

Los MOF: materiales a la medida
para hacer frente a los desafíos
del siglo xxi

La simplicidad
en la ciencia:
de Newton
a SpaceX

La biotecnología detrás
de la nanotecnología
dermatológica

Cuando la ingeniería trasciende las aulas • Las plantas: fábricas químicas de metabolitos secundarios • ¿Y si tu maquillaje pudiera adaptarse a ti? • Scooters: 100 años de un vehículo a gran velocidad • Con sangre, sudor y lágrimas • El héroe que todos ocupamos alguna vez • El estado del arte de la computación cuántica y el impacto en la encriptación moderna • Endometriosis: La lucha contra el sufrimiento femenino • La IA más allá de tus tareas



LAS PLANTAS: FÁBRICAS QUÍMICAS DE METABOLITOS SECUNDARIOS

DANIEL CISNEROS TORRES

Profesor de la Facultad de Biotecnología y de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México.

Profesor de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

daniel.cisneros@anahuac.mx, dcisnerost@ipn.mx

Introducción

En nuestro día a día vemos plantas en todas partes, por lo menos tenemos una en casa, en una maceta en el pasillo, decorando alguna habitación o como centro de mesa. No es necesario ser el “señor” o “señora de las plantas” para que nos gusten y fascinen. Las plantas llenan de color los espacios y son agradables a la vista, nos brindan oxígeno y ayudan a regular la temperatura de las casas y las ciudades en los jardines y parques, sus flores las recibimos o regalamos en ocasiones especiales e incluso sus frutos nos deleitan y nutren, pero ¿sabías que pueden hacer mucho más por nosotros que solo ser agradables a la vista? Las plantas son organismos complejos, en cada una de sus células ocurren miles de reacciones químicas que las hacen funcionar como minifábricas capaces de producir una amplia variedad de sustancias químicas, las cuales tienen aplicaciones en industrias tan diversas como la alimenticia o farmacéutica. Muchas de estas plantas se han utilizado en la medicina tradicional de diversas culturas alrededor del mundo, y hoy en día ha sido posible aislar algunos compuestos químicos que han demostrado tener actividades biológicas comprobadas de manera experimental. Muchos de estos compuestos son producidos por las plantas debido a situaciones de estrés, activando su metabolismo secundario, como explicaremos a continuación.

El metabolismo secundario de las plantas

Las plantas se distinguen por tener dos tipos de metabolismo: el primario, donde a través de reacciones bioquímicas se producen biomoléculas, conocidas como metabolitos, que están involucradas en funciones básicas para la vida de la planta: la división celular y el crecimiento, la respiración, el almacenamiento de biomoléculas y la reproducción (Bourgaud *et al.*, 2001). El segundo tipo es el metabolismo secundario, en biología este concepto se atribuye a Kossel (1981), quien fue el primero en definir los metabolitos secundarios como opuestos a los primarios. Treinta años después, Czapek (1921) los llamó *endproductt*, productos que bien podrían ser derivados del metabolismo del nitrógeno, por lo que él los denominó “modificaciones secundarias” (p. ej. la desaminación). Las moléculas que son producidas en el metabolismo secundario son poco abundantes, menos del 1% del carbono total, en comparación con las principales moléculas que son biosintetizadas en el metabolismo primario, además de que su almacenamiento se daba en células especializadas o en ciertos órganos vegetales. Fue hasta mediados del siglo xx que, con el mejoramiento de técnicas analíticas tales como la cromatografía, fue posible recuperar más y más de estas moléculas, estableciendo las bases de la fitoquímica (Bourgaud *et al.*, 2001).

En general, la aplicación de los productos derivados del metabolismo secundario de las plantas puede clasificarse en cinco grandes grupos: fármacos, aromas, perfumes, pigmentos y plaguicidas (Tabla 1). La mayoría de estos productos son muy difíciles o imposibles de sintetizar por métodos químicos (García del Moral, 2021).

Puesto que los metabolitos secundarios coexisten en diversas partes de las plantas, como hojas, flores y tallos, los métodos de extracción y aislamiento para obtener una molécula específica a partir de estos metabolitos desempeñan un papel fundamental. En este aspecto, diversas técnicas para la extracción de metabolitos secundarios de tejidos vegetales se han desarrollado, las cuales también se utilizan en la producción de productos comerciales a gran escala. Se han desarrollado técnicas alternativas a las técnicas de extracción tradicionales como la maceración.



Figura 1.
Relaciones entre el metabolismo primario y secundario de las plantas, origen biosintético de los principales grupos de compuestos secundarios. GA3P: gliceraldehído-3-fosfato.
Fuente: Tomada de Azcón-Bieto y Talón (2013: 324).



Soxhlet y destilación por arrastre de vapor, ya que presentan ciertas limitaciones durante su aplicación. Así, técnicas como la extracción asistida por microondas (MAE, por sus siglas en inglés); extracción asistida por ultrasonidos (UAE); extracción con fluidos supercríticos (SFE); extracción por campos eléctricos pulsados (PEFE), y extracción asistida por enzimas

Tabla 1. Algunos metabolitos secundarios producidos por los vegetales y sus aplicaciones

Metabolito	Aplicación	Especie vegetal
Fármacos		
atropina	anticolinérgico	<i>Atropa belladonna</i>
hiosciamina	relajante muscular	<i>Hyoscyamus niger</i>
quinina	antimalárico	<i>Cinchona officinalis</i>
morfina	analgésico y sedante	<i>Papaver somniferum</i>
codeína	analgésico y antitusígeno	<i>P. somniferum</i>
digoxina	cardiotónico	<i>Digitalis purpurea</i>
colchicina	antiinflamatorio	<i>Colchicum autumnale</i>
Aromatizantes		
crocina, pirocrocina	azafrán	<i>Crocus sativa</i>
capsaicina	chile picante	<i>capsicum frutescens</i>
vainillina	vainilla	<i>Vanillas spp.</i>
Pigmentos		
antocianos	rojo/azul	varias
xantofilas	amarillo	varias
antraquinonas	rojo	<i>Morinda citrifolia</i>
Perfumes		
aceites esenciales y terpenoides	componentes de esencias	varias
Pesticidas		
piretroides	insecticidas	<i>Chrysanthemum spp.</i>
nicotina	insecticida	<i>Nicotiana tabacum</i>
piperina	insecticida	<i>Piper nigrum</i>

Fuente: Adaptado de García del Moral (2021: 167-168).



(EAE) (Getachew *et al.*, 2020; Ozyigit *et al.*, 2023). Estos últimos métodos aumentan tanto el valor comercial de estas moléculas bioactivas como la eficacia de su uso en el campo médico, ya que han sido desarrollados para la extracción de metabolitos secundarios de las plantas preservando sus actividades biológicas (Ozyigit *et al.*, 2023).

La posibilidad de cultivar células en laboratorio en un ambiente artificial, en condiciones controladas y de esterilidad conocidas como *in vitro*, en lugar de plantas intactas para la producción de metabolitos secundarios valiosos posee grandes ventajas sobre la producción *in vivo*, entre las que se destacan:

- Independencia de las condiciones ambientales para la biosíntesis, ya que pueden ser fluctuantes.
- Optimización de la producción gracias a la ausencia de plagas, enfermedades y estrés ambiental.
- Eliminación del posible impacto ambiental de grandes extensiones de cultivo de plantas potencialmente peligrosas para el medio ambiente.

Las áreas tropicales y subtropicales donde se encuentran de forma natural estas especies son cada vez más limitadas y algunas plantas medicinales son muy escasas, algunas incluso en peligro de extinción por una recolección excesiva (García del Moral, 2021).

La biotecnología vegetal (BV) aporta una serie de técnicas, como las derivadas del cultivo de tejidos vegetales y de la transformación genética de plantas, para lograr estas ventajas de la producción *in vitro* de compuestos bioactivos. Puede definirse a la BV como la aplicación de los fundamentos y técnicas del cultivo de material vegetal *in vitro* de la Biología molecular y de la Ingeniería genética al conocimiento, mejora y productividad de las plantas con fines agrícolas e industriales (García del Moral, 2021).

Actualmente, los enfoques basados en el cultivo de tejidos vegetales (CTV) proporcionan metodologías que promueven la modificación de la fuente de compuestos bioactivos fácilmente, y de la extracción de metabolitos secundarios en calidades y cantidades superiores, en comparación con las plantas completas. Para lograrlo, se utilizan métodos de CTV como la inducción de callos (Figura 2) y la propagación *in vitro*, que garantizan la tasa de producción de metabolitos secundarios en mayores cantidades (Ozyigit *et al.*, 2023). También se han utilizado técnicas de ADN recombinante mediante la modificación de las rutas metabólicas de biosíntesis para promover el incremento en el rendimiento de algunos metabolitos secundarios (Sreenikethanam *et al.*, 2022).



Figura 2.
Vista superior de un cultivo de callos en condiciones *in vitro*.
Fuente: Tomada de Plant Cell Technology (2021).

Producción *in vitro* de metabolitos secundarios

El CTV se debe iniciar con la selección del material parental de alto rendimiento para obtener un explante adecuado (Martín *et al.*, 2018). Los explantes (es decir, partes de plantas extirpadas) recolectados de fuentes cultivadas *in vivo* pueden ser nudos, ápices de brotes, hojas, entrenudos, pecíolos, etc. (Shahzad *et al.*, 2017), con ellos se inicia el cultivo *in vitro*, ya que esta herramienta biotecnológica se basa en la teoría de la totipotencia o totipotencialidad de la célula vegetal, enunciado por Haberlandt en 1902, el cual postula que toda célula



vegetal viva es capaz de regenerar una planta entera a partir de un cultivo *in vitro* sin importar el grado de diferenciación alcanzado por esa célula. La totipotencia es posible porque el proceso de diferenciación celular en vegetales no implica pérdida de material genético, sino expresión diferencial de los genes (García del Moral, 2021).

El explante, obtenido en condiciones asépticas, se traslada, preservando el mismo ambiente, a un medio de cultivo semisólido con una composición química y hormonal adecuada y equilibrada para el establecimiento del cultivo. Así, se puede iniciar un proceso mitótico en las células integrantes del explante y producir un callo, que es un tejido que se observa como una masa de células desdiferenciadas (no desarrolladas ni diferenciadas) que crece en un medio sólido en condiciones *in vitro* (Martín *et al.*, 2018).

La base del medio de cultivo solidificada con un agente gelificante (p. ej. agar) debe contener, en la proporción adecuada, los nutrientes necesarios (macro y micronutrientes), la fuente de carbono (sacarosa, glucosa, fructosa o maltosa), fuentes de nitrógeno orgánico (aminoácidos) y hormonas vegetales (reguladores de crecimiento vegetal, RCV) (Martín *et al.*, 2018; Shahzad *et al.*, 2017).

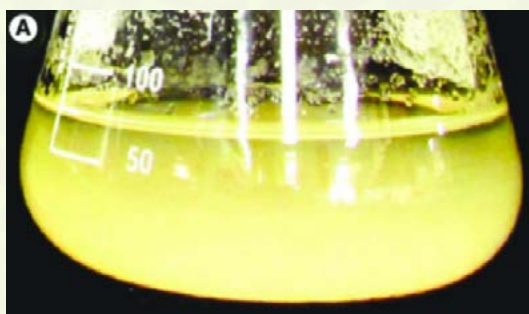


Figura 3.
Cultivo de células en suspensión de tabaco (*Nicotiana tabacum*), en matraz Erlenmeyer.
Fuente: Tomada de Xu y Zhang (2014).

El cultivo de callos puede ser precursor de organogénesis, e incluso de regeneración de plantas completas. También se utiliza para la obtención de suspensiones celulares (Figura 3), siendo la obtención de callos un paso previo. En medio líquido, las células vegetales se comportan de forma similar a las células microbianas. Para iniciar un cultivo en suspensión, el callo debe ser friable, es decir, sus células están asociadas de manera laxa permitiendo una mayor dispersión celular, generándose una suspensión celular fina en el medio líquido. Las suspensiones celulares pueden utilizarse para la producción a gran escala de compuestos de interés industrial en biorreactores (Torres *et al.*, 2018).

La mejora de la productividad de metabolitos secundarios en los cultivos *in vitro* de las plantas productoras implica la utilización de herramientas diversas, tales como la adición de precursores químicos en los cultivos celulares, la obtención de líneas celulares productivas y la mejora de las condiciones de cultivo. Sin embargo, la elección de la técnica a utilizar debe estar relacionada con el tipo de cultivo empleado, las características del metabolito de interés o la aplicación del mismo. Para una adecuada producción del cultivo, en determinadas ocasiones, se puede recurrir al acoplamiento de varias técnicas (Torres *et al.*, 2018). En términos generales, la optimización y mejora de la producción de metabolitos secundarios de interés farmacéutico en cultivo *in vitro* conlleva a considerar las siguientes etapas (Torres *et al.*, 2018):

- Obtención de explantes a partir de plantas madre y selección de líneas celulares productivas.
- Optimización de los medios de cultivo.
- Adición de precursores.
- Tipos de cultivos: suspensiones celulares, órganos y células inmovilizadas.
- Permeabilización y extracción *in situ*.



- Elicitación.
- Transformaciones genéticas.

Las etapas anteriores para la mejora en la producción de metabolitos secundarios mediante BV tienen sus propias complejidades, sin embargo, nos permiten vislumbrar la importancia de las plantas en industrias como la farmacéutica y el descubrimiento de nuevos fármacos especialmente interesantes para el tratamiento de diversas enfermedades de alta prevalencia y su producción a gran escala (Torres *et al.*, 2018).

Conclusiones

La biotecnología vegetal, a través de herramientas como el cultivo de tejidos vegetales, permite obtener metabolitos secundarios de plantas que tienen diversas aplicaciones industriales, como los aromas, pigmentos o compuestos con actividad farmacológica. La independencia de condiciones climáticas, del tipo de suelo, de la radiación solar, la producción durante todo el año, o la necesidad de grandes extensiones de tierra, han permitido el auge de la producción de estos compuestos en grandes cantidades mediante herramientas biotecnológicas. Cada uno de los tipos de cultivos mencionados, como el cultivo de callos, las suspensiones celulares y el escalamiento en biorreactores, conlleva desafíos y oportunidades a corto y mediano plazo, representando un área de oportunidad para los nuevos profesionistas en el área de la biotecnología.

Referencias

- Azcón-Bieto, J., y Talón, M. (2013). *Fundamentos de fisiología vegetal* (2ª ed.). McGraw-Hill.
- Bourgaud, F., Gravot, A., Milesi, S., y Gontier, E. (2001). Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. *Plant Science*, 161(5), 839–851. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168945201004903?via%3Dihub>
- Czapek, F. (1921). *Spezielle Biochemie*, Biochemie der Pflanzen, vol. 3, G. Fischer Jena, 369.
- García del Moral, L. F. (2021). *Biotechnología vegetal: fundamentos y aplicaciones*. Universidad de Granada.
- Getachew, A. T., Jacobsen, C., y Holdt, S. L. (2020). Emerging Technologies for the Extraction of Marine Phenolics: Opportunities and Challenges. *Marine Drugs*, 18(8), 389. <https://www.mdpi.com/1660-3397/18/8/389>
- Harborne, J. B. (1999). Classes and functions of secondary products. En N. J. Walton y D. E. Brown (Eds.), *Chemicals from Plants, Perspectives on Secondary Plant Products* (pp. 1–25). Imperial College Press.
- Kossel, A. (1891). Ueber die chemische Zusammensetzung der Zelle. *Du Bois-Reymond's Archiv/Arch Anat Physiol Physiol Abt*, 278, 181–186.
- Li, J., Ou-Lee, T. M., Raba, R., Amundson, R. G., y Last, R. L. (1993). Arabidopsis Flavonoid Mutants Are Hypersensitive to UV-B Irradiation. *The Plant Cell*, 5(2), 171–179. <https://academic.oup.com/plcell/article-abstract/5/2/171/5984483?redirectedFrom=fulltext>
- Martín, S., Torres, M., y Saco, D. (2018). Biotecnología vegetal. Cultivos vegetales *in vitro*. Obtención de productos de interés farmacéutico. En H. M. Brievea (Ed.), *Fundamentos de biotecnología farmacéutica* (pp. 353–375). Dextra.
- Ozyigit, I. I., Dogan, I., Hocaoglu-Ozyigit, A., Yalcin, B., Erdogan, A., Yalcin, I. E., Cabi, E., y Kaya, Y. (2023). Production of secondary metabolites using tissue culture-based biotechnological applications. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1132555. <https://www.frontiersin.org/journals/plant-science/articles/10.3389/fpls.2023.1132555/full>
- Piñol, M. T., Palazón J., y Cusidó, R. M. (2013). Introducción al metabolismo secundario. En J. Azcón-Bieto y M. Talón (coords.), *Fundamentos de fisiología vegetal* (pp. 323–348). McGraw-Hill.
- Plant Cell Technology (2021, 15 de junio). Overview of callus and organ culture! [Fotografía de un típico cultivo de callos en frasco]. *Plant Cell Technology*. <https://plantcelltechnology.com/>
- Shahzad, A., Sharma, S., Parveen, S., Saeed, T., Shaheen, A., Akhtar, R., Yadav, V., Upadhyay, A., y Ahmad, Z. (2017). Historical perspective and basic principles of plant tissue culture. En *Plant Biotechnology: Principles and Applications* (pp. 1–36). Springer Singapur.
- Sreenikethanam, A., Raj, S., J. R. B., Gugulothu, P., y Bajhaiya, A. K. (2022). Genetic engineering of microalgae for secondary metabolite production: Recent developments, challenges, and future prospects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 836056. <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2022.836056/full>
- Torres, M., Martín, S., y Saco, D. (2018). Biotecnología vegetal. Optimización de la producción de metabolitos secundarios de interés farmacéutico en cultivos *in vitro*. En H. M. Brievea (Ed.), *Fundamentos de Biotecnología farmacéutica* (pp. 377–406). Dextra.



Torssell, K. B. G. (1997). Chemical ecology. En K. B. G. Torssell (Ed.), *Natural Product Chemistry, A Mechanistic Biosynthetic and Ecological Approach* (pp. 42–79). Swedish Pharmaceutical Press.

Xu, J., y Zhang, N. (2014). Suspension cultured tobacco BY-2 cells grown in a shake flask for a week [Fotografía]. *Lifeasible*. <https://www.lifeasible.com/establishment-of-plant-suspension-cell-lines/>