

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## Adaptaciones bioquímicas: Los metabolitos secundarios

Karina Galache · Thursday, November 22nd, 2018

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

Durante más de un siglo, los científicos se han preocupado por el descubrimiento, aislamiento y caracterización de sustancias químicas producidas por bacterias, hongos, plantas y animales. Estas moléculas son conocidas dentro y fuera del ámbito científico, como productos naturales (PN) [1]. A pesar de que su estudio formal inició en el siglo XIX, estas sustancias han sido adoptadas y utilizadas desde las primeras civilizaciones para el tratamiento de varias enfermedades debido a sus numerosas propiedades [2]. Los PN más útiles incluyen antibióticos, agentes anticancerígenos e inmunosupresores, pero se han comercializado productos con muchas otras aplicaciones (antivirales, antihelmínticos, inhibidores de enzimas, nutracéuticos, polímeros, tensoactivos, bioherbicidas y vacunas). En la actualidad, se conocen más de 30,000 PN de los cuales cerca del 80% son de origen vegetal [3,4]. No obstante, gran parte de la investigación y el descubrimiento actual de PN se centra en microorganismos debido a la facilidad en cuanto al cuidado, propagación y espacio requerido, pero también porque son probablemente los organismos mejor adaptados en la tierra, cualidad de donde se deriva su capacidad de producción de PN.

Las arqueas y muchas bacterias pueden sobrevivir en casi todas las condiciones y están presentes en casi todos los rincones del planeta. Varios estudios han revelado esta gran plasticidad y su capacidad de moldear su acervo genético para sobrevivir en ambientes hostiles. En bacterias, la biosíntesis de PN está dirigida por un conjunto de genes o BGCs (Biosynthetic Gene Clusters por sus siglas en inglés), que generalmente están localizados juntos en el cromosoma, permitiendo su expresión coordinada [5].

Entre las bacterias, los organismos que poseen la mayor capacidad de síntesis de PN son los del *phylum Actinobacteria*, particularmente las especies del género *Streptomyces* [6,7], siendo responsables de la producción de dos tercios de todos los antibióticos conocidos, así como muchos agentes anticancerígenos, antifúngicos e inmunosupresores, cobrando gran relevancia para la industria médica, la agricultura y la biotecnología [8,9]. Esta especificidad en cuanto a organismos productores de PN, junto con el restringido margen de condiciones fisiológicas comúnmente necesarias para su producción, nos ha indicado que estas moléculas no tienen una función metabólica vital inmediata, sino que son producto del metabolismo especializado, confirmando ventajas adaptativas que incrementan las posibilidades de supervivencia (quelantes de metales, inhibidores de enzimas, antibióticos, moléculas de señalización, etc.).

En una ruta biosintética especializada como por ejemplo la de los antibióticos, todas las enzimas

que hacen las conversiones químicas tienen un ancestro en el metabolismo central, es decir, la química de la vida que todos los seres vivos compartimos. Estas rutas biosintéticas especializadas son más recientes que las rutas del metabolismo central, de hecho, evolucionaron a partir de él, ejemplo de ello es que ahora las plantas tienen aromas y colores muy diversos, es decir adaptaciones químicas a su entorno más local. Por este motivo, es que a los PN también se les conoce como metabolitos secundarios, un término acuñado por los fisiólogos de plantas [10] y puesto a disposición por J. D. Bu'Lock en 1961 para referirse a PN microbianos [11]. La imprevisibilidad de este metabolismo secundario a menudo ha confundido a los científicos que intentan aislar y caracterizar estas moléculas. Sin embargo, su notable variedad y las sutilezas de su estructura también los ha intrigado, sobre todo porque derivado de sus características químicas se desprende no solo un universo de funciones ecológico- evolutivas para el entorno de los seres vivos que las producen, sino que también se origina un gran abanico de aplicaciones biotecnológicas que continúa ampliándose gracias al desarrollo de nuevas tecnologías.

A fechas recientes, tratando de hacer frente a la emergencia de patógenos multirresistentes, la industria biotecnológica ha explotado estos compuestos en la búsqueda de moléculas con actividad antibiótica. Desafortunadamente, los esfuerzos en el descubrimiento de PN para la comercialización de fármacos nuevos han disminuido en los últimos 25 años. Las razones incluyen costos excesivos para los ensayos clínicos, una ventana demasiado breve antes de que los productos se vuelvan genéricos, y dificultad en el hallazgo de antibióticos contra organismos resistentes. A pesar de estas dificultades, el estudio para el desarrollo de nuevos fármacos ha avanzado, gracias a esfuerzos focalizados en varios campos del conocimiento como la química combinatoria, el hallazgo de mayor biodiversidad, la biología de sistemas y la minería genómica.

### **Minería genómica**

Los esfuerzos encaminados al descubrimiento de nuevos fármacos se han basado tradicionalmente en la detección de bioactividad de fuentes naturales como plantas, hongos o bacterias. El concepto de minería genómica ha ido madurando como disciplina desde el descubrimiento por David Hopwood y colegas de la secuenciación del genoma completo de *Streptomyces coelicolor* que indicaba que esta bacteria tiene más BGC's que metabolitos secundarios obtenidos de él hasta el momento [7,12]. Actualmente, en la era postgenómica, nos resulta obvio que el potencial biosintético de muchos microorganismos ha sido muy poco explorado.

Para facilitar la búsqueda de BGCs en el creciente universo de genomas secuenciados y aprovechando el gran poder computacional en el procesamiento de datos, se han desarrollado herramientas encaminadas a la predicción *in silico* de BGC's. La minería genómica es, por tanto, el empleo de herramientas bioinformáticas en la búsqueda de nuevos BGC's. Este nuevo campo de la bioinformática tiene dos limitaciones principales: la primera es que todas las herramientas se enfocan en la identificación de firmas de secuencia de enzimas o dominios biosintéticos de PN bien conocidos [13,14], ocasionando una exploración en un espacio químico limitado y por lo tanto reduciendo las posibilidades de encontrar BGC's novedosos (se busca lo parecido a lo que ya se conoce). La segunda limitación de la minería genómica es la validación experimental de los BGC's predichos, esta dificultad está ligada al sentido biológico-adaptativo de ciertas moléculas, que como ya se mencionó, debido a su característica intrínseca de metabolismo especializado, poseen una regulación compleja que va más allá de simples señales inductoras de estrés, y que incluso requiere componentes ecológicos para el encendido de los genes responsables

de la síntesis de dichas moléculas, circunstancias que a menudo están ausentes durante la manipulación de los microorganismos productores en los laboratorios.

Intentando superar estos obstáculos, en el Laboratorio de Evolución de la Diversidad Metabólica (Langebio-Cinvestav), se estudian las vías metabólicas secundarias y sus productos, a través de un lente adaptativo-evolutivo, pues únicamente entendiendo el camino evolutivo, así como el valor adaptativo de las moléculas contenidas en cada BGC, será posible orientarnos hacia la búsqueda y determinación del potencial químico de los metabolitos secundarios. Teniendo lo anterior como preceptos básicos, se desarrolló una nueva herramienta de minería genómica, que logró unir el principio evolutivo de las vías metabólicas secundarias, con la búsqueda clásica de BGCs, para la identificación de vías metabólicas secundarias que rompan con los estándares de biosíntesis conocidos, y de esta forma, traducir los genomas de las bacterias en predicciones químicas. Con este nuevo desarrollo llamado EvoMining, es posible visualizar el grado de divergencia evolutiva de cualquier enzima biosintética entre cientos o miles de organismos, y orientar al investigador hacia la identificación de nuevos BGCs mediante la exploración del contexto genómico de la enzima en cuestión y el análisis de identidad con posibles BGCs previamente identificados que pudieran estar relacionados [15]. En consecuencia, EvoMining, nos permite profundizar y retroalimentarnos en el entendimiento de la relación evolutiva entre el metabolismo ancestral y el metabolismo especializado, buscando en los genomas de las bacterias indicios evolutivos que revelen adaptaciones a algún desafío ambiental que hayan resuelto con química, es decir, produciendo una nueva molécula.

### **Las cianobacterias y los protectores solares**

Un ejemplo de adaptación bioquímica en microorganismos podemos encontrarla en las cianobacterias. Las cianobacterias son un grupo de bacterias capaces de realizar fotosíntesis oxigénica. Se encuentran comúnmente en hábitats expuestos a condiciones ambientales extremas. Estos hábitats incluyen aguas termales [16], ambientes desérticos fríos y calientes [17] y lagunas hipersalinas [18]. Adicionalmente, las cianobacterias enfrentan el desafío adicional de la exposición a altos niveles de radiación ultravioleta que pueden ser especialmente dañinos para los organismos fotosintéticos [19]. Las cianobacterias han desarrollado una variedad de adaptaciones para poder sobrevivir a estas condiciones extremas. Estos mecanismos incluyen: tolerancia a la desecación o la salinidad, mediante la producción de osmolitos y vainas mucilaginosas que retienen agua [20]; tolerancia térmica mediante la producción de proteínas de choque térmico [21] y mecanismos de protección UV para reducir sus efectos negativos [16,17].

La scytonemina es un pigmento fotoprotector altamente polar, soluble en lípidos, de color amarillo a rojo oscuro o caoba. Es sintetizado exclusivamente por diferentes cianobacterias extremófilas que lo acumula extracelularmente, actuando como protector solar natural [17]. La scytonemina es capaz de absorber la radiación UV de onda corta del espectro solar y disipa la energía a través de una de-excitación térmica inofensiva, evitando que los fotones dañinos lleguen a elementos vitales de una célula [17,22]. Se ha propuesto que la scytonemina puede evitar hasta el 90% de la radiación UV solar, manteniendo la fisiología y la bioquímica normales de la célula [17]. Se ha explorado el genoma de varias cianobacterias para identificar los genes responsables de la biosíntesis de scytonemina [22,23], sin embargo, hasta el momento no se ha determinado con exactitud, pero se sugiere que su producción está regulada por un grupo de 18 genes, los cuales se inducen por la radiación UV-A [17]. Debido a la función potencial de absorción UV, su capacidad

de eliminación de radicales libres, propiedades no tóxicas, antiinflamatorias y antiproliferativas y su gran estabilidad bajo una serie de factores estresantes abióticos, se plantea que la scytonemina pueda ser explotada biotecnológicamente por las industrias farmacéutica y cosmética [24].

Así como las cianobacterias y la scytonemina, existe un universo de microorganismos que aún falta por explorar y que podrían ser fuente de moléculas de gran relevancia para la humanidad. El cálculo más reciente, estima que en la Tierra habitan hasta un billón (un millón de millones) de especies de microorganismos diferentes [25]. La biodiversidad microbiana es por tanto mucho más grande de lo que se creía hasta ahora. Si solo conocemos unas 10.800 especies y la estimación es de un millón de millones, desconocemos el 99,999% de los microorganismos que hay ahí afuera. Efectivamente, hay mucho trabajo todavía pendiente, aunque los esfuerzos en cuanto a innovación y desarrollo de herramientas de minería genómica como EvoMining, facilitan el hallazgo de nuevas moléculas. Quizá en un futuro cercano, sea posible solucionar grandes problemas y llevemos el desarrollo humano a otro nivel, tal y como sucedió con el hallazgo de la penicilina por Alexander Fleming en 1928.



### Referencias:

1. Traxler MF, Kolter R. Natural products in soil microbe interactions and evolution. *Nat Prod Rep* (2015) **32**:956–70.
2. Cragg GM, Newman DJ. Biodiversity: A continuing source of novel drug leads. *Pure Appl Chem* (2005) **77**:3670–3695.
3. Sarker SD, Sarker SD, Latif Z, Latif Z, Gray AI, Gray AI. “Natural Product Isolation,” in *Natural Products Isolation*
4. Nett M. Genome mining: concept and strategies for natural product discovery. *Prog Chem Org Nat Prod* (2014) **99**:199–245.
5. Diminic J, Starcevic A, Lisfi M, Baranasic D, Gacesa R, Hranueli D, Long PF, Cullum J, Zucko J. Evolutionary concepts in natural products discovery: What actinomycetes have taught us. *J Ind Microbiol Biotechnol* (2014) **41**:211–217.
6. Zerikly M, Challis GL. Strategies for the discovery of new natural products by genome mining. *ChemBioChem* (2009) **10**:625–633.
7. Challis GL. Exploitation of the *Streptomyces coelicolor* A3(2) genome sequence for discovery of new
8. natural products and biosynthetic pathways. *J Ind Microbiol Biotechnol* (2014) **41**:219–232.
9. Bérdy J. Bioactive Microbial Metabolites. *J Antibiot (Tokyo)* (2005)
10. Barka EA, Vatsa P, Sanchez L, Gaveau-Vaillant N, Jacquard C, Klenk H-P, Clément C, Ouhdouch Y, van Wezel GP. Taxonomy, Physiology, and Natural Products of *Actinobacteria*. *Microbiol Mol Biol Rev* (2016)
11. Zähler H, Anke H, Anke T. “Evolution of secondary pathways,” in *Secondary metabolites and differentiation in fungi*.
12. Bu’Lock JD. Intermediary Metabolism and Antibiotic Synthesis. *Adv Appl Microbiol* (1961)
13. Bentley S, Chater K, Cerdeño-Tárraga A-M, Challis GL, Thomson NR, James KD, Harris DE, Quail Ma, Kieser H, Harper D, et al. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature* (2002) **417**:141–147.
14. Conway KR, Boddy CN. ClusterMine360: A database of microbial PKS/NRPS biosynthesis. *Nucleic Acids Res* (2013) **41**:402–407.
15. Ichikawa N, Sasagawa M, Yamamoto M, Komaki H, Yoshida Y, Yamazaki S, Fujita N.

- DoBISCUIT: A database of secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Nucleic Acids Res* (2013) **41**:408–414.
16. Cruz-Morales P, Kopp JF, Martínez-Guerrero C, Yáñez-Guerra LA, Selem-Mojica N, Ramos-Aboites H, Feldmann J, Barona-Gómez F. Phylogenomic Analysis of Natural Products Biosynthetic Gene Clusters Allows Discovery of Arseno-Organic Metabolites in Model *Streptomyces*. *Genome Biol Evol* (2016) **8**:1906–16.
  17. Castenholz RW, Garcia-Pichel F. “Cyanobacterial responses to UV radiation,” in *Ecology of Cyanobacteria II: Their Diversity in Space and Time*
  18. Garcia-Pichel F, Sherry ND, Castenholz RW. Evidence for an ultraviolet sunscreen role of the extracellular pigment scytonemin in the terrestrial cyanobacterium *Chlorogloeopsis* sp. *Photochem Photobiol* (1992)
  19. Javor B. *Hypersaline environments?: microbiology and biogeochemistry*. (1989).
  20. Vincent WF, Roy S. Solar ultraviolet-B radiation and aquatic primary production: damage, protection, and recovery. *Environ Rev* (1993)
  21. Potts M. Desiccation tolerance of prokaryotes. *Microbiol Rev* (1994)
  22. Borbély G, Surányi G, Kós P. Stress responses of cyanobacteria and the pleiotropic effects of light deprivation. *FEMS Microbiol Lett* (1990)
  23. Soule T, Palmer K, Gao Q, Potrafka RM, Stout V, Garcia-Pichel F. A comparative genomics approach to understanding the biosynthesis of the sunscreen scytonemin in *cyanobacteria*. *BMC Genomics* (2009)
  24. Sorrels CM, Proteau PJ, Gerwick WH. Organization, evolution, and expression analysis of the biosynthetic gene cluster for scytonemin, a cyanobacterial UV-absorbing pigment. *Appl Environ Microbiol* (2009)
  25. Rastogi RP, Sinha RP. Biotechnological and industrial significance of cyanobacterial secondary metabolites. *Biotechnol Adv* (2009)
  26. Mora C, Tittensor DP, Adl S, Simpson AGB, Worm B. How many species are there on earth and in the ocean? *PLoS Biol* (2011)

---

Por. **CÉSAR AGUILAR Y FRANCISCO BARONA-GÓMEZ**

This entry was posted on Thursday, November 22nd, 2018 at 7:34 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.