

METABOLITOS SECUNDARIOS: LA RIQUEZA QUÍMICA OCULTA EN LA NATURALEZA.

Eduardo Alejandro Guzmán Cuevas,^a David Cruz Cruz,^{a*} Clarisa Villegas Gómez^{a*}

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36250, Guanajuato, Gto. México.

clarisa.villegas@ugto.mx

Resumen

Los metabolitos secundarios de las plantas constituyen una amplia diversidad de compuestos especializados derivados del metabolismo primario que desempeñan funciones clave en los procesos de adaptación, defensa y comunicación ecológica. A partir de intermediarios metabólicos centrales como acetil-CoA, ácido shikímico, ácido mevalónico y fosfato de metileritritol, las plantas generan más de 200,000 estructuras químicas pertenecientes a familias como terpenoides, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, ácidos grasos especializados y policétidos. Estas moléculas participan en procesos de defensa frente a estrés biótico y abiótico, protección contra patógenos y herbívoros, atracción de polinizadores, señalización química y regulación del crecimiento. La comprensión de sus principales rutas biosintéticas (incluyendo la vía del acetato, del shikimato y de las rutas MVA/MEP para isoprenoides) ha impulsado el desarrollo de diversas estrategias, orientadas a la producción de compuestos bioactivos con aplicaciones farmacéuticas, nutraceuticas e industriales.

En este contexto, los metabolitos secundarios representan la expresión química de la biodiversidad vegetal y un puente estratégico entre fisiología, ecología y biotecnología.

Palabras clave: Biosíntesis, metabolismo secundario, productos naturales, estructuras privilegiadas.

SECONDARY METABOLITES: THE HIDDEN CHEMICAL WEALTH OF NATURE

Abstract

Plant secondary metabolites constitute a vast diversity of specialized compounds derived from primary metabolism that play key roles in processes of adaptation, defense and ecological communication. From central metabolic intermediates such as acetyl-CoA, shikimic acid, mevalonic acid, and methylerythritol phosphate, plants generate more than 200,000 chemical structures belonging to families such as terpenoids, phenolic compounds, flavonoids, alkaloids, specialized fatty acids, and polyketides. These molecules are involved in defense against biotic and abiotic stress, protection against pathogens and herbivores, attraction of pollinators, chemical signalling, and growth regulation. Understanding their major biosynthetic pathways (including the acetate pathway, the shikimate pathway, and the MVA/MEP pathways for isoprenoids biosynthesis) has driven the development of diverse strategies aimed at the production of bioactive compounds with pharmaceutical, nutraceutical, and industrial applications.

In this context, secondary metabolites represent the chemical expression of plant biodiversity and serve as a strategic bridge connecting physiology, ecology and biotechnology.

Keywords: Plant biosynthesis, secondary metabolism, natural products, privileged structures.

1. Introducción

La vida depende de la obtención de energía en forma de ATP y de bloques moleculares esenciales para la formación y mantenimiento de las estructuras biológicas. Estas necesidades se satisfacen mediante vías metabólicas, entendidas como redes de reacciones químicas catalizadas por enzimas. Dichas vías pueden clasificarse en anabólicas, responsables de la síntesis de moléculas complejas a partir de compuestos

simples con consumo de energía, y catabólicas, encargadas de la degradación de moléculas complejas con liberación de energía.

Aunque los organismos difieren en su capacidad para obtener energía y nutrientes (autótrofos y heterótrofos), las rutas metabólicas fundamentales involucradas en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos son esencialmente similares en todos los seres

vivos. Estas rutas constituyen el metabolismo primario y generan los metabolitos primarios indispensables para el crecimiento, desarrollo y supervivencia celular (Dewick, 2009).

En contraste, el metabolismo secundario produce compuestos especializados característicos de determinados grupos de organismos, particularmente de las plantas, conocidos como metabolitos secundarios (Dixon, 1999). Estos compuestos desempeñan funciones ecológicas fundamentales, entre ellas la defensa frente a patógenos y herbívoros, la protección contra la radiación UV, la comunicación química y la atracción de polinizadores. Su biosíntesis se origina a partir de intermediarios del metabolismo primario, tales como acetyl-CoA, ácido shikímico, ácido mevalónico y metileritritolfosfato, y requiere el aporte de energía y poder reductor en forma de ATP y NADH (Dewick, 2009). Entre las principales clases de metabolitos secundarios vegetales se encuentran los compuestos fenólicos, flavonoides, glucosinolatos, alcaloides y terpenoides, muchos de los cuales poseen una notable relevancia farmacéutica (Bhatla, 2023). Se estima que se han identificado más de 200,000 metabolitos secundarios diferentes en la naturaleza (Schwab, 2003). Debido a su importancia biológica, ecológica

y comercial, existe un creciente interés en optimizar su producción mediante estrategias de regulación enzimática e ingeniería metabólica, con el objetivo de desarrollar organismos con perfiles metabólicos mejorados y mayor capacidad para producir compuestos bioactivos de interés (Jain, 2019).

2. Rutas Biosintéticas: vías metabólicas

2.1. Ruta del acetato

Entre los metabolitos derivados de la vía del acetato se encuentran los ácidos grasos, los poliacetilenos, las prostaglandinas, los antibióticos macrólidos, las antraquinonas y las tetraciclinas. La biosíntesis de estos compuestos se basa en la formación de la cadena de poli- β -cetoésteres, proceso que puede explicarse mediante condensaciones sucesivas tipo Claisen entre unidades derivadas de acetyl-CoA y malonil-CoA. Inicialmente, dos moléculas de acetyl-CoA participan en una condensación para generar acetoacetyl-CoA; posteriormente, la incorporación secuencial de unidades de malonil-CoA permite la elongación de la cadena carbonada hasta alcanzar la longitud requerida. En la biosíntesis de compuestos aromáticos, la extensión de la cadena da lugar a intermediarios de poli- β -cetoésteres

altamente reactivos que permanecen asociados a las enzimas sintetizadoras hasta completarse el ensamblaje de la cadena, momento en que tienen lugar reacciones de ciclación y aromatización. Por otro lado, durante la biosíntesis de ácidos grasos, los grupos carbonilo generados en cada etapa de elongación son reducidos secuencialmente antes de la incorporación de una nueva unidad de malonil-CoA. Cuando estos procesos de reducción son parciales, se generan estructuras que contienen combinaciones de grupos metileno, hidroxilo y carbonilo, característicos de numerosas familias de productos naturales, entre ellas, los macrólidos (**Figura 1**) (Dewick, 2009).

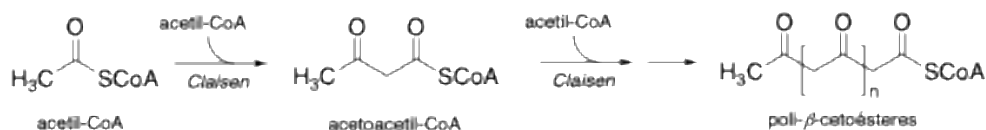
Ácidos grasos

La biosíntesis de los ácidos grasos es catalizada por enzimas sintasa de ácidos

grasos (FAS), las cuales presentan dos organizaciones principales: el sistema multifuncional FAS tipo I, característico de animales y hongos, y el sistema FAS tipo II, formado por proteínas independientes y presente en bacterias y plantas. Aunque difieren estructuralmente, ambos sistemas utilizan mecanismos biosintéticos equivalentes para la elongación de las cadenas acíclicas.

El proceso inicia con la condensación de unidades de malonil-CoA y continúa mediante ciclos sucesivos de reducción, deshidratación y reducción dependientes de NADPH, generando cadenas de ácidos grasos. Algunos organismos poseen ambos sistemas FAS; por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* emplea FAS I para sintetizar cadenas de 14 a 16 carbonos y FAS II para

Reacción de Claisen: Acetil-CoA



Reacción de Claisen: Malonil-CoA

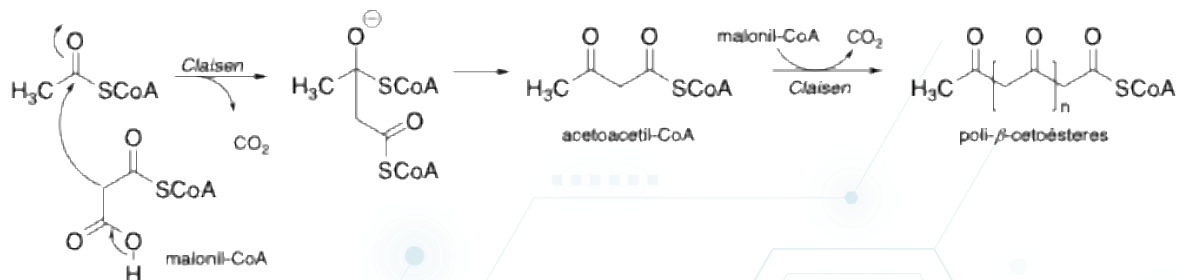


Figura 1. Vía metabólica: Ruta del acetato.

elongarlas hasta formar ácidos micólicos de cadena larga, componentes esenciales de su pared celular (Schweizer, 2004; Dewick, 2009).

La incorporación secuencial de unidades de acetato explica que la mayoría de los ácidos grasos naturales presenten cadenas lineales con un número par de átomos de carbono, siendo los más abundantes los de 16 y 18 carbonos (Johansson, 2001). No obstante, el uso de diferentes unidades iniciadoras o extensoras puede originar ácidos grasos con número impar de carbonos y otras variantes estructurales (**Figura 2a**) (Hamilton, 2008).

Los ácidos grasos se encuentran principalmente esterificados con glicerol formando triglicéridos que constituyen grasas o aceites según su estado físico. Además, participan en la biosíntesis de fosfolípidos, moléculas derivadas del ácido fosfatídico (base estructural de los fosfolípidos) que contienen grupos polares como colina, etanolamina, serina o mioisitol (Athenstaedt, 1999). Los fosfolípidos son componentes fundamentales de las membranas celulares y poseen aplicaciones biotecnológicas, destacando su capacidad para formar liposomas utilizados en sistemas de liberación de fármacos (Lichtenstein, 2014; Eibl, 1984). Las grasas animales

contienen principalmente ácidos grasos saturados y suelen ser sólidas a temperatura ambiente, mientras que las grasas vegetales y los aceites de pescado son ricos en ácidos grasos insaturados y generalmente permanecen líquidos (Tasbozan, 2017). Los ácidos grasos insaturados presentan comúnmente dobles enlaces con configuración Z, lo que genera curvaturas en la cadena hidrocarbonada, disminuye la agregación molecular y favorece la fluidez de membranas y aceites (Gunstone, 1996). En contraste, una mayor saturación y longitud de cadena incrementan el punto de fusión y favorecen la formación de grasas sólidas (Neidleman, 1987). La composición de ácidos grasos varía según la fuente biológica; por ejemplo, la mantequilla y la manteca de cacao son ricas en ácidos grasos saturados, mientras que el aceite de oliva contiene elevadas cantidades de ácido oléico, y los aceites de pescado se caracterizan por poseer ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y son sólidos (Guan, 2016). En la mayoría de los organismos, estos compuestos se generan mediante procesos de desaturación dependientes de oxígeno (Behrouzian, 2003). Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales, derivados del ácido linoleico y α -linolénico, son precursores de moléculas biológicamente relevantes como prostaglandinas,

leucotrienos y otros mediadores lipídicos (Dewick, 2009). Entre ellos destacan los ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), asociados con beneficios cardiovasculares y obtenidos principalmente a través del consumo de peces marinos, los cuales los adquieren de las microalgas. Debido a la creciente demanda y a las limitaciones de las fuentes marinas, se han desarrollado estrategias orientadas a la

producción sostenible de estos compuestos en organismos vegetales y microorganismos (Figura 2b).

2.2. Ruta del ácido mevalónico (mevalonato) y la del metil-eritritol fosfato (MEP)

Los terpenos constituyen una amplia familia de compuestos naturales cuya estructura se basa en unidades de cinco átomos de carbono derivadas del isopreno (C_5H_8). Debido a esta

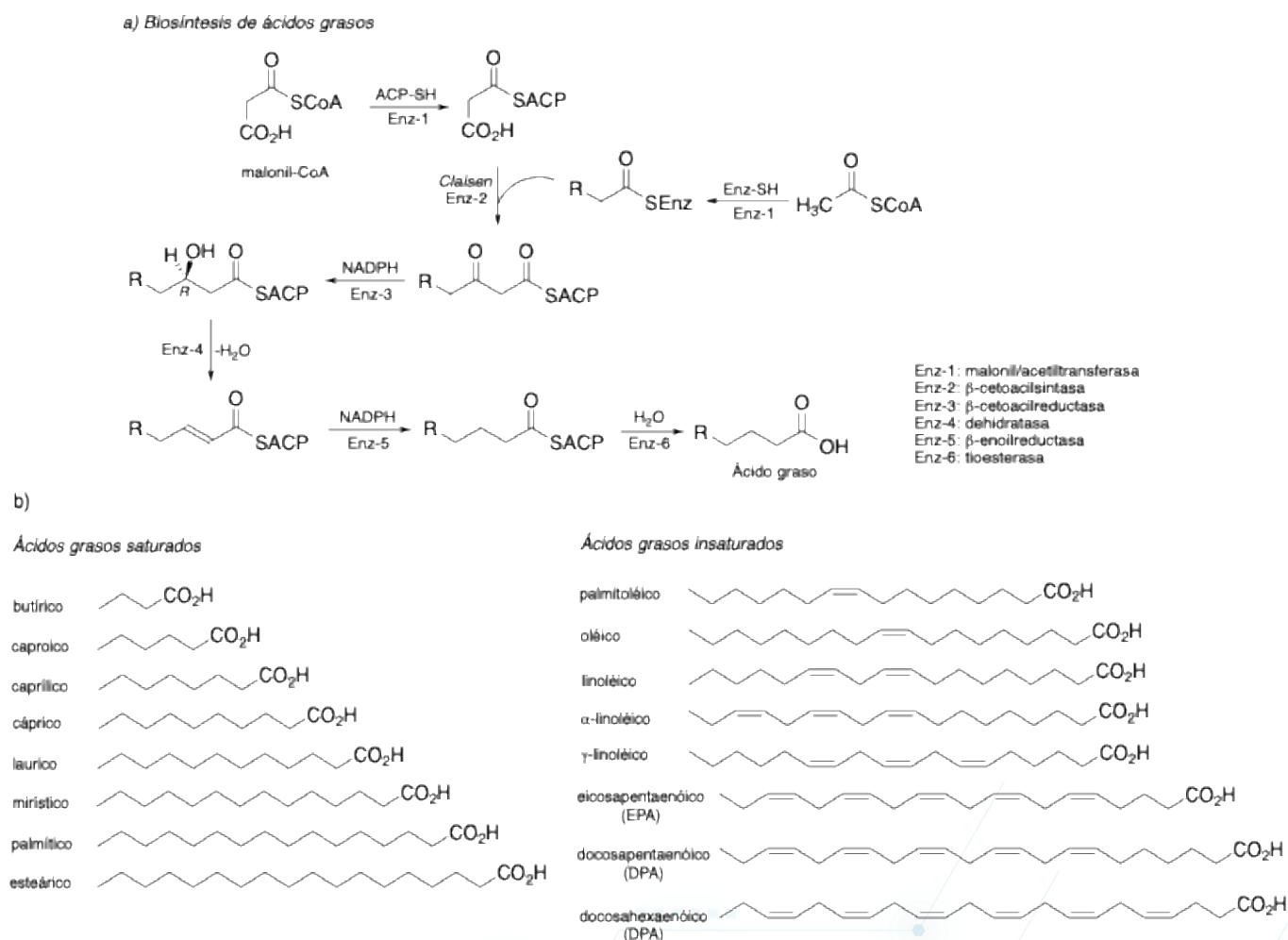


Figura 2. a) Biosíntesis de ácidos grasos y b) clasificación de ácidos grasos.

característica estructural, también se les conoce como isoprenoides. El número de unidades de isopreno presentes en la molécula permite clasificar a los terpenos en diferentes subgrupos: hemiterpenos (C_5), monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), sesterterpenos (C_{25}), triterpenos (C_{30}) y tetraterpenos (C_{40}) (**Figura 3**) (Connolly, 1991).

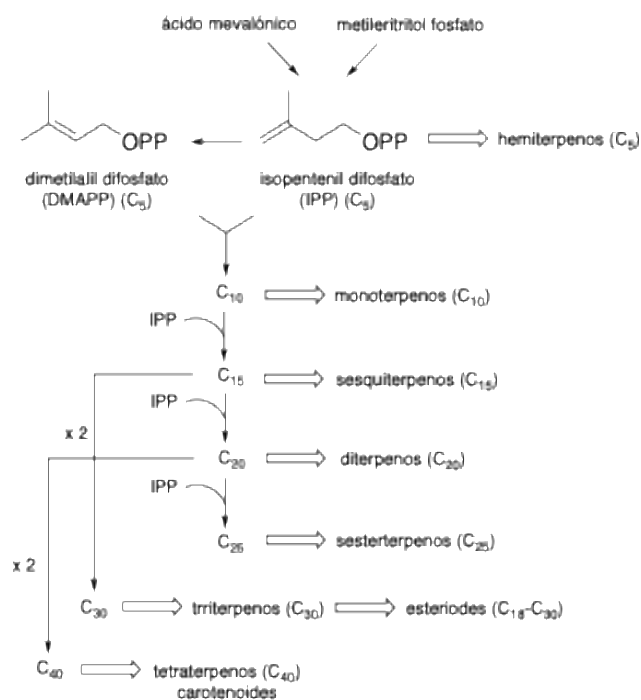


Figura 3. Clasificación de terpenoides.

Terpenoides

Las unidades de isopreno que constituyen los terpenos pueden originarse a través de dos rutas biosintéticas independientes. Dependiendo de la vía utilizada para la formación de los precursores isoprenoides, se

generan diferentes clases de terpenos. La vía del metileritritol fosfato (MEP), localizada en los plastos, es responsable principalmente de la biosíntesis de monoterpenos como el linalool o el limoneno, de diterpenos, entre ellos el geranil-linalool, así como, los politerpenos o carotenos. Por su parte, la vía del ácido mevalónico (MVA), localizada en el citosol que conduce principalmente a la formación de sesquiterpenos tales como, el humuleno o el cariofileno y de triterpenos como el lupeol (Li, 2023).

En la vía del ácido mevalónico, la biosíntesis inicia con la condensación secuencial de tres moléculas de acetil-CoA para formar ácido mevalónico (MVA), proceso catalizado por diversas enzimas y que incluye etapas de reducción dependientes de NADPH. Posteriormente, el grupo hidroxilo primario del MVA experimenta fosforilaciones sucesivas catalizadas por las enzimas mevalonato quinasa y fosfomevalonato quinasa, generando intermediarios difosforilados que facilitan reacciones posteriores de descarboxilación y eliminación para producir isopentenil difosfato (IPP), la unidad básica de cinco carbonos de los terpenos (Dewick, 2009).

Finalmente, el IPP es convertido mediante una isomerización alílica estereoespecífica en

dimetilalil difosfato (DMAPP) por acción de la enzima IPP isomerasa. El DMAPP posee un grupo difosfato que actúa como un excelente grupo saliente, permitiendo la formación de un carbocatión alílico estabilizado por resonancia. Esta elevada reactividad convierte al DMAPP en un intermediario clave en las reacciones de elongación de cadenas de isoprenoides que

conducen a la formación de los diferentes terpenos (**Figura 4**) (Tarkowská, 2018; Dewick, 2009).

La vía del metileritritol fosfato (MEP) utiliza como precursores al gliceraldehído-3-fosfato y al piruvato. Durante el proceso, el piruvato sufre una descarboxilación dependiente de difosfato de tiamina (TPP), generando un

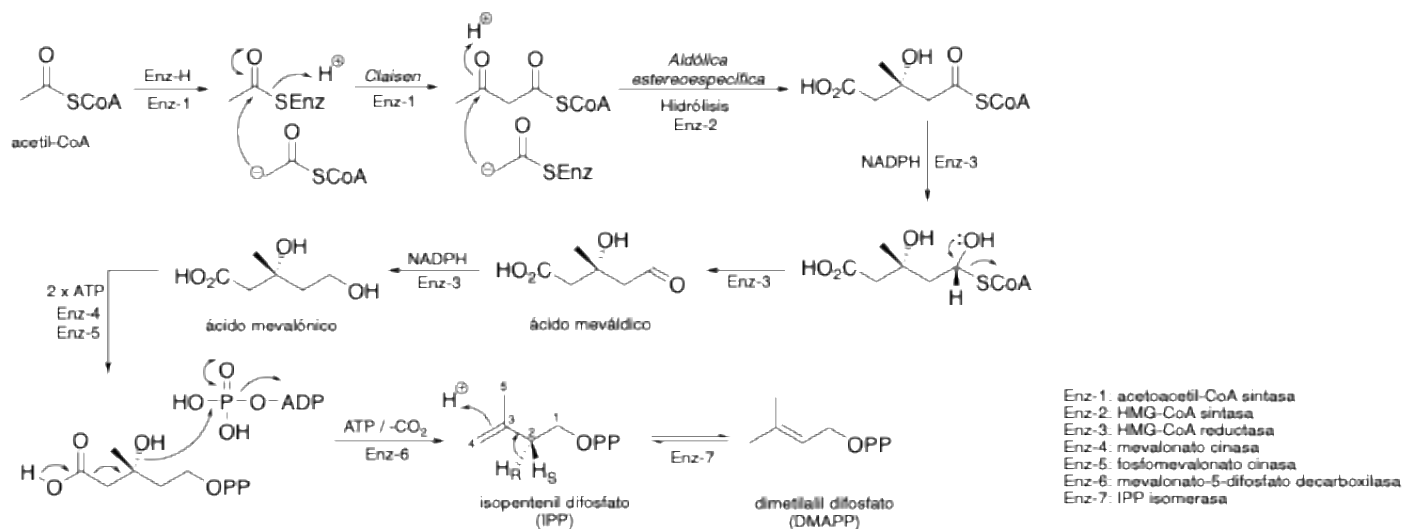


Figura 4. Vía Metabólica: Ruta del mevalonato.

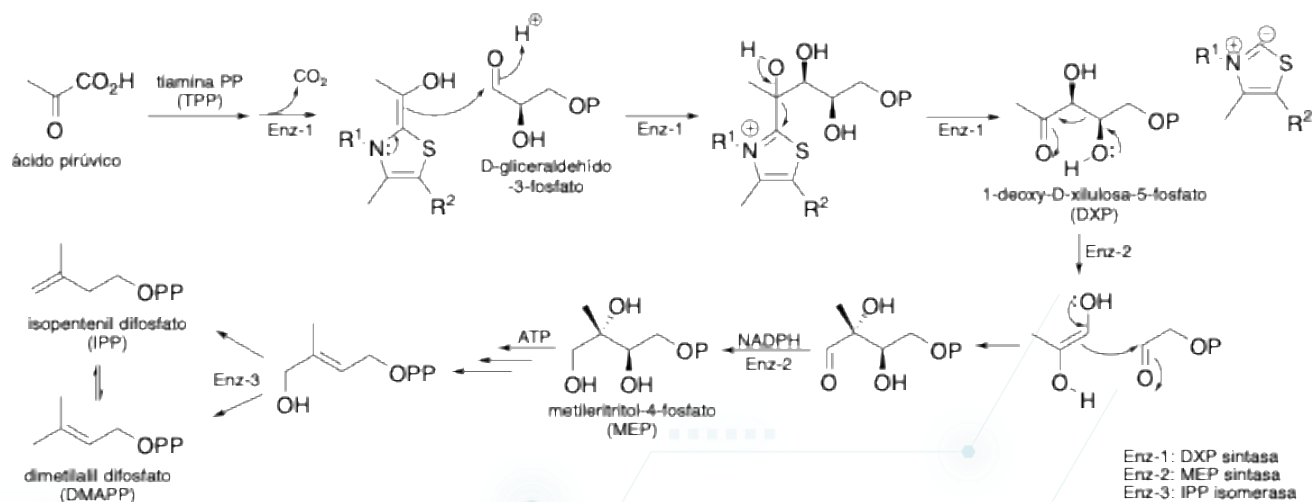


Figura 5. Vía Metabólica: Ruta del metil-eritritol fosfato (MEP)

intermediario que reacciona con el gliceraldehído-3-fosfato para formar 1-deoxi-D-xilulosa-5-fosfato (DXP), la cual posteriormente se transforma en MEP mediante un reordenamiento y reducción enzimática (Zhao, 2013).

Tras varias transformaciones que involucran derivados activados con citidina, la ruta conduce finalmente a la formación del isopentenil difosfato (IPP) y dimetilalil difosfato (DMAPP), aunque los pasos finales aún no se conocen completamente (**Figura 5**) (Dewick, 2009).

Hemiterpenos

Debido a su reducido tamaño molecular, los hemiterpenos suelen ser compuestos altamente volátiles. El representante más simple e importante de este grupo es el isopreno, una molécula que numerosas especies vegetales liberan a la atmósfera en cantidades significativas, particularmente árboles leñosos como robles, sauces, álamos y abetos. Biosintéticamente, el isopreno se origina a partir del dimetilalil difosfato (DMAPP) mediante la pérdida del difosfato y la posterior eliminación de un protón del carbocatión alílico generado. Asimismo, la captura de este carbocatión por una molécula de agua conduce a la formación del 2-metil-

3-buten-2-ol, otro hemiterpeno volátil producido por diversas especies de pinos (**Figura 6**) (Fisher, 2000).



Figura 6. Hemiterpeno: 2-metil-3-buten-2-ol

Monoterpenos

Los monoterpenos son compuestos volátiles que desempeñan funciones importantes en los mecanismos de defensa y regulación de la planta. Su biosíntesis inicia con la condensación de dimetilalil difosfato (DMAPP) e isopentenil difosfato (IPP) para formar el geranil difosfato (GPP) respetando la regla de unión cabeza-cola. A partir de este precursor pueden generarse los isómeros linalil difosfato (LPP) y neril difosfato (NPP), los cuales constituyen intermediarios clave en la formación de una amplia diversidad de monoterpenos (**Figura 7a**). Estos compuestos pueden presentarse como hidrocarburos, alcoholes, ésteres y otros derivados oxigenados, incluyendo acetatos formados por reacción con acetil-CoA (**Figura 7b**) (Loza, 1999; Dewick, 2009).

Además de los monoterpenos formados mediante el patrón de unión cabeza-cola, existen algunos compuestos que presentan enlaces atípicos entre sus unidades de

isopreno. Estos metabolitos se conocen como monoterpenos irregulares y se encuentran principalmente en especies de la familia Asteraceae (Compositae) (Funk, 2009).

mediante una ruta biosintética que involucra reacciones sucesivas de oxidación, hidroxilación y ciclación (Dinda, 2011).

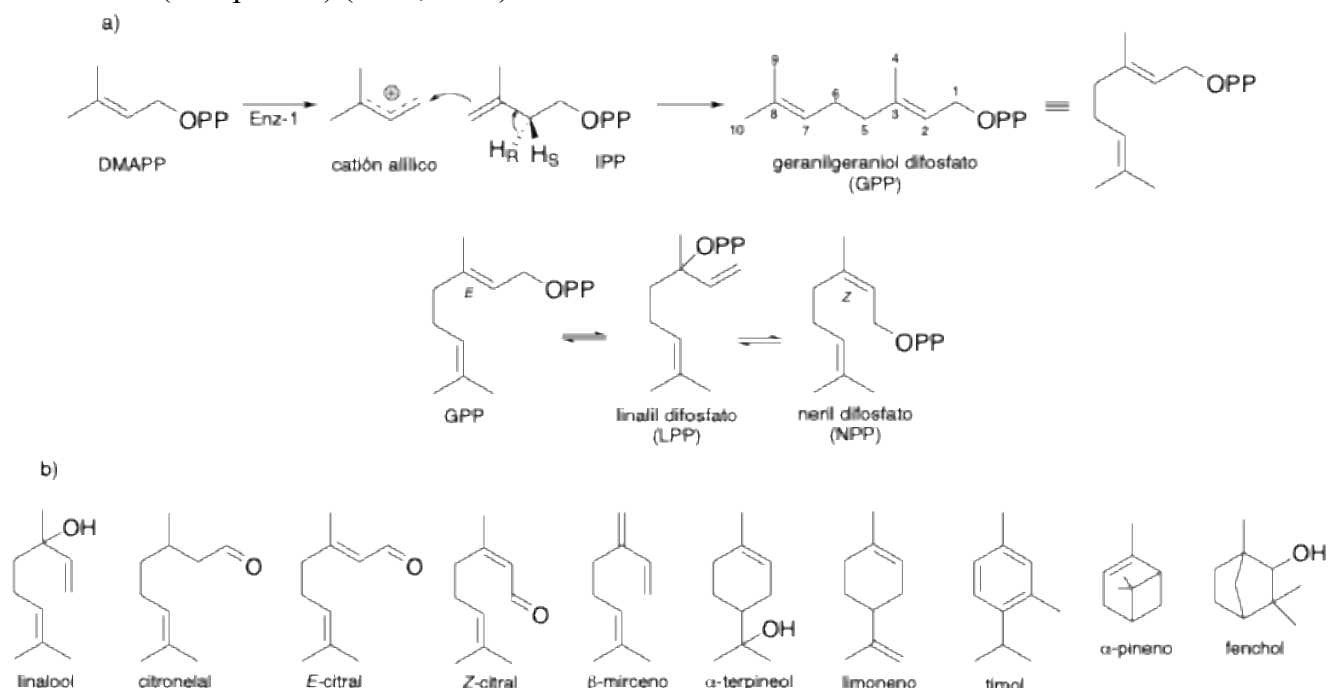


Figura 7. a) Biosíntesis de monoterpenos. b) Ejemplos de monoterpenos.

Entre los ejemplos más representativos destacan el ácido crisantémico y el ácido piretrínico, los cuales forman parte de las piretrinas, una importante clase de insecticidas naturales (Xu, 2018). Por otra parte, los iridoides constituyen una familia de monoterpenoides derivados del esqueleto iridano, caracterizado por un anillo de ciclopentano fusionado a un heterociclo oxigenado de seis miembros. Estos compuestos se originan a partir del geraniol

Entre ellos, la loganina destaca por ser un intermediario clave en la biosíntesis de numerosos alcaloides indólicos terpénicos de

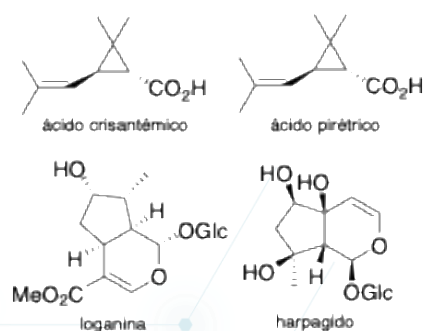


Figura 8. Ejemplos de monoterpenos.

elevada complejidad estructural (**Figura 8**) (Tietze, 1983).

Sesquiterpenos

Los sesquiterpenos están constituidos por tres unidades de isopreno (C_5), lo que les confiere un total de quince átomos de carbono de carbono. Su biosíntesis comienza con la condensación de una unidad de isopentenildifosfato (IPP) con una molécula de geranil difosfato (GPP), dando lugar al farnesil difosfato (FPP), precursor universal de los sesquiterpenos (**Figura 9a**). El FPP puede originar tanto sesquiterpenos lineales como cíclicos. Debido a la mayor longitud de su cadena carbonada y a la presencia de un doble enlace adicional en comparación con los monoterpenos, aumenta el número de posibles procesos de ciclación, dando como resultado, una amplia diversidad de esqueletos estructurales monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. La mayoría de estas estructuras puede explicarse mediante reacciones de ciclación, reordenamientos y transposiciones de carbocationes durante la biosíntesis terpénica (**Figura 9b**).

Diterpenos

Los diterpenos se originan a partir del geranilgeraniol difosfato (GGPP), precursor universal de esta familia de compuestos, el

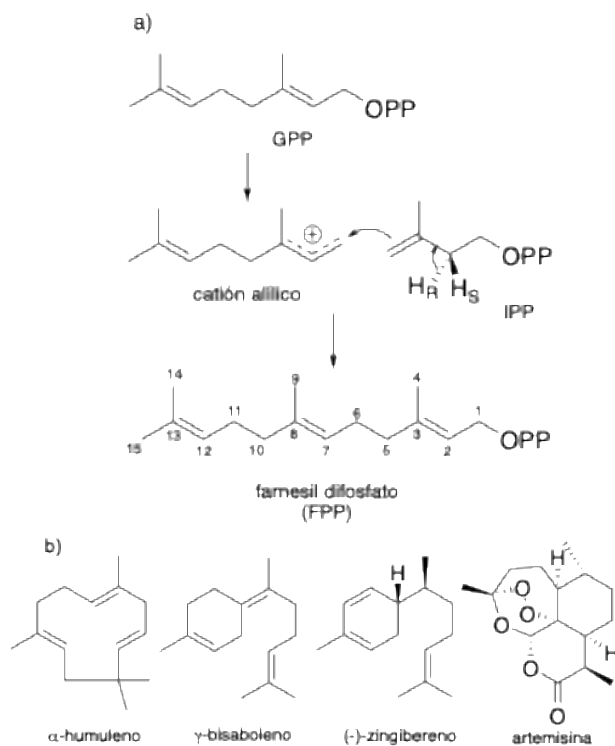


Figura 9. a) Biosíntesis de sesquiterpenos. b) Ejemplos de sesquiterpenos.

cual se forma mediante la adición de una unidad de isopentenil difosfato (IPP) y farnesil difosfato (FPP), siguiendo un mecanismo de elongación análogo al descrito para los terpenos previamente mencionados (**Figura 10a**).

Entre los diterpenos más simples e importantes se encuentra el fitol, un alcohol diterpénico derivado de la reducción del geranilgeraniol que constituye la cadena lateral hidrofóbica de la molécula de clorofila y desempeña un papel fundamental en los procesos fotosintéticos.

La mayor longitud de la cadena carbonada del GGPP favorece múltiples procesos de ciclación y reorganización, lo que da origen a una gran variedad de diterpenos acíclicos y cíclicos con elevada diversidad estructural (**Figura 10b**) (Dewick, 2009; Li, 2024).

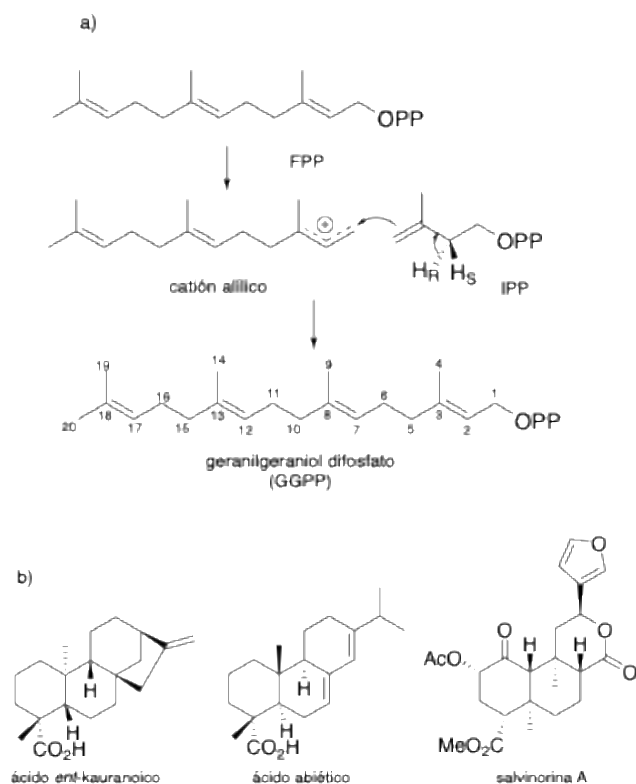


Figura 10. a) Biosíntesis de diterpenos. b) Ejemplos de diterpenos.

Sesterterpenos

Actualmente se conocen numerosos ejemplos de sesterterpenos, estos compuestos se encuentran principalmente en hongos y organismos marinos, y presentan una diversidad estructural relativamente limitada en comparación con otras clases de

terpenoides. Biosintéticamente, se originan a partir del geranilfarnesil difosfato (GFPP), precursor de 25 átomos de carbono que se forma mediante la condensación de una unidad de GGPP y de IPP (**Figura 11a**), de esta forma se da lugar a la formación de compuestos como la esclarina (**Figura 11b**) (Zatout, 2020; Dewick, 2009).

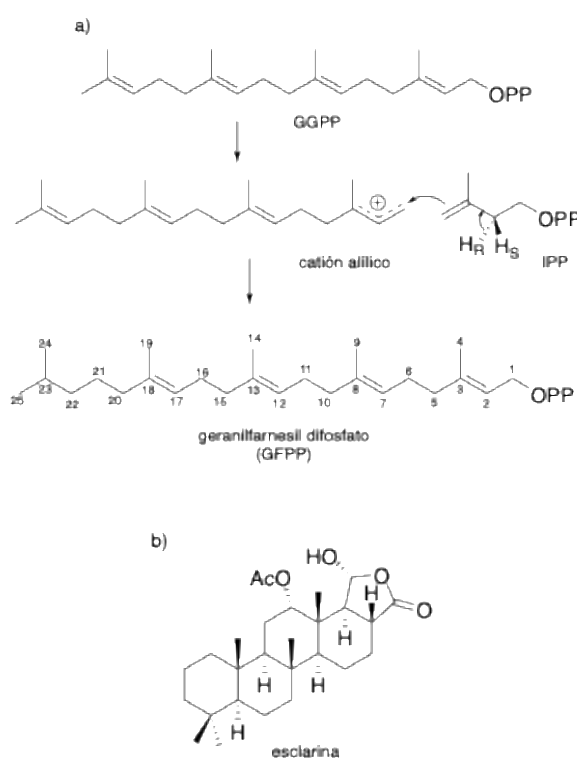


Figura 11. a) Biosíntesis de sesterterpenos. b) Ejemplos de sesterterpenos.

Triterpenos

Los triterpenos se forman mediante la condensación de dos moléculas de farnesil difosfato (FPP) en una unión cola-cola, dando lugar al escualeno, proceso que ocurre

principalmente a través de la vía del mevalonato (MVA) (**Figura 12a**).

El escualeno es un hidrocarburo que fue aislado originalmente del aceite de hígado de tiburón; posteriormente, también se identificó en el hígado de rata y en levaduras. En la actualidad, se reconoce que diversos aceites vegetales constituyen fuentes importantes de este compuesto, destacando el aceite de amaranto por su elevado contenido de escualeno (Dewick, 2009). A partir del escualeno se generan diversos triterpenos y esteroides. Entre ellos, el cicloartenol constituye un triterpeno clave en la biosíntesis de los fitoesteroides en plantas. Además, diversos estudios han atribuido a este compuesto diversas actividades

biológicas: antitumorales, antiinflamatorios, neuroprotectores, antimicrobianos (**Figura 12b**).

Esteroides

Los esteroides son triterpenoides modificados que conservan el sistema de anillos tetracíclico del lanosterol. Este núcleo esteroidal es correctamente conocido como ciclopentanoperhidrofenantreno (también llamado esterano o gonano). El colesterol representa la estructura fundamental de este grupo; sin embargo, diversas modificaciones estructurales, particularmente en la cadena lateral, dan lugar a una amplia variedad de productos naturales de gran importancia biológica, entre ellos esteroides, saponinas, glucósidos cardioactivos, ácidos biliares,

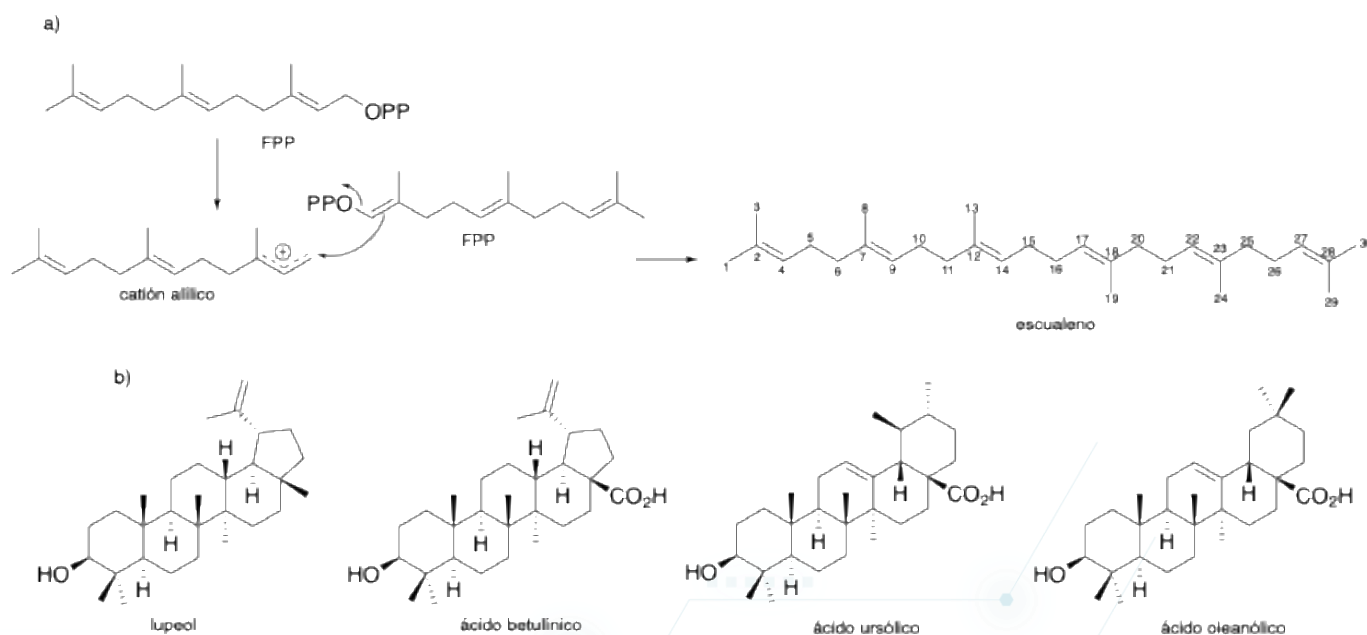


Figura 12. a) Biosíntesis de triterpenos. b) Ejemplos de triterpenos.

corticosteroides y hormonas sexuales (Cole, 2019).

El β -sitosterol es uno de los esteroides (fitosteroides) más abundantes en plantas y presenta una estructura similar a la del colesterol. Se encuentra ampliamente distribuido en semillas, nueces, aceites y otros tejidos vegetales. Los ácidos biliares son moléculas anfipáticas sintetizadas principalmente en el hígado a partir del colesterol, su función principal es actuar como detergentes biológicos en el intestino delgado, donde emulsionan las grasas y facilitan su correcta digestión y absorción, por ejemplo; ácido litocólico. Por otro lado, en las hormonas esteroidales, la testosterona desempeña un papel esencial en el desarrollo de las características sexuales masculinas, la espermatogénesis y el mantenimiento de la masa muscular y la densidad ósea. Por su parte, la progesterona participa en la regulación del ciclo reproductivo y en el establecimiento y mantenimiento del embarazo mediante la preparación del endometrio, la inhibición de las contracciones

uterinas y la modulación de la respuesta inmunitaria materna (**Figura 13a-b**) (Kolatorová, 2022; Dewick, 2009).

Tetraterpenos o politerpenos

Los carotenoides o tetraterpenos desempeñan funciones esenciales en la fotosíntesis y también se encuentran en organismos no fotosintéticos, como hongos y bacterias. La formación de su esqueleto tetraterpénico implica el acoplamiento cola-cola de dos moléculas de geranylgeraniol difosfato (GGPP), en una secuencia biosintética análoga a la observada para el escualeno y los triterpenos, aunque difiere en el mecanismo de descarga del catión alílico generado (Dewick, 2009). Entre los carotenoides mas relevantes se encuentran la astaxantina, producida por microalgas y posteriormente bioacumulada en peces y crustáceos, donde actúa como pigmento y antioxidante; por ejemplo, es responsable de la coloración rosada característica del salmón (Giannaccare, 2020). Por su parte, el licopeno es un pigmento abundante en frutos rojos, en

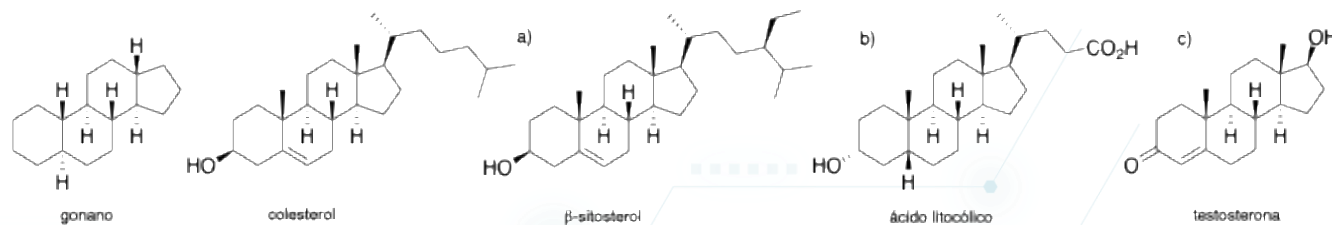


Figura 13. Ejemplos de: a) esteroides; b) ácidos biliares; c) hormonas esteroidales.

los que desempeña funciones fotoprotectoras y antioxidantes (**Figura 14**) (Shafe, 2024).

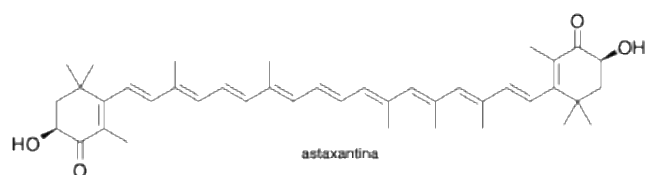


Figura 14. Ejemplos de tetraterpenos

2.3. Vía del ácido shikímico

Esta vía está presente en microorganismos y plantas, pero no en animales. Esto se debe a que los principales precursores de numerosos metabolitos especializados, como los ácidos cinámicos, las cumarinas, los lignanos y los flavonoides, son aminoácidos aromáticos esenciales, principalmente la fenilalanina y la tirosina. La vía inicia con la condensación aldólica entre el fosfoenolpiruvato (PEP) y la eritrosa-4-fosfato, dando origen a una serie de

intermediarios que conducen a la formación del ácido 3-deshidroquinico. Esta transformación es catalizada por la enzima 3-deshidroquinato sintasa.

Posteriormente, mediante reacciones sucesivas de deshidratación y reducción, se generan diversos intermediarios que conducen a la biosíntesis de compuestos como el ácido quínico, el ácido shikímico, el ácido gálico y el ácido protocatécico (**Figura 15**) (Dewick, 2009).

Taninos

Los taninos, derivados principalmente del ácido gálico, son compuestos vegetales utilizados tradicionalmente en el curtido de pieles debido a su capacidad de entrecruzar proteínas. También son responsables de la astringencia de alimentos y bebidas como el

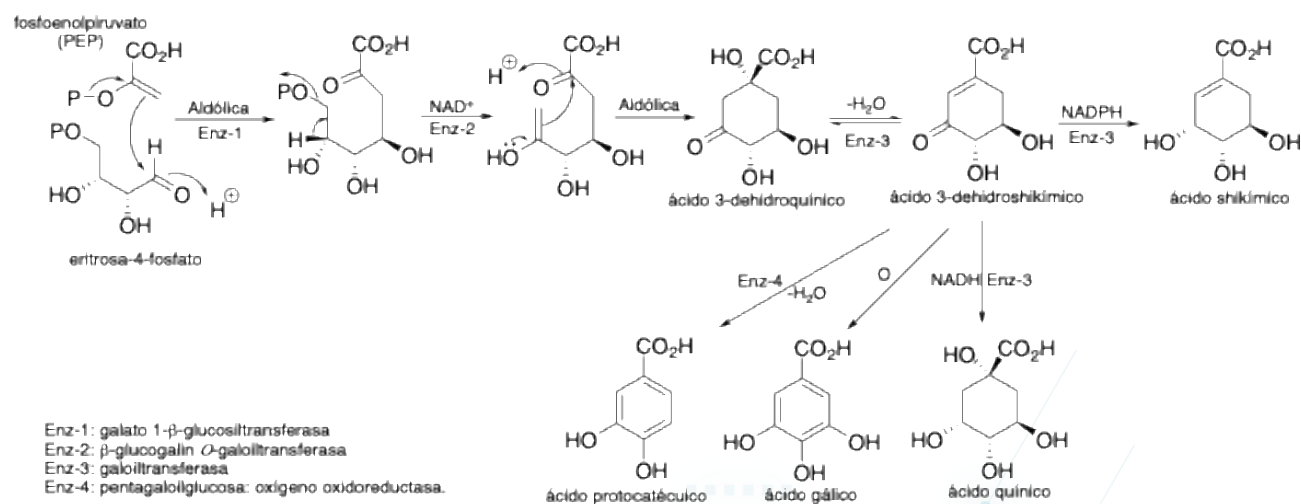


Figura 15. Vía Metabólica: Ruta del ácido shikímico

té, el café, el vino, además de presentar importantes propiedades antioxidantes. Los galotaninos corresponden a ésteres del ácido gálico con polialcoholes, mientras que los elagititaninos contienen una o más unidades de ácido hexahidroxidifénico (Jourdes, 2012).

Otro intermediario clave de la vía del shikimato es el ácido corísmico, formado mediante la incorporación de una molécula adicional de fosfoenolpiruvato (PEP) a través de reacciones catalizadas por las enzimas shikimato quinasa, EPSP sintasa y corismato sintasa (Hermann, 1995).

El ácido corísmico constituye un precursor central en la biosíntesis de diversos metabolitos, entre ellos los ácidos salicílicos, 2,3-dihidroxibenzoico, antranílico, *p*-aminobenzoico (PABA) y 4-hidroxibenzoico. Asimismo, puede transformarse en ácido prefénico mediante un reordenamiento de

Claisen, originando el esqueleto C6-C3 que da lugar a los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina. Aunque las rutas específicas varían entre organismos, todas se basan en este intermediario común (**Figura 16**) (Jensen, 1986; Dewick, 2009).

Fenilpropanoides

La fenilalanina y la tirosina actúan como precursores C6-C3 de una amplia variedad de productos naturales. A partir de la fenilalanina se forma el ácido cinámico, mientras que la tirosina da origen al ácido *p*-cumárico. Los derivados del ácido cinámico pueden sufrir hidroxilaciones y metilaciones para generar alcohol *p*-cumárico, alcohol coniferílico y alcohol sinapílico, compuestos que pueden dimerizarse para formar lignanos o polimerizarse para producir lignina (Dewick, 2009). La lignina es un componente estructural de la pared celular

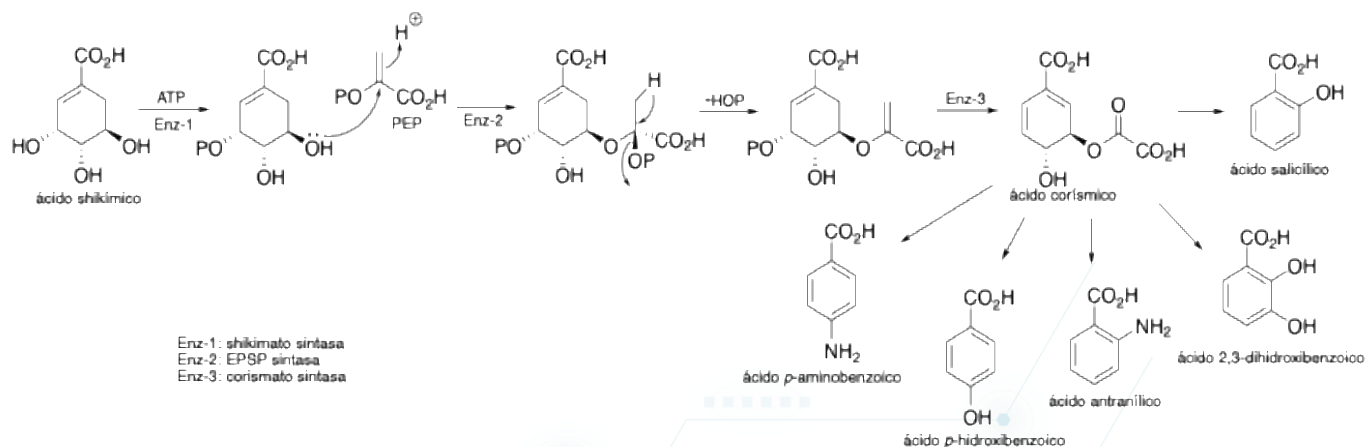


Figura 16. Biosíntesis de Taninos

vegetal, donde actúa como matriz de las microfibrillas de celulosa y constituye una importante reserva de compuestos aromáticos.

Sin embargo, su aprovechamiento resulta complejo debido a la dificultad de liberar estos metabolitos, siendo la degradación fúngica de la madera una de las principales vías naturales para su obtención (Leonowicz, 1999). Su biosíntesis ocurre mediante el acoplamiento oxidativo fenólico de alcoholes hidroxicinámicos catalizado por peroxidasas.

Los principales monómeros son los alcoholes *p*-cumárico, coniferílico y sinapílico; las gimnospermas incorporan principalmente alcohol coniferílico; las dicotiledóneas, alcohol sinapílico; y las monocotiledóneas los tres tipos de monómeros (Nakamura, 1974).

La reducción de los ácidos cinámicos a sus correspondientes alcoholes cinámicos da lugar a diversos derivados fenilpropénicos. Entre los más representativos se encuentran el cinamaldehído, principal componente de la corteza de canela (Jham, 2005); el eugenol mayoritario en el aceite de clavo (Hu, 2018); la miristicina presente en la nuez moscada (Rahman, 2015); y el anetol componente principal del aceite de anís (Shaikh, 2022).

Los alilfenoles y propenilfenoles derivan biosintéticamente de los alcoholes cinámicos (**Figura 17**).

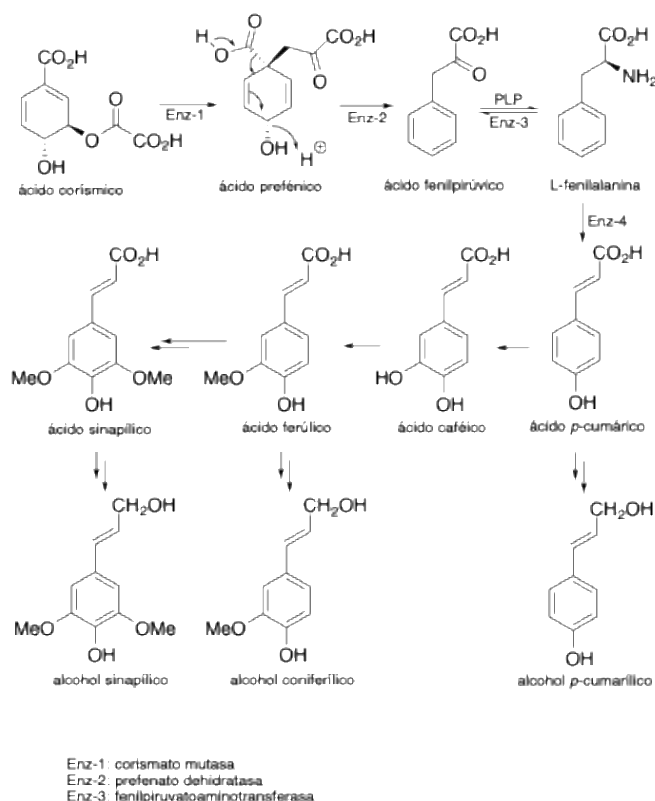


Figura 17. Biosíntesis de fenilpropanoides.

Cumarinas

Las cumarinas derivan biosintéticamente de los ácidos cinámicos hidroxilados. Generalmente, la primera hidroxilación ocurre en la posición 4 del anillo aromático, mientras que las hidroxilaciones posteriores tienen lugar en posiciones orto respecto a este sustituyente (Dewick, 2009).

Tras la hidroxilación orto, el ácido cinámico puede experimentar una isomerización de la configuración *E* a la configuración *Z*. Este proceso se ve favorecido por el sistema conjugado de los ácidos cinámicos, ya que la absorción de radiación UV promueve un electrón de un orbital π a un orbital π^* antienlazante, disminuyendo temporalmente el carácter de doble enlace y permitiendo la rotación. La posterior relajación electrónica conduce a la formación del isómero *cis*, el cual puede ciclizar espontáneamente para generar la estructura de la cumarina. Así, el ácido *o*-hidroxicinámico produce cumarina, mientras que el ácido 2,4-dihidroxicinámico origina umbeliferona (Krauter, 2013). La umbeliferona constituye un precursor clave para la biosíntesis de numerosas cumarinas

mediante reacciones de oxidación, reducción y metilación. Entre las más conocidas se encuentran la warfarina, el xantotoxol, la xantotoxina, la marmesina, el psoraleno, el bergaptol y la isopimpinellina. Además, los ácidos cinámicos pueden actuar como unidades iniciadoras en procesos de extensión de cadena a través de cinamoil-CoA, integrando elementos de las vías del shikimato y del acetato (**Figura 18**).

Policétidos aromáticos

Las estilipironas se biosintetizan a partir de una molécula de cinamoil-CoA y dos moléculas de malonil-CoA. Tras la elongación de la cadena policetílica, ocurre una ciclación intramolecular que conduce a la formación de una lactona α -pirónica. Este

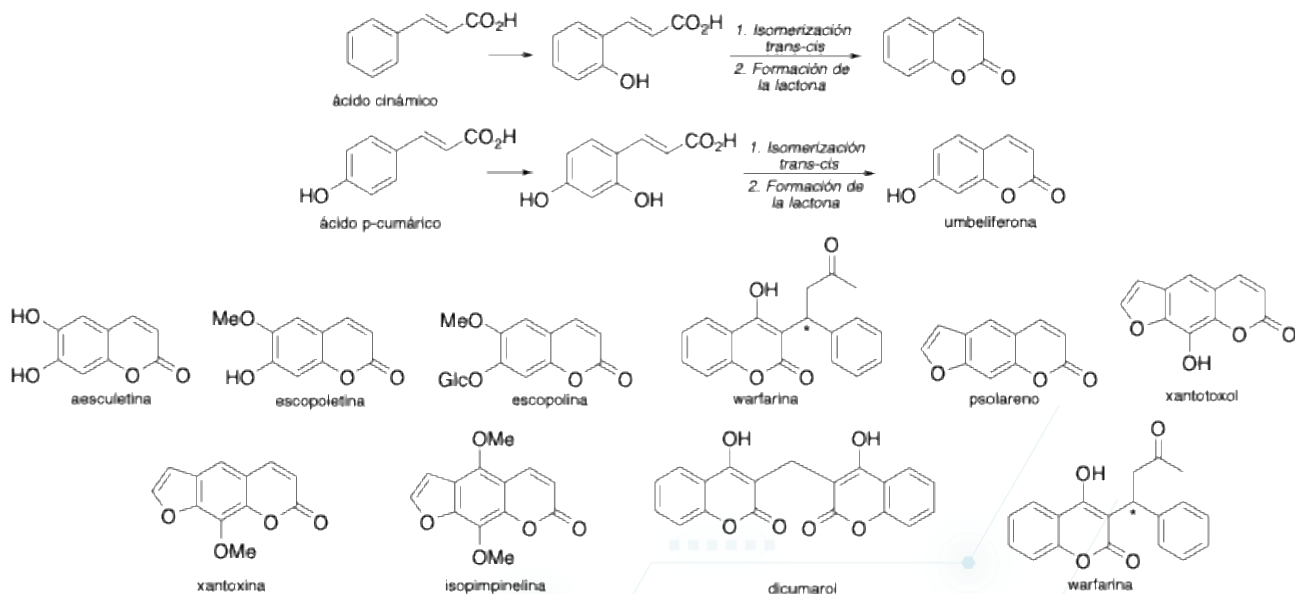


Figura 18. Biosíntesis y ejemplos de cumarinas.

proceso da origen a compuestos como la bisnoryangonina, la cual puede sufrir metilaciones posteriores en sus grupos hidroxilo para producir yangonina (**Figura 19**) (Pluskal, 2019).

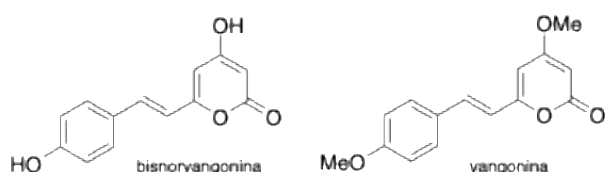


Figura 19. Ejemplos de policétidos aromáticos.

Flavonoides

Los flavonoides y los estilbenos se biosintetizan a partir de una unidad inicial de *p*-cumaroil-CoA, que se extiende mediante la incorporación secuencial de tres moléculas de malonil-CoA.

El intermediario policetídic resultante puede plegarse de distintas maneras, permitiendo reacciones de ciclación tipo Claisen o aldólica que conducen a la formación de

chalconas o estilbenos, catalizadas respectivamente por las enzimas chalcona sintasa (CHS) y estilbeno sintasa (STS). Mientras que la chalcona sintasa está ampliamente distribuida en las plantas, la estilbeno sintasa presenta una distribución más restringida.

Las chalconas son precursores directos de las flavanonas y ambas formas pueden interconvertirse mediante la acción de la chalcona isomerasa. Aunque existe un equilibrio químico entre ambas estructuras, la enzima favorece la ciclación estereoselectiva de las chalconas para generar flavanonas, constituyendo un paso clave en la biosíntesis de los flavonoides (**Figura 20**) (Dewick, 2009).

Los flavolignanós se originan mediante procesos de acoplamiento oxidativo entre un flavonoide y un fenilpropanoide.

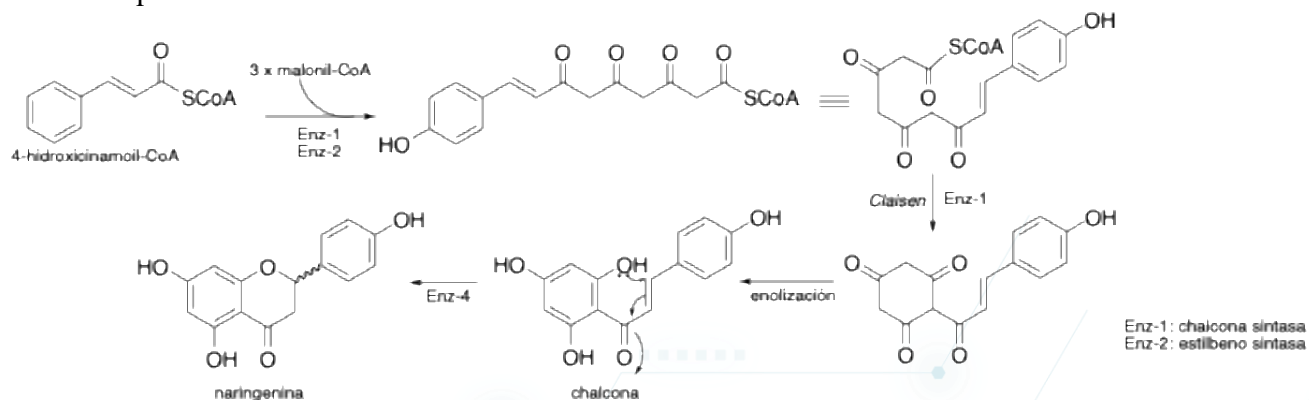


Figura 20. Biosíntesis de flavonoides

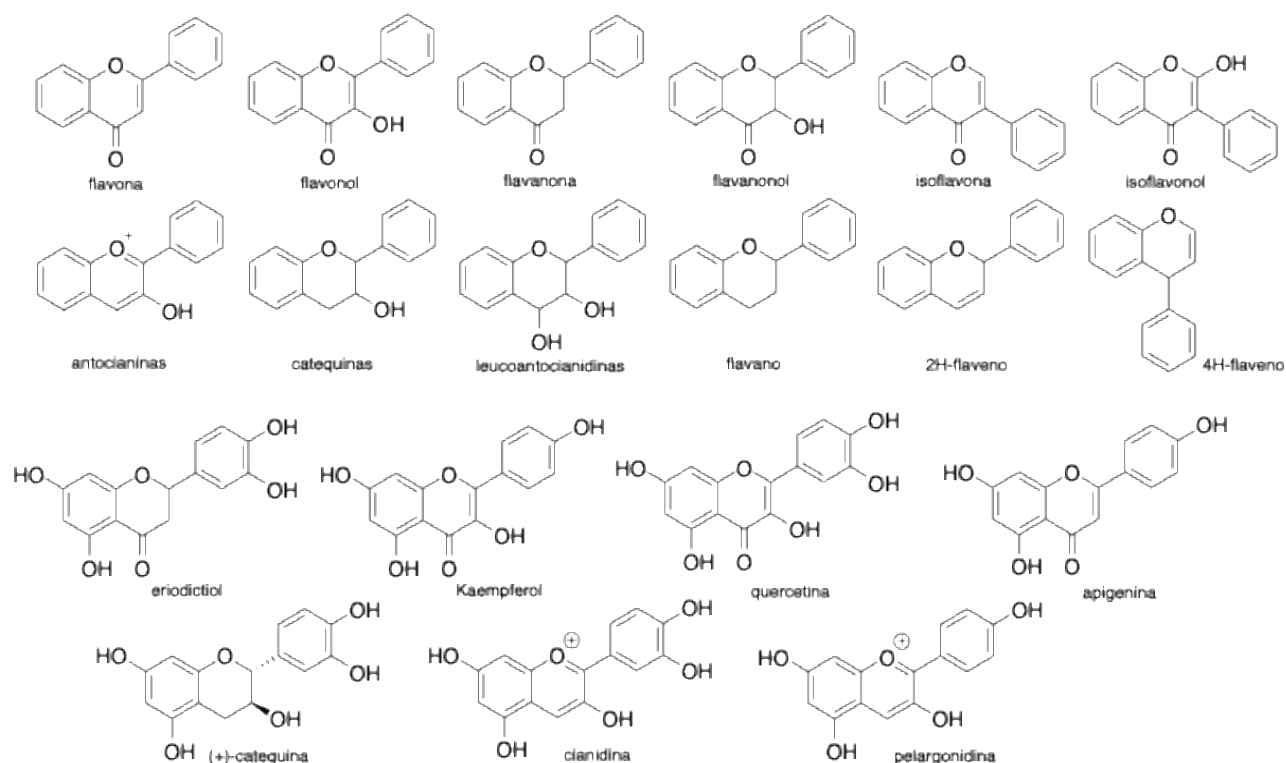


Figura 21. Clasificación y ejemplos de flavonoides.

El ejemplo mas representativo es la silibina, principal constituyente de *Silybum marianum*, que se encuentra como una mezcla de los diastereoisómeros trans-silibina A y silibina B.

Asimismo, están presentes sus regioisómeros isosilibina A e isosilibina B, lo que refleja la limitada estereoespecificidad y regioselectividad del proceso de acoplamiento. Los flavolignanos de *S. marianum* poseen importantes propiedades hepatoprotectoras y pueden proteger frente a diversos agentes hepatotóxicos.

Los isoflavonoides constituyen una subclase particular de flavonoides, caracterizada por la migración del anillo aromático derivado de la vía del shikimato desde la posición C-2 a la posición C-3 del heterociclo flavonoide. Esta transformación es catalizada por una isoflavona sintasa dependiente del citocromo P450, utilizando NADPH y oxígeno molecular como cofactores. Aunque los flavonoides están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, los isoflavonoides se encuentran principalmente en especies de la

familia Fabaceae (**Figura 21**) (Miadoková, 2024).

3. Conclusiones

Los metabolitos secundarios reflejan la extraordinaria capacidad de las plantas para generar una amplia diversidad de compuestos químicos a partir de un número limitado de rutas biosintéticas. Más allá de su función en la supervivencia y adaptación de los organismos vegetales, estas moléculas desempeñan un papel fundamental en múltiples áreas de la ciencia y la tecnología debido a sus propiedades biológicas y a su amplio potencial de aplicación. El estudio de sus rutas biosintéticas y de su diversidad estructural no solo contribuye a una mejor comprensión del metabolismo vegetal, sino que también pone de manifiesto la importancia de conservar y valorar la biodiversidad como una fuente invaluable de compuestos naturales con impacto en la salud, la agricultura y la industria.

Fuentes de información. La información presentada en este artículo se recopiló mediante la consulta de literatura científica especializada en bases de datos como Sci Finder, PubMed y Google Scholar, complementada con libros de referencia sobre

metabolismo y productos naturales. Se priorizaron publicaciones de los últimos diez años para describir los avances recientes, sin excluir trabajos indispensables para explicar los fundamentos de las rutas biosintéticas.

Referencias bibliográficas

- Athenstaedt, K., Daum, G. (1999). Phosphatidic acid, a key intermediate in lipid metabolism. *European journal of biochemistry*, 266, 1-16.
- Behrouzian, B., Buist, P. H. (2003). Mechanism of fatty acid desaturation: a bioorganic perspective. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 68, 107-112
- Bhatla, S. C., Lal, M. A. (2023). Plant physiology, development and metabolism. Springer Nature.
- Cole, T. J., Short, K. L., Hooper, S. B. (2019). The science of steroids. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24, 170-175.
- Connolly, J. D., Hill, R. A. (1991) Dictionary of terpenoids. Mono- and Sesquiterpenoids. Chapman and Hall.
- Dewick, P. M. (2009). Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. John Wiley & Sons Ltd.

Dinda, B., Debnath, S., Banik, R. (2011). Naturally occurring iridoids and secoiridoids. An updated review, part 4. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59, 803-833.

Dixon, R. (1999). Plant natural products: the molecular genetic basis of biosynthetic diversity. *Current Opinion in Biotechnology*, 10, 192-197.

Eibl, H. (1984). Phospholipids as functional constituents of biomembranes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 23, 257-271.

Fisher, A. J., Baker, B. M., Greenberg, J. P., Fall, R. (2000). Enzymatic synthesis of methylbutenol from dimethylallyl diphosphate in needles of *Pinus sabiniana*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 383, 128-134.

Funk, V. A., Susanna, A., Stuessy, T. F., Robinson, H. (2009). Classification of compositae. In book: *Systematics, evolution, and biogeography of Compositae*, (pp.171-189).

Giannaccare, G., Pellegrini, M., Senni, C., Bernabei, F., Scordia, V., Cicero, A. F. G. (2020). Clinical applications of astaxanthin in the treatment of ocular diseases: Emerging insights. *Marine drugs*, 18, 239.

Guan, M., Chen, H., Xiong, X., Lu, X., Huang, F., Guan, C. (2016). A study on triacylglycerol composition and the structure of high-oleic rapeseed oil. *Engineering*, 2, 258-262.

Gunstone, F. D. (1996). Fatty acids-Nomenclature, structure, isolation and structure determination, biosynthesis and chemical synthesis. In: *Fatty acid and lipid chemistry*, (pp.1-34). Springer.

Hamilton, R. J. (2008). Fatty acids: structure, occurrence, nomenclature, biosynthesis and properties. *Trans Fatty Acids*, 1-24.

Herrmann, K. M. (1995). The shikimate pathway: early steps in the biosynthesis of aromatic compounds, *Plant Cell*, 7, 907-919.

Hu, Q., Zhou, M., Wei, S. (2018). Progress on the antimicrobial activity research of clove oil and eugenol in the food antiseptis field. *Journal of Food Science*, 83, 1476-1483.

Jain, C., Khatana, S., Vijayvergia, R. (2019). Bioactivity of secondary metabolites of various plants: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10, 494-504.

Jensen, R. (1986). Tyrosine and phenylalanine biosynthesis: relationship between alternative pathways, regulation and

subcellular location. In *The shikimic acid pathway*, (pp. 57-81). Springer.

Jham, G. N., Dhingra, O. D., Jardim, C. M., Valente, V. M. (2005). Identification of the major fungitoxic component of cinnamon bark oil. *Fitopatologia Brasileira*, 30, 404-408.

Johansson, I., Svensson, M. (2001). Surfactants based on fatty acids and other natural hydrophobes. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 6, 178-188.

Jourdes, M., Pouységu, L., Quideau, S., Mattivi, F., Tomás Barberán, F. A. (2012). Hydrolyzable tannins: gallotannins, ellagitannins, and ellagic acid. In: *Handbook of analysis of active compounds in functional foods*, (pp. 435-460) CRC Press.

Krauter, C. M., Möhring, J., Buckup, T., Pernpointner, M., Motzkus, M. (2013). Ultrafast branching in the excited state of coumarin and umbelliferone. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15, 17846-17861.

Kolatorová, L., Vitku, J., Hill, M., Parizek, A. (2022). Progesterone: A steroid with wide range of effects in physiology as well as human medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 7989.

Leonowicz, A., Matuszewska, A., Luterek, J., Cho, N.-S., Rogalski, J. (1999). Biodegradation of lignin by white rot fungi. *Fungal genetics and biology*, 27, 175-185.

Li, H., Dickschat, J. S. (2024). Enzymatic Synthesis of diterpenoids from iso-GGPP III: A geranylgeranyldiphosphate analog with a shifted double bond. *Chemistry-A European Journal*, 30, e202303560.

Li, C., Zha, W., Li, W., Wang, J., You, A. (2023). Advances in the biosynthesis of terpenoids and their ecological functions in plant resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 24, 11561.

Lichtenstein, A. (2014). Fats and oils. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 201-208.

Loza-Tavera, H. (1999). Monoterpenes in essential oils: biosynthesis and properties. In: *Chemicals via higher plant bioengineering*, (pp 49-62) Springer.

Miadoková, E. (2009). Isoflavonoids—an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdisciplinary toxicology*, 2, 211.

Nakamura, Y., Fushiki, H., Higuchi, T. (1974). Metabolic differences between gymnosperms and angiosperms in the for-

mation of syringyl lignin. *Phytochemistry*, 13, 1777-1784.

Neidleman, S. L. (1987). Effects of temperature on lipid unsaturation. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 5, 245-268.

Pluskal, T., Torrens-Spence, M. P., Fallon, T. R., De Abreu, A., Shi, C. H., Weng, J.-K. (2019). The biosynthetic origin of psychoactive kavalactones in kava. *Nature plants*, 5, 867-878.

Rahman, N. A., Fazilah, A., Effarizah, M. E. (2015). Toxicity of nutmeg (myristicin): a review. *International Journal on Advanced Science Engineering and Information Technology*, 5, 61-64.

Schwab W. (2003). Metabolome diversity: too few genes, too many metabolites? *Phytochemistry*, 62, 837-849.

Schweizer, E., Hofmann, J. (2004). Microbial type I fatty acid synthases (FAS): major players in a network of cellular FAS systems. *Microbiology and molecular biology reviews*, 68, 501-517.

Shafe, M. O., Gumede, N. M., Nyakudya, T. T., Chivandi, E. (2024). Lycopene: A potent antioxidant with multiple health

benefits. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2024, 6252426.

Shaikh, A. A., Patil, P. S., Majid, S., Siddik, P. (2022). Anethol: A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Allied Science*, 1, 24-39.

Tarkowská, D., Strnad, M. (2018). Isoprenoid-derived plant signaling molecules: biosynthesis and biological importance. *Planta*, 247, 1051-1066.

Taşbozan, O., Gökçe, M. A. (2017). Fatty acids in fish. *Fatty acids*, 1, 143-159.

Tietze, L. F. (1983). Secologanin, a biogenetic key compound synthesis and biogenesis of the iridoid and secoiridoid glycosides. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 22, 828-841.

Xu, H., Lybrand, D., Bennewitz, S., Tissier, Pichersky, E. (2018). Production of trans-chrysanthemic acid, the monoterpene acid moiety of natural pyrethrin insecticides, in tomato fruit. *Metabolic Engineering*, 47, 271-278.

Zatout, R., Masi, M., Sangermano, F., Vurro, M., Zonno, M., Santoro, Evidente, A. (2020). Drophiobiolins A and B, bioactive ophiobolan sesterterpenoids produced by

Dreschlera gigantea. Journal of Natural Products, 83, 3387-3396.

Zhao, L., Chang, W.-C., Xiao, Y., Liu, H. W., Liu, P. (2013). Methylerythritol phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Annual Review of Biochemistry*, 82, 497-530.