



Compuestos bioactivos en quesos: biosíntesis, actividad biológica y contribución de las bacterias ácido lácticas¹

Bioactive compounds in cheeses: biosynthesis, biological activity, and contribution of lactic acid bacteria

Joel López-Mendoza², Lourdes Adriano-Anaya², Didiana Gálvez-López², Alfredo Vázquez-Ovando²

¹ Recepción: 20 de junio, 2022. Aceptación: 22 de noviembre, 2022. Este trabajo formó parte del proyecto de investigación “Quesos de Chiapas México, producción y caracterización” financiado por el Instituto de Biociencias de la Universidad Autónoma de Chiapas, México.

² Universidad Autónoma de Chiapas, Instituto de Biociencias. Boulevard Príncipe Akishino, Colonia Solidaridad 2000, CP 30798. Tapachula, Chiapas, México. ibtjoel@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-1397-3349>); maria.adriano@unach.mx (<https://orcid.org/0000-0002-4356-5429>); didiana.galvez@unach.mx (<https://orcid.org/0000-0003-2206-9108>); jose.vazquez@unach.mx (autor para correspondencia, <https://orcid.org/0000-0003-1397-3349>).

Resumen

Introducción. A partir de 1990 se ha observado un incremento en la tasa de enfermedades asociadas con dietas poco saludables y estilos de vida sedentaria, cuya atención supone un reto para los sistemas de salud. Lo anterior, ha despertado el interés por los alimentos funcionales, es decir, aquellos que además de proporcionar macro y micronutrientes, aporten sustancias que poseen efecto fisiológico en el organismo, lo que se traduce en la mejora de la salud de quien lo ingiere. De manera genérica a estos compuestos se les conoce como bioactivos. **Objetivo.** Revisar las principales sustancias bioactivas reportadas en quesos, el papel de los microorganismos en la producción de las mismas y las rutas de biosíntesis de los principales compuestos. **Desarrollo.** La leche y sus derivados son productos alimenticios consumidos alrededor del mundo y presentan un incremento constante en su producción y consumo. Esta tendencia de mercado es debida a su sabor y aporte nutricional. Uno de los derivados lácteos con mayor demanda en el mundo son los quesos. Son una fuente de sustancias como péptidos, ácidos grasos, vitaminas, bacteriocinas, ácidos orgánicos, ácido gamma aminobutírico, etc., todas con importante actividad biológica. **Conclusión.** La presencia, cantidad y disponibilidad de los compuestos bioactivos presentes en los quesos difiere, como resultado del tipo de leche empleada para su elaboración, el tipo de microorganismo empleado, ya sea como cultivo iniciador o secundario, así también como el proceso tecnológico empleado.

Palabras clave: ácido gamma-aminobutírico, alimentos funcionales, aminos biogénicas, bacteriocinas, cultivo iniciador.

Abstract

Introduction. Since 1990, there has been an increase in the rate of diseases associated with unhealthy diets and sedentary lifestyles, whose care is a challenge for health systems. This has aroused interest in functional foods, i.e., those that in addition to providing macro and micronutrients, provide substances that have a physiological effect on the body, which translates into improving the health of those who ingest them. Generically, these compounds are known as



bioactivos. **Objective.** To review the main bioactive substances reported in cheeses, as well as the role of microorganisms in their production and the biosynthetic routes of the main compounds. **Development.** Milk and its derivatives are food products consumed around the world and show a constant increase in their production and consumption. This market trend is due to its flavor and nutritional value. One of the most demanded dairy products in the world are cheeses. They are a source of substances such as peptides, fatty acids, vitamins, bacteriocins, organic acids, gamma aminobutyric acid, etc. all with important biological activity. **Conclusion.** The presence, quantity, and availability of the bioactive compounds present in the cheeses differ, as a result of the type of milk used for its elaboration, the type of microorganism used, either as starter or secondary culture, as well as the technological process employed.

Keywords: gamma-aminobutyric acid, functional foods, biogenic amines, bacteriocins, starter culture.

Introducción

La obesidad (Di Bonito et al., 2020), trastornos cardiovasculares (Lordan et al., 2019) y la diabetes, así como las comorbilidades (Hernández-Lara et al., 2020), están relacionadas con los hábitos alimenticios y estilo de vida sedentario (Lordan et al., 2019). Asociado con esto, a partir de los años 1990, se ha observado un aumento progresivo de casos de cáncer en muchos países y regiones del mundo (Rojo Álvaro et al., 2017). Se sugiere que este aumento se asocia al consumo constante de alimentos que presentan contenidos elevados de azúcares, grasa y/o sal, por ejemplo, los azúcares se han relacionado con riesgo alto de cáncer de tiroides (Fiore et al., 2020). Otras enfermedades crónicas también se han relacionado con los estilos inapropiados de alimentación. Debido a esto, se promueven cada vez más, hábitos de consumo naturales, inclusión de mayor cantidad de vegetales, legumbres, frutas, leche y productos lácteos en la dieta (Rolim et al., 2020). Se prefieren cada vez más los alimentos menos procesados, pues se ha demostrado que el consumo regular de estos puede disminuir los problemas de peso y enfermedades diversas, debido a las sustancias que contienen. Tales sustancias, de manera genérica, se han denominado compuestos bioactivos. Estos pueden ser de naturaleza conocida o en algunos casos desconocida y proporcionan beneficio probado (eficaces y no tóxicos) para la salud, ya sea en la prevención, control o tratamiento de enfermedades crónicas (Rolim et al., 2020).

La leche y los productos lácteos proporcionan una amplia gama de componentes bioactivos (Majid, 2016). Entre los productos lácteos, el queso se posiciona como una rica fuente de componentes con importantes beneficios para la salud. El calcio tiene un efecto positivo para prevenir padecimientos como la osteoporosis y la caries dental. Del mismo modo, el ácido linoleico conjugado (CLA) ha demostrado tener efectos anticancerígenos y propiedades antiaterogénicas (López-Expósito et al., 2017). Otros compuestos bioactivos incluyen vitaminas, péptidos bioactivos, aminos biogénicas, ácido gamma-aminobutírico.

A pesar de que los reportes de compuestos bioactivos en derivados lácteos son amplios, pocos se centran en el aporte de los quesos y más aún, del rol que desempeñan los microorganismos que se encuentran en estos productos. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue revisar las principales sustancias bioactivas reportadas en quesos, el papel de los microorganismos en la producción de las mismas y las rutas de biosíntesis de los principales compuestos.

Compuestos bioactivos

Los alimentos funcionales son aquellos que, además de aportar macronutrientes y micronutrientes, contienen sustancias que ejercen efectos benéficos en una o varias funciones sustanciales del organismo, mejoran la salud

y/o reducen el riesgo de sufrir ciertas enfermedades (Maqsood et al., 2020). Lo anterior está relacionado con la presencia de un amplio número de compuestos que son denominados de manera genérica como sustancias o compuestos bioactivos (Summer et al., 2017). La lista de compuestos bioactivos es amplia e incluye moléculas de muy distinta naturaleza (Cuadro 1), pero con el efecto biológico en común.

Cuadro 1. Compuestos bioactivos, fuente de origen y efecto benéfico en la salud que pueden encontrarse en alimentos de distinto origen.

Table 1. Bioactive compounds, origin source and beneficial effect on health that can be found in foods of different origin.

Compuesto bioactivo	Fuente principal	Efecto asociado	Fuente
Flavonoides	Frijol común (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	Antiinflamatorio, anticolesterémico y antioxidante	Santos et al. (2020)
Antocianinas	Maíz (<i>Zea mays</i> L.) morado	Cardioprotectores, prevención de la obesidad, inhibición de carcinogénesis mamaria y de próstata en estudios animales	Paucar-Menacho et al. (2017)
Ácidos grasos	Queso de leche de cabra	Antitrombótico	Lordan et al. (2019)
Péptidos	Queso de leche de oveja, queso Cheddar Australiano	Inmunomoduladora, antimicrobiano	Pisanu et al. (2015)
Aminas biogénicas	Quesos madurados	Neurotransmisores	Briguglio et al. (2018)
Ácido gamma aminobutírico (GABA)	Varios quesos	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE)	Diana et al. (2014)

Varios pigmentos naturales (antocianinas) poseen propiedades cardioprotectoras, previenen la obesidad, así como inhiben células de carcinogénesis mamaria y de próstata en estudios animales (Paucar-Menacho et al., 2017). Los flavonoides también pueden modular procesos inflamatorios, tener efectos hipocolesterémicos (Santos-Espinosa et al., 2020) e incluso efecto antiproliferativo de células cancerígenas (Fiore et al., 2020).

Aunque la gran mayoría de los compuestos bioactivos son de origen vegetal o microbiano, existen algunos alimentos de origen animal (Cuadro 1) que poseen compuestos con naturaleza bioactiva (Majid, 2016). Los lácteos son productos alimenticios de consumo en todo el mundo y se muestra un incremento importante en su producción y consumo. Las tendencias de mercado sugieren que su consumo seguirá al alza, debido a su beneficio nutricional y a la salud que aporta a quienes lo consumen (García-Burgos et al., 2020). Si bien hay una gran variedad de productos derivados de la leche, el queso figura como fuente de diversos compuestos bioactivos (Cuadro 1).

A) Compuestos bioactivos en quesos

De acuerdo con el *Codex Alimentarius* de la FAO/OMS, un queso es el producto sólido o semisólido, madurado o fresco, en el que el valor de la relación suero proteínas/caseína no supera al de la leche; es obtenido por coagulación (total o parcial) de la leche, por medio de la acción del cuajo o de otros agentes coagulantes adecuados, con un escurrido parcial de lactosuero (Fox et al., 2017). Es un producto diverso y distribuido en el mundo, se consume en muchas culturas, pues goza de gran aceptabilidad y sobre todo, contiene un alto valor nutrimental de proteínas, ácidos grasos, vitaminas y minerales (Şanlıer et al., 2019).

Además de los componentes nutrimentales básicos, los quesos tienen una fuente importante de compuestos bioactivos. Algunas de estas sustancias se producen durante el procesamiento de la leche, pero la gran mayoría de estas son producidas por bacterias ácido lácticas (BAL) durante la elaboración y/o maduración (Bulat & Topcu, 2020). De entre los compuestos bioactivos más comunes se encuentran: exopolisacáridos, péptidos, ácidos grasos, aminas biogénicas, ácidos orgánicos, vitaminas, bacteriocinas, ácido gama-aminobutírico, etc. (Şanlier et al., 2019; Santiago-López et al., 2018). Estas sustancias ayudan a reducir la presión sanguínea, combatir infecciones estomacales y el aumento de peso, prevenir la osteoporosis, etc. (Park & Nam, 2015). De los compuestos bioactivos con mayor importancia en lácteos y derivados, se citan algunos reportes presentados en quesos de distintas partes del mundo.

Ácidos grasos

El contenido de grasa en el queso varía en un rango del 20 % al 35 % de masa seca. De ese contenido, el 66 % son ácidos grasos saturados, el 30 % ácidos grasos monoinsaturados y el 4 % ácidos grasos poliinsaturados (Santiago-López et al., 2018). El ácido linoleico conjugado (CLA) es un término genérico para denominar a todos los isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico; los principales son *cis*-9, *trans*-11CLA, *trans*-10, *cis*-12 CLA y *cis*-9, *cis*-12 CLA, sin embargo, los que tienen mayor actividad biológica son *cis*-9, *trans*-11 (Neofytou et al., 2020).

Los quesos contienen ácidos grasos insaturados, mismos que poseen potente actividad antitrombótica en ensayos de aglutinamiento en placa (Lordan et al., 2019). Además, la inclusión de semillas de chía (*Salvia hispanica*) en la dieta de las cabras lecheras, enriquece la leche con isómeros de ácido linoleico conjugado, mismos que se transfieren al queso, con la consecuente reducción de hasta 3,4 % de ácidos grasos saturados (C16: 0, C18: 0 y C20: 0) (Schettino-Bermúdez et al., 2020).

La adición de desechos del beneficio de las aceitunas a la leche, repercutió en mayor contenido de ácidos grasos insaturados (C18: 1 *cis*-9, C18: 2n -6 y *cis*-9, *trans*-11; CLA) en queso Halloumi, en comparación con el queso del grupo control; además, la adición del coproducto redujo el contenido total de ácidos grasos saturados (SFA) (Neofytou et al., 2020). En este mismo sentido, Nájera et al. (2017) reportaron que las semillas de linaza, soya, cártamo, girasol y colza son utilizadas como suplementos lipídicos para mejorar el contenido de CLA y UFA en leche y queso.

Péptidos bioactivos

Los péptidos bioactivos son fragmentos de proteínas específicas entre dos a veinte aminoácidos que tienen un impacto positivo en las funciones corporales (López-Expósito et al., 2017). Estas sustancias no tienen actividad cuando están dentro de la secuencia de la proteína nativa y son producto de la actividad catabólica de microorganismos o de enzimas presentes en la leche, también pueden liberarse por medio de la actividad gastrointestinal, en el proceso de maduración y/o en la fermentación (Hossain et al., 2020).

Ciertos péptidos poseen capacidad para inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), una metalo-peptidasa de zinc presente en tejido de mamíferos que regula la vasoconstricción, así como de presión arterial (Gonzalez-Gonzalez et al., 2019). Diversos trabajos reportan la presencia de péptidos con actividad inmunomoduladora e inhibidora de la ACE en quesos elaborados con leche cruda con respecto a quesos de leche pasteurizada (Munir et al., 2020; Pisanu et al., 2015), lo cual muestra el efecto de los microorganismos en la producción de estos péptidos.

Ratas alimentadas con queso acumularon bajo contenido de triglicéridos y colesterol de baja densidad en tejido hepático en comparación con ratas que no consumieron queso, así también mostraron incremento en la excreción de grasa en heces (Higurashi et al., 2016).

Ácido gamma aminobutírico (GABA)

El ácido gamma aminobutírico (GABA), se sintetiza a partir del ácido L-glutámico por descarboxilación promovida por la enzima GAD (ácido glutámico descarboxilasa) (Jeon Park et al., 2021). Es un aminoácido no proteico, que se encuentra en concentraciones altas en el sistema nervioso central de mamíferos y ciertos tejidos periféricos y su función principal es actuar como neurotransmisor, su ingesta presenta efectos antihipertensivos, tranquilizantes y antidepressivos en el organismo (Redruello et al., 2020; Santos-Espinosa et al., 2020). Su presencia en los quesos se debe a la hidrólisis de L-glutamato por bacterias ácido lácticas durante el proceso de elaboración o maduración de los mismos (Carafa et al., 2019).

Se ha reportado que los quesos “crema” del estado de Chiapas, México, poseen mayor concentración de GABA (780 mg kg⁻¹) en comparación con el queso Gouda (177 mg kg⁻¹), Cheddar (48 mg kg⁻¹) y queso azul (7 mg kg⁻¹) (Gonzalez-Gonzalez et al., 2019). También se ha reportado que el tipo de leche y el tiempo de maduración inciden en la cantidad de GABA; Diana et al. (2014) reportaron mayor contenido de GABA y ornitina en queso fresco de cabra, sin embargo, este contenido disminuyó a lo largo de la maduración, caso contrario, con quesos de leche de oveja donde al principio no se reportó GABA y ornitina, pero aumentó conforme avanzó el tiempo de maduración. En leche de vaca, el comportamiento fue muy similar pero los valores fueron significativamente más bajos con respecto a los quesos de cabra y oveja (Diana et al., 2014). Este comportamiento es debido a la acción de las BAL que participan en la maduración de los quesos (Jeon Park et al., 2021). De manera similar, se reportó la presencia de GABA en el 98 % de quesos de diferentes partes de Europa; el mayor contenido de esta sustancia se encontró en quesos maduros hechos de leche de oveja, seguido de quesos maduros hecho de una mezcla de leche de ovejas, cabras y vacas (Redruello et al., 2020). La ornitina que también es producida por las BAL, es un aminoácido no proteico que tiene actividad inductora en la producción de linfocitos T, asiste a la desintoxicación del hígado y además, reduce los niveles de creatinina (Maqsood et al., 2020; Park & Nam, 2015).

Aminas biogénicas

Las aminas biogénicas son compuestos derivados de la descarboxilación de aminoácidos, mediante la acción de bacterias ácido lácticas (Barbieri et al., 2019). Están presentes en las neuronas del hipotálamo de mamíferos (Briguglio et al., 2018), tienen una estructura relacionada con los alcaloides y son análogos a sustancias que desempeñan importantes procesos fisiológicos en animales y plantas como el crecimiento celular, expresión genética, síntesis de proteínas, división y estabilización de membrana celular, reparación de tejidos, etc. (Benkerroum, 2016).

El tipo y la cantidad de aminas biogénicas en queso, es importante desde el punto de vista toxicológico y tecnológico, debido a que algunas aminas biogénicas tienen beneficios para la salud hasta cierta dosis, debido a su papel como neurotransmisores. Estas, son absorbidas en el intestino a través del sistema nervioso primario que conecta el nervio entérico al sistema nervioso central y de esta manera, regula la función cerebral que controla el estado de ánimo y el comportamiento (Saidi, Sheikh-Zeinoddin, Kobarfard, Soleimani-Zad & Sedaghat Doost, 2020).

Quesos que contienen histamina pueden producir intoxicaciones o reacciones alérgicas después del consumo (Møller et al., 2020). No se ha establecido una concentración límite de histamina en los quesos, pero en los casos donde se han registrado intoxicación, las concentraciones que se reportaron fueron entre 850 y 1870 mg kg⁻¹ (Møller et al., 2020). Además, cuando se consume tiramina en combinación con fármacos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), se puede desarrollar el síndrome del queso (presión alta y dolor de cabeza) (Tofalo et al., 2019).

Se ha encontrado espermina en leche cruda bovina, también se ha reportado tiramina y triptamina en queso Mozzarella bovino (Moradi et al., 2021). Establecer límites permitidos, así como los efectos específicos del consumo de aminas biogénicas contenidas en los quesos, son todavía oportunidades de investigación.

Vitaminas

A pesar de que la leche es una fuente importante de vitaminas hidrosolubles, durante la elaboración del queso, una porción elevada de estas se pierde con el suero (Xu et al., 2020). Se requiere de estrategias que puedan suplementar o enriquecer los contenidos de vitaminas en los quesos. La vitamina D mejora la absorción intestinal de calcio y fósforo y reduce el riesgo de enfermedades autoinmunes y cáncer. Esta vitamina no se ve afectada en el proceso de pasteurización y permanece de forma parcial estable durante el proceso de fabricación y maduración de quesos (Crevier et al., 2017).

La vitamina K2 reviste importancia en la salud ósea y cardiovascular, además de coadyuvar en la disminución de procesos inflamatorios. Se encuentra en quesos duros y semiduros (gruyère, raclette y appenzeler) como resultado del proceso metabólico de los cultivos iniciadores (Walther et al., 2021). Respecto a la vitamina B, se reportó el incremento de 3,30 ng mL⁻¹ hasta 15,43 ng mL⁻¹ de vitamina B₁₂ en quesos elaborados con leche cruda obtenida de vacas inyectadas con la misma vitamina (Xu et al., 2020).

Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos contribuyen al sabor y aroma de los quesos, sin embargo, muchos de estos productos también pueden tener efecto antimicrobiano, al grado de que las sales de estos ácidos se usan como conservadores en la industria (Baptista et al., 2020). El ácido láctico es el principal producto de la fermentación de la lactosa realizada por las BAL y por tanto, es el ácido orgánico más abundante.

Varios ácidos orgánicos se producen en los quesos como resultado de la hidrólisis de la grasa de la leche, como los ácidos acético, butírico (Bulat & Topcu, 2020), cítrico, orótico y úrico, también se producen ácidos láctico, acético, ácido pirúvico, propiónico, fórmico y butírico como resultado del metabolismo bacteriano (Bulat & Topcu, 2020). Sin embargo, en queso Camembert los contenidos de ácido láctico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido propiónico y ácido butírico, se disminuyeron a lo largo de cuatro semanas de maduración (Bae et al., 2020).

El ácido acético tiene una larga historia de uso como conservador en la industria de alimentos y su efecto antimicrobiano no es cuestionado. Algo similar ocurre con el ácido láctico, el cual, además de su probado efecto antimicrobiano (Baptista et al., 2020), posee actividad en la reducción de la lipólisis en condiciones bajas de oxígeno, como en los regímenes de deportes intensos, lo cual se traduce en menor incidencia de ácidos libres que no pueden ser asimilados por los músculos en anaerobiosis (Bae et al., 2020).

Bacteriocinas

Las bacteriocinas son péptidos sintetizados mediante los ribosomas de las bacterias, que pueden manifestar actividad bacteriostática, bactericida y/o bacteriolítica, tanto contra microorganismos Gram-negativos como contra Gram-positivos, por lo cual tienen gran aplicación en los alimentos para ayudar a reducir la presencia de patógenos (Kumariya et al., 2019). Otras propiedades que se atribuyen a las bacteriocinas son, actividad anticancerígena, antiviral, anticonceptivo, etc. Son sustancias incoloras, inodoras e insípidas. Las células productoras de bacteriocinas poseen mecanismos para evitar que sean destruidas por sus propias bacteriocinas, ya sea con la síntesis de proteínas de autoinmunidad o el uso de bombas de eflujo o ambos sistemas (Kumariya et al., 2019; Soltani et al., 2021).

La nisina, una bacteriocina producida por *Lactococcus lactis*, es utilizada en la industria láctea para controlar clostridios y prevenir la contaminación por *Listeria*. Se ha reportado que esta bacteriocina inhibió la germinación de esporas de *Clostridium botulinum* en queso untable, entre otros alimentos (Kumariya et al., 2019). La pediocina es otro tipo de bacteriocina producida por *Pediococcus* sp., que ya se encuentra de manera comercial conocida

como Alta™ 2341, la cual es obtenida de *Pediococcus acidilactici* PA-1, misma que tiene potencial para extender la vida útil de una gran variedad de productos listos para el consumo, inhibe el crecimiento de *L. monocytogenes* (Kumariya et al., 2019; Soltani et al., 2021) y otras bacterias patogénicas para el hombre (Soltani et al., 2021). Una base de datos con información de la estructura y función de más de 230 bacteriocinas puede encontrarse en Bactibase (n.d.).

B) Mecanismos de producción de compuestos bioactivos

El queso es un producto complejo, con una serie de cambios secuenciales que se llevan a cabo durante el proceso de elaboración y en su caso, de maduración. Estas modificaciones a su vez ejercen cambios en las moléculas bioactivas, incrementándolas o degradándolas. Los cambios a los que son susceptibles pueden ser entendidos si se clasifican en tres tipos: aquellos debidos al procesamiento tecnológico, los derivados de la acción bioquímica o microbiana y los atribuidos a los procesos (químicos o enzimáticos) ocurridos cuando los quesos son consumidos (Santiago-López et al., 2018). Los dos primeros tipos de cambios son abordados en la presente revisión.

Procesamiento tecnológico

Se ha reportado que la actividad antioxidante de extractos solubles en agua de queso cheddar, disminuyó cuando se aplicaron temperaturas superiores a 72 °C, sin embargo, esta cantidad aumentó a lo largo del proceso de maduración. La actividad inhibitoria de la ACE siguió un comportamiento similar, pero después de los sesenta días de maduración su actividad disminuyó (Hossain et al., 2020). Además, la actividad enzimática de la plasmina (principal enzima implicada en la degradación de coágulos de sangre), no tuvo diferencias significativas en los diferentes tratamientos térmicos y su actividad aumentó conforme avanzó el proceso de maduración, debido a que sus inhibidores son sensibles al calor (Hossain et al., 2020).

El uso de tecnologías para homogenizar la leche también tiene efecto sobre las moléculas bioactivas. Se ha reportado que el tratamiento a ultra alta presión para homogenizar la leche de cabra incrementa la hidrólisis de α -caseína, β -caseína y κ -caseína; además, incrementa los niveles de nitrógeno soluble en agua, así como la concentración de péptidos hidrofóbicos e hidrofílicos, es posible que sea debido a la mayor exposición de proteínas a las enzimas proteolíticas (Juan et al., 2016). La aplicación de energía por ultrasonido (41 J g⁻¹ y frecuencia de 20 kHz) a la leche de vaca pasteurizada, promueve mayor contenido de fenoles, flavonoides, mayor actividad antioxidante e inhibición de la ACE, debido a que los tratamientos de alta presión provocan la hidratación de las micelas de caseína en la leche por la ruptura de las interacciones hidrofóbicas, esta ruptura permite la formación de sub micelios más pequeños en el suero (Munir et al., 2020).

La aplicación de microondas en leche induce a cambios térmicos y no térmicos en la estructura de las proteínas, el calor generado por la irradiación de microondas provoca la división de las proteínas, lo que resulta en agregados más pequeños, así también las vibraciones moleculares y la colisión causa plegamiento y desplegamiento de las proteínas, lo que permite interacciones caseína-caseína y caseína-suero, estos cambios alteran las interacciones enzima-sustrato durante la proteólisis de la leche y afecta la formación de compuestos bioactivos (Munir et al., 2020).

Procesos bioquímicos mediados por BAL

De entre los procesos bioquímicos o microbianos que pueden modificar los quesos está el metabolismo de bacterias ácido lácticas (BAL), levaduras u hongos presentes en la leche o adheridas en el proceso de elaboración o maduración. Estas toman nutrientes originales de la leche y los catalizan por medio de reacciones enzimáticas diversas (Santiago-López et al., 2018). La degradación de ácidos, grasas y proteínas son las reacciones enzimáticas

más notorias que ocurren a los quesos a través de procesos de oxidación, descarboxilación, transaminación, esterificación, deshidrogenación, reducción y otros (Johnson, 2017).

C) Contribución de las BAL en la formación de compuestos bioactivos

Las bacterias ácido lácticas participan en la fermentación de productos lácteos, estas interactúan con los componentes de los alimentos y cambian las propiedades de estos a través de reacciones bioquímicas complejas (Bulat & Topcu, 2020). En las matrices de quesos es posible encontrar alta diversidad de BAL, las cuales, entre otras funciones, desarrollan las características sensoriales del queso y son incorporadas como parte de un cultivo iniciador o de un cultivo secundario no iniciador (Santiago-López et al., 2018). La principal función de las BAL está orientada hacia la producción de ácidos orgánicos vía metabolismo de los carbohidratos, pero poseen muchas más enzimas para producir otros compuestos bioactivos (Figura 1).

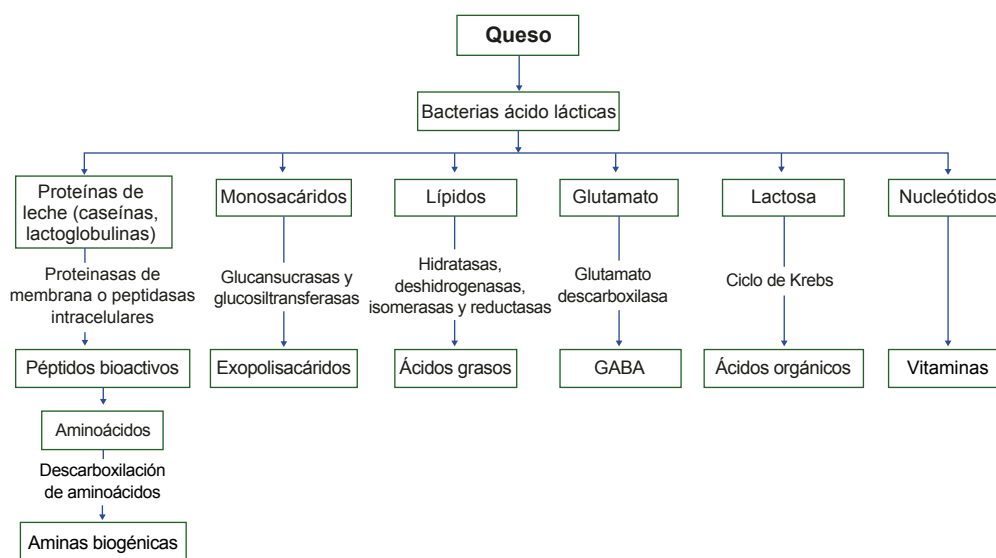


Figura 1. Principales rutas metabólicas de bacterias ácido lácticas en matrices de queso. Tomado de Santiago-López et al. (2018).

Figure 1. Main metabolic pathways of lactic acid bacteria in cheese matrices. Taken from Santiago-López et al. (2018).

Producción de ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos son producidos por el catabolismo de los carbohidratos mediante el ciclo de Krebs. Los ácidos láctico, butanoico, succínico y pirúvico, son ácidos carboxílicos que se producen por las BAL al inicio del proceso de maduración, sin embargo, los ácidos glutárico, propiónico y pentanoico pueden aparecer en quesos al final del proceso de maduración, tal como reportaron Saidi, Sheikh-Zeinoddin, Kobarfard y Soleimani-Zad (2020). Las BAL heterofermentativas (cuyo producto de fermentación además de ácido láctico incluye etanol, acetato y CO₂) no crecen tan bien como las homofermentativas (cuyo producto de la fermentación es ácido láctico) en la leche, pero si se desarrollan en la fase de maduración del queso, cuando el pH ha disminuido (Pedersen et al., 2016). Las BAL heterofermentativas son usadas en la producción de productos lácteos, debido a que los

metabolitos que producen imparten propiedades sensoriales *sui generis*. Sin embargo, en otros casos pueden considerarse indeseables como en la elaboración de queso Cheddar, donde la producción de CO₂ es indeseable (Ortakci et al., 2015). También se ha reportado que algunas BAL podrían inhibir microorganismos indeseables, debido a la producción de ácido acético y 1,2-propanodiol que actúan como antimicrobianos (Wang et al., 2021).

Producción de ácidos grasos

La grasa de la leche puede modificarse por hidrólisis u oxidación. Sin embargo, la oxidación está limitada, debido al bajo potencial redox de los quesos. Durante la degradación de los triglicéridos se liberan concentraciones altas de ácidos grasos de cadena corta e intermedia. Los ácidos grasos de cadena corta tienen impacto en el sabor, sin embargo, la alta actividad lipolítica es indeseable en la mayoría de los quesos, pues puede derivar en el desarrollo de rancidez por la presencia de ácidos grasos libres (AGL). La oxidación y descarboxilación producen metilcetonas y alcoholes secundarios, mientras que la esterificación de hidróxilos y ácidos grasos producen lactonas (Figura 2). Los ácidos grasos reaccionan con grupos alcohol para formar ésteres como el butanoato de etilo (Santiago-López et al., 2018).

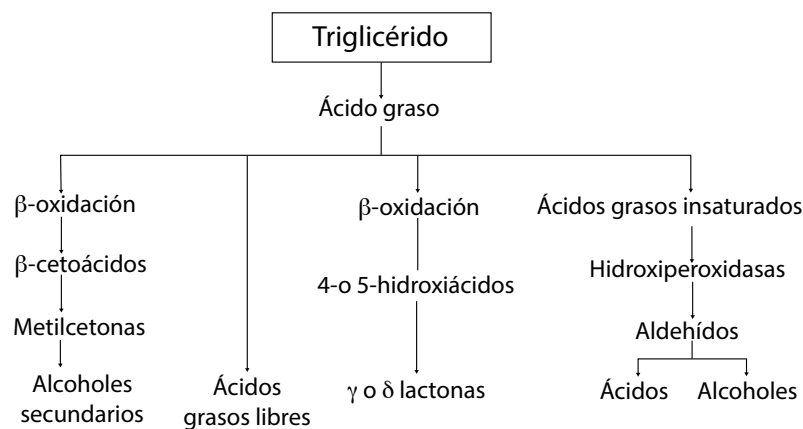


Figura 2. Catabolismo de ácidos grasos libres en matrices de quesos. Tomado de Vrdoljak et al. (2018).

Figure 2. Catabolism of free fatty acids in cheese matrices. Taken from Vrdoljak et al. (2018).

Las lipasas, que pueden ser de origen microbiano, de origen endógeno y/o añadidas en el cuajo, catalizan la hidrólisis de triglicéridos, con la consiguiente síntesis de ácidos grasos libres de cadena media (hasta diez átomos de carbono) y ácidos grasos libres de cadena larga (superiores a diez átomos de carbono), di y monoglicéridos, así como glicerol (Neofytou et al., 2020). Las metil cetonas, alcoholes secundarios, aldehídos de cadena lineal, lactonas, ésteres y S-tioésteres, representan clases de compuestos volátiles que se derivan de forma parcial del catabolismo de los AGL y por lo tanto, pueden contribuir como precursores de compuestos aromáticos (Vrdoljak et al., 2018; Figura 2).

Los AGL pueden sufrir oxidación, dando origen a β-cetoácidos, que se convierten a las correspondientes metilcetonas mediante descarboxilación. La vía biosintética de las metilcetonas se asocia a mecanismos bioquímicos que realizan los mohos (Ianni et al., 2020).

Metabolismo de proteínas

Las BAL convierten las proteínas en aminoácidos libres y péptidos pequeños, para llevar a cabo sus propias actividades fisiológicas como el control del pH intracelular, generación de energía metabólica, resistencia al estrés y biosíntesis de proteína. El sistema proteolítico de las bacterias ácido lácticas es muy conocido, que consisten en (1) proteinasas de la envoltura celular, (2) transportadores de péptidos y (3) endopeptidasas (Park & Nam, 2015).

Tanto las bacteriocinas como los péptidos bioactivos son producto de mecanismos distintos; las bacteriocinas se secretan al espacio extracelular durante la fase de crecimiento de las BAL, mientras que los péptidos bioactivos se pueden producir a partir de proteínas de sustrato por la acción de proteasas intramembranales. Una ventaja en la producción de los péptidos bioactivos es que estos son extracelulares, puesto que son residuos de proteínas que no son utilizadas por el sistema proteolítico de las BAL (Venegas-Ortega et al., 2019). El catabolismo de los aminoácidos libres (Figura 3) es la principal vía bioquímica implicada en la producción de aldehídos, alcoholes, ácidos carboxílicos, aminas y compuestos de azufre (Ianni et al., 2020; Majid, 2016). Además de la producción de sustancias de aroma durante los procesos proteolíticos promovidos por las BAL, se liberan péptidos bioactivos que están contenidos en las proteínas (Venegas-Ortega et al., 2019). La diferencia en la producción de péptidos bioactivos por distintas cepas de BAL puede estar explicada por desigualdades en la actividad de las enzimas que poseen. Se han descrito disimilitudes intra e interespecíficas en la actividad de las aminotransferasas en cepas de *Lb. paracasei*. También se reportó actividad diferencial amino aromática transferasa (fenilalanina-cetoglutarato transaminasa) y metionina-cetoglutarato aminotransferasa en cepas de BAL, lo que se traduce en diferencias en la capacidad de las cepas para sintetizar péptidos con bioactividad (López-Expósito et al., 2017).

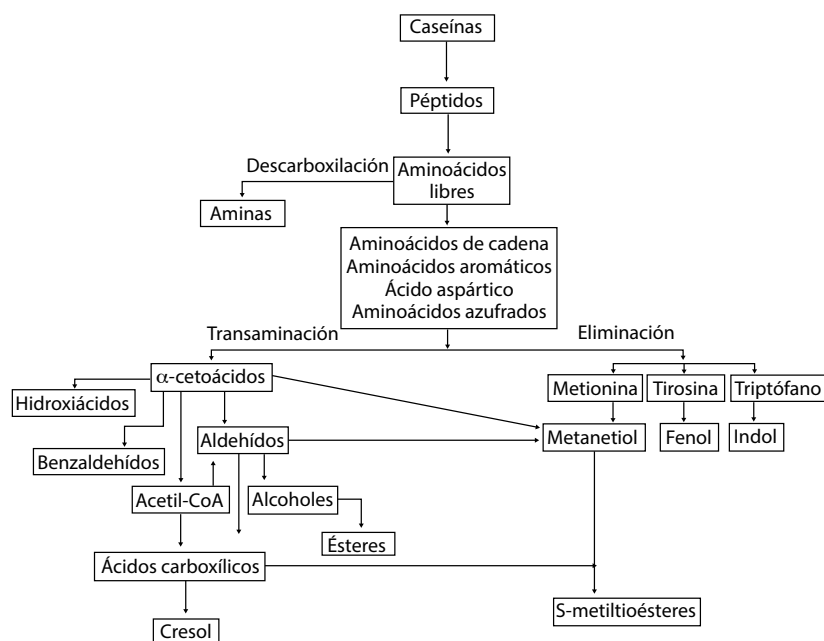


Figura 3. Representación del catabolismo de aminoácidos libres. Tomado de Ianni et al. (2020).

Figure 3. Catabolism of free amino acids representation. Taken from Ianni et al. (2020).

Producción de aminas biogénicas

El principal factor que contribuye a la aparición de aminas biogénicas en el queso es la presencia de microorganismos con actividad descarboxilasa (Figura 4). Esta actividad se ha descrito en microorganismos como *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Micrococcus* y otras BAL, las cuales pueden estar presentes en la biota de la leche o adicionadas como cultivos o por medio de la contaminación durante el proceso de elaboración (Şanlı & Şenel, 2015).

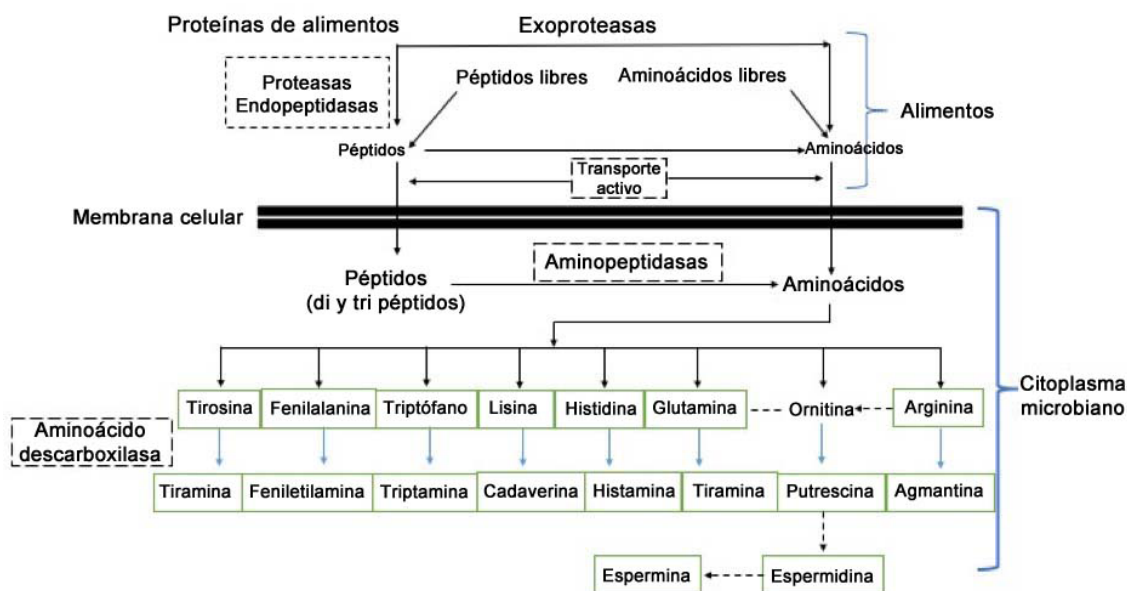


Figura 4. Representación esquemática de síntesis de aminas biogénicas a partir de sus aminoácidos correspondientes. Tomado de Benkerroum (2016).

Figure 4. Schematic representation of the synthesis of biogenic amines from their corresponding amino acids. Taken from Bekerroum (2016).

Durante la maduración de queso de leche de oveja cruda, el conteo de bacterias del género *Enterococci* fue proporcional a los contenidos de putrescina, cadaverina, tiramina y dopamina (Saidi, Sheikh-Zeinoddin, Kobarfard, Soleimani-Zad & Sedaghat Doost, 2020). *Lactobacillus* es un género capaz de sobrevivir a condiciones severas, debido a su capacidad de utilizar carbohidratos poco fermentables y descarboxilar aminoácidos con la consecuente producción de aminas biogénicas (Møller et al., 2020).

De manera similar, se reportó correlación positiva entre la expresión del gen que produce la tirosina descarboxilasa y la producción de tiramina; se propuso que contenidos altos de tiramina pueden estar relacionados con contenidos elevados de putrescina, puesto que los genes de la ruta agmatina deaminasa involucrada en la producción de putrescina están ligados al operón de descarboxilación de la tirosina (Tofalo et al., 2019). Las rutas de la agmatina deiminasa y la tirosina descarboxilasa parecen estar muy extendidas en varias especies de BAL y, a menudo, están presentes de manera simultánea (Santos-Espinosa et al., 2020).

Ornitina

La ornitina es un aminoácido no proteico que ha demostrado importantes efectos sedativos e hipnóticos en ratas expuestas al estrés, así también atenúa la fatiga mediante el incremento en la eficacia del consumo de energía y promueve la excreción de amonio (Diana et al., 2014). Las BAL tienen en común con otros organismos procariontes que metabolizan a través de la ruta de la enzima arginina deaminasa (Figura 5). Esta enzima cataliza la degradación de L-arginina hasta ornitina para hacer frente a condiciones de estrés ácido (Wenzel et al., 2018).

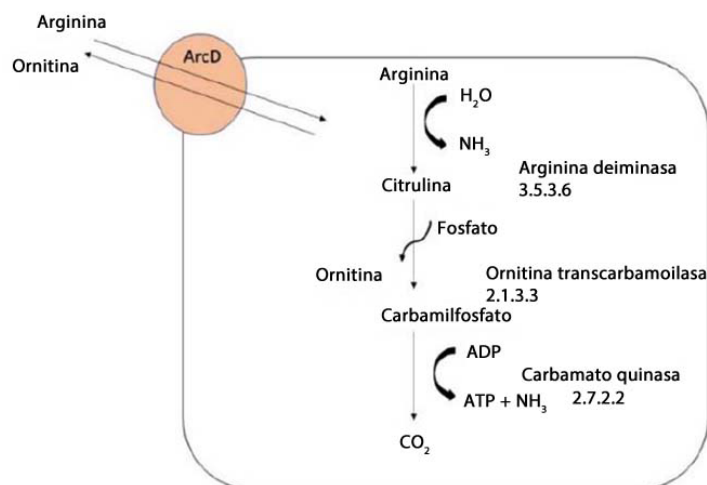


Figura 5. Representación esquemática de la producción de ornitina mediante la ruta de arginina deaminasa. Tomado de Wenzel et al. (2018).

Figure 5. Schematic representation of the ornithine production via the arginine deiminase pathway. Taken from Wenzel et al. (2018).

Para degradar arginina a ornitina, amoníaco y dióxido de carbono, tres enzimas son necesarias; arginina deaminasa que convierte la arginina a citrulina y amoníaco, la citrulina es después metabolizada por la ornitina transcarbamilasa a ornitina y carbamoil fosfato, el fosfato es reubicado de carbamoil fosfato a adenosín difosfato (ADP), mediante la carbamato quinasa que forma adenosín trifosfato (ATP) y el carbamato se descompone en amoníaco y dióxido de carbono (Figura 5). Otro elemento importante en la ruta ADI es un antiportador que transloca ornitina y arginina a través de la membrana celular (Wenzel et al., 2018).

Biosíntesis de ácido gama-aminobutírico (GABA)

La síntesis de ácido gama-aminobutírico (GABA) por parte de las BAL, se da como mecanismo de defensa contra el estrés inducido por la acidificación del medio, así como por deficiencia de nutrientes (Santos-Espinosa et al., 2020). El GABA se libera desde el interior de la célula como producto de reacción a través de un transportador glutamato-GABA (Figura 6), de esta manera genera un aumento del pH del citoplasma, debido a la eliminación de iones hidrógeno (Santos-Espinosa et al., 2018). Por los beneficios del GABA a la salud de quienes lo consumen, existen muchos reportes de trabajos donde se busca primero aislar microorganismos con alta capacidad para producir este compuesto, así como identificar y manipular los componentes del medio de cultivo que permitan incrementar la producción en medios definidos.

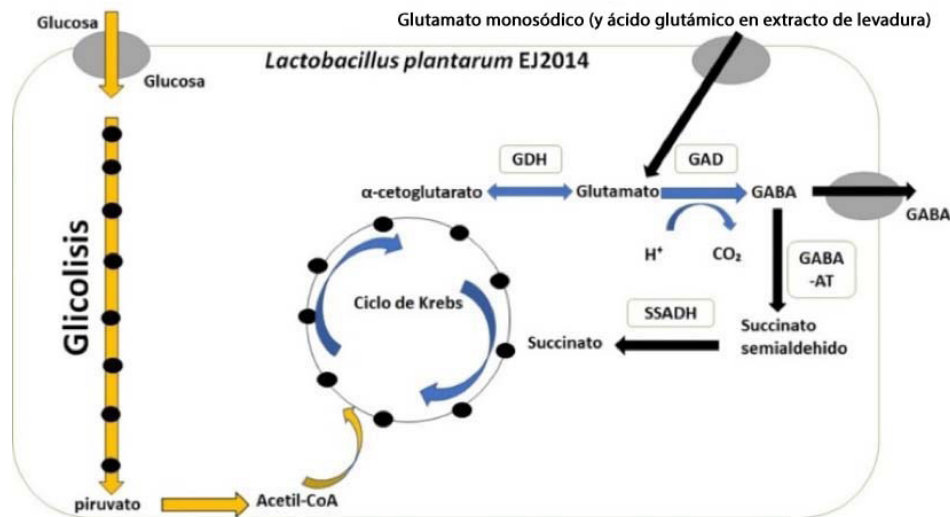


Figura 6. Representación esquemática de la síntesis de ácido gama-aminobutírico en *Lactobacillus plantarum*. Tomado de Jeon Park et al. (2021).

GDH: glutamato deshidrogenasa, GAD: ácido glutámico descarboxilasa, GABA -AT: GABA aminotransferasa SSADH: succinato semialdehído deshidrogenasa.

Figure 6. Schematic representation of the gamma-aminobutyric acid synthesis in *Lactobacillus plantarum*. Taken from Jeon Park et al. (2021).

GDH: glutamate dehydrogenase, GAD: glutamate decarboxylase, GABA -AT: GABA aminotransferase SSADH: succinate semialdehyde dehydrogenase.

El pH es un factor importante para el crecimiento de las BAL y la producción de GABA. Durante la fermentación, el pH en el medio disminuye de forma gradual, con lo que se inhibe el crecimiento de BAL, sin embargo, dado que BAL no pueden producir ácido L- glutámico suficiente para generar grandes cantidades de GABA, se ha empleado el glutamato monosódico como sustrato de manera eficiente para obtener GABA en medios de cultivos sintéticos para *Lactobacillus plantarum*, debido a que puede convertirse en ácido L-glutámico por hidrólisis e iniciar la producción de GABA (Redruello et al., 2020).

Cuando el glutamato se convierte en GABA mediante descarboxilación por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la liberación de dióxido de carbono coincide con el consumo de hidrógeno, lo que resulta en un aumento del pH en el medio. Un medio sintético típico para promover la producción de GABA contiene 100 g L⁻¹ de extracto de levadura, 10 g L⁻¹ de glucosa y 22,5 g L⁻¹ de glutamato monosódico. En estas condiciones se ha reportado que algunas cepas de *L. plantarum* presentan el rendimiento más alto (19,8 g L⁻¹) de GABA en comparación con otras cepas de *L. plantarum* (Jeon Park et al., 2021).

Se indica la capacidad de BAL silvestres para producir GABA en quesos regionales mexicanos (queso cocido, queso Chihuahua y queso fresco), así como en leche fermentada. Se reportaron dieciséis cepas del género *Lactobacillus*, así como tres del género *Lactococcus* con actividad GAD (Santos-Espinosa et al., 2020).

D) Asociación entre tipos de queso y la presencia de compuestos bioactivos

Parece haber algún tipo de relación entre la presencia de ciertos compuestos bioactivos y el tipo de queso. De acuerdo con la evidencia, los quesos elaborados con leche de cabra, vaca y oveja, poseen mayor contenido de lípidos totales en sus matrices, la actividad lipolítica da como resultado la aparición de ácidos grasos con actividad

antitrombótica (Lordan et al., 2019; Neofytou et al., 2020; Schettino-Bermúdez et al., 2020). No ocurre así con leche de otros mamíferos. Contenidos altos de vitaminas A, D, K y E, también están relacionados con quesos muy grasos (Nájera et al., 2017). Por el contrario, la presencia de vitaminas B y D está limitada por la cantidad de agua, por lo que se encuentra mayor contenido de estas vitaminas en quesos frescos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Compuestos bioactivos reportados en quesos de distintos orígenes, así como su efecto asociado en la salud humana.

Table 2. Bioactive compounds reported in cheeses of different origins, as well as their associated effect on human health.

Compuesto bioactivo	Tipo de queso	País de origen	Efecto asociado	Referencia
Ácidos grasos	De leche de cabra	Irlanda	Antitrombótico	Lordan et al. (2019)
Ácidos grasos	De leche de cabra	México	Antitrombótico	Schettino-Bermúdez et al. (2020)
Ácidos grasos	Halloumi	Chipre	Antitrombótico	Neofytou et al. (2020)
Ácidos grasos	De leche de oveja	España	Antitrombótico	Nájera et al. (2017)
Péptidos	Cerrillano de Uruguay	Uruguay	Inhibición ACE	
Péptidos	Tipo guoda	Japón	Anticolesterémico	Higurashi et al. (2016)
GABA	Crema de Chiapas	México	Antihipertensivo	
GABA	Guoda	Países bajos	Antihipertensivo	Gonzalez-Gonzalez et al. (2019)
GABA	Cheddar	Inglaterra	Antihipertensivo	
GABA	Azul	Dinamarca	Antihipertensivo	
GABA	Español	España	Antihipertensivo	Diana et al. (2014)
Aminas biogénicas	Pecorino di Farondala	Italia	Neurotransmisor	Tofalo et al. (2019)
Aminas biogénicas	Tipo Mozzarella	Brasil	Neurotransmisor	Sampaio Rigueira Ubaldo et al. (2015)
Vitaminas E	De leche de oveja	España	Antioxidante	Nájera et al. (2017)
Vitamina B	Fresco	China	Antiinflamatorio	Xu et al. (2020)
Vitamina D	Cottage	Canadá	Promueve absorción del calcio	Crevier et al. (2017)
Vitamina K	De cabra y oveja	Suiza	Promueve la coagulación sanguínea	Walther et al. (2021)
Alcoholes	Feta	Grecia	Promueve aromas	Gatzias et al. (2020)
Bacteriocinas	Artesanales	Brasil	Bactericida	Pardini Gontijo et al. (2020)

Los quesos elaborados a partir de leche de vaca muestran un mayor contenido de péptidos con actividad biológica, la inhibición ACE está presente en casi todos los quesos de leche de vaca. Además, la maduración da como resultado la formación de aminas biogénicas a consecuencia de la descarboxilación de los aminoácidos presentes en los quesos (Diana et al., 2014; Gonzalez-Gonzalez et al., 2019; Higurashi et al., 2016; Moradi et al., 2021; Sampaio Rigueira Ubaldo et al., 2015; Tofalo et al., 2019). De manera similar, la interacción de las BAL con otros tipos de bacterias que habitan en las matrices de queso durante la maduración, redundan en mayor contenido de bacteriocinas (Pardini-Gontijo, 2020).

La alimentación del ganado también tiene efecto sobre la composición de la leche y del queso. Las dietas ricas en grasa afectan el contenido de lípidos totales en los quesos, así también se tiende a reducir la cantidad de ácidos grasos saturados (Crevier et al., 2017; Walther et al., 2021; Xu et al., 2020).

Conclusiones

Hay nueva evidencia con respecto a los beneficios de la ingesta de los quesos. La gran cantidad de compuestos bioactivos que poseen estos derivados lácteos están asociados con beneficios en la salud e incluso con la prevención de enfermedades. Los ácidos orgánicos, ácidos grasos, ácido gamma-aminobutírico, péptidos y aminos biogénicas, son ejemplos de sustancias con gran potencial para formar parte de una dieta funcional. El proceso de maduración de los quesos ejerce un efecto importante sobre la cantidad de compuestos bioactivos. Debe vigilarse los contenidos de aminos biogénicas, para evitar que su contenido pueda representar un riesgo de intoxicación. Las bacterias ácido lácticas (BAL) son las principales productoras de compuestos bioactivos en quesos.

Se requieren más investigaciones para seleccionar BAL autóctonas de los quesos que tengan potencial para producir compuestos bioactivos en cantidades elevadas y que estos puedan ser empleados como cultivos adjuntos en la elaboración de quesos u otros alimentos funcionales.

Referencias

- Bae, H. C., Nam, J. H., Renchinkhand, G., Choi, S. -H., & Nam, M. S. (2020). Physicochemical changes during 4 weeks ripening of Camembert cheeses salted with four types of salts. *Applied Biological Chemistry*, 63, Article 66. <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00539-5>
- Bactibase. (n.d.). *A database dedicated to bacteriocins*. Retrieved March 17th 2022 from <http://bactibase.hammamilab.org/about.php>
- Baptista, R. C., Horita, C. N., & Sant'Ana, A. S. (2020). Natural products with preservative properties for enhancing the microbiological safety and extending the shelf-life of seafood: A review. *Food Research International*, 127, Article 108762. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108762>
- Barbieri, F., Montanari, C., Gardini, F., & Tabanelli, G. (2019). Biogenic amine production by lactic acid bacteria: A review. *Foods*, 8(1), Article 17. <https://doi.org/10.3390/foods8010017>
- Benkerroum, N. (2016). Biogenic amines in dairy products: origin, incidence, and control means. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15(4), 801–826. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12212>
- Briguglio, M., Dell'Osso, B., Panzica, G., Malgaroli, A., Banfi, G., Zanaboni Dina, C. Z., Galentino, R., & Porta, M. (2018). Dietary neurotransmitters: A narrative review on current knowledge. *Nutrients*, 10(5), Article 591. <https://doi.org/10.3390/nu10050591>
- Bulat, T., & Topcu, A. (2020). Oxidation-reduction potential of UF white cheese: Impact on organic acids, volatile compounds and sensorial properties. *LWT-Food Science and Technology*, 131, Article 109770. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109770>
- Carafa, I., Stocco, G., Nardin, T., Larcher, R., Bittante, G., Tuohy, K., & Franciosi, E. (2019). Production of naturally γ -aminobutyric acid-enriched cheese using the dairy strains *Streptococcus thermophilus* 84C and *Lactobacillus brevis* DSM 32386. *Frontiers in Microbiology*, 10, Article 93. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00093>
- Crevier, B., Bélanger, G., Vuilleumard, J. -C., & St-Gelais, D. (2017). Production of cottage cheese fortified with vitamin D. *Journal of Dairy Science*, 100(7), 5212–5216. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12308>

- Diana, M., Rafecas, M., Arco, C., & Quílez, J. (2014). Free amino acid profile of Spanish artisanal cheeses: Importance of gamma-aminobutyric acid (GABA) and ornithine content. *Journal of Food Composition and Analysis*, 35(2), 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2014.06.007>
- Di Bonito, P., Pacifico, L., Licenziati, M. R., Maffei, C., Morandi, A., Manco, M., del Giudice, E. M., Di Sessa, A., Campana, G., Moio, N., Baroni, M. G., Chiesa, C., De Simone, G., & Valerio, G. (2020). Elevated blood pressure, cardiometabolic risk and target organ damage in youth with overweight and obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(10), 1840–1847. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.024>
- Fiore, M., Cristaldi, A., Okatyeva, V., Lo Bianco, S., Oliveri Conti, G., Zuccarello, P., Copat, C., Caltabiano, R., Cannizzaro, M., & Ferrante, M. (2020). Dietary habits and thyroid cancer risk: a hospital-based case–control study in Sicily (South Italy). *Food and Chemical Toxicology*, 146, Article 111778. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111778>
- Fox, P. F., Cogan, T. M., & Guinee, T. P. (2017). Factors that affect the quality of cheese. In P. L. H. McSweeney, P. F. Fox, P. D. Cotter, & D. W. Everett (Eds.), *Cheese* (Chapter 25, 4th ed., pp. 617–641). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417012-4.00025-9>
- García-Burgos, M., Moreno-Fernández, J., Alférez, M. J. M., Díaz-Castro, J., & López-Aliaga, I. (2020). New perspectives in fermented dairy products and their health relevance. *Journal of Functional Foods*, 72, Article 104059. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104059>
- Gatzias, I. S., Karabagias, I. K., Kontominas, M. G., & Badeka, A. V. (2020). Geographical differentiation of feta cheese from northern Greece based on physicochemical parameters, volatile compounds and fatty acids. *LWT-Food Science and Technology*, 131, Article 109615. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109615>
- Gonzalez-Gonzalez, C. R., Machado, J., Correia, S., McCartney, A. L., Stephen Elmore, J., & Jauregi, P. (2019). Highly proteolytic bacteria from semi-ripened Chiapas cheese elicit angiotensin-I converting enzyme inhibition and antioxidant activity. *LWT-Food Science and Technology*, 111, 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.05.039>
- Hernández-Lara, A. H., Almazán-Urbina, F. E., Santiago-Torres, M., & Rangel-Cruz, E. (2020). Intra-gastric balloon placement in the treatment of overweight and obesity: Experience at a Mexican referral center. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(4), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.10.007>
- Higurashi, S., Ogawa, A., Nara, T. Y., Kato, K., & Kadooka, Y. (2016). Cheese consumption prevents fat accumulation in the liver and improves serum lipid parameters in rats fed a high-fat diet. *Dairy Science and Technology*, 96, 539–549. <https://doi.org/10.1007/s13594-016-0288-z>
- Hossain, S., Khetra, Y., Ganguly, S., Kumar, R., & Sabikhi, L. (2020). Effect of heat treatment on plasmin activity and bio-functional attributes of Cheddar cheese. *LWT-Food Science and Technology*, 120, Article 108924. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108924>
- Ianni, A., Bennato, F., Martino, C., Grotta, L., & Martino, G. (2020). Volatile flavor compounds in cheese as affected by ruminant diet. *Molecules*, 25(3), Article 461. <https://doi.org/10.3390/molecules25030461>
- Jeon Park, S., Hyun Kim, D., Jee Kang, H., Shin, M., Yang, S. -Y., Yang, J., & Hoon Jung, Y. (2021). Enhanced production of γ -aminobutyric acid (GABA) using *Lactobacillus plantarum* EJ2014 with simple medium composition. *LWT-Food Science and Technology*, 137, Article 110443. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110443>
- Johnson, M. E. (2017). A 100-year review: Cheese production and quality. *Journal of Dairy Science*, 100(12), 9952–9965. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12979>

- Juan, B., Zamora, A., Quevedo, J. M., & Trujillo, A. -J. (2016). Proteolysis of cheese made from goat milk treated by ultra high pressure homogenisation. *LWT-Food Science and Technology*, *69*, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.12.013>
- Kumariya, R., Kumari Garsa, A., Rajput, Y. S., Sood, S. K., Akhtar, N., & Patel, S. (2019). Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microbial Pathogenesis*, *128*, 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.002>
- López-Expósito, I., Miralles, B., Amigo, L., & Hernández-Ledesma, B. (2017). Health effects of cheese components with a focus on bioactive peptides. In J. Frías, C. Martínez-Villaluenga, & E. Peñas (Eds.), *Fermented foods in health and disease prevention* (Chapter 11, pp. 239–273). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802309-9.00011-X>
- Lordan, R., Walsh, A., Crispie, F., Finnegan, L., Demuru, M., Tsoupras, A., Cotter, P. D., & Zabetakis, I. (2019). Caprine milk fermentation enhances the antithrombotic properties of cheese polar lipids. *Journal of Functional Foods*, *61*, Article 103507. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103507>
- Majid, S. (2016). *Bioactive components in milk and dairy products*. Sweish University of Agricultural Sciences.
- Maqsood, S., Adiamo, O., Ahmad, M., & Mudgil, P. (2020). Bioactive compounds from date fruit and seed as potential nutraceutical and functional food ingredients. *Food Chemistry*, *308*, Article 125522. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125522>
- Møller, C. O. de A., Ücök, E. F., & Rattray, F. P. (2020). Histamine forming behaviour of bacterial isolates from aged cheese. *Food Research International*, *128*, Article 108719. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108719>
- Moradi, M., Khalid Omer, A., Razavi, R., Valipour, S., & Guimarães, J. T. (2021). The relationship between milk somatic cell count and cheese production, quality and safety: A review. *International Dairy Journal*, *113*, Article 104884. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104884>
- Munir, M., Nadeem, M., Mahmood Qureshi, T., Gamlath, C. J., Martin, G. J. O., Hemar, Y., & Ashokkumar, M. (2020). Effect of sonication, microwaves and high-pressure processing on ACE-inhibitory activity and antioxidant potential of Cheddar cheese during ripening. *Ultrasonics Sonochemistry*, *67*, Article 105140. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105140>
- Nájera, A. I., Bustamante, M. A., Albisu, M., Valdivielso, I., Amores, G., Mandaluniz, N., Arranz, J., Barron, L. J. R., & Renobales, M. (2017). Fatty acids, vitamins and cholesterol content, and sensory properties of cheese made with milk from sheep fed rapeseed oilcake. *Journal of Dairy Science*, *100*(9), 6962–6971. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12588>
- Neofytou, M. C., Miltiadou, D., Sfakianaki, E., Constantinou, C., Symeou, S., Sparaggis, D., Hager-Theodorides, A. L., & Tzamaloukas, O. (2020). The use of ensiled olive cake in the diets of Friesian cows increases beneficial fatty acids in milk and Halloumi cheese and alters the expression of SREBF1 in adipose tissue. *Journal of Dairy Science*, *103*(10), 8998–9011. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18235>
- Ortakci, F., Broadbent, J. R., Oberg C. J., & McMahon, D. J. (2015). Growth and gas formation by *Lactobacillus wasatchensis*, a novel obligatory heterofermentative nonstarter lactic acid bacterium, in Cheddar-style cheese made using a *Streptococcus thermophilus* starter. *Journal of Dairy Science*, *98*(11), 7473–7482. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9556>
- Pardini Gontijo, M. T., de Sousa Silva, J., Pereira Vidigal, P. M., & Prado Martin, J. G. (2020). Phylogenetic distribution of the bacteriocin repertoire of lactic acid bacteria species associated with artisanal cheese. *Food Research International*, *128*, Article 108783. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108783>

- Park, Y. W., & Nam, M. S. (2015). Bioactive peptides in milk and dairy products: A Review. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 35(6), 831–840. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2015.35.6.831>
- Paucar-Menacho, L. M., Martínez-Villaluenga, C., Dueñas, M., Frias, J., & Peñas, E. (2017). Optimization of germination time and temperature to maximize the content of bioactive compounds and the antioxidant activity of purple corn (*Zea mays* L.) by response surface methodology. *LWT-Food Science and Technology*, 76(PartB), 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.07.064>
- Pedersen, T. B., Vogensen, F. K., & Ardö, Y. (2016). Effect of heterofermentative lactic acid bacteria of DL-starters in initial ripening of semi-hard cheese. *International Dairy Journal*, 57, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2016.02.041>
- Pisanu, S., Pagnozzi, D., Pes, M., Pirisi, A., Roggio, T., Uzzau, S., & Addis, M. F. (2015). Differences in the peptide profile of raw and pasteurised ovine milk cheese and implications for its bioactive potential. *International Dairy Journal*, 42, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2014.10.007>
- Redruello, B., Szwengiel, A., Ladero, V., del Rio, B., & Alvarez, M. A. (2020). Identification of technological/metabolic/environmental profiles of cheeses with high GABA contents. *LWT-Food Science and Technology*, 130, Article 109603. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109603>
- Rojó Álvaro, J., Bermejo Fraile, B., Menéndez Torre, E., Ardanaz, E., Guevara, M., & Anda Apiñániz, E. (2017). Increased incidence of thyroid cancer in Navarra (Spain). Evolution and clinical characteristics, 1986-2010. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(6), 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>
- Rolim, F. R. L., Freitas Neto, O. C., Oliveira, M. E. G., Oliveira, C. J. B., & Queiroga, R. C. R. E. (2020). Cheeses as food matrixes for probiotics: *In vitro* and *in vivo* tests. *Trends in Food Science and Technology*, 100, 138–154. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.04.008>
- Saidi, V., Sheikh-Zeinoddin, M., Kobarfard, F., & Soleimanian-Zad, S. (2020). Bioactive characteristics of a semi-hard non-starter culture cheese made from raw or pasteurized sheep's milk. *3 Biotech*, 10, Article 85. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-2075-z>
- Saidi, V., Sheikh-Zeinoddin, M., Kobarfard, F., Soleimanian-Zad, S., & Sedaghat Doost, A. (2020). Profiling of bioactive metabolites during the ripening of a semi-hard non-starter culture cheese to detect functional dietary neurotransmitters. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 28, Article 101734. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101734>
- Sampaio Rigueira Ubaldo, J. C., Fernandes Carvalho, A., Moraes Fonseca, L., & Abreu Glória, M. B. (2015). Bioactive amines in Mozzarella cheese from milk with varying somatic cell counts. *Food Chemistry*, 178, 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.084>
- Şanlı, T., & Şenel, E. (2015). Formation of biogenic amines in cheese. In V. Preedy (Ed.), *Processing and impact on active components in food* (pp. 223–230). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404699-3.00027-5>
- Şanlıer, N., Başar Gökçen, B., & Ceyhun Sezgin, A. (2019). Health benefits of fermented foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(3), 506–527. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1383355>
- Santiago-López, L., Aguilar-Toalá, J. E., Hernández-Mendoza, A., Vallejo-Cordoba, B., Liceaga, A. M., & González-Córdova, A. F. (2018). Invited review: Bioactive compounds produced during cheese ripening and health effects associated with aged cheese consumption. *Journal of Dairy Science*, 101(5), 3742–3757. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13465>
- Santos, E., Marques, G., & Lino-Neto, T. (2020). *Phaseolus vulgaris* L. as a functional food for aging protection. In V. R. Preedy, & V. B. Patel (Eds.), *Aging. Oxidative stress and dietary antioxidants* (Chapter 29, 2nd ed., pp. 289–295). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818698-5.00029-8>

- Santos-Espinosa, A., Beltrán-Barrientos, L. M., Reyes-Díaz, R., Mazorra-Manzano, M. Á., Hernández-Mendoza, A., González-Aguilar, G. A., Sáyago-Ayerdi, S. G., Vallejo-Cordoba, B., & González-Córdova, A. F. (2020). Gamma-aminobutyric acid (GABA) production in milk fermented by specific wild lactic acid bacteria strains isolated from artisanal Mexican cheeses. *Annals of Microbiology*, *70*, Article 12. <https://doi.org/10.1186/s13213-020-01542-3>
- Santos-Espinosa, A., Manzanarez-Quin, C. G., Reyes-Díaz, R., Hernández-Mendoza, A., Vallejo-Cordoba, B., & González-Córdova, A. F. (2018). Ácido γ -Aminobutírico (GABA) producido por bacterias ácido lácticas en alimentos fermentados. *Interciencia*, *43*(3), 175–181. <https://bit.ly/3YXqF2N>
- Schettino-Bermúdez, B., Vega y León, S., Gutierrez-Tolentino, R., Pérez-González, J. J., Escobar, A., Gonzalez-Ronquillo, M., & Vargas-Bello-Pérez, E. (2020). Effect of dietary inclusion of chia seed (*Salvia hispanica* L.) on goat cheese fatty acid profile and conjugated linoleic acid isomers. *International Dairy Journal*, *105*, Article 104664. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104664>
- Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P. D., Rebuffat, S., Said, L. B., Gaudreau, H., Bédard, F., Biron, E., Drider, D., & Fliss, I. (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Reviews*, *45*(1), Article fuaa039. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa039>
- Summer, A., Formaggioni, P., Franceschi, P., Di Frangia, F., Righi, F., & Malacarne, M. (2017). Cheese as functional food: The example of Parmigiano Reggiano and Grana Padano. *Food Technology and Biotechnology*, *55*(3), 277-289. <https://doi.org/10.17113/ftb.55.03.17.5233>
- Tofalo, R., Perpetuini, G., Battistelli, N., Pepe, A., Ianni, A., Martino, G., & Suzzi, G. (2019). Accumulation γ -aminobutyric acid and biogenic amines in a traditional raw milk ewe's cheese. *Foods*, *8*(9), Article 401. <https://doi.org/10.3390/foods8090401>
- Venegas-Ortega, M. G., Flores-Gallegos, A. C., Martínez-Hernández, J. L., Aguilar, C. N. & Nevárez-Moorillón, G. V. (2019). Production of bioactive peptides from lactic acid bacteria: A sustainable approach for healthier foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *18*(4), 1039–1051. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12455>
- Vrdoljak, M., Mikulec, N., Markov, K., Kalit, S., & Frece, J. (2018). Aromatic compounds of cheese ripening in animal skin: An overview. *Journal of Central European Agriculture*, *19*(2), 318–334. <https://doi.org/10.5513/JCEA01/19.2.2154>
- Walther, B., Guggisberg, D., Schmidt, R. S., Portmann, R., Risse, M. -C., Badertscher, R., & Chollet, M. (2021). Quantitative analysis of menaquinones (vitamin K2) in various types of cheese from Switzerland. *International Dairy Journal*, *112*, Article 104853. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104853>
- Wang, Y., Wu, J., Lv, M., Shao, Z., Hungwe, M., Wang, J., Bai, X., Xie, J., Wang Y., & Geng, W. (2021). Metabolism characteristics of lactic acid bacteria and the expanding applications in food industry. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *9*, Article 612285. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.612285>
- Wenzel, C., Irmeler, S., Bisig, W., Guggisberg, D., Roetschi, A., Portmann, R., Wechsler, D., & Fröhlich-Wyder, M. -T. (2018). The effect of starters with a functional arginine deiminase pathway on cheese ripening and quality. *International Dairy Journal*, *85*, 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2018.05.008>
- Xu, N. N., Yang, D. T., Zhang, B. X., Liu, J. X., Ye, J. A., & Ren, D. X. (2020). Influence of intramuscular injection of vitamin B12 in early-lactation dairy cows on Mozzarella cheese quality and vitamin B12 stability. *Journal of Dairy Science*, *103*(11), 9835–9840. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18568>