Dia, V. P., & Amaya-Llano, S. L. (2011). Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) hydrolysates inhibit inflammation in LPS-induced macrophages through suppression of NF- κ B pathways. *Food Chemistry*, 127(3), 1175-1185. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.121>
209. Østdal, H., Andersen, H.J., & Davies, M.J. (1999). Formation of long-lived radicals on proteins by radical transfer from heme enzymes a common process? *Archives of biochemistry and biophysics*, 362(1), 105-112. <https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0988>
210. Pallister, C. y Watson, M. (2010). *Haematology*. Scion Publishing. [Figura].
211. Palomo, G. I., Torres, U. C., Moore-Carrasco, R., & Marcelo, A. L. (2008). Mecanismos de acción de los principales antiagregantes plaquetarios. *Revista Latinoamericana de Actualidades Biomédicas*, 2(3), 38-42.
212. Passos, J. F., Saretzki, G., Ahmed, S., Nelson, G., Richter, T., Peters, H., Wappler, I., Birket, M. J., Harold, G., Schaeuble, K., Birch-Machin, M. A., Kirkwood, T. B. L., & Von Zglinicki, T. (2007). Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere dependent senescence. *PLoS Biology*, 5(5), 110-120. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050110>
213. Pearson, T., Popescu, B. O., & Cedazo-Minguez, A. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidative therapy fail. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2014/427318>

214. Pellegrini, A., Dettling, C., Thomas, U., & Hunziker, P. (2001). Isolation and characterization of four bactericidal domains in the bovine β -lactoglobulin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1526(2), 131-140. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(01\)00116-7](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(01)00116-7)
215. Phelan, M., Aherne, A., Fitzgerald, R. J., & O'Brien, N. M. (2009). Casein-derived bioactive peptides: Biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status. *Int. Dairy J.*, 19(11), 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.06.001>
216. Poljšak, B., Jamnik, P., Raspor, P., & Pesti, M. (2011). Oxidation-Antioxidation-Reduction Processes in the Cell: Impacts of Environmental Pollution. *Encyc Environ Health*, 11, 300-306. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00679-6>
217. Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2013/956792>
218. Pozo-Bayón, M. Á., Alcaíde, J. M., Carmen-Polo, M., & Pueyo, E. (2007). Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Compounds in White and Red Wines. *Food Chemistry*, 100(1), 43-47. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.09.007>
219. Pripp, A. H. (2007). Effect of peptides from food proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & Nutrition Research*, 52(1), 1641. <https://doi.org/10.3402/fnr.v52i0.1641>
220. Pushpanathan, M., Gunasekaran, P., & Rajendhran, J. (2013). Antimicrobial Peptides: Versatile Biological Properties. *International Journal of Peptides*, 1-15. <https://doi.org/10.1155-/2013/675391>
221. Qiang, Z.-J., Jung, W.-K., & Kim, S.-K. (2008). Free radical scavenging activity of a novel antioxidative peptide purified from hydrolysate of bullfrog skin, *Rana catesbeiana* Shaw. *Bioresource Technology*, 99(6), 1690-1698. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.04.005>
222. Rai, M., Pandit, R., Gaikwad, S., & Kövics, G. (2016). Antimicrobial peptides as natural bio-preservative to enhance the self-life of food. *J Food Sci Technol*, 53(9), 3381-3394. <https://doi.org/10.1007/s13197-016-2318-5>
223. Rajapakse, N., Mendis, E., Jung, W.-K., Je, J.-Y., & Kim, S.-K. (2005). Purification of a radical scavenging peptide from fermented mussel sauce and its antioxidant properties. *Food Research International*, 38(2), 175-182. <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.foodres.2004.10.002>
224. Ramírez-Ramírez, J. C., Rosas-Ulloa, P., Velázquez-González, M. Y., Ulloa, J. A., Arce-Romero, F. (2011). Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Revista fuente*, 2(7), 1-13.
225. Ramos-Vivanco, D. R. (2015). *Caries: un problema presente y futuro de salud pública bucal*. Tesis de Licenciatura en Cirujano Dentista, UNAM.
226. Rasmussen, M. (2005). Clinical studies with Evolus®. In *Special Symposium: Foods & Functionals: Research, results, partnership and progress* (pp. 1-36).
227. Requena, P., Daddaoua, A., Guadix, E., Zarzuelo, A., Suárez, M. D., Sánchez de Medina, F., & Martínez-Augustin, O. (2009). Bovine glycomacropeptide induces cytokine production in human monocytes through the stimulation of the MAPK and the NF- κ B signal transduction pathways. *Br. J. Pharmacol.*, 157, 1232-1240. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.2009.00195.x>

228. Requena, P., González, R., López-Posadas, R., Abadía-Molina, A., Suárez, M. D., Zarzuelo, A., Sánchez de Medina, F., & Martínez-Augustin, O. (2010). The intestinal antiinflammatory agent glycomacropeptide has immunomodulatory actions on rat splenocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 79(12), 1797-1804. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.02.008>
229. Reyes-Díaz, A., González-Córdova, A. F., Hernández-Mendoza, A., & Vallejo-Cordoba, B. (2016). Péptidos inmunomoduladores derivados de las proteínas de la leche. *Interciencia*, 41(2), 84-91. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33944255002>
230. Reynolds, E. C. (1998). Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides. *J Spec Care Dent.*, 18(1), 8-16. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1998.tb01353.x>
231. Rival, S. G., Boeriu, C. G., & Wichers, H. J. (2001). Caseins and casein hydrolysates. Antioxidative properties and relevance to lipoxygenase inhibition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(1), 295-302. <https://doi.org/10.1021/jf0003911>
232. Rivas-Santiago, B., Sada, E., Hernández-Pando, R., & Tsutsumi, V. (2006). Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 48 (1). https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000100010
233. Rocha-Ferreira, E., & Hristova, M. (2015). Antimicrobial peptides and complement in neonatal hypoxia-ischemia induced brain damage. *Front Immunol*, 6, 56. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00056>
234. Rodríguez-Hernández, G., & Chávez-Martínez, A. (2018). Actividad proteolítica y concentración peptídica en yogur de leche de cabra adicionado con probióticos. *Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América*, 43(1), 50-54.
235. Rodríguez-Hernández, G., Rentería-Monterrubio, A. L., Rodríguez-Figueroa, J. C., & Chávez-Martínez, A. (2014). Biopéptidos en la leche y sus derivados: funcionamiento y beneficios a la salud. *Ecosistemas y recursos agropecuarios*, 1(3), 281-294. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-90282014000300008&lng=es&tlng=es
236. Rosado-Pérez, A. (2008). *Diabetes mellitus, estrés oxidativo, proceso inflamatorio y dislipidemia como factores de riesgo independientes de periodontitis crónica en adultos mayores*. Tesis de Licenciatura en Cirujano Dentista, UNAM.
237. Rosado-Pérez, J., & Mendoza-Núñez, V. M. (2007). Minirevisión: Inflamación, crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímica*, 32(2), 58-69.
238. Rubio-Pérez J. M., & Morillas-Ruiz J. M. (2014). Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer. Papel de las citoquinas. En García-Rodríguez, J.C. (Ed.), *Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas* (pp.121-156). Barcelona, España: OmniaScience. <http://dx.doi.org/10.3926/oms.47>
239. Saito, K., Jin, D.-H., Ogawa, T., Muramoto, K., Hatakeyama, E., Yasuhara, T., & Nokihara, K. (2003). Antioxidative properties of tripeptide libraries prepared by the combinatorial chemistry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(12), 3668-3674. <https://doi.org/10.1021/jf021191n>

240. Samaranyaka, A. G. P., & Li-Chan, E. C. Y. (2011). Food-derived peptidic antioxidants: A review of their production, assessment, and potential applications. *Journal Functional Foods*, 3(4), 229-254. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2011.05.006>
241. Sánchez, A., & Vázquez, A. (2017). Bioactive peptides: a review. *Food Quality and Safety*, 1(1), 29-46. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyx006>
242. Sánchez-Mendoza, N.A., Cruz-Castellanos, M., Dávila-Ortiz, G., & Jiménez-Martínez, C. (2016). Péptidos con actividad antioxidante provenientes de fuentes animales y vegetales. En M. E. Ramírez Ortiz (Ed.), *Alimentos Funcionales de Hoy*. Barcelona, España: OmniaScience, 117-142. <https://doi.org/10.3926/oms.352>
243. Sang, Y. & Blecha, F. (2008). Antimicrobial peptides and bacteriocins: alternatives to traditional antibiotics. *Animal Health Research Reviews*, 9(2), 227–235. <https://doi.org/10.1017/S1466252308001497>
244. Sarmadi, B. H., & Ismail, A. (2010). Antioxidative peptides from food proteins: A review. *Peptides*, 31(10), 1949-1956. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.06.020>
245. Savijoki, K., Ingmer, H., & Varmanen, P. (2006). Proteolytic systems of lactic acid bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 71, 394-406. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0427-1>
246. Scocchi, M., Mardirossian, M., Runti, G., & Benincasa, M. (2016). Non-Membrane Permeabilizing Modes of Action of Antimicrobial Peptides on Bacteria. *Curr Top Med Chem.*, 16(1), 76-88. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150703121009>
247. Scow, D. T., Smith, E. G., Shaughnessy, A. F. (2003). Combination Therapy with ACE Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Heart Failure. *Clinical Pharmacology*, 68(9), 1795-1799.
248. Segura-Campos, M., Chel-Guerrero, L., & Betancur-Ancona, D. (2010). Efecto de la digestión en la biodisponibilidad de péptidos con actividad biológica. *Revista chilena de nutrición*, 37(3), 386-391. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182010000300014>
249. 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 Journal of Clinical Nutrition*, 77(2), 326-330. <https://10.1093/ajcn/77.2.326>
250. Shafer, W. G., Hine, M. K., Levy, B., & Tomich, C. (1988). *Tratado de patología bucal* (4 ed.). USA: Nueva Editorial Interamericana.
251. Shirai-Matsumoto, K., & Malpica-Sánchez, F. P. (2013). Introducción. En K. Shirai & F. Malpica (eds.). *Manual de prácticas de laboratorio. Tecnología de Fermentaciones alimentarias*. México: UAM-Iztapalapa.
252. Sies, H. (1991). Oxidative Stress: From basic research to clinical application. *Am. J. Med.*, 91(3C), S31-S38. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90281-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90281-2)
253. Sila, A., Nedjar-Arroume, N., Hedhili, K., Chataigné, G., Balti, R., Nasri, M., Dhulster, P., & Bougatef, A. (2014). Antibacterial peptides from barbel muscle protein hydrolysates: Activity against some pathogenic bacteria. *Food Science and Technology*, 55(1), 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.07.021>

254. Silva, D., Rico, J., Partata, E., Rivas, J., Corrêa de Toledo, B., Spolidorio, L. & Palomari, D. (2011). El papel del óxido nítrico en la modulación del proceso inflamatorio de la enfermedad periodontal. *Acta Odoontológica Venezolana*, 49(4).
255. Simmer, J., & Fincham, A. (1995). Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 6(2), 84-108. <https://doi.org/10.1177/10454411950060020701>
256. Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. (2001). Advanced glycation end products: a review. *Diabetología*, 44(2), 129-146. <https://doi.org/10.1007/s001250051591>
257. Sun, X., Chakrabarti, S., Fang, J., Yin, Y., & Wu, J. (2016). Low-molecular-weight fractions of Alcalase hydrolyzed egg ovomucin extract exert anti-inflammatory activity in human dermal fibroblasts through the inhibition of tumor necrosis factor-mediated nuclear factor κ B pathway. *Nutrition Research*, 36(7), 648-657. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.03.006>
258. Soler, M. J., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima convertidora de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin.*, 131(6), 230-236. <https://doi.org/10.1157/13124619>
259. Soltero, R., & Ekwuribe, N. (2005). The oral delivery of protein and peptide drugs. En *Drug delivery, principles and applications* (pp. 106-110).
260. Sorci, G., Riuzzi, F., Giambanco, I., & Donato, R. (2013). RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1833(1), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.10.021>
261. Stadtman, E. R. (1992). Protein oxidation and aging. *Science*, 257(5074), 1220-1224.
262. Sudhakar, S., & Nazeer, R.A. (2015). Structural characterization of an Indian squid antioxidant peptide and its protective effect against cellular reactive oxygen species. *Journal of functional foods*, 14, 502-512. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.02.028>
263. Sun, X., Chakrabarti, S., Fang, J., Yin, Y., & Wu, J. (2016). Low-molecular-weight fractions of Alcalase hydrolyzed egg ovomucin extract exert anti-inflammatory activity in human dermal fibroblasts through the inhibition of tumor necrosis factor-mediated nuclear factor κ B pathway. *Nutrition Research*, 36(7), 648-657. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.03.006>
264. Surh, Y. J., Chun, K. S., Cha, H. H., Han, S. S., Keum, Y. S., Park, K. K., & Lee, S. S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 480-481, 243-268. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00183-x](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00183-x)
265. Tam, J. P., Wang, S., Wong, K. H., & Tan, W. L. (2015). Antimicrobial Peptides from Plants. *Pharmaceuticals*, 8, 711-757. <https://doi.org/10.3390/ph8040711>
266. Tapson, V. F. (2008). Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 358(10), 1037-1052. <https://doi.org/10.1056/nejmra072753>
267. Tenore, G. C., Ritieni, A., Campiglia, P., Stiuso, Di Maro, S., Sommella, E., Pepe, G., D'Urso, E., & Novellino, E. (2015). Antioxidant peptides from “Mozzarella di Bufala Campana DOP” after simulated

- gastrointestinal digestion: *In vitro* intestinal protection, bioavailability, and anti-haemolytic capacity. *Journal of Functional Foods*, 15, 365-375. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.048>
268. Théolier, J., Hammami, R., Labelle, P., Fliss, I., & Jean, J. (2013). Isolation and identification of antimicrobial peptides derived by peptic cleavage of whey protein isolate. *Journal of Functional Foods*, 5(2), 706-714. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.014>
269. Toldrá, F., Reig, M., Aristoy, M. C., & Mora, L. (2018). Generation of bioactive peptides during food processing. *Food Chemistry*, 267, 395-404. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.119>
270. Torruco-Uco, J. G., Domínguez-Magaña, Dávila-Ortíz, G., Martínez-Ayala, A., Chel-Guerrero, L., & Betancur-Ancona, D. A. (2008). Péptidos antihipertensivos, una alternativa de tratamiento de origen natural: una revisión. *Cienc. Tecnol. Aliment.*, 6(2), 158-168. <https://doi.org/10.1080/11358120809487641>
271. Turpeinen, A. M., Järvenpää, S., Kautiainen, H., Korpela, R., & Vapaatalo, H. (2013). Antihypertensive effects of bioactive tripeptides: a random effects meta-analysis. *Annals of Medicine*, 45(1), 51-56. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.663926>
272. V8rik. (2009). Basic amino acid condensation. [Figura]. Recuperado de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AminoacidCondensation.svg>
273. Van der Ven, C., Gruppen, H., De Bont, D. B., & Voragen, A. G. (2002). Correlations between Biochemical Characteristics and Foam-Forming and Stabilizing Ability of Whey and Casein Hydrolysates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(10), 2938-2946. <https://doi.org/10.1021/jf011190f>
274. Vázquez-M., S. M., Suárez-M., H., & Zapata-B. S. (2009). Utilización de sustancias producidas por bacterias ácido-lácticas en la conservación de la carne. *Revista Chilena de Nutrición*, 36(1), 64-71. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182009000100007>
275. Vickers, T. (2008). Estructura del ácido 3-desoxi-D-mano-octulosónico, endotoxina A de E. coli K-12. [Figura]. Recuperado de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kdo2-lipidA.png>
276. Vioque, J., Clemente, A., Pedroche, J., Yust, M. del M., & Millán, F. (2001). Obtención y Aplicaciones de Hidrolizados Proteicos. *Grasas y Aceites*, 52(2), 132-136.
277. Vioque, J., Pedroche, J., Yust, M. M., Lqari, H., Megías, C., Girón-Calle, J., Alaiz, M., & Millán, F. (2006). Peptídeos Bioativos em Proteínas Vegetais de Reserva. *Brazilian Journal of Food Technology*, 99-102.
278. Vo, T.-S., Ryu, B.-M., & Kim, S.-K. (2013). Purification of novel anti-inflammatory peptides from enzymatic hydrolysate of the edible microalgal *Spirulina máxima*. *Journal of Functional Foods*, 5(3), 1336-1346. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.05.001>
279. Wada, Y., & Lönnerdal, B. (2014). Bioactive peptides derived from human milk proteins - mechanisms of action. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(5), 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.012>
280. Wang, W., & González De Mejia, E. (2005). A New frontier in soy bioactive peptides that may prevent age-related chronic diseases. *Compr. Rev. Food Sci. F. Saf.*, 4(4), 63-78. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2005.tb00075.x>
281. Weller, C. L., Collington, S. J., Williams, T., & Lamb, J. R. (2011). Mast cells in health and disease. *Clin Sci (Lond)*, 120(11), 473-484. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1042/CS20100459>

282. Wijesekara, I., & Kim, S.-K. (2010). Angiotensin-I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors from Marine Resources: Prospects in the Pharmaceutical Industry. *Mar. Drugs*, 8, 1080-1093. <https://doi.org/10.3390/md8041080>
283. Willcox, J. K., Ash, S. L., & Catignani, G. L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 44(4), 275-295. <https://doi.org/10.1080/10408690490468489>
284. Williams, B. (2008). The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 51(18), 1803-1817. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.010>
285. Wu, H., Wang, Q., Ma, T., & Ren, J. (2009). Comparative studies on the functional properties of various protein concentrate preparations of peanut protein. *Food Research International*, 42(3), 343-348. <https://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2008.12.006>
286. Wu, L., Chiou, C., Chang, P., & Wu, J. (2004). Urinary 8-OhdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta*, 339(1-2), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.09.010>
287. Su, X.-L., Su, W., He, Z.-L., Ming, X., & Kong, Y. (2015). Tripeptide SQL Inhibits Platelet Aggregation and Thrombus Formation by Affecting PI3K/Akt Signaling. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 66(3). <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000269>
288. Yang, Y., Marczak, E. D., Yokoo, M., Usui, H., & Yoshikawa, M. (2003). Isolation and Antihypertensive Effect of Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Spinach Rubisco. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(17), 4897-4902. <https://doi.org/10.1021/jf026186y>
289. Yang, Y., Wang, B., Tian, Q., & Li, B. (2020). Purification and Characterization of Novel Collagen Peptides against Platelet Aggregation and Thrombosis from *Salmo salar*. *ACS Omega*, 5(32), 19995-20003. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01340>
290. Yu, Z., Yin, Y., Zhao, W., Chen, F., & Liu, J. (2014). Antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide rvpsl on spontaneously hypertensive rats by regulating gene expression of the renin-angiotensin system. *J Agric Food Chem*, 62(4), 912-917. <https://doi.org/10.1021/jf405189y>
291. Zarei, M., Ebrahimpour, A., Abdul-Hamid, A., Anwar, F., Abu-Bakar, F., Philip, R., & Saari, N. (2014). Identification and characterization of papain-generated antioxidant peptides from palm kernel cake proteins. *Food Research International*, 62, 726-734. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.04.041>
292. Zenezini-Chiozzi, R., Capriotti, A. L., Cavaliere, C., La Barbera, G., Piovesana, S., Samperi, R., & Laganà, A. (2016). Purification and identification of endogenous antioxidant and ACE-inhibitory peptides from donkey milk by multidimensional liquid chromatography and nanoHPLC-high resolution mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408, 5657-5666. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9672-z>
293. Zenouz, G.-A., Ezoji, F., Enderami, S. A., & Khafri, S. (2015). Effect of fluoride, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on enamel surface microhardness after microabrasion - an in vitro study. *J Dent.*, 12(10), 705-711.

294. Zhang, J., Zhang, H., Wang, L., Guo, X., Wang, X., & Yao, H. (2010). Isolation and identification of antioxidative peptides from rice endosperm protein enzymatic hydrolysate by consecutive chromatography. *Food Chem.*, 119(1), 226-234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.06.015>
295. Zhang, M., Mu, T.-H., & Sun, M.-J. (2014). Purification and identification of antioxidant peptides from sweet potato protein hydrolysates by Alcalase. *Journal of Functional Foods*, 7, 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.02.012>
296. Zhang, S. B. (2016). In vitro antithrombotic activities of peanut protein hydrolysates. *Food Chemistry*, 202, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.108>
297. Zhang, T., Li, Y., Miao, M., & Jiang, B. (2011). Purification and characterisation of a new antioxidant peptide from chickpea (*Cicer arietium* L.) protein hydrolysates. *Food Chem.*, 128(1), 28-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.02.072>
298. Zhao, R., Duan, G., Yang, T., Niu, S., & Wang, Y. (2015). Purification, Characterization and Antibacterial Mechanism of Bacteriocin from *Lactobacillus Acidophilus* XH1. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(6), 989-995. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v14i6.8>
299. Zhu, Y. P., Fan, J. F., Cheng, Y. Q., & Li, L. T. (2008). Improvement of the antioxidant activity of Chinese traditional fermented okara (Meitauza) using *Bacillus subtilis* B2. *Food Control*, 19(7), 654-661. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2007.07.009>