

© 2023 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 26: 1-27, 2023.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2023.616>

## Biopéptidos derivados de los pseudocereales: Amaranto, Quinoa, Chía y Trigo sarraceno

Raúl Reyes-Bautista\*, Martín Barajas-Segoviano, José de Jesús Flores-Sierra,  
Gustavo Hernández-Mendoza y Luis Ángel Xoca-Orozco

Laboratorio de Bioprocesos, División de Ingeniería Bioquímica, Tecnológico Nacional de México/ITS de Purísima del Rincón, Blvd. del Valle No. 2301, Guardarrayas 36425, Purísima del Rincón, Guanajuato, México. E-mail: \*raul.rb@purisima.tecnm.mx

### RESUMEN

Las proteínas de origen vegetal son de gran interés entre la población mundial por ser un suministro seguro y sostenible al dejar una menor huella de carbono. Se les encuentra en los pseudocereales: Amaranto, Quinoa, Chía y Trigo sarraceno que se consumen desde la antigüedad. Estas plantas no pertenecen a la familia de los cereales, pero tienen propiedades y usos similares, sin embargo, en la actualidad son poco explotados; sus proteínas con una composición de aminoácidos ideal las convierte en un alimento benéfico para la salud humana. El objetivo de esta revisión es presentar lo que se ha investigado entorno a estas proteínas e hidrolizados, sus características generales de acuerdo a la clasificación de Osborne en (albúminas, globulinas, prolaminas y glutelinas), una evaluación posterior a su purificación e identificación, la producción de péptidos a través de la hidrólisis enzimática (*in vitro* e *in vivo*), la fermentación mediante microorganismos específicos, sus actividades farmacológicas como: antihipertensivos, antidiabéticos, antioxidantes, anticancerígenos y antimicrobianos, entre otros beneficios que han aumentado su relevancia.

**Palabras clave:** pseudocereales, péptidos, amaranto, quinoa, chía y trigo sarraceno.

### Biopeptides derived from pseudocereals: Amaranth, Quinoa, Chia and Buckwheat

### ABSTRACT

Plant-based proteins are of great interest to the world's population for being a safe and sustainable supply as they leave a smaller carbon footprint. They are found in pseudocereals: Amaranth, Quinoa, Chia and Buckwheat that have been consumed since ancient times. These plants do not belong to the cereal family, but they have similar properties and uses, however, they are currently little exploited; Their proteins with an ideal amino acid composition make them a beneficial food for human health. The objective of this review is to present what has been investigated regarding these proteins and hydrolysates, their general characteristics according to the Osborne classification (albumins, globulins, prolamins and glutelins), an evaluation after their purification and identification, the production of peptides through enzymatic hydrolysis (*in vitro* and *in vivo*), fermentation by specific microorganisms, their pharmacological activities such as antihypertensive, antidiabetic, antioxidants, anticancer, antimicrobial, among other benefits that have increased their relevance.

**Keywords:** pseudocereals, peptides, amaranth, quinoa, chia and buckwheat.

**INTRODUCCIÓN**

Los pseudocereales son una fuente de alimentación poco explotada fueron parte de la dieta de distintas culturas por un prolongado número de años y a principios del siglo XX se sustituyeron por otros que prevalecen en el consumo de la actual población mundial. Se caracterizan por ser un grupo con especies vegetales no herbáceas, que no pertenecen a la familia de los cereales, pero con propiedades y usos similares. Acorde con sus características botánicas, los cereales son monocotiledóneas y los pseudocereales dicotiledóneas (Ciudad-Mulero, Fernández-Ruiz, Matallana-González & Morales, 2019; Schoenlechner, Siebenhandl & Berghofer, 2008), reciben el nombre de “pseudocereales” por las características cercanas de sus semillas y granos a los cereales en su contenido de almidón, la textura, la palatabilidad y el método de cocción. Los más cultivados y estudiados (Figura 1) son la quinoa (*Chenopodium quinoa*), el amaranto (*Amaranthus* spp.), la chía (*Salvia hispanica*) y el trigo sarraceno (*Fagopyrum* spp.).

El amaranto y la quinoa fueron, en el pasado, granos alimentarios esenciales en América Latina, cultivados por los Aztecas, los Mayas y los Incas. El trigo sarraceno se cultivó alrededor del 6,000 a. C. en Asia, primero en Yunnan y el Tibet, en suelos áridos en los que muy pocas plantas pueden prosperar (Amézqueta *et al.*, 2013). Se extendió a la India, Japón, Europa y Norteamérica. Hoy en día, es una semilla importante en Europa, y se consume ampliamente en forma de gachas en Rusia, Ucrania, Bielorrusia, Estonia y de tortitas en Francia y Bélgica (Valonia).

Sus semillas son una fuente de varias sustancias benéficas para la salud por su alto contenido en vitaminas, polifenoles (con capacidad para prevenir las enfermedades cardiovasculares y el cáncer), y con fagopiritoles, que influyen positivamente en la diabetes mellitus tipo 2 (Giménez-Bastida & Zieliński, 2015).

Se calcula que la población mundial alcanzará los 9,700 millones de personas en el año 2050 y los cultivos de pseudocereales se han postulado como recursos clave para la seguridad alimentaria, por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), y descrita como una situación, utópica, en la que todas las personas, en todo momento, tienen acceso físico y económico a alimentos suficientes, inocuos y nutritivos que satisfacen sus necesidades dietéticas y sus preferencias alimentarias para llevar una vida activa y saludable (FAO/STAT, 2015). De hecho los pseudocereales serían una alternativa con beneficios potenciales no solo en términos de valor nutricional, para los países sin fuentes de proteínas de alto valor biológico, sino también en una perspectiva socioeconómica cuando la producción de alimentos es limitada. Además, desde el punto de vista medioambiental, también pueden mejorar y aumentar la diversidad de los recursos naturales. Por sus características agronómicas, su adaptabilidad ecológica a condiciones adversas y su alto valor nutricional, su relevancia es económica, social, ecológica, nutricional y funcional (Carrasco & Soto, 2010).

Los principales productores de estos pseudocereales, en la época prehispanica, y básicos en su dieta, eran los países de Bolivia,

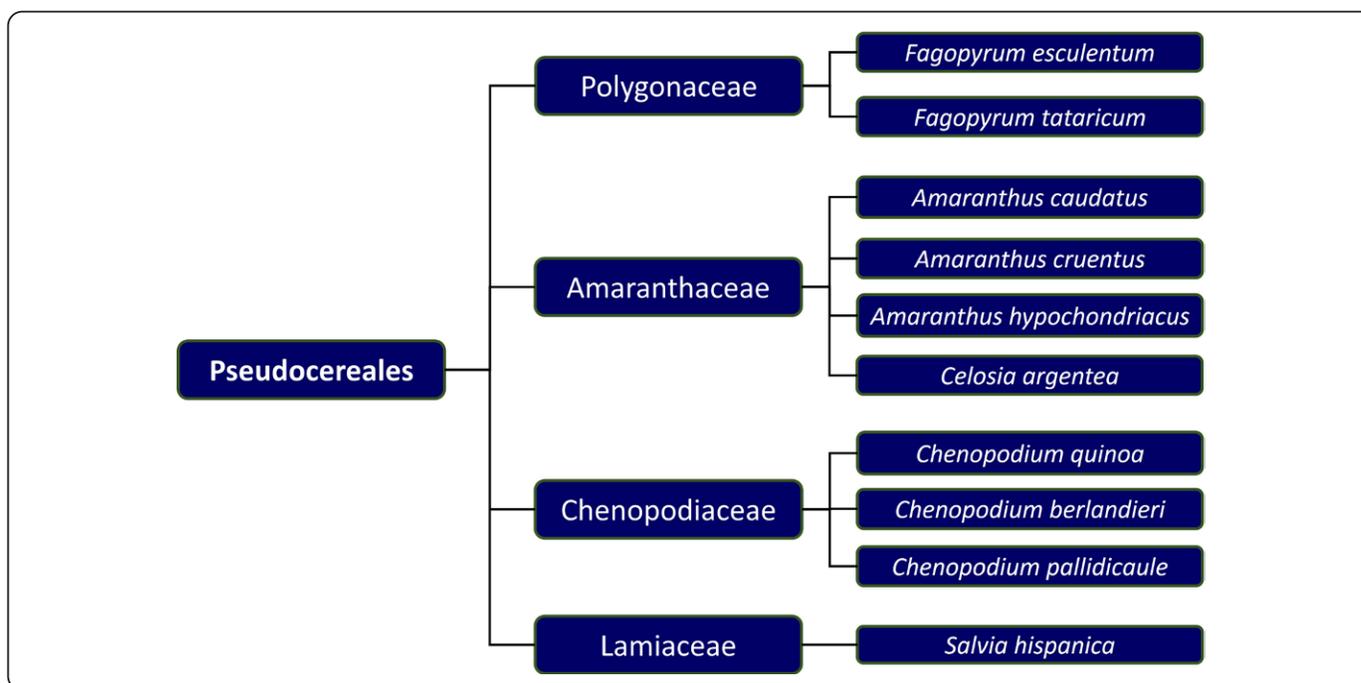


Figura 1. Taxonomía de los pseudocereales. Modificada de (Petrova & Petrov, 2020).

Ecuador, México y Perú. Tras la conquista española, el cultivo de estos alimentos disminuyó, dando paso al cultivo de los cereales como el trigo y la cebada. Además, en algunos casos, se llegó a suprimir el cultivo del amaranto, porque éste, como otros pseudocereales contienen compuestos conocidos como factores antinutricionales que requieren de ciertos procesos de lavado, para disminuir su nivel dañino, con el fin de adecuarlos para el consumo humano, por este motivo su producción se destinó en ocasiones a la alimentación animal (Schoenlechner *et al.*, 2008). En la actualidad, otras naciones como China y Rusia son fuertes productores del trigo sarraceno con (cerca de 1 millón de toneladas en el año 2018) (FAOSTAT, 2018).

Por su alto valor nutricional y potencial agroalimentario los pseudocereales han sido analizados en la última década, en la que se descubrió su contenido en proteínas de alta calidad y aminoácidos esenciales como la lisina, la cual desempeña un papel clave en el desarrollo del cerebro y el crecimiento. Por lo que, hoy en día se les conoce como “granos de oro” y “alimentos del pasado para personas del futuro”. En otras investigaciones la Academia Nacional de Ciencias (NAS) clasificó a la quinoa y al amaranto como los mejores alimentos vegetales para los humanos, e importantes para la salud, por lo que la Administración Nacional de Aeronáutica y el Espacio (NASA) los eligió como parte de la dieta de los astronautas en los viajes espaciales; ya que además de aportar los nutrientes necesarios en la edad adulta (Carrasco & Soto, 2010) son utilizados en los programas de lucha contra la desnutrición, en los países con alarmantes índices y, en los que en ocasiones, para enfrentar el problema, se encuentran zonas de cultivo de pseudocereales. Sin embargo, existe desinformación y desconocimiento sobre cómo se pueden aprovechar e incluir estos alimentos en nuestra dieta. Por ejemplo, el amaranto y la kaniwa (*Chenopodium pallidicaule*) son granos escasamente consumidos por las familias productoras, aunque paulatinamente están entrando a los mercados nacionales e internacionales con amplias posibilidades de ser utilizados para el desarrollo de productos novedosos de valor agregado (Carrasco & Soto, 2010). En cuanto a su aplicación industrial, se utilizan principalmente como granos enteros, pero también se obtienen harinas para las panificadoras. Una ventaja fundamental de estos granos es la ausencia de gluten en su composición, relevante en los países desarrollados con alta incidencia de enfermedades como la celíaca o la intolerancia al mismo (de la Cruz-Torres & García-Andrade, 2007). Incluso recién se ha postulado (por ejemplo, que la quinoa) activaría la respuesta inmune implicada en la enfermedad celíaca, sin embargo, los estudios *in vivo* no corroboran esta correlación (Zevallos *et al.*, 2014), y también se ha confirmado el éxito de la aplicación de los pseudocereales como parte de los alimentos o productos sin gluten (Álvarez-Jubete, Auty, Arendt & Gallagher, 2010), pero, sin que hayan alcanzado el suficiente desarrollo en la elaboración de pan, otra utilidad es en la fabricación de piensos y otro tipo de alimentos.

El amaranto (*A. hypochondriacus*, *A. caudatus* y *A. cruentus*) es una planta herbácea anual que se utiliza para obtener grano. Perteneció al grupo de los pseudocereales, ampliamente distribuido en todas las latitudes, y se clasifica en cuatro grupos: grano, vegetal, decorativa y maleza. Los granos contienen proteínas de alta calidad ricas en lisina y aminoácidos azufrados (Dodok, Modhir, Buchtová, Halásová & Poláček, 1997). Las semillas crudas son ricas en saponinas e ingredientes fenólicos nocivos, pero el tratamiento térmico los reduce sustancialmente (Álvarez-Jubete *et al.*, 2010).

Con la creciente conciencia sobre la protección al medio ambiente, preocupa el impacto de la ganadería, la alteración del clima, la escasa sustentabilidad y los problemas de seguridad alimentaria que rodean a las proteínas de origen animal, lo que ha provocado un auge en la búsqueda de alternativas, de las cárnicas a las vegetales (Zhang *et al.*, 2021). Las proteínas derivadas de los pseudocereales han sido reconocidas como un candidato apropiado porque su calidad es mejor que las de los cereales (Graf *et al.*, 2015). Además, los resultados de los estudios epidemiológicos han revelado que las proteínas animales por tener una baja capacidad antioxidante dañan la salud del tracto gastrointestinal (GI) con un aumento de los microorganismos: *Bacteroides*, *Clostridium perfringens*, *Bilophila*, *Alistipes* y *Ruminococcus* (Figura 2). Por el contrario, las proteínas vegetales presentan actividad antioxidante, mejoran la salud intestinal al aumentar *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, con el subsecuente incremento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (Singh *et al.*, 2017). Los granos no solo tienen cualidades nutricionales favorables, sino también actividades biológicas peculiares. Las poblaciones de Mongolia Interior y de la región de Liangshan, en la provincia de Sichuan, para las que el trigo sarraceno es un alimento básico, presentan una incidencia relativamente baja de enfermedades crónicas, como la hiperlipidemia, la hipertensión y la hiperglucemia. Aunque la identidad de los componentes activos sigue siendo objeto de debate, las proteínas y los péptidos activos parecen ser parcialmente los responsables de estas actividades biológicas (Luthar, Golob, Germ, Vombergar & Kreft, 2021; Zhang, Zhang, Lu, Tong & Cao, 2007).

### FRACCIONES PROTEÍNICAS ENCONTRADAS EN LOS PSEUDOCEREALES

Las fracciones proteínicas en los vegetales se clasifican en función de su solubilidad y de acuerdo con Osborne en: albúminas (Albs), globulinas (Globs), prolaminas (Prols) y glutelinas (Gluts). Las albúminas son solubles en agua, las globulinas en soluciones salinas acuosas, las prolaminas en soluciones acuosas de etanol al (70% v/v) y por último las glutelinas que se extraen con el uso de ácidos o bases diluidos (Osborne, Van Slyke, Leavenworth & Vinograd, 1915). En la Tabla I, se presentan las propiedades estructurales de las fracciones proteínicas, y la similitud de algunas de ellas, así como en los puntos isoeléctricos (pI), datos obtenidos a través

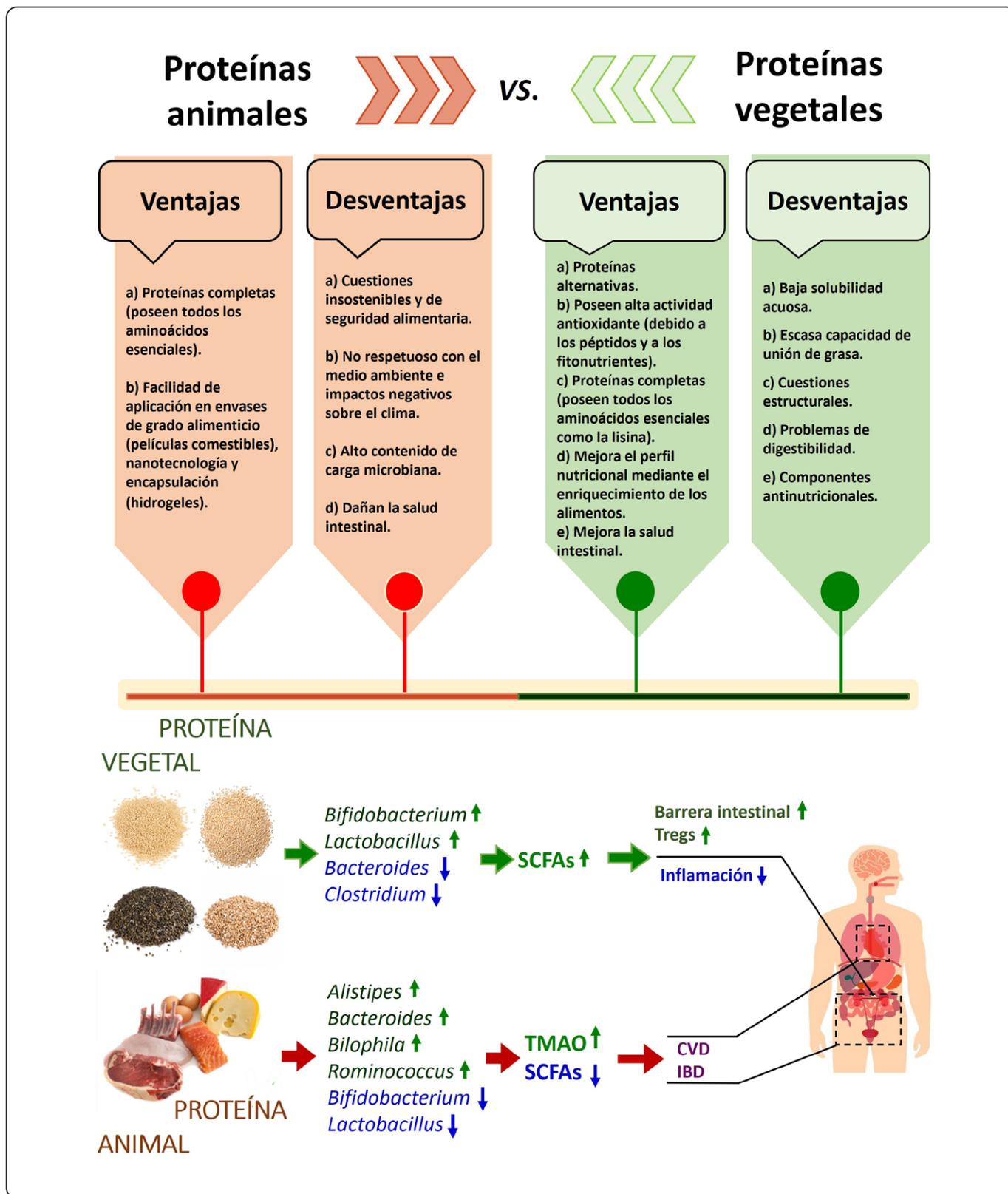


Figura 2. Ventajas y desventajas de las proteínas vegetales en comparación con las proteínas animales SCFAs: Ácidos grasos de cadena corta, CVD: Enfermedad cardiovascular, IBD: Enfermedad inflamatoria intestinal, TMAO: N-óxido de trimetilamina, Tregs: Células T reguladoras. Modificada de (Usman *et al.*, 2022).

Tabla I. Propiedades estructurales reportadas para las fracciones proteínicas de Osborne del amaranto, la quinoa, la chía y el trigo sarraceno común y tártaro.

	Amaranto	Quinoa	Chía	Trigo sarraceno
<b>Albúminas</b>				
<b>Porcentaje %</b>	51	13.4	17.3	43
<b>Estructura general</b>	Una proteína principal con MM de 133 kDa, que consiste en 12 subunidades unidas no covalentemente de aproximadamente 10 kDa.	Una albúmina 2S mayor con MM alrededor de 12 kDa, con 2 subunidades ligadas a SS de 3 y 8 kDa.	Menor detectado por SDS-PAGE proteínas con MM ~50 – 20 kDa	<b>Trigo común:</b> La mayoría de las albúminas 2S tienen una MM entre 8 y 12 kDa. Una minoría de las albúminas 2S tiene una MM de 16 kDa. Las proteínas no estaban unidas por un enlace SS
	Además, se ha detectado por SDS-PAGE una proteína principal con MM alrededor de 34 kDa y varios péptidos más pequeños (10 a 18 kDa) y más grandes (> 78 kDa).	Además, se han detectado varias proteínas en el rango de 25 a 83 kDa.		<b>Trigo tártaro:</b> Proteínas con MM de 57 y 64 kDa que consisten en subunidades ligadas a SS con MM entre 14 y 22 kDa, y proteínas con MM alrededor de 38 y 41 kDa.
<b>pI</b>	7.5	?	?	?
<b>Estructura secundaria</b>	4% hélices- $\alpha$ 37% láminas- $\beta$ 55% de estructura aperiódica	4% hélices- $\alpha$ 50% láminas- $\beta$ 46% de estructura aperiódica	?	<b>Trigo común:</b> 2% hélices- $\alpha$ 46% láminas- $\beta$ 52% de estructura aperiódica
<b>Globulinas</b>				
<b>Porcentaje %</b>	15.9	51.4	52	8
<b>Estructura general</b>	<b>Globulina 11S mayor</b> “Amarantina” con MM de 300 kDa y formada por 6 subunidades similares (52 a 59 kDa), que consisten cada una en una proteína ácida (34 a 36 kDa) y otra básica (22 a 24 kDa) unidas por un enlace SS.	<b>Principal Globulina 11S</b> “Chenopodina” con MM de 320 kDa, que consta de 6 subunidades similares (52 a 59 kDa), cada una con una proteína ácida (30 a 40 kDa) y una básica (20 a 25 kDa) unidas por un enlace SS.	<b>Principal Globulina 11S</b> Detectado por SDS-PAGE proteínas con MM de 30 kDa (subunidad ácida) y 20 kDa (subunidad básica)	<b>Trigo común:</b> <b>Globulina 13S mayor</b> Proteínas similares a las de las leguminosas, con una MM de 280 kDa y formadas por 6 subunidades no idénticas (de 43 a 68 kDa) que interactúan de forma no covalente y están formadas cada una por una proteína ácida (de 30 a 38 kDa) y otra básica (de 23 a 25 kDa) unidas por un enlace SS.
	<b>Globulina 7S menor</b> Proteínas similares a la vicilina con una MM aparente de 186.0 kDa, compuestas por 8 subunidades unidas de forma no covalente: 90.1, 70.9, 40.0, 37.4, 35.2, 31.2, 23.6 y 15.6 kDa.			<b>Globulina 8S menor</b> Proteínas similares a la vicilina constituidas por subunidades de alta (57 a 58 kDa) y baja (26 a 36 kDa) MM.
				<b>Globulina 2S menor</b> Estrechamente relacionada con las albúminas 2S.
				<b>Trigo tártaro:</b> Proteínas con MM de 64, 57, 41, 38, 34, 28, 23, 21, 19, 15 kDa. Las 2 proteínas más grandes consisten en subunidades ligadas a SS.

Tabla I. Propiedades estructurales reportadas para las fracciones proteínicas de Osborne del amaranto, la quinoa, la chía y el trigo sarraceno común y tártaro (*continuación*).

	Amaranto	Quinoa	Chía	Trigo sarraceno
<b>Globulinas</b>				
<b>pI</b>	11S, ácido: 5.6 11S, básico: 9.2 7S: entre 5.2 y 5.8	11S, ácido: entre pH 5.0 y 6.5 11S, básico: ? 2S: ?	4.5	13S, ácido: 6.8 13S, básico: 8.5 8S: 6.8 2S: ?
<b>Estructura secundaria</b>	11S globulina 7.8% hélices- $\alpha$ 57.6% láminas- $\beta$ 17.6% giros- $\beta$ 16.9% aleatorias		50.1% hélices- $\alpha$ 9.15% láminas- $\beta$ 22.3% giros- $\beta$ 18.1% aleatorio	13S globulina 16.0% hélices- $\alpha$ 34.5% láminas- $\beta$ 20.0% giros- $\beta$ 14.4% aleatorias
	Globulina 7S 12.6% hélices- $\alpha$ 49.6% láminas- $\beta$ 12.2% $\beta$ -vueltas 24.9% bobinas aleatorias			
	<b>Globulina</b> 31% hélices- $\alpha$ 27% láminas- $\beta$ 42% de estructura aperiódica	<b>Globulina</b> 20% hélices- $\alpha$ 35% de láminas- $\beta$ 45% de estructura aperiódica		<b>Globulina</b> 25% hélices- $\alpha$ 30% de láminas- $\beta$ 45% de estructura aperiódica
	<b>Albúmina-2</b> 16% hélices- $\alpha$ 41% láminas- $\beta$ 53% de estructura aperiódica	<b>Albúmina-2</b> 10% hélices- $\alpha$ 37% láminas- $\beta$ 53% de estructura aperiódica		<b>Albúmina-2</b> 14% hélices- $\alpha$ 29% láminas- $\beta$ 57% de estructura aperiódica
<b>Prolaminas</b>				
<b>Porcentaje %</b>	1-3	7.2	12.7	3-11
<b>Estructura general</b>	Proteínas con MM entorno a 53, 34 y 25 kDa, unidas por enlaces SS.	?	?	<b>Trigo común:</b> Proteínas con MM alrededor de 22, 32, 39, 50 y 59 kDa.
				<b>Trigo tártaro:</b> Proteínas mayores con MM de 15 y 17 kDa que no se vieron afectadas por un agente reductor. Además, se han observado algunas proteínas menores con una MM de 14 y 20 kDa y algunas proteínas ligadas al SS con MM de 26 y 29 kDa.
<b>pI</b>	?	?	?	5.5 a 7.3
<b>Estructura secundaria</b>	?	?		?
<b>Glutelinas</b>				
<b>Porcentaje %</b>	21-31	5.9-12.7	14.5	15

**Tabla I. Propiedades estructurales reportadas para las fracciones proteínicas de Osborne del amaranto, la quinoa, la chía y el trigo sarraceno común y tártaro (continuación).**

	Amaranto	Quinoa	Chía	Trigo sarraceno
	<b>Glutelinas</b>			
<b>Estructura general</b>	Proteínas ligadas a SS mayores con MMs alrededor de 22 y 32 kDa, proteínas ligadas a SS menores con MMs alrededor de 16 y 39 kDa, y pocas proteínas ligadas a SS con MMs entre 50 y 65 kDa.	?	Menor detectado por SDS-PAGE proteínas con MM 20-30 kDa	<b>Trigo común:</b> Proteínas ligadas al SS con MM entre 43 y 66 kDa.
				<b>Trigo tártaro:</b> Proteínas ligadas al SS con MM entre 12 y 66 kDa.
<b>pI</b>	Proteínas ácidas: entre 5,7 y 6,3.	?	?	?
	Proteínas básicas:?		?	
<b>Estructura secundaria</b>	?	?		?

MM: Masa Molecular; SS: enlace disulfuro. Modificada de (Janssen *et al.*, 2017; López, Galante, Robson, Boeris & Spelzini, 2018a; López *et al.*, 2018b; Sandoval-Oliveros & Paredes-López, 2013).

de análisis electroforéticos, que también evidencian los pesos moleculares, su estructura secundaria (porque las proteínas dentro de los granos se encuentran en regiones afines) y algunos pertenecen a la misma familia taxonómica (Janssen *et al.*, 2017).

**AMARANTO**

Las proteínas de los granos de amaranto se encuentran principalmente en el embrión en un 65% y sólo el 35% se localiza en el perispermo, a diferencia de los cereales, como el maíz y el arroz, o de las legumbres, como la soja, en las que el 80% se localiza en el endospermo (Bressani, 1989). Varios estudios han informado de numerosos métodos de extracción de las proteínas de los granos de amaranto con un contenido más alto de albúminas y globulinas (57-69%), seguidas por las glutelinas (21-29%) y las prolaminas (1-3%) (Búcaro Segura & Bressan, 2002).

**QUINOA**

El contenido proteínico de la quinoa oscila entre el 8% y el 22% (Valencia-Chamorro, 2003), alrededor del 57% está en el embrión de la semilla de quinoa, el 39% en el perispermo y sólo el 4% en el salvado (incluyendo la cubierta de la semilla y el pericarpio) (Ando *et al.*, 2002). Las albúminas y las globulinas son las principales fracciones de la quinoa con un 76.6%, a diferencia del contenido en las glutelinas y las prolaminas que es mucho menor, con un 12.7% y un 7.2% respectivamente (Ávila Ruiz, Arts, Minor & Schutyser,

2016). Como dato adicional comparativo el gluten es el complejo proteínico formado por enlaces entre proteínas como las gliadinas y gluteninas en el trigo o las glutelinas y prolaminas en otros cereales (D’Amico *et al.*, 2019; Koziol, 1992; Watanabe, Ibuki, Chen, Kawamura & Mitsunaga, 2003). El principal grupo de proteínas de la quinoa es una globulina 11S llamada “chenopodina” (llamada así por el género del grano), que comprende el 37% de la proteína total y es rica en ácido glutámico, ácido aspártico, arginina, serina, leucina y glicina (James, 2009; Brinegar & Goundan, 1993).

**CHÍA**

La semilla de Chía contiene principalmente globulinas (64.86%) y glutelinas (20.21%). El perfil de los aminoácidos mostró varios niveles, en especial los esenciales azufrados y los no esenciales, con deficiencias de triptófano y de lisina (Segura-Campos, Chel-Guerrero, Castellanos-Ruelas & Betancur-Ancona, 2016).

Otros autores que han realizado la precipitación de las proteínas por el método de Osborne encontraron lo siguiente: la proporción de las fracciones obtenidas fue del 17.3% en las albúminas crudas, 52% en las globulinas, 12.7% en las prolaminas y 14.5% en las glutelinas. Este patrón de composición muestra cierta similitud con otras semillas importantes como los guisantes, los altramuces y el algodón. Los perfiles electroforéticos aplicados a las principales fracciones mostraron siete bandas, en las globulinas su tamaño molecular es entre 18 y 35 kDa, la fracción de las glutelinas mostró cuatro bandas con tamaños

moleculares alrededor de 20-30 kDa con cierta similitud con las globulinas, por lo contrario, las bandas de albúminas no se presentaron con gran intensidad (Sandoval-Oliveros & Paredes-López, 2013).

### TRIGO SARRACENO

El trigo sarraceno contiene mayores proporciones de albúmina (43%) y glutelinas (15%) que de globulinas (8%) y prolaminas (3%-11%) (Zhu, 2016). Un análisis por SDS-PAGE a las proteínas comunes del trigo sarraceno reveló una masa molecular (MM) de 10, 16, 19, 24 y 30-50 kDa (Zaika, Kozub, Sozinov, Bidnyk & Karazhbey, 2019). La banda de 50 kDa se asoció a las fracciones de leguminosas 13S y de globulina similar a la vicilina 8S, en cuanto a las bandas de 10-15 kDa fueron identificadas como fracciones de albúmina (Alonso-Miravalles & O'Mahony, 2018). Las proteínas del trigo sarraceno común y tártaro mostraron perfiles similares en los análisis de electroforesis unidimensional, pero hubo una diferencia significativa de ellos en la electroforesis bidimensional de las fracciones de proteínas entre dos razas autóctonas de trigo sarraceno común (Zhu, 2021). Esto implica que las mismas presentan distintos grados de ionización por su composición de aminoácidos, obtenida a través de un proceso de evolución y adaptación del grano (Zaika *et al.*, 2019).

### PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Los péptidos bioactivos son el producto de una hidrólisis de las enzimas digestivas gastrointestinales (pepsina, tripsina y quimotripsina), *in vitro* con las enzimas comerciales y mediante procesos de fermentación utilizando microorganismos generalmente reconocidos como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés), a temperatura y pH fisiológicos. Suelen estar compuestos por dos y hasta 30 aminoácidos, con algunas excepciones, como la Lunasina (péptido derivado de las proteínas de los cereales y la soja) que tiene 43 aminoácidos. Otras características de los péptidos bioactivos son la presencia de aminoácidos hidrofóbicos en sus secuencias, carga positiva y resistencia a la digestión por proteasas y peptidasas, y una prolina en el C terminal. Los péptidos pequeños con un dipéptido de prolina-prolina en su C terminal son los más resistentes a la degradación por las proteasas y las peptidasas del estómago, el páncreas o el intestino. Los péptidos grandes (con 6 o más) suelen estar activos fuera del epitelio intestinal (Gálvez, Chen, Macasieb & de Lumen, 2001; Korhonen & Pihlanto, 2003; Maestri, Marmioli & Marmioli, 2016; Panchaud, Affolter & Kussmann, 2012; Pérez Espitia *et al.*, 2012).

Los péptidos encontrados en los pseudocereales han presentado diversas actividades farmacológicas, por lo que para tener

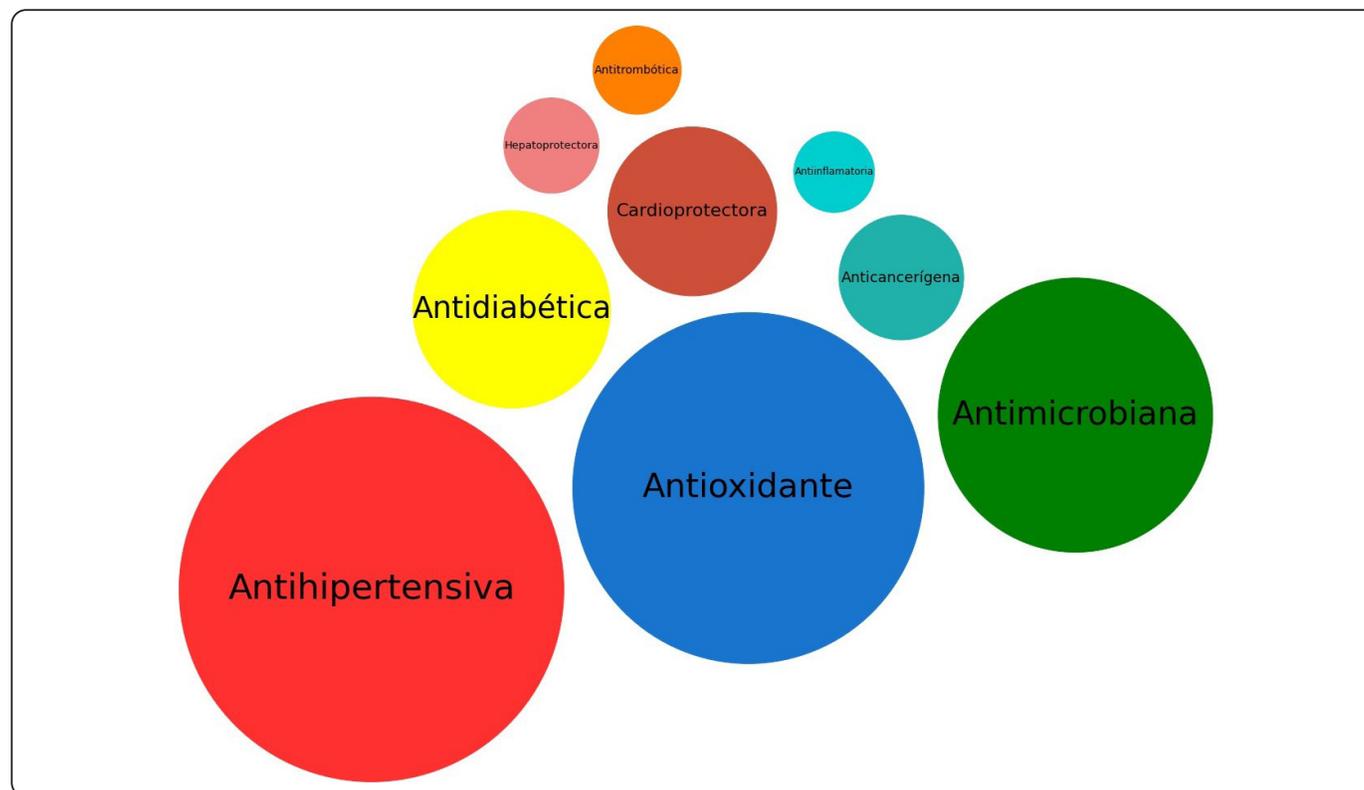


Figura 3. Principales actividades farmacológicas de los biopéptidos en los pseudocereales y frecuencia de aparición en las publicaciones registradas en las bases de datos (Fuente: Creación propia).

conocimiento de las mismas, en la presente revisión se realizó un análisis de la información científica encontrada en las bases de datos de Scopus y Web of Science. En la Figura 3 se muestra un gráfico de burbujas empaquetado realizado en Python, que es una herramienta de visualización basada en la frecuencia, se aprecia que la mayor cantidad de estudios publicados incluyen actividades antihipertensivas, antioxidantes y antimicrobianas (en orden decreciente de frecuencia). La gran cantidad de estudios que se han realizado en las últimas décadas sugieren que los péptidos encontrados en estas semillas podrían ser utilizados como coadyuvantes en el tratamiento de diversos desórdenes metabólicos que se desencadenan en enfermedades crónico-degenerativas (cáncer, diabetes, hipertensión, entre otras). Además, dentro de sus propiedades biológicas se encuentran la reducción del daño celular por su capacidad antioxidante, su actividad antiinflamatoria, así como su utilidad en la conservación de los alimentos debido a su potencial antimicrobiano (Morales, Miguel & Garcés-Rimón, 2021; Rabai *et al.*, 2021; Tovar-Pérez, Lugo-Radillo & Aguilera-Aguirre, 2019; Usman *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2015).

### OBTENCIÓN DE PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Las proteínas de los pseudocereales tienen péptidos bioactivos (PBAs) que se encuentran inactivos y para liberarlos de la proteína nativa es a través de alguno de los siguientes procesos: térmico, condiciones ácido-base y biotecnológicos como la hidrólisis enzimática y la fermentación (de Castro & Sato, 2015; González-Aguilar, González-Córdova, Vallejo-Córdoba, Álvarez-Parrilla & García, 2014). Todos estos se basan en la hidrólisis de los enlaces peptídicos de la proteína nativa, generando fracciones de cadena peptídica de diferentes pesos moleculares (de Castro & Sato, 2015; Singh, Vij & Hati, 2014). En la actualidad, los procesos biotecnológicos muestran un mayor potencial para la producción de PBAs (Kristinsson & Rasco, 2000; Sarmadi & Ismadi, 2010), entre estos, la hidrólisis enzimática es un proceso rápido, fiable (sin formación de subproductos), fácil de controlar y en el que se pueden utilizar proteasas de origen microbiano, vegetal y animal (Kristinsson & Rasco, 2000). Diversas variables y factores, como el tipo de enzima utilizada, las condiciones de funcionamiento (temperatura y pH), el tiempo de reacción, la relación enzima-sustrato y los pretratamientos aplicados a la proteína influyen significativamente en el tipo de péptidos liberados y por ende en la actividad biológica que presentan (Inouye, Nakano, Asaoka & Yasukawa, 2009). Una alternativa a la hidrólisis enzimática es el modelo de simulación gastrointestinal (*in vitro*), que consiste en el uso de enzimas de la flora intestinal humana (tripsina, quimotripsina, pepsina y peptidasas) bajo las condiciones de pH y temperatura del tracto digestivo (González-Aguilar *et al.*, 2014). Por otra parte, la fermentación también se puede utilizar para la producción de PBAs; esto implica la acción de bacterias ácido-lácticas y algunos hongos con actividad proteolítica, usados principalmente durante la obtención de productos fermentados y madurados (Hernández-Ledesma, del

Mar Contreras & Recio, 2011; Kristinsson & Rasco, 2000). Por último, existe la opción de combinar algunos de los procesos anteriormente mencionados con el propósito de aumentar la generación de péptidos (de Castro & Sato, 2015). La Figura 4 muestra la estrategia general para identificar y obtener PBAs a partir de las proteínas de los pseudocereales; se incluyen sus tres pasos principales: producción, evaluación y caracterización (Rabai *et al.*, 2021; Tovar-Pérez *et al.*, 2019).

### BIOFUNCIONALIDAD DE LOS PÉPTIDOS ENCONTRADOS EN LOS PSEUDOCEREALES

En la Tabla II se muestran las principales actividades farmacológicas reportadas en las semillas de los pseudocereales, la producción de los hidrolizados proteínicos (enzimática, digestión gastrointestinal y fermentación, entre otras), el efecto generado por la liberación de las secuencias encriptadas en sus diferentes fracciones proteínicas, mediante los diversos procedimientos evaluados.

### EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO

La actividad antihipertensiva de los PBAs se debe a la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA; peptidildipéptido hidrolasa, EC 3.4.15.1), que desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión arterial mediante la modulación del sistema renina-angiotensina (SRA) (Scow, Smith & Shaughnessy, 2003). La ECA favorece el aumento de la presión arterial sanguínea debido a la catálisis de la angiotensina-II, que es un potente vasoconstrictor e inhibe la formación de la bradiquinina (un potente vasodilatador), provocando también la expansión de volumen por la retención de sodio (por la aldosterona y la vasoconstricción renal) y de líquidos (por la hormona antidiurética) (Wang & de Mejia, 2005). Dado que la inhibición de la ECA es el principal objetivo en el tratamiento de la hipertensión, se han desarrollado muchos fármacos con este efecto, entre los que se encuentran el Captopril, el Enalapril y el Lisinopril.

A partir de las fracciones proteínicas del grano de amaranto se han obtenido varios péptidos con actividad inhibitoria de la ECA (I-ECA). Su mecanismo de acción es por inhibición competitiva y no competitiva, lo que significa que pueden unirse al sitio activo de la enzima de la misma manera que lo hace el sustrato, así como a un sitio diferente, respectivamente. En un primer estudio, se obtuvieron fracciones peptídicas con actividad I-ECA del grano de amaranto (*A. hypochondriacus*) por hidrólisis con alcalasa de Alb-1 y Globs (Tovar-Pérez, Guerrero-Legarreta, Farrés-González & Soriano-Santos, 2009). Posteriormente, otros autores al aplicar la hidrólisis enzimática con alcalasa y la digestión gastrointestinal simulada con pepsina y pancreatina a un concentrado proteínico de *A. cruentus* obtuvieron fracciones peptídicas con actividad I-ECA (Tiengo, Faria & Netto, 2009), además que, tras la digestión, no hubo un aumento de I-ECA, por lo que concluyeron que los péptidos formados con alcalasa eran resistentes a la hidrólisis

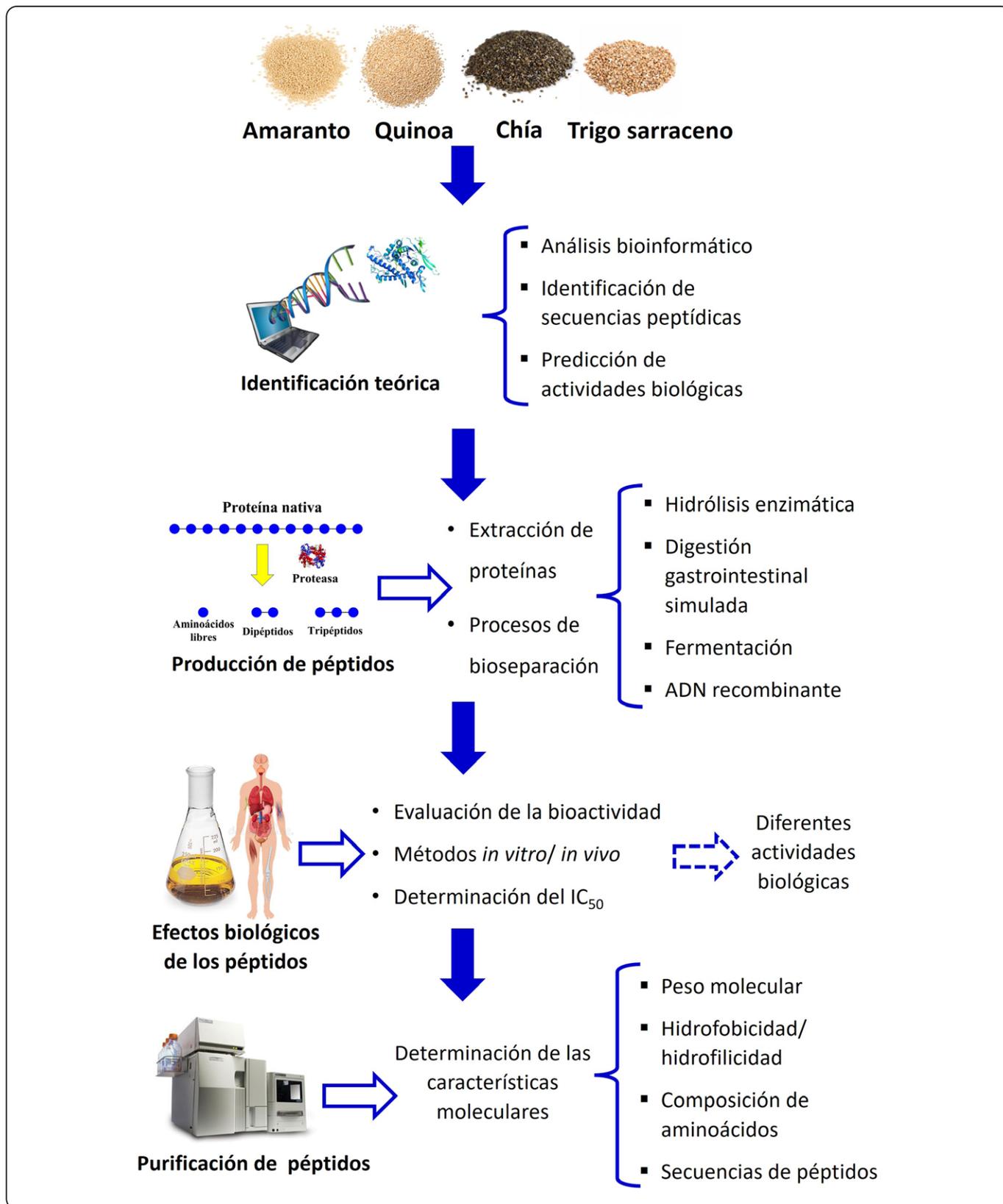


Figura 4. Estrategia general para la obtención de péptidos biológicamente activos. Modificada de (Rabai *et al.*, 2021; Tovar-Pérez *et al.*, 2019).

**Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales.**

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
<b>Amaranto</b>				
<i>Amaranthus cruentus</i>	Antihipertensiva	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la ECA	—
	Antihipertensiva	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición de la ECA	—
	Antiateroesclerótica	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición de la HMG-CoA reductasa	GGV; IVG; LVG; VGVI; VGVL
<i>Amaranthus hypochondriacus</i>	Antihipertensiva	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la ECA y capacidad de inducir la producción de óxido nítrico endotelial	—
	Antihipertensiva	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición de la ECA	YL; RW; RR; KL; LF; EG; GT; HK; RP; HP; PG; GG; GL; LG; GA; AG; GT; HG; FG; PR; GP; PRY; DG; GP
	Antihipertensiva	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la ECA	—
	Antihipertensiva	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la ECA y disminución de la presión arterial media en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)	—
	Antihipertensiva	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la ECA	—
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la actividad de atrapamiento de los radicales DPPH <sup>•</sup> y ABTS <sup>•+</sup> , quelación de Cu <sup>2+</sup> y Fe <sup>2+</sup> y poder reductor del hierro.	—
	Antidiabética	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la DPP-IV	GP; PP; MP; VA; MA; KA; LA; FA; AP; FP; PA; LP; VP; LL; VV; HA
	Antidiabética	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la DPP-IV y control de la glucemia postprandial en ratones diabéticos	AP; GP; FP; GP
	Antitrombótica	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición de la coagulación de la fibrina	IQAERGLTEVWDSNEQE; IYIEQNGITG IDTANHANQLDK; YLAGKPQEHSGEHQFS LQAEQDDR; LAVNVDDPSKADVY; TPEAGR IQIVNDQGSVDFEELS; QAFEDGF
	Antitrombótica	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la coagulación de la fibrina	—
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Actividad de atrapamiento de los radicales ABTS <sup>•+</sup> y de captación de los radicales peroxilo	PYY; RWY; WY; RW; PWW; PWR; PW; PWY; WYS; PW; WY
	Inmunomodulador antiateroesclerótico	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición de la LOX-1, Receptores ICAM-1 y MMP-9 Prevención de la activación de la señalización NF-κB	CAPYYLERWYRRKLF; EGDAPGE; GYFNE; RSHL NRPWWPGGGGGGLGAGY; HGSEFPGR RPRYPWRYT; RDGPPWPWYSH
	Antiateroesclerótica	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición de los receptores LOX-1, ICAM-1 y MMP-9	HGSEFPGR; RDGPPWYSH; RPRYPWRYT
Inmunomodulador	Hidrólisis enzimática	Prevención de la activación de la señalización NF-κB	SSEDIKE; IADEDPDEYK; KPV	

Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales (*continuación*).

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
<i>Amaranthus mantegazzianus</i>	Antihipertensiva	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la ECA y disminución de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)	—
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Actividad de atrapamiento de los radicales ABTS <sup>+</sup> e inhibición de la oxidación del ácido linoleico	—
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	ABTS <sup>+</sup> actividad de atrapamiento de los radicales y captación de los radicales peroxilo	—
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Reducción de los radicales de peróxido	AWEEREQGSR; YLAGKPQEH; IYIEQGNGITGM; TEVWDSNEQ
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Eliminación de los radicales de peróxido, capacidad de eliminación de los radicales de hidroxilo, eliminación de los radicales de superóxido, nitróxido y peroxinitrito	—
	Anticancerígena	Hidrólisis enzimática	Inducción de la apoptosis en cultivos de células cancerosas	—
	Antitrombótica	Hidrólisis enzimática	Inhibición de la coagulación de la fibrina	—
	Antiateroesclerótica	Digestión gastrointestinal simulada	Inhibición y retraso de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)	—
<b>Quinoa</b>				
<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.	Antidiabética	Enzimólisis por papaína y enzima microbiana similar a la papaína.	Efecto inhibidor de la DPP-IV	IQAEGGLT; DKDYPK; GEHGS DGNV
		Digestión gastrointestinal simulada	Efecto inhibidor de la DPP-IV, la $\alpha$ -amilasa y la $\alpha$ -glucosidasa	—
		Fermentado con cepas de bacterias lácticas probióticas	Efecto inhibidor de la $\alpha$ -glucosidasa	—
		Proteólisis <i>in silico</i> con papaína, ficina y bromelina de tallo	Efecto inhibidor de la DPP-IV	—
		Enzimólisis por bromelina, quimotripsina y pronasa E	Efecto inhibidor de la DPP-IV y de la $\alpha$ -glucosidasa	—
	Antihipertensiva	Enzimólisis por alcalasa	Efecto inhibidor de la ECA	MAF; NMF; HPF; MCG
		Enzimólisis	Efecto inhibidor de la ECA	—
		Proteólisis <i>in silico</i> con papaína, ficina y bromelina de tallo	Efecto inhibidor de la ECA	—

Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales (*continuación*).

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.	Antihipertensiva	Enzimólisis con papaína, pepsina y pancreatina	Efecto inhibidor de la ECA	—
		Fermentado con cepas de bacterias lácticas probióticas	Efecto inhibidor de la ECA	—
		Enzimólisis por alcalasa y tripsina	Efecto inhibidor de la ECA, reduce el nivel de la presión arterial en las SHR	—
		Digestión gastrointestinal simulada	Efecto inhibidor de la ECA, reduce el nivel de la presión arterial en las SHR	—
		Enzimólisis con bromelina, quimotripsina y pronasa E	Efecto inhibidor de la ECA	—
	Hipolipemiante	Enzimólisis con papaína, pepsina y pancreatina	Inhibir la acumulación de lípidos durante la diferenciación de las células 3T3-L1	—
		Modelo de digestión <i>in vivo</i> en ratones	Inhibe la reabsorción de los ácidos biliares; inhibe la expresión de la HMG-CoA reductasa y promueve la expresión de <i>Cyp7a</i>	—
	Antiinflamatoria	Enzimólisis	Disminuyen la expresión del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y sus genes diana, y activan el factor de transcripción PPAR- $\gamma$ en HUVEC desafiadas por LPS	—
		Extracción con buffer	Efecto inhibidor de la inflamación inducida por LPS en RAW264.7	—
		Enzimólisis con papaína, pepsina y pancreatina	Efecto inhibidor de la inflamación inducida por LPS en RAW264.7	—
		Extracción mediante precipitación salina e hidrólisis asistida con enzimas gástricas	Protección contra la inflamación inducida por la IL-1 $\beta$ en la célula Caco-2	—
		Clasificación de Osborne e hidrólisis simulada	Protección contra la inflamación inducida por la IL-1 $\beta$ en la célula Caco-2	—
	Antioxidante	Enzimólisis con alcalasa	Actividad de atrapamiento de los radicales DDPH	—
		Enzimólisis con papaína y enzima microbiana similar a la papaína	ORAC	—

Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales (*continuación*).

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.	Antioxidante	Extracción con buffer	ABTS y actividad de captación de los radicales de oxígeno	IVLVQEG; TLFRRPEN; VGFGI; FTLIIN; LENS GDKKY
		Fermentado con bacterias lácticas	Actividad de atrapamiento de los radicales DPPH y ABTS, inhibición de la autooxidación del ácido linoleico, efecto protector sobre el estrés inducido por la oxidación en NCTC 2544	IRRTIE; LWREGM; IQAEGGLT; DKDYPK; GEHGSDGNV; IQAEGGL; AGKPQQ; NSGNEPL; QAGEEGFE
		Digestión gastrointestinal simulada	Inhibe la peroxidación lipídica en el modelo de larvas de pez cebra	—
		Digestión gastrointestinal simulada	ORAC	—
		Enzimólisis por alcalasa	Actividad de atrapamiento de radicales ABTS, DPPH e hidroxilo, poder reductor, actividad quelante de metales	—
		Enzimólisis con bromelina, quimotripsina y proteasa	Actividad de barrido de radicales ABTS y DPPH	—
		Enzimólisis con alcalasa y tripsina	ABTS, Fe <sup>2+</sup> capacidad de quelación	—
		Digestión gastrointestinal simulada	DPPH, ABTS, ORAC, inhiben la producción de ERO en el modelo de embrión del pez cebra	—
		Enzimólisis con serina proteasa fúngica	Actividad de atrapamiento de los radicales DPPH y ABTS	—
		Digestión gastrointestinal <i>in vitro</i>	Actividad de atrapamiento de los radicales ABTS	—
		Digestión gastrointestinal <i>in vitro</i>	Actividad de atrapamiento de los radicales DDPH	—
		Enzimólisis con endopeptidasa COROLASE® 7089	Actividad de atrapamiento de los radicales ABTS	—
	Antihemolítica	Enzimólisis con bromelina, quimotripsina y proteasa	Protección contra la destrucción térmica de los eritrocitos humanos	—
	Antimicrobiana	Enzimólisis con bromelina, quimotripsina y proteasa	Inhibición contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia. coli</i> y <i>Enterobacter aerogenes</i>	—
Anticancerígena	Digestión gastrointestinal simulada	Efecto inhibitorio de la viabilidad de las células de cáncer de colon (Caco-2, HT-29 y HCT-116)	SENIDDPS; DVYSPEAG; EAGRLTTL; IRAMPV; IFQEYI; SFFVFLRELGEWGI; GGLGDVLGGLP	

**Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales (continuación).**

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
<b>Chía</b>				
<i>Salvia hispanica</i> L.	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Tanto la alcalasa® como la papaína aumentaron el grado de hidrólisis, el contenido de péptidos y la solubilidad de las proteínas.	KA; KD; VW; AYPL; AY; PH; PLL; VF; FC; LLH; PWG; LLR; LHI; LL; RH; LHWY; KK, HLLH; VHHH; PWYR; VYKK; LKPL; LPLHL
<i>Salvia hispanica</i> L.	Antioxidante	Enzimática (fermentación microbiana)	La actividad antioxidante de la Alcalasa® fue mayor a los 60 minutos de la hidrólisis.	—
		Asistida por microondas, enzimática (fermentación microbiana)	Los péptidos de < 3 kDa mostraron actividades inhibitoras de las enzimas como la elastasa, la tirosinasa, la hialuronidasa y la colagenasa.	—
	Antihipertensiva	Asistida por microondas, enzimática (fermentación microbiana)	Péptidos de peso molecular 25 kDa; se observó la mayor actividad antioxidante.	PQ; KA; VGFKAGVK; YK; TP; YE; ILAA; GVP; EAGAA TG; GL; YH; VP; GFKA
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	Péptidos de bajo peso molecular (< 3kDa); mayor actividad antioxidante.	—
	Antiinflamatoria	Hidrólisis enzimática	Fracciones peptídicas > 10 kDa); todos los péptidos tuvieron actividad, sin embargo, la fracción peptídica entre 1 y 3 kDa tuvo el mayor impacto antiinflamatorio	—
	Antioxidante	Hidrólisis enzimática	La albúmina, la globulina y la glutelina digeridas mostraron mayores potenciales	—
		Enzimática (fermentación microbiana)	Fracciones peptídicas (> 10, 3-10, y < 3 kDa); los péptidos generados por la flavourzima fueron antioxidantes superiores, mientras que < 10 kDa mostró la mejor acción contra la oxidación de los lípidos	—
		Enzimática (fermentación microbiana)	Péptidos con un peso molecular inferior a 3 kDa que reducen la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)	—
Antiinflamatoria	Gradiente de pH isoelectrico	Las proteínas aisladas a pH 3.0 mostraron la mayor actividad antiinflamatoria, mientras que a pH 6.0 mostraron actividad antioxidante	—	
<b>Trigo sarraceno</b>				
Tártaro	Prevención de la dislipidemia y mejora del microbioma intestinal	Aislamiento de proteínas mediante precipitación isoelectrica (pH 4.5)	La dieta que contiene proteínas de trigo sarraceno redujo los niveles de colesterol total y los triglicéridos en el plasma, los lipopolisacáridos, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , más que los de la dieta alta en grasas que contiene caseína en ratas	—

Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales (*continuación*).

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
Tártaro	Prevención de la dislipidemia y mejora del microbioma intestinal		La dieta que contiene proteínas de trigo sarraceno mejora el crecimiento de los: <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , y suprime el de <i>Escherichia coli</i> en ratas Las proteínas del trigo sarraceno aumentaron los niveles de ácidos grasos de cadena corta y de ácidos biliares totales en las heces de los ratones	—
	Anticolesterolémico	Aislamiento de proteínas mediante una precipitación isoelectrica (pH 4.5)	La dieta con proteínas de trigo sarraceno redujo el colesterol total del plasma menos que la colestiramina, el arroz o las proteínas de trigo La dieta basada en proteínas de trigo sarraceno aumentó las excreciones fecales de esteroides neutros y ácidos totales La regulación al alza del CYP7A1 hepático y la regulación a la baja del NPC1L1, ABCG5/8 y ACAT2 intestinales fueron la base molecular	—
	Antioxidante	Péptidos procedentes de la hidrólisis de la albúmina por acción de la proteasa alcalina; Péptidos procedentes de la hidrólisis de la globulina 13S	Tres péptidos de GEVPW (MW, 587 Da), YMENF (MW, 703 Da) y AFYRW (742 Da) mostraron fuertes capacidades antioxidantes contra los radicales OH y DPPH, y la peroxidación lipídica El tratamiento previo de las células con los péptidos protegió las actividades de las enzimas antioxidantes de las células HepG2, manteniendo el equilibrio del estado redox. La vía PPAR- $\alpha$ /HO-1 fue modulada	GEVPW; YMENF; AFYRW
	Antimicrobiana	Punto isoelectrico de 7.87. A partir de la clonación del gen, de la expresión y de la purificación, se crearon dos mutantes sin propiedad inhibidora de la tripsina	Capacidades inhibitorias contra la $\alpha$ -quimotripsina o la elastasa El péptido y los dos mutantes tenían propiedades antifúngicas contra <i>Rhizopus</i> sp., <i>Trichoderma koningii</i> y <i>Fusarium oxysporum</i>	GAQGGATCPGGLCCSQWGWG; GSTPKYCGQSNCK; AQCGAQGGATCPGGLCC; SQWGCSTPKYCGAGCQSNCR
Común	Antifúngica	Purificado mediante cromatografía de permeación en gel	La capacidad antifúngica de la proteína fue mayor que la del cimoxanil y el mancozeb (fungicida) La propiedad antifúngica del péptido se mantuvo en una serie de soluciones iónicas y disolventes orgánicos (Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> , K <sup>+</sup> o Fe <sup>3+</sup> , y metanol, isopropanol, etanol y cloroformo al 50%)	AQXGAQGGAT

Tabla II. Actividades biológicas de los hidrolizados proteínicos/péptidos encontrados en los pseudocereales (*continuación*).

Tipo/variedad	Bioactividad	Producción	Resultado/ Efecto	Secuencias peptídicas
Tártaro	Antidiabética	Hidrolizado de las proteínas de trigo sarraceno por la alcalasa	Los hidrolizados de proteínas de trigo sarraceno redujeron las actividades de la $\alpha$ -amilasa y la $\alpha$ -glucosidasa	—
Común	Antiplaquetaria	Péptidos de proteínas hidrolizadas por enzimas gastrointestinales <i>in vitro</i> , tripsina y alcalasa	Los hidrolizados de avena, cebada y trigo sarraceno tuvieron capacidad antiplaquetaria de forma dependiente de la dosis La actividad de los péptidos del trigo sarraceno se sitúa entre la de los péptidos de avena y cebada Nueve péptidos unidos a la ciclooxigenasa-1	—
Común	Antidiabética mediante la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV	Péptidos de proteínas hidrolizadas por enzimas gastrointestinales <i>in vitro</i> , tripsina y alcalasa	Todos los hidrolizados de avena, cebada y trigo sarraceno tuvieron actividades inhibitorias contra la dipeptidil peptidasa IV Los valores de IC <sub>50</sub> de los péptidos a base de trigo sarraceno tendieron a ser más altos que los de los péptidos de avena y cebada	—
Tártaro	Crecimiento de los probióticos y sales de ácidos biliares	Proteína	Las proteínas tuvieron un efecto positivo en el crecimiento de los <i>Lactobacillus casei</i> LC2W y los <i>Bifidobacterium longum</i> BD 400 en condiciones anaeróbicas Su tolerancia a las sales de ácidos biliares mejoró	—

**ECA:** Enzima Convertidora de Angiotensina; **HMG-CoA:** 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; **SHR:** ratas espontáneamente hipertensas; **DPPH:** 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo; **ABTS:** 2,2'-Azinobis-3-etil-benzo-tiazolina-6-ácido sulfónico; **DPP-IV:** dipeptidil peptidasa IV; **Lox-1:** Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1; **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular; **MMP-9:** metalopeptidasa 9; **NF-kB:** Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; **PPAR- $\gamma$ :** Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas; **LPS:** lipopolisacárido; **RAW 264.7:** Cultivo celular de macrófagos; **IL-1 $\beta$ :** interleucina-1 $\beta$ ; **Caco-2:** Adenocarcinoma de colon; **ORAC:** capacidad de absorción de los radicales de oxígeno; **NCTC 2544:** lípidos neutros en las células; **ERO:** especies reactivas de oxígeno; **HT-29:** Adenocarcinoma de colon; **HCT-16:** Candessartán / Hidroclorotiazida TARBIS. Modificada de (Morales *et al.*, 2021; Rabai *et al.*, 2021; Reyes-Bautista, Flores-Sierra, Hernández-Mendoza & Xoca-Orozco, 2023; Tovar-Pérez *et al.*, 2019; Usman *et al.*, 2022; X. Zhou *et al.*, 2015).

con enzimas digestivas. Lo encontrado por los autores revela que las fracciones peptídicas previamente obtenidas podrían ser utilizadas en el desarrollo de alimentos funcionales, puesto que al soportar el proceso de digestión mantendrían su actividad farmacológica como I-ECA.

En otro estudio se obtuvieron hidrolizados con actividad I-ECA a partir de la digestión de las Glutelinas con tripsina. Éstos contenían di-, tri- y tetra-péptidos con alta actividad I-ECA, acorde a lo observado, en ratas y humanos (Barba de la Rosa *et al.*, 2010). Además, los péptidos de las Glutelinas de amaranto también indujeron a una relajación del endotelio de los anillos aórticos en las ratas de experimentación y la producción de óxido nítrico en las células endoteliales coronarias, lo que demuestra su actividad antihipertensiva (*ex vivo*) por

mecanismos relacionados con la vasodilatación (Barba de la Rosa *et al.*, 2010).

Muchos hidrolizados de la proteína de la quinoa, preparados con alcalasa, bromelina, quimotripsina y pronasa E, han mostrado una actividad inhibidora de la ECA *in vitro* (Aluko & Monu, 2003; Mudgil *et al.*, 2020). Además, también se ha estudiado la actividad antihipertensiva mediante la determinación de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), que es un modelo animal de hipertensión utilizado ampliamente. En el estudio de Zheng *et al.* (2019), se identificó un nuevo péptido inhibidor de la ECA, RGQVIYVL, derivado de la albúmina del salvado de quinoa. La administración oral de este péptido (100-150 mg/kg) a las SHR, dio lugar a disminuciones significativas tanto de la presión arterial sistólica como de la diastólica. De

manera similar, un hidrolizado de proteína de quinoa obtenido por digestión gastrointestinal simulada también mostró un efecto antihipertensivo significativo en las SHR (Guo *et al.*, 2020). Los péptidos aislados (FHPFPR, NWFPLPR y NIFRPF) derivados del hidrolizado mencionado anteriormente mostraron una gran actividad inhibitoria de la ECA *in vitro* y un efecto de antihipertensión en animales, que debe ser confirmado con ensayos clínicos (Zheng *et al.*, 2019).

El hidrolizado proteínico de la chíá producido de diversas maneras presentó actividad de inhibición de la ECA (Urbizo-Reyes, San Martín-González, García-Bravo, López Malo Vigil & Liceaga, 2019.) La albúmina y la globulina de la proteína de la semilla de chíá fueron reportadas con una mayor actividad de I-ECA, en comparación con las fracciones de prolaminas y glutelinas (Orona-Tamayo, Valverde, Nieto-Rendón & Paredes-López, 2015). La obtención de los hidrolizados enzimáticos, derivados de las semillas de chíá, mostró la liberación de los péptidos bioactivos con actividades antioxidantes de la ECA, y se encontró que estas eran directamente proporcionales a la duración del proceso de la hidrólisis de la fracción proteínica, los autores incorporaron el hidrolizado en la formulación de los alimentos en los que las actividades permanecían, por lo que el consumo en humanos de este tipo de alimentos funcionales ayudarían a reducir el estrés oxidativo y la presión arterial (Segura-Campos, Salazar-Vega, Chel-Guerrero, & Betancur-Ancona, 2013).

Para el trigo sarraceno (*F. esculentum*) se investigó la generación de péptidos con actividad antihipertensiva, obtenidos mediante un proceso, de fermentación láctica, a los brotes del grano (neo-FBS). En el estudio se utilizaron SHR, a las que se les administró una dosis oral única de 1 mg/kg de peso corporal, disminuyendo significativamente la presión arterial ( $p < 0.05$ ), comparado con los brotes de los granos no fermentados. Durante el proceso de purificación se aislaron seis péptidos: DVWY, FQ, VVG, DVWY, VAE y WTFR, de los cuales los dos primeros presentaron un mayor efecto sobre la reducción de la presión arterial y los tres restantes se reportaron de nueva identificación (Koyama *et al.*, 2013). Se han realizado diversos estudios con los métodos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, y al utilizar neo-FBS demostraron que los seis péptidos mencionados anteriormente inhibían moderadamente a la ECA *in vitro* e *in vivo*, solo algunos péptidos (DVWY y VVG) demostraron una vasorelajación moderada dependiente del endotelio en la aorta torácica en las SHR. Por último, un ensayo *ex vivo* mediante el uso de anillos de la aorta torácica desprovistos de endotelio aislados de SHR, demostró que el péptido WTFR en bajas concentraciones (10  $\mu\text{M}$ ) inhibía eficazmente a la ECA en el tejido de la aorta torácica y suprimía la vasoconstricción mediada por la angiotensina II y directamente asociada con la reducción de la presión arterial (Koyama, Hattori, Amano, Watanabe & Nakamura, 2014; Nakamura, Naramoto & Koyama, 2013). Estudios realizados

mediante la hidrólisis gastrointestinal simulada (pepsina, quimotripsina y tripsina) presentaron péptidos con potencial inhibitorio de la ECA. Li, Matsui, Matsumoto, Yamasaki & Kawasaki, (2002) al utilizar un hidrolizado de trigo sarraceno a una concentración media inhibitoria ( $\text{IC}_{50}$ ) de 0.14 mg de proteína/mL y el aislamiento mediante cromatografía de líquidos acoplado a espectrometría de masas mostró un tripéptido (YQY) con un mayor potencial inhibitorio de la ECA ( $\text{IC}_{50} = 4 \mu\text{M}$ ). Por otro lado, algunos autores a partir de la albúmina hidrolizada (pepsina-tripsina) obtenida a partir del trigo sarraceno tártaro, presentó una tasa de inhibición de la ECA del 79.89 % a una concentración de 0.2 mg/mL de péptido (Li, Yang, Shi, Ye & Huang, 2023).

### EFFECTO ANTIOXIDANTE

En los organismos eucariotas, las reacciones endógenas de la oxidación-reducción producen radicales libres, incluidas las especies reactivas de oxígeno (EROs) y de nitrógeno (ERNs). La acumulación, de los radicales libres en las células, puede provocar daños oxidativos en las proteínas y los lípidos, lo que da lugar al inicio y el deterioro de la salud provocado por muchas enfermedades. A nivel fisiológico, las especies reactivas de oxígeno son los: (radicales:  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot\text{OH}$ ; no radicales:  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HOCl}$ ) y el nitrógeno (radicales:  $\text{NO}^{\cdot}$ ,  $\text{NO}_2^{\cdot}$ ; no radicales:  $\text{ONOO}^{\cdot}$ ,  $\text{ONOOH}$ ) (Weidinger & Kozlov, 2015) que funcionan como moléculas de señalización para desencadenar una serie de procesos biológicos (por ejemplo, la muerte celular programada, la expresión génica, la angiogénesis y la proliferación celular). Se ha demostrado que los péptidos de origen vegetal tienen importantes actividades antioxidantes y pueden ejercer un efecto protector contra las enfermedades asociadas al estrés oxidativo (Wali *et al.*, 2021).

La actividad antioxidante (AOX) de los péptidos se debe a su capacidad para transferir electrones a los radicales libres, a su capacidad para quelar metales de transición ( $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Cu}^{2+}$ ) y a su poder reductor del hierro, así como a inhibir la oxidación producida por las especies radicales de oxígeno en las biomoléculas, como los lípidos, las proteínas y el DNA (Udenigwe & Aluko, 2012). Asimismo, los AOX actúan de forma sinérgica con antioxidantes no peptídicos, aumentando su eficacia. Algunos péptidos con AOX, como el glutatión, la carnosina y la anserina, se encuentran de forma natural en los tejidos musculares (González-Aguilar *et al.*, 2014; Udenigwe & Aluko, 2012).

Varios estudios realizados en el grano de amaranto (*A. caudatus* subsp. *mantegazzianus*) han demostrado el potencial AOX de los PBAs. En primer lugar, se obtuvieron fracciones peptídicas con actividad de atrapamiento de los radicales (AAR)  $\text{ABTS}^{\cdot+}$  [2,2'-Azino-bis(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)] e inhibición de la oxidación del ácido linoleico mediante hidrólisis enzimática con alcalasa a partir de Albs, Globos y Gluts; siendo las Globos, las que liberaron a los PBAs con mayor AAR (Tironi &

Añón, 2010). Posteriormente, se obtuvieron cadenas peptídicas por medio de la digestión gastrointestinal simulada, que se optimizó para los aislados proteínicos del amaranto y también se aplicó sobre los hidrolizados enzimáticos mostrando AAR y captación de radicales peróxido (ensayo ORAC) (Orsini Delgado, Tironi & Añón, 2011; Orsini Delgado *et al.*, 2016). Además, los péptidos obtenidos por hidrólisis con alcalasa o por digestión gastrointestinal simulada, mostraron una alta capacidad de atrapamiento de varias especies reactivas de oxígeno: peróxido ( $\text{ROO}^\cdot$ ), hidroxilo ( $^\cdot\text{OH}$ ) y peroxinitrito ( $\text{ONOO}^\cdot$ ) (Delgado, Galleano, Añón & Tironi, 2015).

La hidrólisis de la proteína de quinoa mejora su potencial antioxidante debido a la liberación de péptidos de baja masa molecular, y las diferencias en la capacidad antioxidante entre varios hidrolizados se atribuyen a diferencias específicas en las enzimas hidrolíticas, el grado de hidrólisis y la composición de los péptidos generados (Mudgil *et al.*, 2020; Olivera-Montenegro, Best & Gil-Saldarriaga, 2021). Además, se ha observado que la fracción < 5 kDa obtenida a partir de la digestión, gastroduodenal, de la proteína de quinoa ejerce una mayor actividad ORAC que la fracción > 5 kDa, esto mostró la liberación de péptidos más potentes con actividad antioxidante durante la fase intestinal (Vilcacundo, Miralles, Carrillo & Hernández-Ledesma, 2018).

La albúmina, la globulina y la glutelina de la semilla de chíca mostraron capacidad de atrapamiento del óxido nítrico, el peróxido de hidrógeno, el superóxido y el DPPH, e inhibieron a las enzimas 5-lipoxigenasa (5-LOX), ciclooxigenasa-1 y 2 (COX-1-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Grancieri, Martino & Gonzalez de Mejía, 2019b). La globulina y la albúmina de la proteína de la semilla de chíca fueron reportadas como las mejores fracciones con capacidad antioxidante por su alta actividad antirradical contra ABTS y DPPH. Por otra parte, la mayor capacidad para quelar el ion ferroso la demostraron los péptidos de las fracciones de prolamina y globulina. Los resultados antes mencionados confirmaron las propiedades antioxidantes de las semillas de chíca, por lo que deberían incluirse en la dieta humana de forma regular (Orona-Tamayo *et al.*, 2015). En otro estudio, los péptidos derivados de la chíca resultaron ser protectores en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Se produjeron tres fracciones de péptidos (1, 1-3 y 3-5 kDa) a partir de la hidrólisis enzimática de la proteína de chíca y se analizaron para evaluar la mediación de las células microgliales humanas clon 3 (HMC3). Las fracciones de 1-3 kDa de la chíca mostraron una mayor eficacia neuroprotectora a las células HMC3, lo que se atribuye a mecanismos de acción antiinflamatorios y antioxidantes, ya que produjeron una disminución de los mediadores proinflamatorios ( $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6, NO y  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y de las EROs. El impacto neuroprotector de una fracción F de 1-3 kDa es un objeto de estudio relevante para futuras investigaciones (Martínez Leo & Segura Campos, 2020).

Las proteínas del trigo sarraceno se sometieron a hidrólisis enzimática para producir hidrolizados y péptidos con actividades antioxidantes *in vitro* (Luo *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). Las proteínas del trigo sarraceno tártaro se hidrolizaron a través de una proteasa alcalina y se obtuvo una gama de péptidos diferentes mediante una serie de purificaciones. Tres de estos péptidos (GEVPW, YMENF y AFYRW) con actividades antioxidantes, presentaron mayor actividad antioxidante comparada con un estándar de ácido ascórbico (Luo *et al.*, 2020). Se encontró que los péptidos básicos (*e. g.* lisina y arginina) presentaban un mayor poder reductor que los neutros o ácidos (*e. g.* aspartato y glutamato), aunque cuando el triptófano estaba en la secuencia peptídica presentó una mayor capacidad antioxidante (Luo *et al.*, 2020). Los péptidos de la globulina 13S del trigo sarraceno tártaro fueron probados para evaluar su actividad antioxidante *in vitro* al usar células HepG<sub>2</sub> (línea celular del cáncer de hígado en humanos), y se encontró un efecto significativo ( $p < 0.05$ ), comparado con el sistema buffer de referencia, el pretratamiento a las células con los péptidos protegió significativamente a las enzimas antioxidantes, manteniendo el equilibrio del estado redox y se mejoró el estrés oxidativo modulando la vía PPAR- $\alpha$ /HO-1 (Zhou *et al.*, 2020).

### EFFECTO ANTIDIABÉTICO

Los péptidos muestran un efecto hipoglucémico o antidiabético debido a la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), que es una serinproteasa (EC 3.4.14.5) que se expresa en la superficie de las células endoteliales y epiteliales y que modula la actividad de varias hormonas peptídicas, como las incretinas: el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP), que inducen la síntesis de insulina (Baggio & Drucker, 2007). Las incretinas son responsables de la liberación de alrededor del 70% de la insulina postprandial, sin embargo, la vida media de estas hormonas se encuentra entre 2 y 5 min para el GLP-1 y el GIP, respectivamente, debido a su rápida inactivación por la DPP-IV (Baggio & Drucker, 2007). La inhibición de la DPP-IV (I-DPP-IV) produce el “efecto incretina”, que consiste en la liberación de incretinas activas, permitiendo así el aumento de la secreción de insulina y reduciendo la glucemia (Oseguera-Toledo, González de Mejía, Reynoso-Camacho, Cardador-Martínez & Amaya-Llano, 2014). Los fármacos de última generación para el control de la diabetes se basan en la inhibición de la DPP-IV, entre los que se encuentran la Sitagliptina, la Vildagliptina y la Saxagliptina (Baggio & Drucker, 2007).

Se han reportado que las fracciones hidrolizadas y las fraccionadas de los péptidos ( $M_w < 10$  kDa) de Albs, Globs y Gluts presentaron potencial como I-DPP-IV, de las fracciones peptídicas analizadas los péptidos de Gluts mostraron la mayor inhibición de la DPP-IV, por hidrólisis con tripsina (bajo varias relaciones enzima:sustrato), se encontró que las fracciones peptídicas con I-DPP-IV presentaron un efecto de concentración-dependiente, alcanzando del 60-80% de inhibición de la enzima

a una concentración de péptidos de  $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ . Posteriormente, al aplicar una digestión gastrointestinal simulada a la fracción de Gluts, y a la harina de grano de amaranto cruda y reventada (mediante tratamiento térmico), se encontró que los péptidos liberados de Gluts mostraron I-DPP-IV similar al encontrado en los péptidos obtenidos por hidrólisis enzimática. Sin embargo, se encontró un mayor efecto inhibitorio de las fracciones peptídicas obtenidas de la harina de amaranto cruda; esto se atribuyó a la liberación de péptidos provenientes de las diferentes fracciones de la proteína (Albs, Globs, Prols y Gluts), que en conjunto alcanzaron una mayor capacidad inhibitoria de la DPP-IV. Las fracciones peptídicas obtenidas a partir del grano de amaranto reventado también mostraron actividad inhibitoria. Sin embargo, fue menor en comparación con la de la harina de grano crudo, probablemente como resultado de los cambios en la disponibilidad de los péptidos, que se vieron perjudicados debido al tratamiento térmico, por las reacciones de Maillard (derivadas de la interacción con altas temperaturas de azúcares reductores y grupos amino libres presentes en los aminoácidos o las proteínas, que generan melanoidinas, compuestos de color café oscuro), el entrecruzamiento o la fragmentación de los péptidos (Van Lancker, Adams & De Kimpe, 2011; Velarde-Salcedo *et al.*, 2013). Soriano-Santos *et al.* (2015) al usar un modelo de ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina (STZ), evaluaron el efecto de la hidrólisis con alcalasa en las tres principales fracciones proteínicas (Albs, Globs y Gluts) en el grano de amaranto (*A. hypochondriacus* L.), y encontraron que al administrar vía esofágica una dosis de  $300 \text{ mg/kg}$ , en dos estudios: administración única (AU) y dosificación crónica diaria (DCD, durante 4 semanas), reducían los niveles de glucosa posprandial con el hidrolizado GluH24, lo que mejoró significativamente la tolerancia a la glucosa ( $p < 0.05$ ), con incrementos notables en la insulina plasmática en AU y DCD ( $1.25$  y  $2.25 \text{ mg/mL}$ , respectivamente). Este efecto es comparable con el obtenido en el grupo de ratones a los que se les administró el fármaco Sitagliptina ( $580 \text{ mg/kg}$  de peso corporal) como control positivo ( $p < 0.05$ ). Además, los mismos autores encontraron que el efecto se dio por inhibición de la enzima DPP-IV y que el modo de inhibición de estos péptidos es del tipo competitivo, lo que muestra una mayor potencia de inhibición ( $\text{IC}_{50} 0.12 \pm 0.06 \text{ mg/L}$ ) y una fracción de GluH24 de bajo peso molecular ( $0.45 \text{ kDa}$ ), los investigadores mencionan que al separar los péptidos mediante cromatografía de exclusión molecular existe una correlación negativa entre el peso molecular y el grado de inhibición.

Diversos estudios reportan que los hidrolizados de la proteína de quinoa preparados por enzimólisis *in vitro* exhibieron un efecto antidiabético significativo ( $p < 0.05$ ) al inhibir la actividad de ciertas enzimas como: la  $\alpha$ -amilasa, la glucosidasa y la DPP-IV (Mudgil *et al.*, 2020; Nongonierma, le Maux, Dubrulle, Barre & FitzGerald, 2015). En un estudio de digestión gastrointestinal simulada *in vitro*, las digestiones gastroduodenales mostraron una mayor actividad inhibitoria de la DPP-IV en comparación

con la digestión gástrica (Vilcacundo, Martínez-Villaluenga & Hernández-Ledesma, 2017). Además, las actividades inhibitorias de la  $\alpha$ -amilasa y la  $\alpha$ -glucosidasa solo se observaron en los digeridos gastroduodenales de la proteína de quinoa y las fracciones que contenían péptidos pequeños ( $< 5 \text{ kDa}$ ) ejercieron una mayor inhibición sobre ambas enzimas hidrolíticas de los carbohidratos. Se ha informado que el hidrolizado de proteína de quinoa aislado de la bebida de yogur de quinoa germinada, presenta efectos antidiabéticos al inhibir la actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa. La actividad del hidrolizado se vio influida por el tiempo de germinación de la quinoa y las cepas inoculantes usadas en la preparación del yogur (Obaroakpo *et al.*, 2019).

En el trigo sarraceno tártaro se obtuvieron hidrolizados proteínicos al utilizar la alcalasa y estos redujeron significativamente ( $p < 0.05$ ) las actividades de la  $\alpha$ -amilasa y la  $\alpha$ -glucosidasa hasta un 79 y un 90%, respectivamente (Tao, Pan, Zheng, & Ma, 2019). Aunque no son claras las relaciones precisas de la estructura-actividad de estos péptidos para la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV y las amilasas a nivel molecular, se concluye que estos péptidos a base de trigo sarraceno tienen potencial antidiabético.

Wang, Yu, Zhang, Zhang & Fan (2015) revelaron que los hidrolizados de harina de trigo sarraceno tártaro preparados mediante digestión gastrointestinal, con alcalasa y tríplica, mostraron una mayor actividad inhibitoria de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), que la de los hidrolizados de harina de cebada, pero menor que los hidrolizados de harina de avena. Por lo tanto, los PBAs figuran como una alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

### EFFECTO ANTIMICROBIANO

El uso de antibióticos convencionales ha llevado a una situación perjudicial al perder progresivamente su eficacia contra numerosos patógenos, por la rápida evolución de la resistencia y se prevé que esta sea una de las principales amenazas para la salud humana en el futuro. Por ello, se muestra un gran interés en el descubrimiento de compuestos alternativos en la lucha contra los patógenos. Los péptidos antimicrobianos (PAM) son la primera línea de defensa contra la invasión microbiana en las plantas, los mamíferos y los microorganismos (Cui, Du, Li & Wang, 2018; Wang, Yuan, Zhang, Ng & Ye, 2019).

Se han descubierto péptidos derivados del amaranto (*Amaranthus* spp.) con efectos inhibitorios contra *Staphylococcus aureus* que aumentaron ante un tiempo de hidrólisis prolongado, este hidrolizado proteínico de amaranto ( $1 \text{ mg/mL}$ ) obtenido por hidrólisis con bromelina durante 6 h presentó el máximo efecto inhibitorio. Por otro lado, los hidrolizados proteínicos de la quinoa (*Chenopodium* spp.) generados por hidrólisis durante 4 h con bromelina (QB-4), 4 y 2 h con Pronasa E (QP-4 y QP-2), mostraron una máxima actividad inhibitoria sobre el crecimiento

de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* y *Enterobacter aerogenes*, respectivamente. Los autores mencionan que el potencial antimicrobiano de las proteínas del amaranto y la quinoa mejoraba sustancialmente con la hidrólisis (Mudgil, Omar, Kamal, Kilari & Maqsood, 2019). Cabe destacar que las saponinas de la quinoa han mostrado una actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* en diferentes concentraciones (Dong *et al.*, 2020). Por lo tanto, los cambios en el contenido de las saponinas antes y después de la digestión enzimática se deben de considerar al evaluar la actividad antibacteriana de los hidrolizados proteínicos derivados de los pseudocereales. Los inhibidores de las proteinasas son proteínas defensivas, ya que suprimen la acción de las enzimas proteolíticas de los patógenos, cuando intentan entrar en los tejidos de las plantas huésped (Li, Li, Zhang, & Simpson, 2020). Por lo tanto, son importantes como candidatos potenciales de nuevos compuestos antimicrobianos. La capacidad potencial de un polipéptido antifúngico, se midió a través de la acción de un inhibidor de la tripsina (FtTI), aislado y caracterizado a partir de las semillas de trigo sarraceno tártaro (*F. tataricum*). Este péptido mostró una actividad inhibidora significativa contra 13 hongos patógenos de plantas, al impedir el crecimiento de *Mycosphaerella melonis*, *Alternaria cucumerina*, *Alternaria solani*, *Colletotrichum glaeosporioides* y *Phytophthora capsica*, pero no afectó al crecimiento de *Gibberella zaeae*, *Ascochyta phaseolorum* y *Fusarium graminearum* (Ruan, Chen, Shao, Wu & Han, 2011). Otro péptido antimicrobiano derivado de las semillas del trigo sarraceno tártaro (FtAMP), se obtuvo mediante la clonación, expresión y purificación de los genes, con actividad inhibitoria hacia la tripsina y varios microorganismos, en el estudio antes mencionado se generaron además dos péptidos (FtAMP-R21A y FtAMP-R21F) mediante mutagénesis dirigida. Los tres péptidos se probaron contra las bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*), las bacterias Gram positivas (*Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*) y los hongos patógenos de las plantas (*Fusarium oxysporum*, *Rhizopus* sp. y *Trichoderma koningii*), los resultados encontrados mostraron actividad antifúngica significativa y valores de concentración inhibitoria mínima (CIM<sub>99</sub>) de 16, 8 y 8  $\mu$ M para FtAMP, FtAMP-R21A y FtAMP-R21F respecto a *F. oxysporum*, *Rhizopus* sp. y *T. koningii*, respectivamente. Sin embargo, se encontró que las variaciones en el sitio activo del FtAMP no afectaron la actividad antifúngica (Cui *et al.*, 2018).

Los péptidos bioactivos de las semillas de chía que se obtuvieron mediante hidrólisis asistida por microondas, fue al utilizar enzimas secuenciales y al purificar en fracciones de < 3 kDa, se evaluó su potencial antimicrobiano frente a *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. Los resultados generales fueron concluyentes en cuanto a la notable disminución de la tasa de crecimiento de las bacterias. Además, aumentaron la permeabilidad de las membranas de *E. coli* y *L. monocytogenes*, lo que dio lugar a arrugas y pronunciadas

deformaciones en la integridad de la membrana celular bacteriana (Coelho, Aquino, Latorres & Salas-Mellado, 2019).

#### OTRAS BIOACTIVIDADES

Se ha logrado identificar experimentalmente en el grano de amaranto (*A. hypochondriacus*) la presencia del péptido lunasina, que se caracteriza por ser un PBA de alta MM (formado por 43 aminoácidos) con propiedades anticancerígenas *in vivo*. Adicionalmente, se demostró la presencia de lunasina en las 4 fracciones proteicas (Albs, Globs, Gluts y Prols), pero con mayor concentración en las Gluts. Esta última fracción proteica, tras ser hidrolizada con tripsina, indujo a la apoptosis en las células HeLa. Asimismo, se ha encontrado un péptido similar a la lunasina en el grano de *A. hypochondriacus* que produce, de forma dependiente de la concentración, acetilación de histonas en células NIH3T3 y formación de focos cancerígenos en células expuestas a 3-MCA (3-metilcolantreno); la primera, a la misma velocidad que la lunasina de la soja y la cebada; sin embargo, el péptido similar a la lunasina del amaranto se internaliza en el núcleo entre 17 y 14 horas antes que su homólogo de la soja, lo que hace que la primera sea más eficiente en comparación con las de otros granos (Maldonado-Cervantes *et al.*, 2010).

En la quinoa se han reportado otras actividades farmacológicas como: antihemolíticas, anticancerígenas y antimicrobianas para el hidrolizado de proteína de la quinoa o los péptidos. Mudgil *et al.* (2019) demostraron que tanto los aislados de la proteína de quinoa y la de amaranto como sus hidrolizados presentaron efectos antihemolíticos. En este estudio los investigadores evaluaron un método usando eritrocitos como un diseño biológico para medir el estrés oxidativo, el fundamento del procedimiento metodológico de valoración indica que el exceso de los radicales libres crea condiciones de estrés oxidativo que dañan a la membrana de los eritrocitos y causan hemólisis. Para ello las fracciones proteicas, así como sus hidrolizados (usando bromelina) se evaluaron para medir distintos tipos de hemólisis (en específico la térmica). Se encontró que la concentración media máxima inhibitoria (IC<sub>50</sub>) fue de  $0.69 \pm 0.05$   $\mu$ g/mL y  $0.83 \pm 0.02$   $\mu$ g/mL, para hidrolizados de amaranto y quinoa, respectivamente. Por otra parte, estos hidrolizados mostraron un efecto hemolítico protector cuando se evaluó su efecto sobre la destrucción térmica de los eritrocitos humanos (Rjeibi, Ncib, Ben Saad & Souid, 2017).

La proteína de quinoa también se considera una fuente de péptidos antiproliferativos. Como se demostró en tres líneas celulares de cáncer colorrectal humano (Caco-2, HT-29 y HCT-116), los digeridos gastroduodenales de la proteína de quinoa ejercieron una actividad anticancerígena eficaz, y los péptidos con mayor peso molecular (> 5 kDa) fueron más potentes al inhibir la viabilidad celular que los péptidos de menor peso molecular (< 5 kDa) (Vilcacundo *et al.*, 2018).

Está reportado que varios péptidos de la proteína de chíá modularon la actividad de los procesos de inflamación y de la aterosclerosis. Esta interacción resultó más eficaz que los controles farmacológicos (Grancieri *et al.*, 2019b). Las proteínas totales digeridas y las fracciones proteínicas aisladas de la chíá produjeron péptidos de albúmina, globulina, prolamina y glutelina que modularon la actividad de la COX-2, el factor nuclear kappa B p65, la LOX-1 y el receptor toll-like 4. El potencial antiinflamatorio fue marcado como positivo para la liberación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la producción de NO y la producción de citoquinas pro y antiinflamatorias (IL-10, IL-1β, IL-6 y TNF-α). Todos los péptidos derivados de la chíá ejercieron un potencial antiinflamatorio, mientras que la fracción de péptidos entre 1 y 3 kDa fue la que presentó el mayor efecto antiinflamatorio, ya que redujo los niveles de NO (65.1%), ROS (19.7%), prostaglandinas (34.6%), TNF- (24.1%), MCP-1 (18.9%), IL-6 (39.6%) e IL-10. Por lo tanto, los péptidos de chíá suprimieron la expresión y la liberación de los indicadores relacionados con la inflamación (Grancieri, Martino & Gonzalez de Mejia, 2019a). Por otra parte, los péptidos de la proteína de chíá con una masa molecular inferior a 3 kDa inhibieron la velocidad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) hasta en un 80.7%. La pravastatina la suprimió en un 81.5%. Los péptidos bioactivos descubiertos en este estudio son estructuralmente diferentes de las estatinas conocidas y constituyen una clase única de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pueden interactuar directamente con esta enzima para bloquear la vía del mevalonato y prevenir la hipercolesterolemia (Coelho, Soares-Freitas, Arêas, Gandra & Salas-Mellado, 2018).

El efecto de un inhibidor de tripsina de trigo sarraceno recombinante, sobre las propiedades antienvjecimiento se estudió *in vivo* utilizando el modelo del nematodo *Caenorhabditis elegans* y la enfermedad de Huntington (Li, Cui, Wang & Li, 2015; Li, Cui, Ma, Li & Wang, 2019). El inhibidor de la tripsina aumentó significativamente la vida útil de *C. elegans* mediante la imitación de la restricción calórica (Li *et al.*, 2015). El inhibidor aumentó la respiración, la formación de especies reactivas de oxígeno, activó DAF-16 y las enzimas de defensa contra las especies reactivas de oxígeno. Genéticamente, reguló a la baja la vía de señalización IGF-1/insulina en *C. elegans* (Li *et al.*, 2015). Este inhibidor de tripsina disminuyó significativamente las proporciones de las mitocondrias deterioradas, las proteínas insolubles y los déficits de motilidad en los *C. elegans*. Además, activó la autofagia y aumentó la actividad transcripcional del DAF-16 (un factor de transcripción). El inhibidor de tripsina mejoró las alteraciones relacionadas con la edad en *C. elegans*. El fuerte potencial antioxidante de los péptidos y proteínas del trigo sarraceno también contribuyen significativamente con su capacidad antienvjecimiento. En general, estos péptidos y proteínas del trigo sarraceno tienen potencial para mejorar

las funciones fisiológicas de los seres humanos envejecidos. (Li *et al.*, 2019).

## CONCLUSIONES

Debido a su alto valor nutricional, los pseudocereales son una excelente opción para formar parte de la dieta diaria de la población mundial. A medida que se comprenden mejor las propiedades nutricionales y bioactivas de estas plantas, aumenta el interés. Los pseudocereales (amaranto, quinoa, chíá y trigo sarraceno) presentan un gran potencial como fuente natural de compuestos biológicamente activos. Específicamente los péptidos e hidrolizados de las proteínas se ha encontrado que presentan efectos benéficos para la salud humana. Los PBAs encontrados en la presente revisión presentan diversas biofuncionalidades entre las que se encuentran sus propiedades: antihipertensivas, antioxidantes, antidiabéticas, antitrombóticas, antiinflamatorias, antimicrobianas y anticancerígenas, que deben de ser evaluadas con estudios detallados en animales y a nivel celular que indiquen la seguridad y biodisponibilidad de los PBAs, así como su interacción con los fármacos y los alimentos, el mecanismo por el cual ejercen su función biológica y esclarecerlos con el uso de la bioinformática, la principal ventaja de las herramientas *in silico* es la reducción del costo y el tiempo necesarios para una evaluación teórica de las bioactividades de los PBAs. Además, los métodos proteómicos combinados con las técnicas *in silico* ofrecen también un sistema rápido para identificar y caracterizar cantidades masivas de péptidos de numerosas fuentes. Como se vio en esta revisión, los péptidos de cadena pequeña (< 8 aminoácidos) son los que ejercen una actividad biológica más fuerte comparada con los péptidos de mayor tamaño, por esto, para utilizar los PBAs en la industria alimentaria, son necesarios estudios desde el punto de vista sensorial y cómo afectan a las propiedades tecnofuncionales de los alimentos, por las ventajas hasta aquí expuestas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Tecnológico Nacional de México por el financiamiento otorgado al proyecto con clave 5767.19-P, a la L.F. Alejandra Gutiérrez Aguirre por la creación y edición de gráficos en Python, así como los comentarios y observaciones de los revisores anónimos que ayudaron a mejorar este trabajo.

## REFERENCIAS

- Alonso-Miravalles, L. & O'Mahony, J. (2018). Composition, Protein Profile and Rheological Properties of Pseudocereal-Based Protein-Rich Ingredients. *Foods*, **7**(5), 73. <https://doi.org/10.3390/foods7050073>
- Aluko, R. E. & Monu, E. (2003). Functional and Bioactive Properties of Quinoa Seed Protein Hydrolysates. *Journal of Food Science*, **68**(4), 1254–1258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2003.tb09635.x>
- Álvarez-Jubete, L., Auty, M., Arendt, E. K. & Gallagher,

- E. (2010). Baking properties and microstructure of pseudocereal flours in gluten-free bread formulations. *European Food Research and Technology*, **230**(3), 437–445. <https://doi.org/10.1007/s00217-009-1184-z>
- Amézqueta, S., Galán, E., Vila-Fernández, I., Pumarola, S., Carrascal, M., Abian, J., Ribas-Barba, L., Serra-Majem, L. & Torres, J. L. (2013). The presence of d-fagomine in the human diet from buckwheat-based foodstuffs. *Food Chemistry*, **136**(3–4), 1316–1321. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.038>
- Ando, H., Chen, Y.-C., Tang, H., Shimizu, M., Watanabe, K. & Mitsunaga, T. (2002). Food Components in Fractions of Quinoa Seed. *Food Science and Technology Research*, **8**(1), 80–84. <https://doi.org/10.3136/fstr.8.80>
- Ávila Ruiz, G., Arts, A., Minor, M. & Schutyser, M. (2016). A Hybrid Dry and Aqueous Fractionation Method to Obtain Protein-Rich Fractions from Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food and Bioprocess Technology*, **9**(9), 1502–1510. <https://doi.org/10.1007/s11947-016-1731-0>
- Baggio, L. L. & Drucker, D. J. (2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, **132**(6), 2131–2157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Barba de la Rosa, A. P., Barba Montoya, A., Martínez-Cuevas, P., Hernández-Ledesma, B., León-Galván, M. F., de León-Rodríguez, A. & González, C. (2010). Tryptic amaranth glutelin digests induce endothelial nitric oxide production through inhibition of ACE: Antihypertensive role of amaranth peptides. *Nitric Oxide*, **23**(2), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.04.006>
- Bressani, R. (1989). The proteins of grain amaranth. *Food Reviews International*, **5**(1), 13–38. <https://doi.org/10.1080/87559128909540843>
- Brinegar, C. & Goundan, S. (1993). Isolation and characterization of chenopodin, the 11S seed storage protein of quinoa (*Chenopodium quinoa*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **41**(2), 182–185. <https://doi.org/10.1021/jf00026a006>
- Búcaro Segura, M. E. & Bressan, R. (2002). Distribución de la proteína en fracciones físicas de la molienda y tamizado del grano de amaranto. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, **52**(2), 167–171.
- Carrasco, E. & Soto, J. L. (2010). *Importancia de los granos andinos*. In *Granos andinos: avances, logros y experiencias desarrolladas en quinoa, canihua y kiwicha en Perú* (R. V. K. A. S. P. and M. Jagger. R. Bravo, Ed.). Biodiversity International. Roma, Italia.
- Ciudad-Mulero, M., Fernández-Ruiz, V., Matallana-González, M. C. & Morales, P. (2019). Dietary fiber sources and human benefits: The case study of cereal and pseudocereals. *Advances in Food and Nutrition Research*, **90**, 83–134. <https://doi.org/10.1016/BS.AFN.2019.02.002>
- Coelho, M., Aquino, A. S. D., Latorres, M. J. & Salas-Mellado, M. D. L. M. (2019). *In vitro* and *in vivo* antioxidant capacity of chia protein hydrolysates and peptides. *Food Hydrocolloids*, **91**, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.01.018>
- Coelho, M. S., Soares-Freitas, R. A. M., Arêas, J. A. G., Gandra, E. A. & Salas-Mellado, M. de las M. (2018). Peptides from Chia Present Antibacterial Activity and Inhibit Cholesterol Synthesis. *Plant Foods for Human Nutrition*, **73**(2), 101–107. <https://doi.org/10.1007/s11130-018-0668-z>
- Cui, X., Du, J., Li, J. & Wang, Z. (2018). Inhibitory site of  $\alpha$ -hairpinin peptide from tartary buckwheat has no effect on its antimicrobial activities. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **50**(4), 408–416. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy015>
- D'Amico, S., Jungkunz, S., Balasz, G., Foeste, M., Jekle, M., Tömöskösi, S. & Schoenlechner, R. (2019). Abrasive milling of quinoa: Study on the distribution of selected nutrients and proteins within the quinoa seed kernel. *Journal of Cereal Science*, **86**, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2019.01.007>
- de Castro, R. J. S. & Sato, H. H. (2015). Biologically active peptides: Processes for their generation, purification and identification and applications as natural additives in the food and pharmaceutical industries. *Food Research International*, **74**, 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.05.013>
- de la Cruz-Torres, E. & Garcia-Andrade, J. M. (2007). Mejoramiento de pseudocereales en el ININ. *Contacto Nuclear*, **48**, 35–40.
- Delgado, M. C. O., Galleano, M., Añón, M. C. & Tironi, V. A. (2015). Amaranth Peptides from Simulated Gastrointestinal Digestion: Antioxidant Activity Against Reactive Species. *Plant Foods for Human Nutrition*, **70**(1), 27–34. <https://doi.org/10.1007/s11130-014-0457-2>
- Dodok, L., Modhir, A. A., Buchtová, V., Halássová, G. & Poláček, I. (1997). Importance and utilization of amaranth in food industry. Part 2. Composition of amino acids and fatty acids. *Food / Nahrung*, **41**(2), 108–110. <https://doi.org/10.1002/food.19970410211>
- Dong, S., Yang, X., Zhao, L., Zhang, F., Hou, Z. & Xue, P. (2020). Antibacterial activity and mechanism of action saponins from *Chenopodium quinoa* Willd. husks against foodborne pathogenic bacteria. *Industrial Crops and Products*, **149**, 112350. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112350>
- FAO/STAT. (2015). *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. Food Security and the Right to Food.
- FAO/STAT. (2018). *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. FAO/STAT Online Database.
- Galvez, A. F., Chen, N., Macasieb, J. & de Lumen, B. O. (2001). Chemopreventive property of a soybean peptide (lunasin) that binds to deacetylated histones and inhibits acetylation. *Cancer Research*, **61**(20), 7473–7478.
- Giménez-Bastida, J. A. & Zieliński, H. (2015). Buckwheat as a Functional Food and Its Effects on Health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63**(36), 7896–7913. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02498>
- González-Aguilar, G. A., González-Córdova, A. F., Vallejo-

- Cordoba, E., Álvarez-Parrilla, E. & García, H. S. (2014). *Los Alimentos Funcionales: Un nuevo reto para la industria de alimentos* (AGT). México.
- Graf, B. L., Rojas-Silva, P., Rojo, L. E., Delatorre-Herrera, J., Baldeón, M. E. & Raskin, I. (2015). Innovations in Health Value and Functional Food Development of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **14**(4), 431–445. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12135>
- Grancieri, M., Martino, H. S. D. & González de Mejía, E. (2019a). Chia Seed (*Salvia hispanica* L.) as a Source of Proteins and Bioactive Peptides with Health Benefits: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **18**(2), 480–499. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12423>
- Grancieri, M., Martino, H. S. D. & González de Mejía, E. (2019b). Digested total protein and protein fractions from chia seed (*Salvia hispanica* L.) had high scavenging capacity and inhibited 5-LOX, COX-1-2, and iNOS enzymes. *Food Chemistry*, **289**, 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.03.036>
- Guo, H., Hao, Y., Richel, A., Everaert, N., Chen, Y., Liu, M., Yang, X. & Ren, G. (2020). Antihypertensive effect of quinoa protein under simulated gastrointestinal digestion and peptide characterization. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **100**(15), 5569–5576. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10609>
- Hernández-Ledesma, B., del Mar Contreras, M. & Recio, I. (2011). Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods. *Advances in Colloid and Interface Science*, **165**(1), 23–35. <https://doi.org/10.1016/J.CIS.2010.11.001>
- Inouye, K., Nakano, K., Asaoka, K. & Yasukawa, K. (2009). Effects of Thermal Treatment on the Coagulation of Soy Proteins Induced by Subtilisin Carlsberg. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**(2), 717–723. <https://doi.org/10.1021/jf802693f>
- James, L. E. A. (2009). Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): Composition, Chemistry, Nutritional, and Functional Properties. *Advances in Food and Nutrition Research*, **58**, 1–31. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(09\)58001-1](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(09)58001-1)
- Janssen, F., Pauly, A., Rombouts, I., Jansens, K. J. A., Deleu, L. J. & Delcour, J. A. (2017). Proteins of Amaranth (*Amaranthus* spp.), Buckwheat (*Fagopyrum* spp.), and Quinoa (*Chenopodium* spp.): A Food Science and Technology Perspective. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **16**(1), 39–58. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12240>
- Korhonen, H. & Pihlanto, A. (2003). Food-derived bioactive peptides—opportunities for designing future foods. *Current Pharmaceutical Design*, **9**(16), 1297–1308. <https://doi.org/10.2174/1381612033454892>
- Koyama, M., Hattori, S., Amano, Y., Watanabe, M. & Nakamura, K. (2014). Blood Pressure-Lowering Peptides from Neo-Fermented Buckwheat Sprouts: A New Approach to Estimating ACE-Inhibitory Activity. *PLoS ONE*, **9**(9), e105802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105802>
- Koyama, M., Naramoto, K., Nakajima, T., Aoyama, T., Watanabe, M. & Nakamura, K. (2013). Purification and Identification of Antihypertensive Peptides from Fermented Buckwheat Sprouts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **61**(12), 3013–3021. <https://doi.org/10.1021/jf305157y>
- Kozioł, M. J. (1992). Chemical composition and nutritional evaluation of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Journal of Food Composition and Analysis*, **5**(1), 35–68. [https://doi.org/10.1016/0889-1575\(92\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0889-1575(92)90006-6)
- Kristinsson, H. G. & Rasco, B. A. (2000). Fish Protein Hydrolysates: Production, Biochemical, and Functional Properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **40**(1), 43–81. <https://doi.org/10.1080/10408690091189266>
- Li, C., Li, W., Zhang, Y. & Simpson, B. K. (2020). Comparison of physicochemical properties of recombinant buckwheat trypsin inhibitor (rBTI) and soybean trypsin inhibitor (SBTI). *Protein Expression and Purification*, **171**, 105614. <https://doi.org/10.1016/j.pep.2020.105614>
- Li, J., Cui, X., Ma, X., Li, C. & Wang, Z. (2019). Recombinant Buckwheat Trypsin Inhibitor Improves the Protein and Mitochondria Homeostasis in *Caenorhabditis elegans* Model of Aging and Age-Related Disease. *Gerontology*, **65**(5), 513–523. <https://doi.org/10.1159/000500156>
- Li, J., Cui, X., Wang, Z. & Li, Y. (2015). rBTI extends *Caenorhabditis elegans* lifespan by mimicking calorie restriction. *Experimental Gerontology*, **67**, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.05.001>
- Li, Matsui, T., Matsumoto, K., Yamasaki, R. & Kawasaki, T. (2002). Latent production of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from buckwheat protein. *Journal of Peptide Science*, **8**(6), 267–274. <https://doi.org/10.1002/psc.387>
- Li, Y., Yang, N., Shi, F., Ye, F. & Huang, J. (2023). Isolation and identification of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides from Tartary buckwheat albumin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **103**(10), 5019–5027. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12573>
- López, D. N., Galante, M., Robson, M., Boeris, V. & Spelzini, D. (2018a). Amaranth, quinoa and chia protein isolates: Physicochemical and structural properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, **109**, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.080>
- López, D. N., Ingrassia, R., Busti, P., Bonino, J., Delgado, J. F., Wagner, J., Boeris, V. & Spelzini, D. (2018b). Structural characterization of protein isolates obtained from chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *LWT*, **90**, 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.12.060>
- Luo, X., Fei, Y., Xu, Q., Lei, T., Mo, X., Wang, Z., Zhang, L., Mou, X. & Li, H. (2020). Isolation and identification of antioxidant peptides from tartary buckwheat albumin (*Fagopyrum tataricum* Gaertn) and their antioxidant

- activities. *Journal of Food Science*, **85**(3), 611–617. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15004>
- Luthar, Z., Golob, A., Germ, M., Vombergar, B. & Kreft, I. (2021). Tartary Buckwheat in Human Nutrition. *Plants*, **10**(4), 700. <https://doi.org/10.3390/plants10040700>
- Maestri, E., Marmiroli, M. & Marmiroli, N. (2016). Bioactive peptides in plant-derived foodstuffs. *Journal of Proteomics*, **147**, 140–155. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.03.048>
- Maldonado-Cervantes, E., Jeong, H. J., León-Galván, F., Barrera-Pacheco, A., de León-Rodríguez, A., González de Mejía, E., de Lumen, B. O. & Barba de la Rosa, A. P. (2010). Amaranth lunasin-like peptide internalizes into the cell nucleus and inhibits chemical carcinogen-induced transformation of NIH-3T3 cells. *Peptides*, **31**(9), 1635–1642. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.06.014>
- Martínez Leo, E. E. & Segura Campos, M. R. (2020). Neuroprotective effect from *Salvia hispanica* peptide fractions on pro-inflammatory modulation of HMC3 microglial cells. *Journal of Food Biochemistry*, **44**(6), 1–8. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13207>
- Morales, D., Miguel, M. & Garcés-Rimón, M. (2021). Pseudocereals: a novel source of biologically active peptides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **61**(9), 1537–1544. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1761774>
- Mudgil, P., Kilari, B. P., Kamal, H., Olalere, O. A., FitzGerald, R. J., Gan, C.-Y. & Maqsood, S. (2020). Multifunctional bioactive peptides derived from quinoa protein hydrolysates: Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase, dipeptidyl peptidase-IV and angiotensin I converting enzymes. *Journal of Cereal Science*, **96**, 103130. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2020.103130>
- Mudgil, P., Omar, L. S., Kamal, H., Kilari, B. P. & Maqsood, S. (2019). Multi-functional bioactive properties of intact and enzymatically hydrolysed quinoa and amaranth proteins. *LWT*, **110**, 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.04.084>
- Nakamura, K., Naramoto, K. & Koyama, M. (2013). Blood-pressure-lowering effect of fermented buckwheat sprouts in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, **5**(1), 406–415. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2012.11.013>
- Nongonierma, A. B., le Maux, S., Dubrulle, C., Barre, C. & FitzGerald, R. J. (2015). Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein hydrolysates with *in vitro* dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory and antioxidant properties. *Journal of Cereal Science*, **65**, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2015.07.004>
- Obaroakpo, J. U., Liu, L., Zhang, S., Lu, J., Pang, X. & Lv, J. (2019).  $\alpha$ -Glucosidase and ACE dual inhibitory protein hydrolysates and peptide fractions of sprouted quinoa yoghurt beverages inoculated with *Lactobacillus casei*. *Food Chemistry*, **299**, 124985. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.124985>
- Olivera-Montenegro, L., Best, I. & Gil-Saldarriaga, A. (2021). Effect of pretreatment by supercritical fluids on antioxidant activity of protein hydrolyzate from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food Science & Nutrition*, **9**(1), 574–582. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2027>
- Orona-Tamayo, D., Valverde, M. E., Nieto-Rendón, B. & Paredes-López, O. (2015). Inhibitory activity of chia (*Salvia hispanica* L.) protein fractions against angiotensin I-converting enzyme and antioxidant capacity. *LWT - Food Science and Technology*, **64**(1), 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.05.033>
- Orsini Delgado, M. C., Nardo, A., Pavlovic, M., Rogniaux, H., Añón, M. C. & Tironi, V. A. (2016). Identification and characterization of antioxidant peptides obtained by gastrointestinal digestion of amaranth proteins. *Food Chemistry*, **197 Pt B**, 1160–1167. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.092>
- Orsini Delgado, M. C., Tironi, V. A. & Añón, M. C. (2011). Antioxidant activity of amaranth protein or their hydrolysates under simulated gastrointestinal digestion. *LWT - Food Science and Technology*, **44**(8), 1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.04.002>
- Osborne, T. B., Van Slyke, D. D., Leavenworth, C. S. & Vinograd, M. (1915). Some Products of Hydrolysis of Gliadin, Lactalbumin, and the Protein of the Rice Kernel. *Journal of Biological Chemistry*, **22**(2), 259–280. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)87644-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)87644-X)
- Oseguera-Toledo, M. E., González de Mejía, E., Reynoso-Camacho, R., Cardador-Martínez, A. & Amaya-Llano, S. L. (2014). Proteins and bioactive peptides. *Nutrafoods*, **13**(4), 147–157. <https://doi.org/10.1007/s13749-014-0052-z>
- Panchaud, A., Affolter, M. & Kussmann, M. (2012). Mass spectrometry for nutritional peptidomics: How to analyze food bioactives and their health effects. *Journal of Proteomics*, **75**(12), 3546–3559. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.12.022>
- Perez Espitia, P. J., de Fátima Ferreira Soares, N., dos Reis Coimbra, J. S., de Andrade, N. J., Souza Cruz, R. & Alves Medeiros, E. A. (2012). Bioactive Peptides: Synthesis, Properties, and Applications in the Packaging and Preservation of Food. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **11**(2), 187–204. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00179.x>
- Petrova, P. & Petrov, K. (2020). Lactic Acid Fermentation of Cereals and Pseudocereals: Ancient Nutritional Biotechnologies with Modern Applications. *Nutrients*, **12**(4), 1118. <https://doi.org/10.3390/nu12041118>
- Rabai, R., Rafiq Khan, M., Mahreen Mehwish, H., Riaz Rajoka, M. S., Lorenzo, J. M., Kieliszek, M., Rauf Khalid, A., Asim Shabbir, M. & Aadi, R. M. (2021). An overview of chia seed (*Salvia hispanica* L.) bioactive peptides' derivation and utilization as an emerging nutraceutical food. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **26**(9), 643. <https://doi.org/10.52586/4973>
- Reyes-Bautista, R., Flores-Sierra, J. de J., Hernández-Mendoza,

- G. & Xoca-Orozco, L. Á. (2023). Biologically Active Peptides from Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) Grain. In *Potential Health Benefits of Biologically Active Peptides Derived from Underutilized Grains: Recent Advances in their Isolation, Identification, Bioactivity and Molecular Analysis* (pp. 54–75). Bentham Science Publishers. <https://doi.org/10.2174/9789815123340123040007>
- Rjeibi, I., Ncib, S., Ben Saad, A. & Souid, S. (2017). Evaluation of nutritional values, phenolic profile, aroma compounds and biological properties of *Pittosporum tobira* seeds. *Lipids in Health and Disease*, **16**(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0596-1>
- Ruan, J.-J., Chen, H., Shao, J.-R., Wu, Q. & Han, X.-Y. (2011). An antifungal peptide from *Fagopyrum tataricum* seeds. *Peptides*, **32**(6), 1151–1158. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.03.015>
- Sandoval-Oliveros, M. R. & Paredes-López, O. (2013). Isolation and Characterization of Proteins from Chia Seeds (*Salvia hispanica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **61**(1), 193–201. <https://doi.org/10.1021/jf3034978>
- 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>
- Schoenlechner, R., Siebenhandl, S. & Berghofer, E. (2008). Pseudocereals. *Gluten-Free Cereal Products and Beverages*, **149–VI**, 149–190. <https://doi.org/10.1016/B978-012373739-7.50009-5>
- Scow, D. T., Smith, E. G. & Shaughnessy, A. F. (2003). Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers in heart failure. *American Family Physician*, **68**(9), 1795–1798.
- Segura-Campos, M. R., Chel-Guerrero, L. A., Castellanos-Ruelas, A. F. & Betancur-Ancona, D. A. (2016). Chemical Characterization of Mexican Chia (*Salvia hispanica* L.) Flour. In *Functional Properties of Traditional Foods* (pp. 131–137). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7662-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7662-8_10)
- Segura-Campos, M. R., Salazar-Vega, I. M., Chel-Guerrero, L. A. & Betancur-Ancona, D. A. (2013). Biological potential of chia (*Salvia hispanica* L.) protein hydrolysates and their incorporation into functional foods. *LWT - Food Science and Technology*, **50**(2), 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.07.017>
- Singh, B. P., Vij, S. & Hati, S. (2014). Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides*, **54**, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.01.022>
- Singh, R. K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T. & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, **15**(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Soriano-Santos, J., Reyes-Bautista, R., Guerrero-Legarreta, I., Ponce-Alquicira, E., Escalona-Buendía, H. B., Almanza-Pérez, J. C., Díaz-Godínez, G. & Román-Ramos, R. (2015). Dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity of protein hydrolysates from *Amaranthus hypochondriacus* L. Grain and their influence on postprandial glycemia in Streptozotocin-induced diabetic mice. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **12**(1), 90. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v12i1.13>
- Tao, T., Pan, D., Zheng, Y. Y. & Ma, T. jun. (2019). Optimization of Hydrolyzed Crude Extract from Tartary Buckwheat Protein and Analysis of Its Hypoglycemic Activity *in vitro*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, **295**(3), 032065. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/295/3/032065>
- Tiengo, A., Faria, M. & Netto, F. M. (2009). Characterization and ACE-Inhibitory Activity of Amaranth Proteins. *Journal of Food Science*, **74**(5), H121–H126. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01145.x>
- Tironi, V. A. & Añón, M. C. (2010). Amaranth proteins as a source of antioxidant peptides: Effect of proteolysis. *Food Research International*, **43**(1), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.10.001>
- Tovar-Pérez, E. G., Guerrero-Legarreta, I., Farrés-González, A. & Soriano-Santos, J. (2009). Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptide fractions from albumin I and globulin as obtained of amaranth grain. *Food Chemistry*, **116**(2), 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.02.062>
- Tovar-Pérez, E. G., Lugo-Radillo, A. & Aguilera-Aguirre, S. (2019). Amaranth grain as a potential source of biologically active peptides: a review of their identification, production, bioactivity, and characterization. *Food Reviews International*, **35**(3), 221–245. <https://doi.org/10.1080/87559129.2018.1514625>
- Udenigwe, C. C. & Aluko, R. E. (2012). Food Protein-Derived Bioactive Peptides: Production, Processing, and Potential Health Benefits. *Journal of Food Science*, **77**(1), R11–R24. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02455.x>
- Urbizo-Reyes, U., San Martín-González, M. F., García-Bravo, J., López Malo Vigil, A. & Liceaga, A. M. (2019). Physicochemical characteristics of chia seed (*Salvia hispanica*) protein hydrolysates produced using ultrasonication followed by microwave-assisted hydrolysis. *Food Hydrocolloids*, **97**, 105187. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105187>
- Usman, M., Patil, P. J., Mehmood, A., Rehman, A., Shah, H., Haider, J., Xu, K., Zhang, C. & Li, X. (2022). Comparative evaluation of pseudocereal peptides: A review of their nutritional contribution. *Trends in Food Science & Technology*, **122**, 287–313. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.02.009>
- Valencia-Chamorro, S. A. (2003). QUINOA. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (pp. 4895–4902). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/00995-0>
- Van Lancker, F., Adams, A. & De Kimpe, N. (2011). Chemical

- Modifications of Peptides and Their Impact on Food Properties. *Chemical Reviews*, **111**(12), 7876–7903. <https://doi.org/10.1021/cr200032j>
- Velarde-Salcedo, A. J., Barrera-Pacheco, A., Lara-González, S., Montero-Morán, G. M., Díaz-Gois, A., González de Mejía, E. & Barba de la Rosa, A. P. (2013). *In vitro* inhibition of dipeptidyl peptidase IV by peptides derived from the hydrolysis of amaranth (*Amaranthus hypochondriacus* L.) proteins. *Food Chemistry*, **136**(2), 758–764. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.032>
- Vilcacundo, R., Martínez-Villaluenga, C. & Hernández-Ledesma, B. (2017). Release of dipeptidyl peptidase IV,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory peptides from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) during *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. *Journal of Functional Foods*, **35**, 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.06.024>
- Vilcacundo, R., Miralles, B., Carrillo, W. & Hernández-Ledesma, B. (2018). *In vitro* chemopreventive properties of peptides released from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein under simulated gastrointestinal digestion. *Food Research International*, **105**, 403–411. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.11.036>
- Wali, A., Mijiti, Y., Yanhua, G., Yili, A., Aisa, H. A. & Kawuli, A. (2021). Isolation and Identification of a Novel Antioxidant Peptide from Chickpea (*Cicer arietinum* L.) Sprout Protein Hydrolysates. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, **27**(1), 219–227. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10070-2>
- Wang, C., Yuan, S., Zhang, W., Ng, T. & Ye, X. (2019). Buckwheat Antifungal Protein with Biocontrol Potential To Inhibit Fungal (*Botrytis cinerea*) Infection of Cherry Tomato. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**(24), 6748–6756. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01144>
- Wang, F., Yu, G., Zhang, Y., Zhang, B. & Fan, J. (2015). Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Peptides Derived from Oat (*Avena sativa* L.), Buckwheat (*Fagopyrum esculentum*), and Highland Barley (*Hordeum vulgare trifurcatum* (L.) Trofim) Proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63**(43), 9543–9549. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04016>
- Wang, W. & de Mejía, E. G. (2005). A New Frontier in Soy Bioactive Peptides that May Prevent Age-related Chronic Diseases. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **4**(4), 63–78. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2005.tb00075.x>
- Watanabe, K., Ibuki, A., Chen, Y.-C., Kawamura, Y. & Mitsunaga, T. (2003). Composition of Quinoa Protein Fractions. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, **50**(11), 546–549. <https://doi.org/10.3136/nskkk.50.546>
- Weidinger, A. & Kozlov, A. (2015). Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules*, **5**(2), 472–484. <https://doi.org/10.3390/biom5020472>
- Zaika, Ye., Kozub, N., Sozinov, I., Bidnyk, G. & Karazhbey, P. (2019). Polymorphism of buckwheat seed storage proteins in cultivar groups, differing by their morphotype. *Agricultural Science and Practice*, **6**(1), 10–17. <https://doi.org/10.15407/agrisp6.01.010>
- Zevallos, V. F., Herencia, I. L., Chang, F., Donnelly, S., Ellis, J. H. & Ciclitira, P. J. (2014). Gastrointestinal Effects of Eating Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) in Celiac Patients. *American Journal of Gastroenterology*, **109**(2), 270–278. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.431>
- Zhang, H.-W., Zhang, Y.-H., Lu, M.-J., Tong, W.-J. & Cao, G.-W. (2007). Comparison of Hypertension, Dyslipidaemia and Hyperglycaemia Between Buckwheat Seed-Consuming and Non-Consuming Mongolian-Chinese Populations In Inner Mongolia, China. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **34**(9), 838–844. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04614.x>
- Zhang, T., Dou, W., Zhang, X., Zhao, Y., Zhang, Y., Jiang, L. & Sui, X. (2021). The development history and recent updates on soy protein-based meat alternatives. *Trends in Food Science & Technology*, **109**, 702–710. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2021.01.060>
- Zheng, Y., Wang, X., Zhuang, Y., Li, Y., Tian, H., Shi, P. & Li, G. (2019). Isolation of Novel ACE-Inhibitory and Antioxidant Peptides from Quinoa Bran Albumin Assisted with an *in silico* Approach: Characterization, In Vivo Antihypertension, and Molecular Docking. *Molecules*, **24**(24), 4562. <https://doi.org/10.3390/molecules24244562>
- Zhou, X., Wen, L., Li, Z., Zhou, Y., Chen, Y. & Lu, Y. (2015). Advance on the benefits of bioactive peptides from buckwheat. *Phytochemistry Reviews*, **14**(3), 381–388. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9390-0>
- Zhou, Y., Jiang, Y., Shi, R., Chen, Z., Li, Z., Wei, Y. & Zhou, X. (2020). Structural and antioxidant analysis of Tartary buckwheat (*Fagopyrum tartaricum* Gaertn.) 13S globulin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **100**(3), 1220–1229. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10133>
- Zhu, F. (2016). Chemical composition and health effects of Tartary buckwheat. *Food Chemistry*, **203**, 231–245. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.02.050>
- Zhu, F. (2021). Buckwheat proteins and peptides: Biological functions and food applications. *Trends in Food Science & Technology*, **110**, 155–167. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2021.01.081>