

# el nidito

## ■ Leche humana: Evolución de la comprensión de la naturaleza

Péptidos en la leche humana

**J. Bruce German, Davis, CA (USA)**

---

Evolución temporal de los oligosacáridos de la leche

**Sean Austin and Norbert Sprenger, Lausanne (Suiza)**

---

Enzimas proteasas en la leche humana

**J. Bruce German, Davis, CA (USA)**

---

# Péptidos en la leche humana

J. Bruce German

Instituto Alimentos para la Salud  
Universidad de California, Davis, CA, USA  
jbgerman@ucdavis.edu

## Mensajes clave

Las proteínas de la leche son digeridas a péptidos y aminoácidos en el estómago y en el intestino en una compleja serie de reacciones.

Muchos de los péptidos de la leche son generados por enzimas endógenas en la glándula mamaria antes de la secreción.

Los péptidos de las proteínas de la leche a su vez son generados por enzimas endógenas de la leche en todo el tracto gastrointestinal del lactante.

La presencia de péptidos en la leche humana es bien conocida, y la investigación de estos componentes ha estado activa durante más de medio siglo. Se puede pensar que la historia de la investigación e innovación de los péptidos ha ocurrido en 3 fases. Durante el primer periodo de descubrimiento y aplicación científica, las proteínas de la leche fueron sometidas a digestión por proteasas microbianas en péptidos antes de su consumo con el objeto de mejorar la digestión y minimizar las reacciones inmunológicas de las proteínas intactas. La segunda fase se enfocó en los péptidos liberados por proteasas específicas con una secuencia biológica explícita y actividades para blancos conocidos de beneficio terapéutico. La tercera fase (que apenas está empezando) se está enfocando en los péptidos producidos actualmente en el intestino de los bebés que reciben lactancia materna, y la investigación está identificando los blancos de su acción en los lactantes.

Las proteínas de la leche sufren digestión en péptidos y aminoácidos en

el estómago y el intestino en una compleja serie de reacciones guiadas por enzimas proteolíticas, mezclas físicas, cambios en el pH y surfactantes biológicos.

No sorprende que, en vista de la complejidad de la digestión, esta pueda fallar para alcanzar a completarse debido tanto a capacidad insuficiente, en individuos con un sistema digestivo inmaduro, como a trastornos de la salud y a estructuras de proteínas de la alimentación inusualmente resistentes. Si no se digieren, las proteínas y los péptidos grandes continúan fluyendo hacia el intestino, fallan en liberar aminoácidos para nutrición, y pueden inducir reacciones autoinmunes, en especial alergias, y alimentar miembros específicos de la comunidad microbiana intestinal creando productos y metabolitos indeseables. En respuesta a las consecuencias documentadas de las fallas de la digestión de las proteínas, los científicos desarrollaron estrategias para predigerir las proteínas y proporcionar productos parcialmente hidrolizados [1].



Algunos péptidos de la leche tienen propiedades bioactivas. Las propiedades antimicrobianas y antihipertensivas fueron las primeras en dar resultados positivos [2].

La llegada de la genómica y de los métodos analíticos modernos ha hecho posible identificar, secuenciar y explicar los orígenes de los péptidos de las proteínas de la leche humana que son generados *in vivo* en la glándula mamaria y en el lactante [3]. Este nuevo enfoque tiene el potencial de cambiar toda la perspectiva de la eficacia de los péptidos. Muchos de los péptidos de la leche son generados por enzimas endógenas en la glándula mamaria antes de la secreción [4]. Los péptidos de las proteínas de la leche son a su vez generados por enzimas endógenas de la leche en el tracto gastrointestinal del lactante.

Aunque no se puede garantizar que todos los péptidos generados en la leche evolucionaron para proporcionar

funciones biológicas específicas, es un lugar convincente para empezar. Sus acciones en los lactantes humanos actúan como alimento, p.ej., los biomateriales consumidos alcanzan sus blancos de eficacia con una dosis efectiva, y tal vez más importante, lo hacen con seguridad. Al descubrir los blancos de estos péptidos será posible desarrollar diagnósticos para monitorizar estos procesos, nuevas estrategias, y nuevos productos. Un brillante futuro ciertamente.

#### Referencias

1. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183–191. doi: 10.1542/peds.2007-3022. Review.
2. Clare DA, Swaisgood HE: Bioactive milk peptides: a prospectus. *J Dairy Sci* 2000;83:1187–1195. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74983-6.
3. Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N, Borghese R, Bhandari A, Underwood MA, Lebrilla CB, German JB, Barile D: A peptidomic analysis of human milk digestion in the infant stomach reveals protein-specific degradation patterns. *J Nutr* 2014;144:815–820.
4. Guerrero A, Dallas DC, Contreras S, Chee S, Parker EA, Sun X, Dimapasoc LM, Barile D, German JB, Lebrilla CB: Mechanistic peptidomics: factors that dictate the specificity on the formation of endogenous peptides in human milk. *Mol Cell Proteomics* 2014;13:3343–3351.

# Evolución temporal de los oligosacáridos de la leche humana

Sean Austin<sup>1</sup>  
Norbert Sprenger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Seguridad de los Alimentos y Ciencia Analítica,  
Centro de Investigación Nestlé, Nestec. Ltd.,  
Lausana, Suiza  
sean.austin@rdls.nestle.com

<sup>2</sup> Instituto de Ciencia Nutricional,  
Centro de Investigación Nestlé, Nestec. Ltd.,  
Lausana, Suiza  
norbert.sprenger@rdls.nestle.com

## Mensajes clave

Los oligosacáridos de la leche humana son un componente mayor de la leche materna.

Se predice que más de 200 oligosacáridos de la leche humana (OLM) están presentes en la leche materna [1]; el perfil de los OLH difiere entre los individuos y los cambios durante la lactancia.

Mientras que globalmente los niveles de OLH disminuyen durante la lactancia, algunos OLH individuales tienen tasas diferentes de cambio, y en algunos la concentración aumenta durante la lactancia.

Los OLH son el tercer componente sólido más abundante de la leche humana después de la lactosa y los lípidos, y generalmente no son digeridos por el recién nacido. Se postula que protegen al lactante de infecciones (i) previniendo la unión de las bacterias patógenas a las células del huésped, (ii) ayudando al establecimiento de la microbiota gastrointestinal, y (iii) modulando el desarrollo del sistema inmune [1]. Algunos pueden actuar como

una fuente alimentaria condicional de ácido siálico [1].

Los niveles y los tipos de OLH difieren entre los individuos, dependiendo principalmente de la expresión de varias enzimas llamadas glicosiltransferasas. Las glicosiltransferasas son responsables de elongar la lactosa con residuos de N-acetilglucosamina, galactosa, fucosa y/o ácido siálico, y en consecuencia, de la producción de diferentes OLH.

El contenido total de OLH de la leche disminuye durante la lactancia, reflejando presuntamente las necesidades cambiantes del lactante en desarrollo. El contenido de OLH en el calostro puede ser mayor de 20 g/L, disminuyendo a alrededor de 13 g/L a los 4-6 meses de lactancia [2]. Investigaciones recientes sugieren que el contenido de OLH puede aumentar ligeramente de nuevo durante el segundo año de lactancia [3]. El comportamiento individual de los OLH no es el mismo (Fig. 1). Por ejemplo, mientras que la concentración de 2'-fucosillactosa (2'FL) disminuye durante los primeros

meses de lactancia, la concentración de 3FL aumenta. Además, no todos disminuyen a la misma velocidad. La 6'-sialillactosa (6'SL) se considera generalmente como la SL predominante de la leche humana. Mientras que esto es cierto en las fases tempranas de la lactancia, la concentración de 6'SL disminuye de manera más importante que la de 3'SL, llevando a una proporción aumentada de 3'SL en las fases posteriores de la lactancia.

Las diferentes tasas de síntesis de OLH individuales sugieren que muy probablemente desempeñan diferentes roles biológicos, adaptándose a las necesidades fisiológicas del lactante en crecimiento [4]. Al aumentar nuestro conocimiento de la dinámica y de las funciones de los diferentes OLH durante el desarrollo del lactante, entenderemos mejor las necesidades cambiantes de estos en la alimentación del lactante en crecimiento.

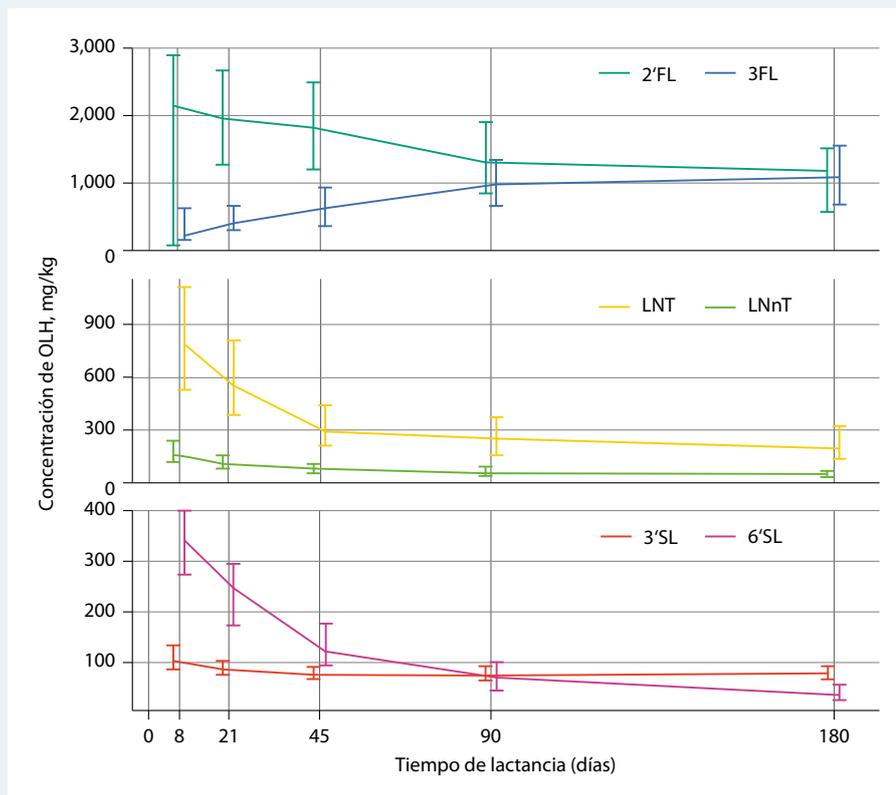


Fig. 1. Mediana de los niveles de OLH individuales clave, con rangos intercuartiles, a lo largo del tiempo de lactancia, representantes de los OLH fucosilados (2'FL, 3FL), neutros no fucosilados (LNT, LNnT), y sialilados (3'SL, 6'SL) [5]. 2'FL, 2'-fucosil-lactosa; 3FL, 3-fucosil-lactosa; LNT, lacto-N-tetraosa; LNnT, lacto-N-neotetraosa; 3'SL, 3'-sialil-lactosa; 6'SL, 6'-sialil-lactosa

- German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA: Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008;62:205–218; discussion 218–222. <http://dx.doi.org/10.1159/000146322>.
- Austin S, De Castro CA, Benet T, Hou Y, Sun H, Thakkar SK, Vinyes-Pares G, Zhang Y, Wang P: Temporal Change of the Content of 10 Oligosaccharides in the Milk of Chinese Urban Mothers. *Nutrients* 2016; 8: 346. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8060346>.

## Referencias

- Oliveira DL, Wilbey RA, Grandison AS, Roseiro LB: Milk oligosaccharides: a review. *Int J Dairy Technol* 2015;68:305–321. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0307.12209>.
- Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Catassi C, Carlucci A, Giorgi PI: Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. *Pediatrics* 1993;91:637–641.
- Perrin MT, Fogleman AD, Newburg DS, Allen JC: A longitudinal study of human milk composition in the second year postpartum: implications for human milk banking. *Matern Child Nutr* 2017;13. <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.12239>.

# Enzimas proteasas de la leche humana

J. Bruce German

Foods for Health Institute  
University of California, Davis, CA, USA  
jbgerman@ucdavis.edu

## Mensajes clave

La leche humana evolucionó no como simples proteínas sino más bien como una combinación de proteínas y enzimas proteasas.

Los lactantes menores son vírgenes en el desarrollo, producen poco ácido gástrico, y expresan una baja actividad de proteasas.

La proteólisis selectiva de las proteínas de la leche empieza en la glándula mamaria.

## Introducción

La emergencia de la lactancia como sistema de nutrición de los lactantes ha sido un activo central para el éxito de los mamíferos. Los rasgos de la lactancia seleccionados en la diada madre-bebé han sido una máquina Darwiniana de la nutrición durante más de 200 millones de años [1]. Las proteínas de la leche están probando que son un sistema de nutrición y protección más complejo de lo que se consideraba previamente. Los científicos están utilizando ahora instrumentos modernos de investigación biológica para entender las proteínas de la leche y su digestión en péptidos en los lactantes [2, 3]. Mapear estos péptidos a las proteínas que los contienen y a los sitios de los que fueron escindidos reveló un resultado

sorprendente: las enzimas proteasas definidas por su especificidad de escisión corresponden a enzimas que no están en el bebé sino en la leche [4]. Se identificó un total de cinco enzimas proteasas (plasmina, catepsina, elastasa, calicreína y aminocarboxipeptidasa) que están translocadas a, o sintetizadas en la glándula mamaria, presentes en la leche y activas en el estómago del lactante. Estos resultados sugieren que la leche evolucionó no como simples proteínas sino más bien como una combinación de proteínas y enzimas proteasas.

## Implicaciones

Primero: el lactante. El paradigma actual de la nutrición de las proteínas es que las proteínas intactas desnaturalizadas por el ácido del estómago y atacadas por proteasas endógenas en el estómago empiezan un proceso digestivo que continúa sin hidrólisis por proteasas neutras en el intestino delgado, y lleva finalmente a la liberación y absorción completa de aminoácidos por el epitelio intestinal. Sin embargo, los lactantes pequeños son vírgenes en su desarrollo, producen poco ácido gástrico, y expresan una baja actividad de proteasas. Pese a esto, los lactantes digieren y absorben las proteínas de la

leche de manera efectiva por un conjunto de proteasas activado dentro del lactante, contribuyendo a la actividad catalítica. La especificidad de la digestión de proteínas en el lactante tiene algunas implicaciones importantes para la nutrición del mismo.

Segundo: la leche. No hay medios disponibles para medir – y mucho menos para proporcionar – este aspecto de la leche humana a todos los lactantes. Compartir, almacenar y procesar la leche materna afectará la capacidad neta de las enzimas de la leche para digerir selectivamente las proteínas. Las fórmulas no contienen actualmente estas actividades. El descubrimiento científico debe ahora identificar todos los péptidos liberados, dónde y cuándo, anotar sus funciones, y entender su valor para los lactantes.

Tercero: la madre. La proteólisis selectiva de las proteínas de la leche empieza en la glándula mamaria. ¿Benefician estas actividades a la madre, a la lactancia? ¿Qué tan diversas son estas actividades a través de las madres, a través de la lactancia, a través del estado materno de salud y de nutrición? Las respuestas a estas preguntas guiarán las políticas futuras y las prácticas de la lactancia.

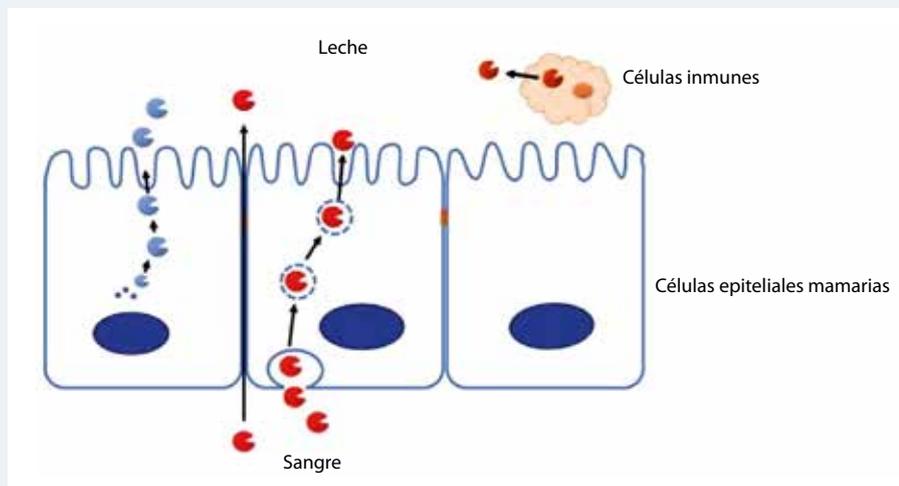


Fig. 1. Esquema de la producción y transferencia a la leche de las enzimas en la glándula mamaria en lactancia. Las enzimas pueden llegar a la leche por síntesis directa de proteínas por las células epiteliales, por translocación de la sangre, y por secreción de las células inmunes dentro de la glándula mamaria y dentro de la leche misma.

Es probable que entender este magnífico sistema de nutrición proporcione información para nutrir a los humanos de todas las edades y en todas las condiciones de salud.

#### Referencias

1. Oftedal OT: The mammary gland and its origin during synapsid evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7:225–252.
2. Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N, Castillo PA, Martin WF, Smilowitz JT, Bevins CL, Barile D, German JB, Lebrilla CB: Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. *J Proteome Res* 2013;12:2295–2304.
3. Dallas DC, Guerrero A, Khaldi N, Borghese R, Bhandari A, Underwood MA, Lebrilla CB, German JB, Barile D: A peptidomic analysis of human milk digestion in the infant stomach reveals protein-specific degradation patterns. *J Nutr* 2014;144:815–820.
4. Khaldi N, Vijayakumar V, Dallas DC, Guerrero A, Wickramasinghe S, Smilowitz JT, Medrano JF, Lebrilla CB, Shields DC, German JB: Predicting the important enzyme players in human breast milk digestion. *J Agric Food Chem* 2014;62:7225–7232.



Este folleto está protegido por derechos de autor. Sin embargo, puede ser reproducido sin la autorización por escrito previa del Instituto de Nutrición Nestlé o de S. Karger AG, pero está sujeta al reconocimiento de la publicación original.

El material contenido en este folleto fue enviado como material previamente no publicado, excepto en los casos en que se ha dado crédito a la fuente de la cual se derivó parte del material ilustrativo.

Fuente de las ilustraciones: Colección de Nutrición Nestlé.

Se ha tenido un gran cuidado en mantener la exactitud de la información contenida en este folleto. Sin embargo, ni el Instituto de Nutrición Nestlé ni S.Karger AG pueden ser responsables de errores o de cualquier consecuencia que derive del uso de la información contenida aquí.

Publicado por S. Karger AG, Suiza, para el Instituto de Nutrición Nestlé. El Centro de Ciencias de la Nutrición Wyeth es parte del Instituto de Nutrición Nestlé  
CH-180 Vevey  
Suiza

© Copyright 2018 por el Instituto de Nutrición Nestlé, Suiza

ISSN 1270-9742

Para conocer más acerca del Instituto de Nutrición Nestlé y de los recursos del Centro de Ciencias de la Nutrición Wyeth, visite:

[www.netlenutrition-institute.org](http://www.netlenutrition-institute.org)  
[www.wyethnutritionsc.org](http://www.wyethnutritionsc.org)

 Nestlé  
Nutrition  
Institute