

I. PREFACIO

La definición consensuada para compuesto bioactivo indica que se trata de sustancias presentes en la naturaleza que han demostrado tener algún efecto en la salud humana, que va más allá de la simple nutrición (Biesalski y cols., 2009). En ocasiones se usa también el término «nutracéutico» como sinónimo. En general, los nutrientes esenciales como vitaminas y minerales no están incluidos en el término «compuesto bioactivo» (Bernhoft, 2010).

Cada vez existe más evidencia de que la ingesta de compuestos bioactivos puede reducir el riesgo de enfermar e incluso ser parte de la cura de diversas afecciones como cáncer, enfermedades cardiovasculares y osteoporosis, así como retrasar algunos efectos del envejecimiento (Denny y Buttriss, 2007). Actualmente se está tratando de correlacionar la eficacia de los compuestos bioactivos con su biodisponibilidad, la dosis y los polimorfismos genéticos individuales (Biesalski y cols., 2009).

La promesa de una mejor salud y mayor belleza ha aumentado la demanda de compuestos bioactivos, ya sea en su forma natural, o modificados para poder formularse en diversos alimentos o cosméticos. Se prevé que mercado mundial de nutracéuticos alcance US\$ 243.000 millones en 2015, siendo el sector de «alimentos funcionales» el de mayor crecimiento (GIA, 2010).

Existe entonces un gran interés en la síntesis y modificación de compuestos bioactivos mediante tecnologías compatibles con la industria alimentaria. En este contexto, la tecnología enzimática presenta diversas ventajas, como el hecho de funcionar en condiciones suaves, evitar productos secundarios (facilitando la purificación) y ser ampliamente aceptada en las legislaciones correspondientes como adyuvantes de procesos. Es así que los compuestos naturales tratados con enzimas siguen conservando la etiqueta o apelación «de origen natural».

En este libro se presentan varios ejemplos de esta biotecnología enzimática encaminada a la obtención de compuestos bioactivos de manera ecológica y sostenible, y con características mejoradas para su adecuada formulación (mayor biodisponibilidad, solubilidad, etc.). En dichos casos, cuando los compuestos bioactivos forman parte de productos formulados se les llama también «ingredientes funcionales».

Como parte de la sostenibilidad, se plantea el aprovechamiento de recursos naturales poco explotados en Iberoamérica y especialmente de residuos o procedentes de la industrialización de esos cultivos. Un listado de cultivos relevantes en Iberoamérica y sus contenidos de nutrientes se presenta en el capítulo 1; mientras que los capítulos 2, 3, 7 y 9 plantean opciones de aprovechamiento residuos, usando alguna biotransformación enzimática.

En vista de la gran diversidad existente de compuestos bioactivos, una clasificación química (Tabla I.1) es preferida a la clasificación farmacológica o taxonómica debido a que una misma especie o un mismo grupo químico puede tener diferentes efectos biológicos.

En los capítulos 4, 5, 6 y 13 se muestran brillantes ejemplos de obtención de algunos de esos compuestos bioactivos usando enzimas.

Dado que las enzimas son los biocatalizadores que permiten la obtención ecológica de ingredientes funcionales, en los capítulos 8 y 12 se ilustra la producción de enzimas por dos diferentes sistemas (expresión heteróloga y fermentación sólida), mientras que en los capítulos 10 y 11 se muestran estrategias para estabilizar los biocatalizadores, requisito indispensable para su aplicación industrial.

TABLA I.1. CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS
(BERNHOF, 2010; HARTMANN Y MEISEL, 2007)

GRUPOS/subgrupos	Efectos biológicos
GLICÓSIDOS Y OLIGOSACÁRIDOS¹	
<i>Glicósidos cardiacos</i> (esteroidales)	Inhibición de las bombas de Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa
<i>Glicósidos cianogénicos</i> (aminoácidos)	Utilización del yodo
<i>Glucosinolatos</i> (aminoácidos con azufre)	En el citocromo P450
<i>Saponinas</i> (triterpenoides pentacíclicos o esteroides tetracíclicos)	Inmunomoduladores y antineoplásicos
<i>Glicósidos de antraquinona</i>	Inducción de la peristalsis y de la secreción de agua y electrolitos en el colon.
<i>Oligosacáridos</i>	Prebiótico, inmunomodulador
TERPENOIDES	
<i>Terpenoides de bajo peso molecular</i> (Mono- y sesqui-terpenoides)	Antibacteriales, antivirales, anticancerígenos, estimulación gástrica
<i>Diterpenoides</i> (4 isoprenos, C20)	Antineoplásicos
<i>Resinas</i> (mezclas de terpenoides)	Antimicrobianos, cicatrización
FENILPROPANOIDES	
<i>Ácidos hidroxicinámicos y derivados</i>	Antioxidantes, antivirales, fungicidas, anticancerígenos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, dermatológicos, sistema cardio- y cerebro-vascular
<i>Aldehídos cinámicos y monolignoles</i>	Antioxidantes, antimicrobianos, anticancerígenos, analgésicos suaves
<i>Cumarinas</i>	Dermatológicos, antidepresivos, inhibidores del apetito
<i>Flavonoides y proantocianidinas</i> (oligómeros de flavonoides)	Antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos, estrogénicos
<i>Taninos</i> (polímeros de flavonoides)	Astringentes
<i>Lignanos</i>	Estrogénicos, antineoplásicos, catárticos
ESTEROIDES	Hipocolesterolémicos, anticancerígenos, antioxidantes, hipoglicemiantes, estimulación hormonal

GRUPOS/subgrupos	Efectos biológicos
ALCALOIDES	
<i>Alcaloides tropano</i>	Anticolinérgicos, analgésicos
<i>Alcaloides isoquinolina</i>	Analgésicos, anticancerígenos, antibacteriales, inmunoestimulantes
<i>Alcaloides metilxantina</i>	Efectos neurológicos y en los receptores de adenosina
<i>Pseudoalcaloides</i>	Efectos en el sistema nervioso central y en el transporte de iones
PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS	Antihipertensivos, sedantes, antimicrobianos, inmunomoduladores, antitrombóticos, antioxidantes, hipocolesterolémicos
GRASAS Y ÁCIDOS GRASOS	Antiinflamatorios, neuroprotectores

Glicona: sacáridos (mono- u oligo-sacáridos) o ácido urónico. *Aglicona*: Indicada entre paréntesis en los subgrupos.

Todos los trabajos recopilados en este libro, proceden de los miembros de la red «ENZNUT» (<http://www.enznut.org>) del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED).

El programa CYTED tiene como uno de sus objetivos fortalecer el desarrollo tecnológico en Iberoamérica mediante la transferencia de conocimientos y técnicas, el intercambio de científicos y tecnólogos y la promoción de la participación del sector empresarial. También es vocación del programa CYTED servir de puente para la cooperación entre la Unión Europea y América Latina en materia de Ciencia y Tecnología.

Como parte del programa CYTED, la red ENZNUT ha cumplido fielmente estos objetivos, agrupando a 70 investigadores de 10 países iberoamericanos y logrando hacer sinergia entre los miembros de la red para lograr resultados relevantes tanto en el campo de la Biotatálisis como en el del aprovechamiento de recursos iberoamericanos.

Agradecemos en consecuencia al programa CYTED por la financiación de la red durante cuatro años (2008 al 2011) y por supuesto la inestimable colaboración de los miembros de la red ENZNUT en la elaboración de este libro, que esperamos sirva para contribuir al aprovechamiento sostenible de los recursos de nuestra región iberoamericana e incentivar el uso de la biotecnología enzimática en el floreciente campo de los compuestos bioactivos y nutraceuticos.

Francisco José Plou Gasca
Georgina Coral Sandoval Fabián

REFERENCIAS

1. BERNHOFT, A. «A brief review on bioactive compounds in plants», en A. Bernhoft (ed.) *Bioactive compounds in plants –benefits and risks for man and animals*, Oslo, The Norwegian Academy of Science and Letters, (2010), pp. 11-17.

2. BIESALSKI, H.-K., DRAGSTED, L. O., ELMADFA, I. y cols. «Bioactive compounds: Definition and assessment of activity», *Nutrition*, 25 (2009), pp. 1202-1205.
3. DENNY, A., BUTTRISS, J. *Synthesis Report No. 4 - Plant Foods and Health: Focus on Plant Bioactives*. Norwich, Norfolk, Reino Unido (2007).
4. GIA. *Nutraceuticals: A global strategic business report*. San Jose, California, EE.UU., Global Industry Analysts, Inc. (2010).
5. HARTMANN, R., MEISEL, H. «Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications», *Current Opinion in Biotechnology*, 18 (2007), pp. 163-169.

1. ESPECIES IBEROAMERICANAS CON POTENCIAL NUTRACÉUTICO

AMALIA ANTEZANA

Universidad Mayor de San Simón Cochabamba, Bolivia

JAVIER ARRIZÓN

SOCORRO VILLANUEVA

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ),
México

1.1. INTRODUCCIÓN

Iberoamérica es una vasta región, rica en especies vegetales, muchas de ellas con propiedades benéficas para la salud. ¿Quién no se ha deleitado con una pizza cubierta de su típica salsa de jitomate, o quién no ha disfrutado unas tapas, donde una rebanada de jitomate aderezada con ajo y aceite de oliva hace un delicioso bocadillo? El jitomate tiene como cuna a México. Otra especie mundialmente conocida, proveniente de México, es el chocolate, el rey de la confitería, al que, además, actualmente se le atribuyen propiedades antioxidantes y estimulantes del estado de ánimo. Así mismo, la papa, proveniente del Perú y Bolivia, representa un ingrediente indispensable en la cocina internacional, sin ella nadie podría disfrutar unas papas a la francesa. Por otro lado, el nopal, especie que crece en el desierto y semidesierto de toda América y en España y al que mucho tiempo se le consideró como un alimento para ganado o bien un alimento regional a veces poco valorado, hoy constituye una fuente de diferentes sustancias con propiedades benéficas para la salud (Stintizing y Carle, 2005), desde las hojas (Galati y cols., 2002; Galati y cols., 2003; Huang y cols., 2008), los frutos (Castellanos-Santiago y Yahia, 2008) y las flores.

Amplia es la lista de especies vegetales que durante siglos han servido de alimento e incluso de medicina a los pueblos mesoamericanos. Así mismo, el conocimiento que las grandes culturas indígenas (Aztecas, Mayas, Incas, entre otros) poseían de las propiedades nutricionales y nutraceuticas de distintas especies vegetales, les permitieron ser una potencia en medicina natural. Buena parte de las moléculas activas de varios medicamentos que hoy en día se producen en el mundo, fueron desarrolladas teniendo como base un sinnúmero de moléculas naturales que se encuentran presentes en las diferentes especies vegetales alimenticias y medicinales que crecen en Iberoamérica.

Existe una delgada línea entre el alimento y el medicamento; actualmente, los avances en diversas disciplinas tales como la nutrición, el análisis instrumental, la

biología molecular, entre otras, regresan y confluyen en una vieja idea: «*el alimento es la medicina del cuerpo, somos lo que comemos*». De ahí el auge que han adquirido los conceptos *nutracéutico* y *alimento funcional*.

El interés por los alimentos funcionales, también llamados farma-alimentos, alimentos diseñados, alicamentos, productos nutracéuticos, productos fitoquímicos, etc. ha crecido considerablemente entre científicos y consumidores desde la década de los 90. En la mayoría de los países del mundo no existe una definición legalmente reconocida o aceptada, excepto por Japón que tiene un sistema regulatorio aprobado para los llamados FOSHU (Alimentos de uso específico para la salud). La necesidad de estos productos fue reconocida en Japón en la década de los 80, cuando estudios demográficos demostraron un aumento en los costos de los servicios de salud por una mayor incidencia de enfermedades crónico-degenerativas, así como por la necesidad de mantener una calidad de vida satisfactoria en personas de edad más avanzada (Mark-Herbert, 2004).

En toda América Latina, la industrialización, la urbanización y la globalización de los mercados han tenido un impacto importante en los hábitos de alimentación de la población. América Latina e Iberoamérica no son la excepción y existen simultáneamente problemas de deficiencias y de excesos de nutrientes. Este fenómeno ha sido llamado «Transición Epidemiológica Nutricional», que trae como consecuencia obesidad y desnutrición en los diferentes estratos de la población aunados a enfermedades propiciadas por dichos trastornos. Los alimentos e ingredientes funcionales han atraído el interés tanto de la industria de alimentos como de la farmacéutica, las cuales han apoyado el desarrollo de investigaciones, así como la búsqueda y la comercialización de nuevos productos destinados a varios segmentos de la población. Estos grupos sociales reconocen la importancia de la alimentación y buscan tener una buena salud, no por medio de medicamentos, sino por medio de una alimentación saludable, modificada a las necesidades de la población. Se incluye en estos grupos a personas con alguna enfermedad diagnosticada, como por ejemplo enfermedad cardiovascular o colesterol elevado, o personas que intentan mantener una buena salud (intestinal, por ejemplo), o personas que buscan simplemente «una mejor calidad de vida» (Lajolo, 2002).

Actualmente, muchas sociedades tienen graves problemas de salud y los gobiernos gastan cantidades elevadas en medicamentos. Diversas sociedades de consumo, en diferentes partes del mundo, tienen problemas de obesidad y enfermedades crónico-degenerativas debidas, en buena parte, a la gran disponibilidad de alimentos preparados, casi listos para ingerirse, los cuales además, en ocasiones, están mal balanceados tanto en macro como en micronutrientes. Este hecho, aunado al sedentarismo de las sociedades modernas, ha contribuido en gran medida a este tipo de enfermedades. En contraposición, existen en el mundo grandes poblaciones, principalmente en los países en desarrollo, que carecen de la cantidad mínima indispensable de nutrientes para sobrevivir.

Estos desequilibrios parecen llevar a la necesidad de generar alimentos sanos, equilibrados, completos, que aporten macro y micronutrientes que garanticen la salud a corto y medio plazo. Los avances en la caracterización de fuentes vegetales de alimento han ido revelando la abundancia de moléculas bioactivas que, ingeridas en

la dieta diaria, coadyuvan para mantener la salud y/o evitar algunas enfermedades, sobretodo, las enfermedades crónico-degenerativas. Todo lo anterior ha propiciado un aumento en la demanda mundial de alimentos clasificados como funcionales y de productos nutracéuticos. A nivel mundial las predicciones para el 2013 se muestran en las Figuras 1.1 y 1.2.

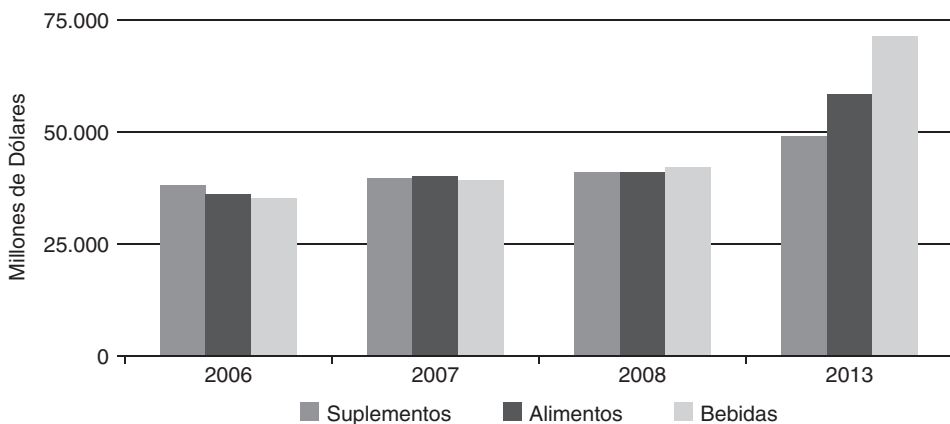


Figura 1.1. Mercado Mundial de Nutraceuticos (BCC Research).

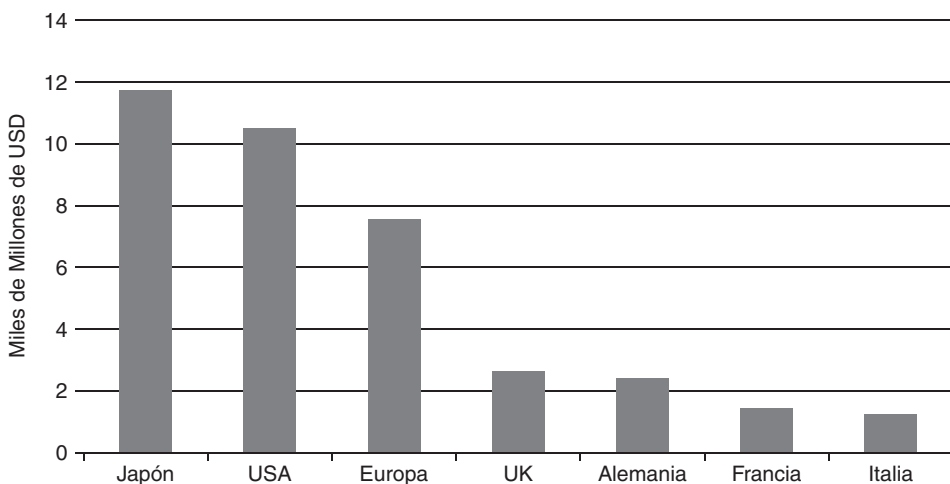


Figura 1.2. Mercado Mundial de los Alimentos Funcionales.

Adaptada de Bech-Larsean y Scholderer, 2007.

A continuación se describirán algunas de las especies iberoamericanas involucradas frecuentemente en la alimentación de la población de esta región y de las que, además, diferentes estudios científicos han revelado un gran potencial nutracéutico, dada su composición.

1.2. MAÍZ

1.2.1. Origen y descripción general

Sinonimias: Maíz, choclo, millo o elote

Familia: Gramíneas

Género: *Zea*

Nombre científico: *Zea mays*



Figura 1.3. Maíz azul.

El género *Zea* comprende cinco especies que se sabe son originarias de México y Centroamérica. Entre ellas se encuentra el *Zea mays* L., que a su vez contiene cuatro subespecies: *Zea mays* L. ssp. *Huehuetenangensis*, distribuida en los Altos de Guatemala; *Zea mays* L. ssp. *Mexicana*; *Zea mays* L. ssp. *Parviglumis*, el teocintle; *Zea mays* L. ssp. *Mays*, a la que pertenece el maíz que se cultiva en México (Figura 1.4).

Las especies actuales de maíz existentes en el mundo son el resultado alrededor de 9.000 años de evolución con la colaboración de la domesticación por parte del hombre. Según las últimas evidencias arqueológicas, la domesticación del maíz data de 8.700 años antes de nuestra era, en la región de Iguala en el estado de Guerrero, concretamente en la localidad de Tlaxmalac.

Aunque existen distintas hipótesis relativas al origen del maíz, una de las más actuales está basada en estudios recientes sobre la composición genética del maíz cultivado, que indican que el maíz actual proviene de una especie silvestre conocida como teocintle (Matsuoka y cols., 2002). Los teocintles son plantas rústicas y silvestres que aún se encuentran en varias localidades de México. Al parecer, la especie de teocintle más cercana al maíz actual es el *Zea mays* ssp. *parviglumis*, que pertenece a la raza Balsas. Dentro de esta raza las poblaciones que más participaron en el

origen del maíz fueron las ubicadas en los estados de Michoacán, México y Guerrero. Con frecuencia, debido a la poca información sobre su utilidad agrícola y ganadera, algunas especies de teocintle son consideradas como malas hierbas o maleza al grado de que, en determinados casos, algunas de estas especies están en peligro de extinción.

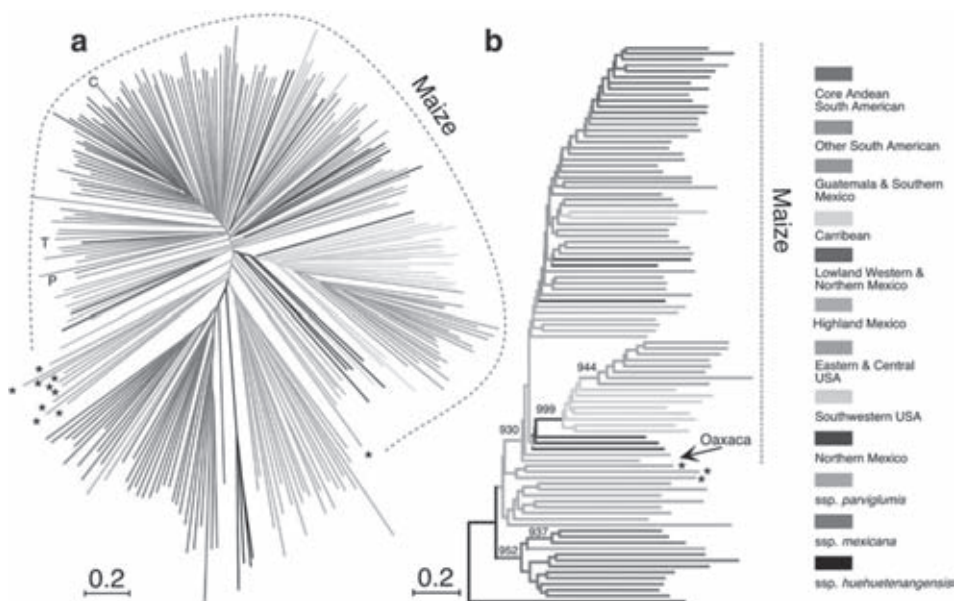


Figura 1.4. Filogenias de maíz y teocintle con sus antecesores *ssp. huehuetenangensis* basado en 99 microsatélites. La línea de puntos grises circunscribe el linaje monofilético del maíz. Los asteriscos corresponden a las poblaciones de la *ssp. parviglumis* base del maíz, todos los cuales son de la cuenca central del río Balsas. (a) Genealogía individual basada en 193 maíces y 71 teocintles. (b) Árbol basado en 95 grupos ecogeográficos definidos. Los números en las ramas indican el número de veces que un clado aparece después de 1,000 remuestreos de bootstrap. Solo se muestran los valores de bootstrap mayores a 900. La flecha indica la posición de los maíces oaxaqueños del altiplano que es basal para todos los otros maíces (Matsuoka y cols., 2002).

Los resultados de las técnicas de biología molecular (microsatélites), utilizadas por Matsuoka y cols. (2002), revelan que la distribución y diversificación del maíz se dio a través de dos linajes: por un lado, el linaje que se difundió desde las regiones altas de México (entre Jalisco y Oaxaca) hacia el oeste y norte de México y posteriormente hacia el este de Estados Unidos y Canadá; el segundo linaje migró desde las regiones altas de México (entre Jalisco y Oaxaca) hacia las regiones bajas del oeste y sur de México llegando así a América del Sur y los Andes pasando por Centroamérica y el Caribe (Figura 1.5).

Entre los maíces más antiguos con rasgos propios de una especie cultivada se encuentran los localizados en Tehuacán, Puebla, que datan aproximadamente del año 3000 A.C. Algo similar ocurre con la evidencia precedente de Guilá Naquitz, Oaxaca, con una antigüedad de alrededor de 3500 A.C., la cual se ha considerado como una de las primeras

muestras de domesticación; sin embargo, el análisis morfológico muestra que se trata de maíz aún en el proceso de domesticación. No obstante, aún no existe consenso entre los autores dedicados a esta investigación. En concreto, algunos autores discuten el origen Mexicano de algunas especies de maíces andinos. Así, Barroso señala que el maíz más antiguo se ha encontrado al Norte de Paraguay, parte del Mattogrosso en Brasil y la región de Chiquito en Bolivia, con lo que descarta la creencia de que México fue la cuna del maíz. La difusión del maíz hacia el resto del mundo se atribuye principalmente a los españoles, quienes lo llevaron a Europa y posteriormente se difundió en Asia y África.



Figura 1.5. Distribución geográfica del maíz y el teocintle. Centro del maíz Andino caracterizado por su forma de granada de mano con orejas (22 muestras), otros maíces de América del Sur (47), maíz de Guatemala y el sur de México (31), maíz del Caribe (6), maíz del norte de México y de los valles bajos occidentales (15), maíz mexicano de valles altos (20), maíz del este y centro de los EE.UU. (24), maíz del suroeste de los EE.UU. (22), maíz del norte de México (6), *spp. parviglumis* (34), y *spp. mexicana* (33). El recuadro muestra la distribución de 34 poblaciones de la *spp. parviglumis* en el sur de México con las poblaciones basales del maíz (representadas por asteriscos). La línea azul es el río Balsas y sus principales afluentes (Matsuoka y col., 2002)

En la actualidad, el maíz se cultiva a nivel mundial (Figura 1.6) y es una especie muy adaptable, lo cual se atribuye a su gran diversidad genética. Es difícil hablar de una estadística exacta de todas las variedades existentes en Iberoamérica. A modo de ejemplo, en Bolivia, según los datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), entre los años 1961-2007 la producción de maíz presenta un comportamiento significativamente lineal (Figura 1.7), con un in-

cremento anual de producción de alrededor 10.000 toneladas. Del total de maíz producido en dicho país, el 20% corresponde a maíz morado.

PRODUCCIÓN MUNDIAL DE MAÍZ, PRINCIPALES PRODUCTORES (TONELADAS)

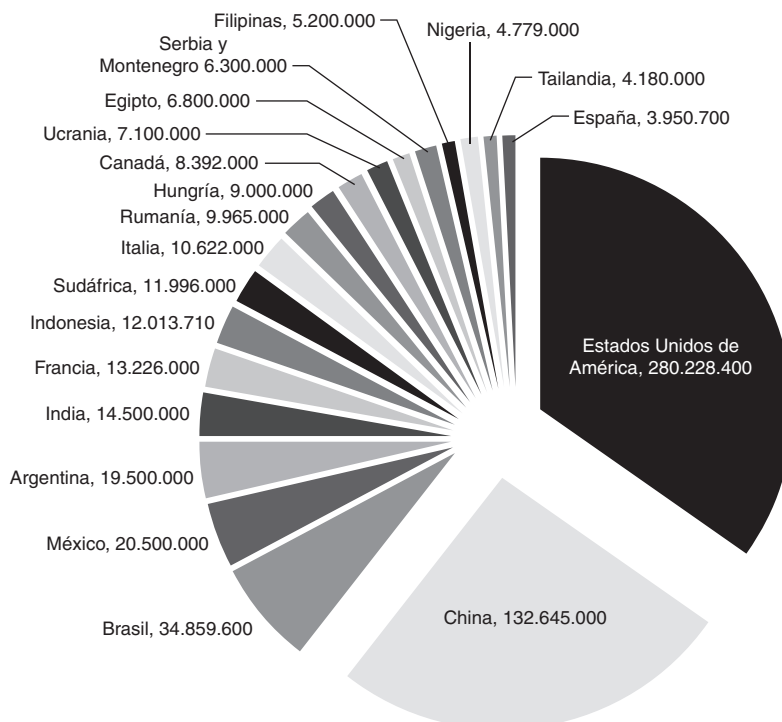


Figura 1.6. Producción mundial del maíz.

En cuanto a las características morfológicas, el maíz es una planta monoica y anual que posee una larga raíz fibrosa y un tallo muy erecto y delgado. Sus hojas son grandes, largas y lanceoladas. Se puede sembrar entre los 500 a 2.400 m de altitud; los meses propicios de siembra son agosto a octubre. Las variedades más cultivadas dependiendo de la altura son:

- Morado Canteño se cultiva entre 500-2.400 m.
- Morado Caraz, se cultiva encima de los 2.000 m.
- Morado PMV-581 se cultiva entre 500-2.400 m.

1.2.2. Contenido nutricional

El maíz proporciona sobre todo almidón. Su valor energético es de 359 kcal por cada 100 g. Los nutrientes más valiosos se concentran en el embrión (proteínas), también destacan las grasas que son de buena calidad y varias vitaminas y minerales, particularmente el caroteno (vitamina A) y las vitaminas del grupo B (Tabla 1.1).

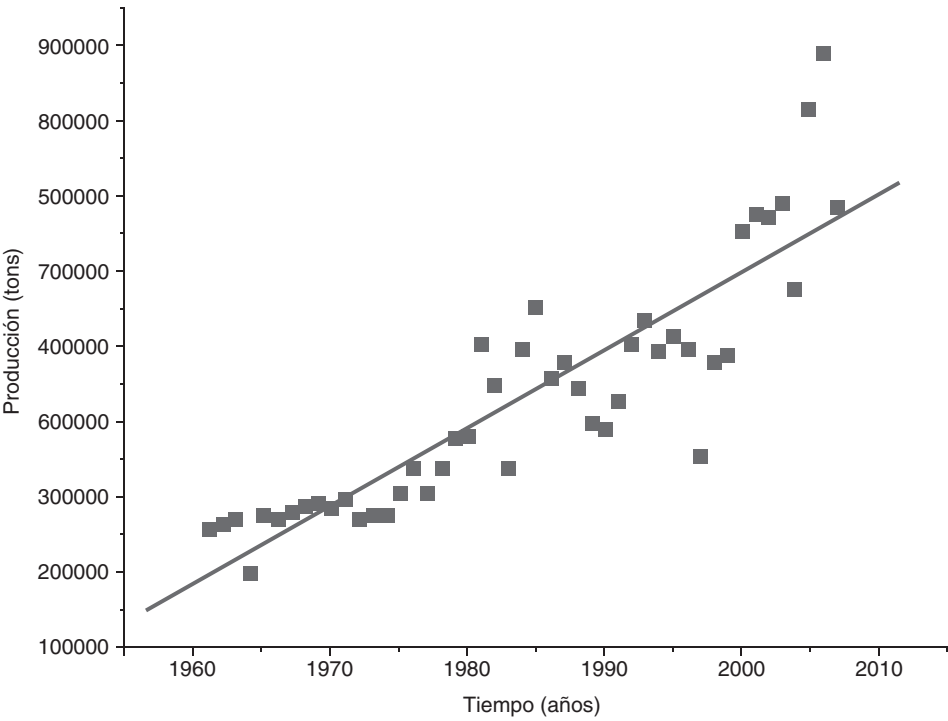


Figura 1.7. Comportamiento de la producción de maíz en Bolivia (Comunicación personal, Antezana A. Universidad Mayor de San Simón, Cochababa, Bolivia).

TABLA 1.1. COMPOSICIÓN DEL MAÍZ. LOS VALORES ESTÁN REFERIDOS A PESO FRESCO

Nutriente	Contenido
Humedad	10,75 %
Proteína	9,33 %
Grasa	3,90 %
Hidratos de carbono	74,72 %
Fibra cruda	2,42 %
Cenizas	1,6 %
Calcio ^a	7,0 mg
Fósforo ^a	164 mg
Hierro ^a	8,9 mg
Tiamina ^a	0,24 mg
Riboflavina ^a	2,86 mg
Vitamina C ^{a,b}	3,0 mg

^a Valores referidos a 100 g de maíz fresco

^b En maíz morado