

ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA PRODUCCIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS EN PLANTAS

SOLEDAD GARCÍA-MORALES*,
JANET MARÍA LEÓN-MORALES*

Los metabolitos secundarios son compuestos de bajo peso molecular que no tienen una función reconocida en los procesos esenciales para la vida, pero son importantes para la sobrevivencia de las plantas que los producen debido a su participación en las interacciones con el medio ambiente. Estos metabolitos son acumulados diferencialmente en los órganos de la planta (hojas, raíces, flores, frutos, semillas o corteza), en diferentes etapas de crecimiento (geminación, vegetativa, reproductiva y madurez) y bajo condiciones ambientales específicas. Algunos metabolitos secundarios tienen un papel ecológico específico, como los pigmentos en flores y frutos que actúan como señales visibles para atraer insectos y pájaros para la polinización y dispersión de las semillas; otros le proporcionan soporte estructural a la planta o le brindan protección contra la exposición directa a la radiación UV y la fotooxidación, representando una ventaja adaptativa de las plantas terrestres.

Otra función importante de los metabolitos secundarios es su participación como parte de la defensa química de las plantas contra herbívoros, insectos, virus, hongos, bacterias y otras plantas. Muchos de estos compuestos son producidos de forma constitutiva, otros pueden requerir modificación enzimática para su activación, o su producción puede ser inducida en presencia de un patógeno en específico (Wink, 2018).

* Conacyt-Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.
Contacto: smorales@ciatej.mx, jleon@ciatej.mx



ORIGEN BIOSINTÉTICO, FUNCIONES Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS



Lavandula spica.

La biosíntesis de metabolitos secundarios involucra múltiples genes, enzimas y rutas, lo cual representa un costo energético para las células vegetales, resaltando la importancia funcional de estos compuestos para las plantas. Los metabolitos secundarios presentan una gran diversidad estructural y se pueden clasificar de acuerdo a su origen biosintético en:

Terpenos: son derivados de la unión de dos moléculas precursoras de cinco carbonos (5 C), el dimetilalil pirofosfato y el isopentenil pirofosfato, y se dividen de acuerdo con el

número de carbonos en mono-(10 C), di-(20 C), sesqui-(15 C), tri-(30 C) y tetra-terpenos (40 C). Los monoterpenos son componentes mayoritarios de los aceites esenciales, como el mentol en la menta (*Mentha spicata*) y el lavandulol en el aceite de lavanda (*Lavandula augustifolia*), este último usado comúnmente en perfumes. En este grupo de compuestos también se encuentra el potente fármaco antimalárico artemisina, un sesquiterpeno aislado de *Artemisia annua*. Los diterpenos se encuentran como componentes característicos de las resinas, como el agente antimotóxico

paclitaxol, aislado de la corteza de árboles del género *Taxus* spp. y usado para el tratamiento del cáncer de mama. La azadiractina es un triterpeno aislado de semillas del árbol del neem (*Azadiracta indica*) con potente actividad antialimentaria, el cual es usado como componente activo de formulaciones insecticidas. En este grupo también se encuentran las saponinas, triterpenos glicosilados, con actividad antifúngica reconocida (figura 1). Los carotenoides, que le confieren la coloración amarilla-naranja a flores y frutos, son un ejemplo de tetraterpenos (Singh y Sharma, 2015).


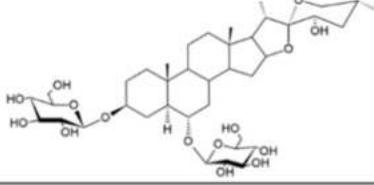

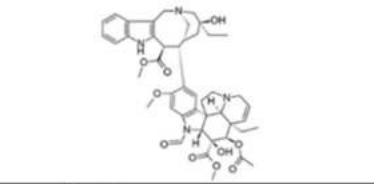

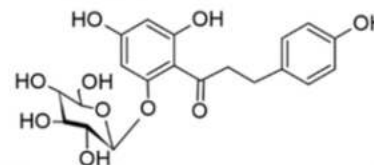
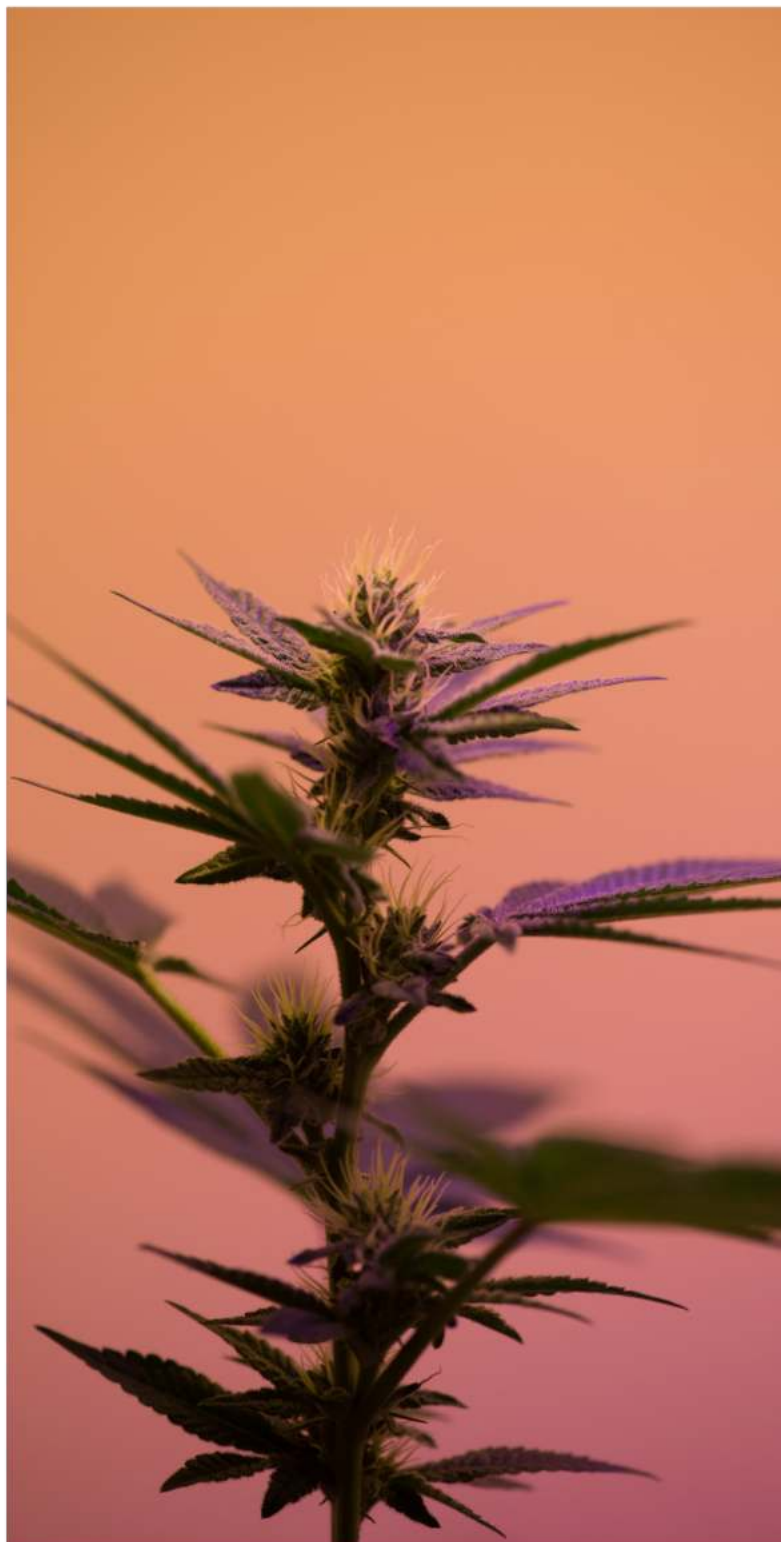
Planta	Metabolito secundario
	Cantalasaponina 1 
	Vincristina 
	Florizina 

Figura 1. Ejemplos de terpenos (cantalasonina 1), alcaloides (vincristina) y flavonoides (florizina) producidos en plantas.

Policétidos: son resultado de la unión de unidades de acetato (2 C). La combinación de la ruta del acetato y la ruta del ácido shiquímico son responsables de la biosíntesis de estructuras fenólicas (Yu y Jez, 2008). La hipericina, una naftodiantrona producida por la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) destaca por su actividad antiviral (anti-VIH). Otros metabolitos sintetizados por esta vía son los urushioles, compuestos responsables de la dermatitis por contacto causada por varias especies del género *Anacardiaceae*, así como la hiedra venenosa y el roble venenoso.

A pesar de que existen pocas moléculas precursoras, la vasta cantidad de metabolitos secundarios se debe a que muchos son sintetizados por más de una vía y a que el esqueleto básico puede sufrir diferentes modificaciones, como la adición de carbohidratos. Un ejemplo son los cannabinoides de *Cannabis sativa*, un grupo de compuestos terpenfenólicos, conteniendo una unidad de monoterpene unido a un anillo fenólico que proviene de la unión de unidades de acetato (2 C). El tetrahidrocannabinol alivia las náuseas y el vómito en pacientes bajo quimioterapia y en





el tratamiento de glaucoma y esclerosis múltiple (Goncalves *et al.*, 2019).

Fenilpropanoides: provienen de la ruta del ácido shiquímico, que provee una ruta alternativa a la del acetato para la síntesis de compuestos aromáticos. Los aminoácidos fenilalanina y tirosina son la base de la unidad fenilpropano (6 C-3 C), precursora de este grupo, en el que se incluyen los ácidos fenólicos, lignanos y cumarinas; mientras que, en combinación con la ruta del acetato, resulta en la biosíntesis de flavonoides, estilbenos y flavanolignanos (Yu y Jez, 2008).

Un ejemplo de este grupo son los galotaninos, polímeros de ácido gálico que le dan la astringencia a bebi-

das como el café, el té y el vino, y que han sido usados ampliamente en el proceso de curtido de pieles animales debido a su capacidad de formar complejos con las proteínas, aumentando la resistencia de la piel al calor y evitando su descomposición por el agua o microorganismos.

Las furanocumarinas son ampliamente distribuidas en las plantas y abundantes en las especies de las familias *Apiaceae* y *Rutaceae*. Para su biosíntesis se incorporan carbonos derivados de una unidad de isopreno (5 C) al esqueleto básico de cumarina. Debido a su capacidad de absorber luz en la región UV cercano, estos metabolitos han sido usados en la medicina para promover la pigmen-

tación de la piel y en el tratamiento de la psoriasis. Las furanocumarinas del perejil (xantotoxina, psoraleno, bergapteno y oxipeucedanina) presentan actividades nematocida, antifúngica y alelopática (inhibe el crecimiento de otras plantas), siendo una fuente de compuestos bioactivos de interés para su aplicación en la agricultura (Caboni *et al.*, 2014).

Los flavonoides son una de las clases más grandes de compuestos fenólicos (figura 1). Los diferentes tipos de flavonoides realizan diversas funciones en la planta, incluida la pigmentación, protección contra la radiación UV y de defensa. La quercetina y la luteolina son los principales flavonoides en frutos de pimiento

(*Capsicum annuum* L.), encontrándose en mayor cantidad en el pimiento rojo y contribuyen a la actividad antioxidante de los extractos.

Alcaloides: son metabolitos que contienen en su estructura uno o más átomos de nitrógeno básico proveniente de los aminoácidos o purinas. Se clasifican de acuerdo con el aminoácido que proporciona el nitrógeno y la porción fundamental del esqueleto. Sin embargo, en algunos alcaloides también se incorporan moléculas precursoras de los grupos anteriores (acetato, isopreno y fenilpropano).

En las plantas, los alcaloides sirven como agentes antiherbivoría, debido a que muchos de ellos tienen un sabor astringente. Por otro lado, en mamíferos exhiben diferentes efectos fisiológicos potentes, y han sido usados por el humano en ritos y en la medicina tradicional. Ejemplos de alcaloides comunes incluyen la cafeína, la quinina y la nicotina; mientras que dentro de los alcaloides conocidos como narcóticos o estimulantes del sistema nervioso central se encuentran la cocaína, la morfina y la estricnina.

Los metabolitos de este grupo también destacan por sus diversas actividades farmacológicas, como la camptotecina, un alcaloide quinolínico aislado de la corteza del árbol de la alegría (*Camptotheca accuminata*), cuyo derivado es el principio activo de un fármaco para el tratamiento del cáncer de ovario. Otros ejemplos exitosos son la vinblastina y la vincristina, alcaloides indólicos de la vinca (*Catharanthus roseus*) usados en el tratamiento de linfomas y leucemia infantil aguda, res-

pectivamente (figura 1). El alcaloide papaverina, obtenido del látex de la amapola (*Papaver somniferum*), se destaca por su efecto vasodilatador y es usado de forma oral para el tratamiento de la disfunción eréctil. Por último, dentro de los alcaloides isoquinolínicos, la berberina destaca por su actividad antibacteriana y ha sido aislada de varias especies vegetales (Kutchan, 1995).

ELICITORES PARA INDUCIR LA BIOSÍNTESIS DE METABOLITOS SECUNDARIOS

Las plantas producen una gran diversidad de metabolitos secundarios (más de 200,000 conocidos actualmente), también denominados productos naturales, los cuales son una fuente importante de fármacos, aditivos alimenticios (saborizantes y pigmentos) y productos agroindustriales. Dentro de las limitantes para el aprovechamiento de estos recursos están la poca disponibilidad de material vegetal de forma silvestre, que su producción en las plantas no es constante a lo largo de su ciclo de vida y que su biosíntesis también puede variar dependiendo de las condiciones ambientales en las que crezca la planta. Por lo que se han desarrollado diferentes estrategias como la síntesis química, el cultivo de tejidos vegetales (bajo condiciones controladas), el cultivo hidropónico (solución nutritiva sin suelo), el

uso de elicitores o la combinación de algunas de estas técnicas para mejorar su producción.

Los elicitores son compuestos de diferentes fuentes, que en pequeñas cantidades pueden inducir cambios fisiológicos en un organismo vivo, y se clasifican en bióticos y abióticos. Los elicitores bióticos incluyen componentes o partes de hongos, bacterias o herbívoros; mientras que los elicitores abióticos se agrupan en factores físicos (luz, sequía, salinidad, estrés osmótico y térmico), químicos (compuestos inorgánicos o iones metálicos) y hormonales (Isah, 2019). En las plantas, los elicitores también pueden inducir la biosíntesis o acumulación de metabolitos secundarios que tienen un papel importante en la adaptación de las plantas a diferentes condiciones de estrés. En la tabla I se muestran algunos ejemplos de elicitores usados comúnmente para inducir la síntesis de metabolitos secundarios en plantas.

En los últimos años, la elicitación ha sido una estrategia biotecnológica ampliamente usada para inducir la biosíntesis de compuestos bioactivos en sistemas de cultivo *in vitro* de células, órganos y plantas. Los estudios se han enfocado en analizar el tipo de elicitador, la dosis y la frecuencia de aplicación para inducir vías metabólicas específicas que dan como resultado la producción de los metabolitos secundarios de interés. Diferentes investigaciones en plantas cultivadas indican que el tiempo de exposición, la variedad vegetal, la edad, la fertilización y la etapa del cultivo también son factores importantes que influyen en la producción exitosa de biomasa y la acumulación de metabolitos secundarios.

Tabla I. Lista de los diferentes tipos de elicitores de defensa en plantas.

Tipo de elicitor		Ejemplos
Biótico	Componentes hongos	Quitosano, β -glucanos, ergosterol, extracto de levadura
	Componentes bacterias	Lipoquitoligosacáridos, flagelina, siringólidos
	Componentes herbívoros	FACS (conjugados de aminoácidos-ácidos grasos)
Abiótico	Factores físicos	Luz (longitud de onda, intensidad), agentes osmóticos (manitol, sorbitol, PEG), salinidad (NaCl), sequía
	Compuestos químicos	Se, Si, V, Ce, Al, Ag, La, HgCl ₂ , CaCl ₂ , CuSO ₄
	Hormonas	Jasmonatos (AJ, MJ), etileno, ácido salicílico y abscisico

ELEMENTOS BENÉFICOS COMO ELICITORES PARA INDUCIR LA BIOSÍNTESIS DE METABOLITOS SECUNDARIOS

Los elementos benéficos no son esenciales para que las plantas puedan completar su ciclo de vida, pero pueden promover el crecimiento e incrementar la resistencia de las plantas a diferentes tipos de estrés, incluyendo la inducción del metabolismo secundario (Vatansever *et al.*, 2017). En esta temática, actualmente se están evaluando el selenio (Se), el vanadio (V), el cerio (Ce) y el silicio (Si) como elicitores químicos para incrementar la biosíntesis y acumulación de compuestos fenólicos y furanocumarinas en cultivos hortícolas y plantas medicinales.

Mediante el uso de sistemas hidropónicos, se están evaluando diferentes concentraciones de Se y V sobre el crecimiento de perejil, así como diferentes tiempos de exposición para incrementar la producción de psoraleno (furanocumarina) y evaluar su actividad antimicrobiana contra diferentes fitopatógenos (figura 2).

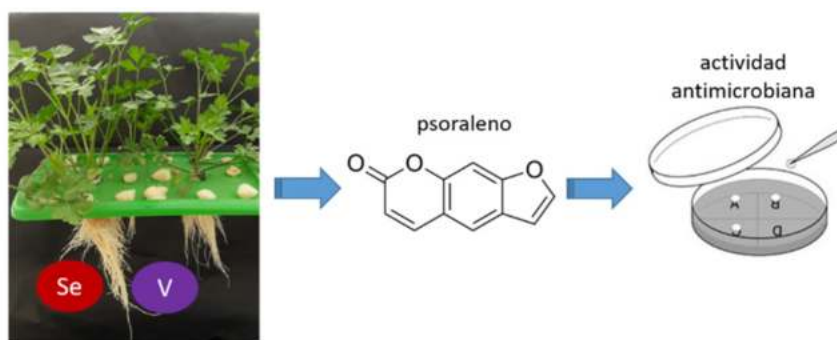


Figura 2. Uso de selenio (Se) y vanadio (V) para incrementar la biosíntesis de furanocumarinas (psoraleno) en perejil.

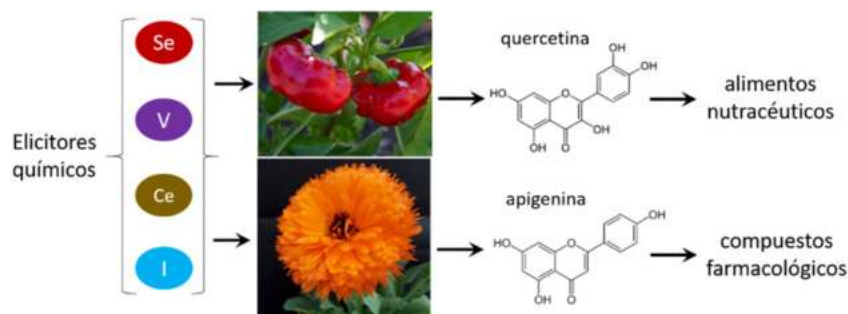


Figura 3. Los elementos benéficos como elicitores para incrementar la biosíntesis de flavonoides (quercetina y apigenina) en pimiento y caléndula.

En pimiento, tomate y caléndula crecidas en sustrato bajo condiciones de invernadero, se están estudiando diferentes concentraciones de Se, V, Ce e I, tiempo de exposición y etapas de cultivo para aumentar la biosíntesis de flavonoides como una estrategia para producir alimentos nutraceuticos con mayor contenido de compuestos antioxidantes (figura 3).

El contenido de compuestos fenólicos (incluyendo flavonoides) incrementó en hojas de pimiento al aplicar V (153-510 mg L⁻¹) y Se (397-1589 mg L⁻¹) semanalmente a las raíces. Este efecto positivo fue dependiente de la concentración y correspondió con un incremento

en el crecimiento de las plántulas (Saldaña-Sánchez *et al.*, 2019). El Si también estimula la acumulación de compuestos fenólicos en las raíces de plántulas de tomate, dependiendo del cultivar (Shi *et al.*, 2014). Estos metabolitos secundarios forman parte de la defensa antioxidante de las plantas, ayudando a contrarrestar los efectos del estrés oxidativo y su acumulación es fuertemente influenciada por las condiciones medioambientales.

El efecto inductor del metabolismo secundario de estos elementos benéficos no sólo se observa en los órganos vegetativos (hojas, tallos y raíces), sino también en frutos, in-

crementando su valor nutritivo. En plantas de tomate enriquecidas con Se se observó un aumento el contenido de licopeno (0.5 mg Se L⁻¹) y quercetina (1 mg Se L⁻¹) en frutos, induciendo dos rutas metabólicas diferentes, dependiendo de la concentración (Pezzarossa *et al.*, 2013). En esta misma especie, el Ce (62.5 mg CeO₂ kg⁻¹ suelo) afectó negativamente el contenido de licopeno en frutos, con una disminución de hasta 92% con respecto al control (Barrios *et al.*, 2017). Resaltando la importancia de este tipo de estudios para establecer las concentraciones, tipo de aplicación y tiempo de exposición adecuadas para cada especie (tabla II).

Tabla II. Efecto de los elementos benéficos en la producción de metabolitos secundarios en plantas.

Elemento benéfico	Concentración	Especie vegetal	Tipo de metabolito secundario	Referencia
Cerio (Ce)	125 mg kg ⁻¹	<i>Solanum lycopersicum</i>	Licopeno	Barrios <i>et al.</i> , 2017
Lantano (La)	60 mg L ⁻¹	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Tanshinona I	Zhou <i>et al.</i> , 2011
	20 y 60 mg L ⁻¹	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Tanshinona IIA y Cryptotanshinona	Zhou <i>et al.</i> , 2011
Selenio (Se)	0.5 mg L ⁻¹	<i>Solanum lycopersicum</i>	Licopeno	Pezzarossa <i>et al.</i> , 2013
	0.5 y 1.0 mg L ⁻¹	<i>Solanum lycopersicum</i>	Quercetina	Pezzarossa <i>et al.</i> , 2013
	5 mg planta ⁻¹	<i>Raphanus sativus</i>	Ácido sinápico	Schiavon <i>et al.</i> , 2016
	5 y 10 mg planta ⁻¹	<i>Raphanus sativus</i>	Ácido cafeico	Schiavon <i>et al.</i> , 2016
	20 mg planta ⁻¹	<i>Raphanus sativus</i>	Glucosinolatos y Kaempferol-3-ramnosil glucósido	Schiavon <i>et al.</i> , 2016
	10 y 20 µM	<i>Raphanus sativus</i>	Glucobrassicina	Schiavon <i>et al.</i> , 2016
	5, 10 y 20 µM	<i>Capsicum annuum</i>	Fenólicos totales	Saldaña-Sánchez <i>et al.</i> , 2019
Silicio (Si)	0.5 mM	<i>Solanum lycopersicum</i>	Fenólicos totales	Shi <i>et al.</i> , 2014
Vanadio (V)	3, 5 y 10 µM	<i>Capsicum annuum</i>	Fenólicos totales	Saldaña-Sánchez <i>et al.</i> , 2019

Además de los compuestos fenólicos, estos elementos benéficos inducen otras vías metabólicas, incluyendo metabolitos secundarios característicos de algunos géneros o familias de plantas, como los tanshinones (diterpenos) en el género *Salvia* y glucosinolatos en la familia *Brassicaceae* (Schiavon *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2011). Estos metabolitos secundarios tienen importantes actividades farmacológicas reportadas, como actividad anticancerígena, y se han estudiado sus diferentes mecanismos moleculares y celulares. Por lo que la estrategia de elicitación con elementos benéficos es una alternativa importante para incrementar la producción de estos compuestos de interés farmacológico (tabla II).

CONCLUSIÓN

Los metabolitos secundarios forman parte de la defensa química de las plantas y representan una ventaja adaptativa al medio ambiente en que crecen. Por lo que su producción no es constitutiva durante todo su ciclo de vida y puede ser inducido en respuesta a diferentes tipos de estrés biótico o abiótico. Debido a las diferentes actividades farmacológicas de estos compuestos y beneficios para el ser humano, hay interés en optimizar la producción de estos metabolitos en plantas o cultivos de células y órganos. Una estrategia que ha resultado efectiva es el uso de elicitores, entre ellos los elementos benéficos como el La, Se, Si y V, los cuales tienen un efecto positivo en el crecimiento y desarrollo de las plantas, aunque también han sido empleados para inducir varias vías metabólicas e incrementar la producción de metabolitos secundarios

de interés. Sin embargo, es necesario evaluar en cada especie la concentración del elemento benéfico, el tipo de aplicación y el tiempo de exposición necesarios para obtener los mejores rendimientos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos las facilidades otorgadas por el Laboratorio Nacional PLANTECC (número de proyecto 293362).

REFERENCIAS

Barrios, A.C., Medina-Velo, I.A., Zuverza-Mena, N., *et al.* (2017). Nutritional quality assessment of tomato fruits after exposure to uncoated and citric acid coated cerium oxide nanoparticles, bulk cerium oxide, cerium acetate and citric acid. *Plant Physiology and Biochemistry*. 110:100-107.

Caboni, P., Saba, M., Oplos, C., *et al.* (2014). Nematicidal activity of furanocoumarins from parsley against *Meloidogyne* spp. *Pest Management Science*. 71(8):1099-1105.

Goncalves, J., Rosado, T., Soares, S., *et al.* (2019). Cannabis and its secondary metabolites: Their use as therapeutic drugs, toxicological aspects, and analytical determination. *Medicines (Basel)*. 6(1):31-77.

Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological Research*. 52: 39-63.

Kutchan, T.M. (1995). Alkaloid biosynthesis -The basis for metabolic engineering of medicinal plants. *The Plant Cell*. 7:1059-1070.

Pezzarossa, B., Rosellini, I., Malorgio, F., *et al.* (2013). Effects of selenium enrichment of tomato plants on ripe

fruit metabolism and composition. *Acta Horticulturae*. 1012:247-251.

Saldaña-Sánchez, W.D., León-Morales, J.M., López-Bibiano, Y., *et al.* (2019). Effect of V, Se, and Ce on growth, photosynthetic pigments, and total phenol content of tomato and pepper seedlings. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*. 19:678-688.

Schiavon, M., Berto, C., Malagoli, M., *et al.* (2016). Selenium biofortification in radish enhances nutritional quality via accumulation of methyl-selenocysteine and promotion of transcripts and metabolites related to glucosinolates, phenolics, and amino acids. *Frontiers in Plant Science*. 7:1371-1388.

Shi, Y., Zhang, Y., Yao, H., *et al.* (2014). Silicon improves seed germination and alleviates oxidative stress of bud seedlings in tomato under water deficit stress. *Plant Physiology and Biochemistry*. 78:27-36.

Singh, B., y Sharma, R.A. (2015). Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *3 Biotech*. 5(2):129-151.

Vatansever, R., Ilker Ozygit, I., y Filiz, E. (2017). Essential and beneficial trace elements in plants, and their transport in roots: a review. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 181:464-482.

Wink, M. (2018). Plant secondary metabolites modulate insect behavior-steps toward addiction? *Frontiers in Physiology*. 9:364-372.

Yu, O., y Jez, J.M. (2008). Nature's assembly line: biosynthesis of simple phenylpropanoids and polyketides. *The Plant Journal*. 54:750-762.

Zhou, J., Guo, L., Zhang, J., *et al.* (2011). Effects of LaCl₃ on photosynthesis and the accumulation of tanshinones and salvianolic acids in *Salvia miltiorrhiza* seedlings. *Journal of Rare Earths*. 29(5):494-498.