

## BENEFÍCIOS DA TRANSGLUTAMINASE NA INDÚSTRIA ALIMENTÍCIA

 <https://doi.org/10.56238/arev6n4-279>

**Data de submissão:** 18/11/2024

**Data de publicação:** 18/12/2024

**Maelk Pinheiro Neves**

Graduação em Tecnologia de Alimentos

Universidade do Estado do Pará

E-mail: maelkneves@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0908443863923483>

**Eliane de Castro Coutinho**

Doutorado em Ciências Ambientais

Universidade do Estado do Pará

E-mail: elianecoutinho@uepa.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7392327864420841>

**Seidel Ferreira dos Santos**

Doutorado em Biotecnologia e Biodiversidade

Universidade do Estado do Pará

E-mail: seidelsantos@uepa.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6531723156764196>

**Erika Cibelle Costa da Silva**

Especialização em Segurança Nutricional e Qualidade dos Alimentos

Universidade do Federal do Pará

E-mail: cibele\_99@hotmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4431340636735773>

**Josyane Brasil da Silva**

Doutorado em Saúde Animal

Universidade do Estado do Pará

E-mail: josyanebr@uepa.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2789098316302912>

**Elen Vanessa Costa da Silva**

Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos

Universidade do Estado do Pará

E-mail: elen.vanessa@uepa.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9292369606189635>

### RESUMO

O presente estudo teve por objetivo apresentar uma visão geral da literatura abordando as características e aplicações da Transglutaminase, analisando os seus benefícios para a indústria alimentícia. Foram relatados estudos sobre a aplicação da MTGase em diversos produtos, mostrando a importância desse coadjuvante de tecnologia para a pesquisa científica e a aplicação industrial na área de produção de alimentos. Para tanto, a metodologia aplicada para o desenvolvimento do presente estudo foi a revisão bibliográfica em bases de dados científicas. A abordagem aproveitada na presente

pesquisa foi a qualitativa. Observou-se que a Transglutaminase, por suas propriedades únicas, é uma enzima amplamente utilizada em diversos ramos da indústria alimentícia. Foi reconhecida como segura por um painel independente de especialistas científicos. A descoberta de que possui uma fonte barata de sua biossíntese, ou seja, por microrganismos, proporcionou uma oportunidade para uma aplicação mais ampla e prática dessa enzima.

**Palavras-chave:** Benefícios, Indústria Alimentícia, Transglutaminase.

## 1 INTRODUÇÃO

A Transglutaminase secretada pelas bactérias é chamada de Transglutaminase Microbiana (mTG). Evolutivamente, é um importante fator de sobrevivência para procariontes como bactérias, fungos e actinomicetos. Em humanos e animais, a Transglutaminase desempenha um papel em vários processos corporais, incluindo a coagulação do sangue e a produção de esperma. Também, é vital para o crescimento e desenvolvimento das plantas. A Transglutaminase usada em alimentos é fabricada a partir de fatores de coagulação do sangue de animais, tais como vacas e porcos, ou bactérias derivadas de extratos de plantas (XIA *et al.*, 2019).

Devido à sua avidez por substratos contendo amina primária e sua especificidade rigorosa para proteínas ou peptídeos contendo alta glutamina, a enzima tornou-se uma ferramenta muito prática para formar enzimaticamente ligações iso-peptídicas entre proteína e conjugados de pequenas moléculas de proteína. Além do mais, a produção, consumo e aplicações de mTG aumentaram enormemente nas últimas décadas (DOTI *et al.*, 2020).

De fato, sua aplicação se espalhou para indústrias de alimentos processados e têxteis, engenharia biomédica, diagnóstico e até mesmo para terapias biomédicas. Várias revisões avaliaram os potenciais riscos à saúde da mTG usada nas indústrias de alimentos. Também, a mTG passou a ser suspeitada de ser um novo fator ambiental em condições dependentes de glúten e doenças neurodegenerativas (LERNER; MATTHIAS, 2019).

Como problema da pesquisa, observa-se que os custos extremamente altos de fabricação da Transglutaminase de origem animal levaram os cientistas a uma busca por novas fontes dessa enzima. Esforços interdisciplinares têm sido direcionados à produção de enzimas sintetizadas por microrganismos que possam ter um escopo mais amplo de uso.

Mas, sua caracterização indicou que essa isoforma pode ser extremamente útil como ferramenta biotecnológica na indústria alimentícia. Deste modo, as preparações enzimáticas podem ser utilizadas em quase todos os ramos industriais devido à sua grande variedade e baixos custos associados aos seus processos biotécnicos de produção.

Como justificativa para o desenvolvimento do presente estudo, observa-se que muitos estudos foram realizados para encontrar fontes microbianas capazes de secretar a enzima devido à sua excelente capacidade de fazer ligações cruzadas de proteínas ou peptídeos.

Sendo assim, o presente estudo teve por objetivo apresentar uma visão geral da literatura abordando as características e aplicações da Transglutaminase, analisando os seus benefícios para a indústria alimentícia.

## **2 COMPLEXOS RETICULADOS PATOGÊNICOS DE TRANSGLUTAMINASE MICROBIANA**

Inicialmente, compete aqui dizer que a mTG é um aditivo alimentar muito utilizado e seu uso de complexos transamidados industriais está aumentando rapidamente. Apesar das alegações dos fabricantes, a mTG – ou seus compostos reticulados – são imunogênicos, patogênicos, pró-inflamatórios, alergênicos e tóxicos, representando assim um risco para a saúde pública. Deste modo, as vias patogênicas e mecanismos da mTG, bem como os seus complexos transamidados, podem vir a ser resumidos da seguinte forma explicada a seguir (SZONDY *et al.*, 2017).

A marcação com ouro de gliadina e mTG permitiu o acompanhamento das duas moléculas por microscopia eletrônica. Ambas podem ser detectadas enquanto transcritas através de endossomos precoces-tardios no retículo endoplasmático, para serem depositadas abaixo da membrana basolateral da monocamada enterocítica. A forte localização de mTG na membrana basolateral e na lâmina própria também pode indicar uma interação antigênica com potencialidade com células do sistema imunológico (STRICKER *et al.*, 2019).

Frente aos sistemas imunológicos ativos subepiteliais, muito provavelmente, os anticorpos mTG-neo são o resultado dessa interação compartimental. Notavelmente, as gliadinas transamidadas de mTG criam ligações isopeptídicas covalentes estáveis, estas que são conhecidas por serem resistentes a peptidases locais, ácidos biliares luminais e variações de pH, desafiando ainda mais as células imunes locais (LERNER; MATTHIAS, 2019).

Múltiplos mecanismos podem ser sugeridos pelos quais a própria mTG ou seus complexos reticulados de gliadina podem aumentar a permeabilidade entérica. Zonulina, claudinas, F-actina, ocludinas, miosina, F-caderina, queratina e catenina apresentam bons substratos para mTG, pois, contêm doadores e aceitadores de acil. Sendo essencial para o desempenho da junção apertada, a transaminação de mTG deles abrirá o gap enterocítico (LERNER; MATTHIAS, 2020).

Os emulsificantes são disruptores do desempenho das junções estreitas do intestino, e a mTG tem atividade emulsificante. Além do mais, as nanopartículas foram projetadas para aumentar a permeabilidade intestinal para drogas e nutrientes. No entanto, elas têm o potencial de comprometer a saúde humana. Por outro lado, as neo-nanopartículas projetadas com mTG são cada vez mais usadas. Portanto, ambas aumentam a permeabilidade intestinal (LERNER; AMINOV; MATTHIAS, 2017).

Prokariotos patogênicos são poderosos disruptores da permeabilidade intestinal humana. Uma vez que a mTG apresenta um fator de sobrevivência para os micróbios luminais, e uma vez que a mTG compromete alguns mecanismos básicos de proteção física e imunológica entérica, ela pode suportar atividades de patobiontes luminais e de mucosa (SANDERS *et al.*, 2021).

Gliadinas e glúten são conhecidos por abrir a lacuna da junção apertada, estimulando a liberação de zonulina. Como parte integrante do neocomplexo mTG-gliadina, a parte glúten/gliadina do complexo pode conduzir a permeabilidade intestinal. As histonas são substratos de mTG, e sua reticulação pode resultar em privação de histonas livres. Além do mais, a deficiência nutricional pode induzir a um intestino permeável. As privações de glutamina e zinco são um exemplo (CARDOSO-SILVA *et al.*, 2019).

O intestino permeável pode permitir que bactérias e seu metaboloma, toxinas ou muitas pequenas moléculas “vazem” na corrente sanguínea. Mesmo gliadinas/glúten podem ser detectadas no sangue ou na urina em Doença Celíaca, por exemplo. Uma vez que intestino/cérebro com vazamento estão associados, esses fatores podem afetar a atividade cerebral e estar envolvidos em doenças neurodegenerativas e apresentações neurológicas/psiquiátricas (LERNER; NEIDHÖFER; MATTHIAS, 2017).

De fato, aditivos alimentares processados, nutrientes de reação cruzada, alfa enolase e potencialmente mTG, são suspeitos de conduzir à várias doenças crônicas neurodegenerativas. No entanto, algumas questões merecem mais estudos. Como a mTG reticula seu substrato, a parte diferencial da enzima na integridade da junção estreita não é clara. Pode-se perguntar como a mTG funciona quando misturada com vários nutrientes durante a refeição e qual seria a biodisponibilidade da enzima dentro do intestino (VOJDANI; LERNER; VOJDANI, 2021).

A transferência apical-basal de vários peptídeos de gliadina é auxiliada por IgA secretora e receptor apical de transferrina quando a Transglutaminase Tecidual (tTG) é aplicada em células epiteliais. Mais ainda, a absorção de gliadinas é aumentada quando a tTG é aplicada em uma linha celular *in vitro*. Como a mTG imita funcionalmente seu membro da família – a tTG, é lógico supor que a mTG também pode facilitar a captação de gliadinas da mucosa, aumentando assim a Doença Celíaca. No entanto, os efeitos da mTG na barreira hematoencefálica não são conhecidos (LERNER; MATTHIAS, 2020).

Uma camada de muco intacta e funcional é uma barreira intestinal protetora primordial para evitar que fatores prejudiciais luminais e patobiontes se aproximem da borda em escova dos enterócitos. O principal composto estrutural do muco é a mucina MUC2, e, devido ao seu alto teor de glutamina e lisina, representa um substrato ideal para tTG. Na realidade, a enzima transamida o domínio MUC2 CysD2, aumentando assim sua função protetora (XIA *et al.*, 2019).

Ao adicionar a ligação isopeptídica resistente, a mTG pode perturbar a estabilidade e a fluidez da mucina, resultando na ligação prejudicial de fatores luminais patogênicos aos receptores epiteliais. No nível imunológico, a mTG suprime as funções imunológicas da mucosa. *Streptococcus suis* mTG

exerce atividade antifagocítica, suprimindo assim um importante mecanismo de proteção imune (XU *et al.*, 2017).

Sendo um fator de sobrevivência para os micróbios e um supressor da imunidade intestinal, a mTG é um fator protetor e de crescimento para os procariontes. Quando o gene *Streptovorticillium mobaraense* mTG foi clonado em *Lactococcus lactis*, a massa bacteriana aumentou significativamente. A clonagem mais recente da mTG por bioengenharia é bem-sucedida na produção de um rendimento mais alto e uma forma mais ativa da enzima para uma aplicação industrial mais econômica (ZHANG *et al.*, 2020).

As células dendríticas intestinais, intra ou subepiteliais com seus alongamentos podem detectar, processar e apresentar抗ígenos luminais. Parece que a tTG derivada de monócitos e macrófagos se encontra claramente envolvida em várias condições inflamatórias. Os macrófagos derivados de tTG e células dendríticas são capazes de endocitose a enzima (CHROBOK *et al.*, 2017).

De fato, o lúmen é rico em mTG e glúten digerido justaposto à borda em escova apical intestinal. Esta nova transcitose de tTG assistida por células dendríticas pode representar uma nova porta de entrada para mTG e gliadinas ou complexos reticulados para enfrentar as células imunes subepiteliais (LERNER; MATTHIAS, 2020).

### **3 O MTG COMO ATIVO NO LÚMEN DO INTESTINO HUMANO**

Uma quantidade substancial de mTG reside no lúmen entérico humano. Não há dúvida de que a mTG secretada pelos micróbios luminais é ativa. A questão surge se os produtos alimentares contaminados ou a mTG adicionada para processar o alimento é ativa dentro do lúmen intestinal. Frente a isto, vários pontos foram levantados e devem ser esclarecidos (LERNER; MATTHIAS, 2019).

A mTG é dependente da temperatura e é ativa até 60°C. Na realidade, muitos produtos alimentícios não são fervidos antes do consumo ou durante o processamento, e algumas populações preferem comer carne crua. Apenas como um lembrete, analisando a carne e os produtos cárneos das prateleiras dos supermercados, muitos contém Transglutaminase (LERNER; RAMESH; MATTHIAS, 2020).

Curiosamente, os complexos ancorados de mTG gliadina tornam-se mais imunogênicos quando aquecidos a 90°C. É lógico especular que, durante a desnaturação, os epítopenos são exteriorizados e expostos ao sistema imunológico. Em relação à atividade e temperatura de mTG, a recém-identificada Transglutaminase de bacalhau frio do Atlântico abre uma nova área de aplicação de mTG termoestável para fabricação de produtos alimentícios fervidos/aquecidos/cozidos (STRICKER *et al.*, 2019).

A mTG é ativa em pH-4,0 e acima. No entanto, a fisiologia e fisiopatologia gástrica mostram que, ao comer ou pós-prandial, a acidez gástrica é neutralizada. Pessoas pediátricas, adultas e idosas estão consumindo cronicamente medicamentos supressores de ácido; bebês e idosos têm pH gástrico mais alto e o refluxo alcalino não é raro. Notavelmente, o pH do estômago é distribuído diferencialmente e algumas áreas são menos ácidas (LERNER; MATTHIAS, 2019).

Em resumo, sugere-se que a mTG ativa possa executar suas funções no duodeno, intestino delgado e grosso. Os complexos reticulados são criados *ex-vivo*, e durante o processamento dos alimentos, são resistentes à passagem do estômago e são imunogênicos (SZONDY *et al.*, 2017).

#### **4 APLICAÇÕES DA TRANSGLUTAMINASE**

As preparações contendo Transglutaminase têm uma gama potencialmente ampla de aplicações. Elas geralmente atraem interesse porque são usadas na indústria de alimentos para a reticulação de proteínas. A Transglutaminase também é usada para produzir, por exemplo, filmes comestíveis de proteína ou compostos (CHAN; LIM, 2019).

A Transglutaminase é uma enzima que catalisa a formação de ligações cruzadas tanto dentro de uma molécula de proteína quanto entre moléculas de diferentes proteínas. Esta característica tem impacto nas mudanças nas funcionalidades das proteínas: solubilidade, capacidade emulsificante, propriedades espumantes e gelificação (TOKAY *et al.*, 2017).

Neste contexto, estudos realizados demonstraram que a reticulação enzimática da  $\beta$ -caseína é mais resistente à digestão pela pepsina do que o caso da  $\beta$ -caseína não reticulada. Esses resultados podem exercer um impacto considerável no desenvolvimento de novos tipos de alimentos com melhores características estruturais (DUARTE *et al.*, 2020).

A polimerização das proteínas do leite com Transglutaminase resulta na formação de um filme de proteína que melhora as propriedades funcionais dos produtos lácteos. Assim, a reticulação é um processo predominante que leva à formação de ligações específicas, por exemplo, ligações  $\epsilon$ -( $\gamma$ -glutamil) lisina, dentro e entre as cadeias de isopeptídeos (FATIMA; KHARE, 2018).

Na indústria de panificação, por exemplo, a Transglutaminase é utilizada para melhorar a qualidade da farinha, a textura e o volume do pão, e a textura da massa após o cozimento. Do ponto de vista nutricional, a farinha de arroz contém muitos nutrientes valiosos, como proteínas, fibras e vitaminas E e B; no entanto, seu uso é limitado a produtos de panificação não fermentados. Pesquisas vem demonstrando que a adição de Transglutaminase à farinha de arroz melhorou as propriedades reológicas da massa, aumentando o teor de triglicerídeos (ALVAREZ *et al.*, 2020).

A Transglutaminase também é amplamente utilizada na indústria de carnes, principalmente na fabricação de carnes reestruturadas. Além de ter um impacto positivo na textura do produto final, o uso de preparações de Transglutaminase facilita a forte coesão de um bloco de carne sem a necessidade de processamento térmico ou adição de sal ou fosfatos. A utilização de Transglutaminase no processamento de carnes melhora significativamente a textura do produto final, o que resulta, por exemplo, no aumento de sua dureza (CHAN; LIM, 2019).

Além disso, reforça a textura de enchidos homogeneizados de carne de porco, vaca ou aves. A adição de Transglutaminase permite a utilização de matérias-primas de menor qualidade, como colágeno, proteínas do sangue e carne desossada mecanicamente, na fabricação de produtos cárneos com maior valor nutritivo, complementando-o com aminoácidos nos quais é deficiente (por exemplo, lisina exógena) (AGARDH *et al.*, 2019).

A aplicação da Transglutaminase criou novas oportunidades tecnológicas para a produção de salsichas finas e moídas, salsichas Viena e carne defumada. Em vez de carne de alta qualidade, matérias-primas e aditivos de qualidade inferior, como leite em pó desnatado, farinha de soja ou de trigo, agora podem ser usados para fabricar esses produtos. O impacto da enzima nas proteínas dessas matérias-primas produz produtos que não diferem em aparência, textura, odor, sabor e valor nutricional dos produtos analógicos feitos exclusivamente de carne de alta qualidade (DUARTE *et al.*, 2020).

Deste modo, o uso da Transglutaminase permite a produção de alguns tipos de carnes processadas com menor teor de gordura; neste caso, a caseína sódica tratada com Transglutaminase substitui a gordura animal previamente extraída. Os produtos com cargas não diferem em suas propriedades organolépticas da carne processada convencionalmente (CHAN; LIM, 2019).

Na indústria de laticínios, a Transglutaminase foi introduzida na produção de vários produtos, como o iogurte, por exemplo, a fim de evitar a sinérese ou tornar sua textura mais firme e macia. A caseína modificada com Transglutaminase possibilita a fabricação de produtos lácteos com melhor estrutura e consistência (ALVAREZ *et al.*, 2020).

Este método é usado para produzir iogurtes a partir de leite incubado com Transglutaminase; eles têm uma consistência homogênea, firme e cremosa, bem como uma superfície de coalhada lisa e seca. Isso resulta de uma redução na sinérese. Esses iogurtes servem de base para a produção de cremes, sobremesas congeladas, sorvetes, bebidas lácteas e molhos (AGARDH *et al.*, 2019).

A Transglutaminase é também usada na fabricação de queijo e o rendimento da coalhada é aumentado pelo uso da Transglutaminase no processo de fabricação. São propostos três padrões de produção de queijo natural com Transglutaminase: adição de Transglutaminase ao leite, aquecimento do leite para pasteurização e desativação da enzima e, em seguida, adição de coalho ao leite; adição de

coalho ao leite e depois adição de Transglutaminase; adição de Transglutaminase ao leite ao mesmo tempo que o coalho (TOKAY *et al.*, 2017).

Estudos propostos para melhorar o rendimento e as propriedades do queijo demonstraram que a adição de Transglutaminase antes da adição de coalho preveniu a coagulação do leite; enquanto a adição simultânea da enzima e do coalho reduziu significativamente a resistência e a dureza do queijo, o teor de proteína e o teor de gordura no soro de leite (AGARDH *et al.*, 2019).

Atualmente, as Transglutaminases estão sendo usadas em tecnologias de panificação para formar ligações entre as cadeias de prolaminas polipeptídicas. Os primeiros dados sobre o cozimento de massas com adição de Transglutaminase foram fornecidos no ano de 1992. Assim, verificou-se que a Transglutaminase tem um impacto positivo na estabilidade e volume da massa, bem como na melhoria da qualidade de panificação de farinhas pobres e, consequentemente, na textura do pão (ALVAREZ *et al.*, 2020).

Demais estudos também relataram que a Transglutaminase melhorou as propriedades reológicas da massa e garantiu o tamanho adequado dos poros e a elasticidade do pão após o cozimento. Além disso, as transglutaminases demonstraram melhorar a adsorção de água pela massa. A modificação das proteínas da farinha de trigo com Transglutaminase aumenta a elasticidade e resiliência da massa, bem como o volume do pão em 14% em comparação com a massa feita com massa preparada tradicionalmente (CHAN; LIM, 2019).

A Transglutaminase permite o desenvolvimento de produtos inteiramente novos, por exemplo, filmes de proteína usados para revestir vegetais frescos e frutas e produtos alimentícios processados para prolongar sua vida útil e frescor. A proteína de soro de leite modificada com Transglutaminase é usada para produzir tais filmes. Esses filmes são comestíveis e podem ser consumidos juntamente com produtos alimentícios. Além disso, dependendo da tecnologia, possuem diferentes permeabilidades à água, elasticidade, resiliência, resistência à tensão e danos mecânicos (TOKAY *et al.*, 2017).

Cada vez mais frequentemente, a Transglutaminase está sendo utilizada em muitos ramos da indústria como modificadora de proteínas. Há otimismo sobre o potencial uso da Transglutaminase para melhorar os valores nutricionais de proteínas deficientes, inserindo os aminoácidos e peptídeos desejados. Foi sugerido que esta enzima poderia ser usada para bloquear peptídeos alergênicos e resistentes à proteólise em proteínas de soja. Numerosos produtos de modificação de proteínas com Transglutaminase estão sendo utilizados nas indústrias de couro, cosméticos e farmacêutica (FATIMA; KHARE, 2018).

As transglutaminases podem, no futuro, ser usadas para reconstruir ligações entre as cadeias de prolaminas polipeptídicas. A formação de *isobonds* com o suporte da glutamina provavelmente inibe

o processo de reconhecimento desse fragmento peptídico pelas células T e, portanto, bloqueia o mecanismo que leva ao desenvolvimento da Doença Celíaca (DUARTE *et al.*, 2020).

## **5 O USO DE MTG SENDO ROTULADO E DECLARADO EM PRODUTOS ALIMENTÍCIOS**

Durante décadas, as autoridades reguladoras americanas, como a *Food and Drug Administration* (FDA), classificaram a mTG na categoria *Generally Recognized As Safe* (GRAS). Eles seguiram as declarações dos fabricantes sobre a mTG não ser tóxica, segura, não alergênica, não imunogênica e não patogênica para a saúde pública. Além disto, o tema da produção industrial de enzimas, uso e segurança de microrganismos geneticamente modificados é objeto de intenso debate, enquanto as discrepâncias são amplas (HANLON; FRESTEDT; MAGURANY, 2017).

Várias questões são levantadas e o gene de resistência a antibióticos é motivo de preocupação. Em vista dos esforços contínuos para bioengenharia de mTG mais econômico para aplicações industriais, e em vista de todos os efeitos prejudiciais da mTG e seus complexos transamidados usados para alimentos processamento, a saúde pública contra os efeitos colaterais da mTG deve ser uma prioridade (LERNER; RAMESH; MATTHIAS, 2020).

Assim, as autoridades reguladoras mundiais de segurança alimentar e industrial devem reavaliar as observações atualizadas; portanto, deve-se considerar o alívio do *status* GRAS e impor a rotulagem desse aditivo alimentar processado muito usado (ZHANG *et al.*, 2020).

## **6 COMUNICAÇÃO AOS CLIENTES PARA RISCO POTENCIAL À SAÚDE NO CONSUMO DE MTG**

A categoria GRAS da FDA evoluiu durante as últimas décadas e atraiu bastante atenção de cientistas, reguladores, formuladores de políticas, profissionais e mídias sociais, bem como organizações não governamentais. Opiniões críticas foram expressas, incluindo uma recente sobre a falta de uma lista mestra de todos os produtos químicos GRAS usados em alimentos (FAUSTMAN *et al.*, 2021).

Além do mais, sugere-se inadequada aplicação científicamente sólida, rigorosa e transparente do conceito “GRAS”. Isso reforça a necessidade de avaliações internacionais relacionadas às determinações do GRAS. A revisão independente nas determinações GRAS não é obrigatória, levantando questões sobre a integridade da avaliação (SANDER *et al.*, 2020).

O tema fundamental do conflito de interesses entre a FDA e os fabricantes de alimentos representa preocupações reais. Acima de tudo, sem conhecer as características da substância, atividades, metabolismo, caracterização físico-química ou as quantidades ideais no produto

alimentício, a FDA não pode cumprir sua obrigação estatutária de garantir a segurança química do suprimento de alimentos dos Estados Unidos. Por outro lado, apesar de observar atentamente os avisos do GRAS, as notas são claramente definidas, eficientes e econômicas (SEWALT *et al.*, 2017).

Preocupações de segurança foram levantadas no campo pediátrico, até mesmo ao limite de retestar todos os produtos químicos previamente aprovados e rotular aditivos diretos com dados de toxicidade limitados ou inexistentes. A classificação da mTG na categoria GRAS pode ser um exemplo para as críticas acima mencionadas (SANDER *et al.*, 2020).

A declaração dos fabricantes da enzima como não tóxica, segura, não alergênica, não imunogênica e não patogênica para a saúde pública, não condiz com o que é conhecido na literatura. Parece que nos açouges e padarias, a mTG induz reações alérgicas que se manifestam por sintomas respiratórios e categorizadas de forma pouco lisonjeira como alérgenos ocupacionais. A enzima ou seus complexos reticulados podem ser tóxicos, inseguros, imunogênicos e patogênicos, sendo pró-inflamatórios, aumentando a permeabilidade intestinal e até autoimunogênicos (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Com base na categoria GRAS amplamente criticada, nos efeitos prejudiciais da mTG e seus complexos reticulados, bem como na literatura científica atualizada, as autoridades reguladoras de alimentos nacionais e internacionais devem reavaliar a classificação de auxiliar de processamento da enzima. Assim, a mTG deve ser rotulada como ingrediente alimentar e atender aos padrões que exigem a manutenção da saúde pública (LERNER *et al.*, 2017).

## 7 ADVERTÊNCIAS PARA O USO DE TRANSGLUTAMINASE MICROBIANA

Órgãos reguladores, especialistas acadêmicos e líderes de opinião de mídia social estão alertando sobre o uso de mTG nas indústrias de alimentos processados. Vários argumentos foram levantados contra a mTG de “ajuda processada” não rotulada. Sabe-se que o uso da Transglutaminase como aditivo alimentar é permitido em alguns países. No entanto, a sua utilização deve ser declarada para garantir a transparência para os consumidores (KUMAR *et al.*, 2020).

Portanto, a mTg pode aumentar a imunogenicidade do glúten e não deve ser usada em produtos alimentícios destinados ao consumo de pacientes com Doença Celíaca. De fato, as preocupações e advertências sobre o uso seguro da enzima industrial existem em várias publicações (SZONDY *et al.*, 2017).

Notavelmente, em alguns países europeus, como Suíça e Alemanha, ou no Canadá, o público é notificado sobre possíveis preocupações de segurança pública e recomenda-se a rotulagem da enzima no produto final. De acordo com o Regulamento da União Europeia (UE) nº 1169/2011, os produtos

de carne ou peixe reconstituídos devem incluir a palavra “formado” ou “reestruturado” no rótulo. Ao contrário da legislação europeia, a Transglutaminase não é considerada uma auxiliar de processamento que seria isento de rotulagem pela FDA (KUMAR *et al.*, 2020).

Portanto, trata-se de um processo dinâmico, e as políticas regulatórias sobre enzimas alimentares produzidas por micróbios e aditivos alimentares ainda estão em evolução, e devem seguir e responder às novas metodologias biossintéticas de mTG e à sua aplicação em expansão na cadeia alimentar (KOCABAŞ; GRUMET, 2019).

## 8 CONCLUSÃO

Concluiu-se que a Transglutaminase, por suas propriedades únicas, é uma enzima amplamente utilizada em diversos ramos da indústria alimentícia. Foi reconhecida como segura (GRAS) por um painel independente de especialistas científicos. A descoberta de que possui uma fonte barata de sua biossíntese, ou seja, por microrganismos, proporcionou uma oportunidade para uma aplicação mais ampla e prática dessa enzima.

Observou-se que mais pesquisas e desenvolvimento para a produção econômica de Transglutaminase por microrganismos podem resultar no desenvolvimento de produtos mais acessíveis com um escopo de uso mais amplo. Uma abordagem mecanicista visa identificar novas e promissoras áreas de utilização de Transglutaminase que levarão ao seu uso seguro na indústria de alimentos. A grande aplicabilidade das transglutaminases microbianas levou à busca de novas cepas capazes de sintetizar quantidades substanciais das enzimas com alta atividade a partir dos substratos mais baratos possíveis.

## REFERÊNCIAS

- AGARDH, D. et al. Antibodies against neo-epitope of microbial and human transglutaminase complexes as biomarkers of childhood celiac disease. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 199, n. 3, p. 294-302, nov. 2019.
- ALVAREZ, R.G. et al. Characterisation of a novel cold-adapted calcium-activated transglutaminase: Implications for medicine and food processing. *FEBS Open Bio*; v. 10, n. 4, p. 495-506, mar. 2020.
- CARDOSO-SILVA, D. et al. Intestinal barrier function in gluten-related disorders. *Nutrients*, v. 11, n. 10, p. 23-25, jun. 2019.
- CHAN, S.K.; LIM, T.S. Bioengineering of microbial transglutaminase for biomedical applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, v.103, n. 7, p. 2973-2984, feb. 2019.
- CHROBOK, N.L. et al. Is monocyte- and macrophage-derived tissue transglutaminase involved in inflammatory processes? *Amino Acids*, v. 49, n. 3, p. 441-452, sep. 2017.
- DOTI, N. et al. A recent update on the use of microbial transglutaminase for the generation of biotherapeutics. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, v. 36, n. 4, p. 1-14, mar. 2020.
- DUARTE, L. et al. Transglutaminases: Part I—origins, sources, and biotechnological characteristics. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, v. 36, n. 1, p. 15-20, jan. 2020.
- FATIMA, S.W.; KHARE, S.K. Current insight and futuristic vistas of microbial transglutaminase in nutraceutical industry. *Microbiol. Res*, v. 215, n. 1, p. 7-14, oct. 2018.
- FAUSTMAN, C. et al. Ten years post-GAO assessment, FDA remains uninformed of potentially harmful GRAS substances in foods. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, v. 61, n. 8, p. 1260-1268, apr. 2021.
- KOCABA, S. D.; GRUMET, R. Evolving regulatory policies regarding food enzymes produced by recombinant microorganisms. *GM Crop. Food*, v. 10, n. 4, p. 191-207, aug. 2019.
- KUMAR, M.D. et al. Promising Scope of Transglutaminase as Processing Aid in Food Industries. *Food Sci. Rep.*, v. 1, n. 4, p. 53-55, apr. 2020.
- LERNER, A.; AMINOV, R.; MATTHIAS, T. Transglutaminases in Dysbiosis as Potential Environmental Drivers of Autoimmunity. *Front. Microbiol*, v. 8, n. 1, p. 66-69, jan. 2017.
- LERNER, A. et al. Comparison of the Reliability of 17 Celiac Disease Associated Bio-Markers to Reflect Intestinal Damage. *J. Clin. Cell. Immunol*, v. 8, n. 1, p. 486-488, mar. 2017.
- LERNER, A.; MATTHIAS, T. Microbial transglutaminase should be considered as an environmental inducer of celiac disease. *World J. Clin. Cases*, v. 7, n. 22, p. 3912–3914, nov. 2019.
- LERNER, A.; MATTHIAS, T. Processed food additive microbial transglutaminase and its cross-linked gliadin complexes are potential public health concerns in celiac disease. *Int. J. Mol. Sci*, v. 8, n. 21, p. 1127-1129, feb. 2020.

LERNER, A.; NEIDHÖFER, S.; MATTHIAS, T. The Gut Microbiome Feelings of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*, v. 5, n. 4, p. 77-79, dec. 2017.

LERNER, A.; RAMESH, A.; MATTHIAS, T. The temperature and pH repertoire of the transglutaminase family is expanding. *FEBS Open Bio*, v. 10, n. 4, 492-494, apr. 2020.

OLIVEIRA, G.L.V. et al. Editorial: Intestinal Dysbiosis in Inflammatory Diseases. *Front. Immunol*, v. 12, n. 1, p. 72-74, jul. 2021.

HANLON, P.R.; FRESTEDT, J.; MAGURANY, K. GRAS from the ground up: Review of the Interim Pilot Program for GRAS notification. *Food Chem. Toxicol*, v. 105, n. 1, p. 140-150, jul. 2017.

SANDER, I. et al. Unusual allergen in a butcher with respiratory symptoms. *Allergol. Sel*, v. 2, n. 4, p. 105-109, dec. 2020.

SANDERS, D.J et al. The role of the microbiome in gastrointestinal inflammation. *Biosci. Rep*, v. 41, n. 6, p. 41-45, jun. 2021.

SEWALT, V. et al. Letter to the editor regarding “GRAS from the ground up: Review of the Interim Pilot Program for GRAS notification” by Hanlon et al., 2017. *Food Chem. Toxicol*, v. 107, n. 1, p. 520-521, sep. 2017.

STRICKER, S. et al. Intracellular localization of microbial transglutaminase and its influence on the transport of gliadin in enterocytes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, v. 68, n. 3, p. 43-50, mar. 2019.

SZONDY, Z. et al. Transglutaminase 2 in human diseases. *BioMedicine*, v. 7, n. 3, p. 3-15, sep. 2017. TOKAY, F.G.; YERLIKAYA, P. Shelf-Life Extension of Fish Fillets by Spraying with Microbial Transglutaminase. *J. Aquat. Food Prod. Technol*, v. 26, n. 8, p. 940-948, aug. 2017.

VOJDANI, A.; LERNER, A.; VOJDANI, E. Cross-Reactivity and Sequence Homology between Al-Pha-Synuclein and Food Products: A Step Further for Parkinson’s Disease Synucleinopathy. *Cells*, v. 10, n. 5, p. 1110117, may. 2021.

XIA, X. et al. How *Streptococcus suis* serotype 2 attempts to avoid attack by host immune defenses. *J. Microbiol. Immunol. Infect*, vol. 52, n. 4, p. 516–525, aug. 2019.

XU, B. et al. *hsdS*, belonging to the type i restriction-modification system, contributes to the *streptococcus suis* serotype 2 survival ability in phagocytes. *Front. Microbiol*, v. 8, n. 1, p. 15-24. Aug. 2017.