

Cómo ser inmune a tus propios venenos: las lecciones del metabolismo secundario de las plantas

Las plantas cuentan con metabolitos secundarios que participan en la defensa química contra patógenos y herbívoros e influyen negativamente en otros organismos. Estas interacciones pueden actuar sobre la base de ejercer un efecto tóxico, interrumpiendo funciones importantes para el desarrollo celular, como el metabolismo del ácido desoxirribonucleico (ADN) y las proteínas del ciclo celular. Pero, ¿son los metabolitos secundarios tóxicos para el mismo organismo que los produce?, sobre todo teniendo en cuenta que la vida se sustenta en bases bioquímicas y metabólicas comunes a todos los seres vivos. Este artículo trata sobre las estrategias metabólicas que usan las plantas para esquivar los efectos tóxicos de sus propios «venenos».

Palabras clave: Fitoquímica, mecanismos de resistencia a la toxicidad, regulación metabólica.

FRAY MARTIN BAAS ESPINOLA

Unidad de Biotecnología, Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C. Calle 43 x 32 y 34 No. 130, Col. Chuburná de Hidalgo, C.P. 97205, Mérida, Yucatán, México.
drfraybaas@gmail.com

Hace alrededor de 500 años, palabras más palabras menos, Paracelso (1493-1541) expresó que la dosis hace al veneno; es decir, que todas las sustancias son tóxicas, y que su efecto dañino solo depende de que se encuentre en suficiente cantidad. Dado el mundo industrializado en el que estamos inmersos, adicional a la presencia de nuestros desechos en el ambiente, somos más proclives a exponernos a sustancias dañinas, por lo que hemos hecho un gran esfuerzo colectivo para el establecimiento de leyes y regulaciones para su manejo, con tal de minimizar el impacto sobre nuestra salud y la naturaleza.

La mayoría de los organismos poseen las reacciones químicas necesarias para el sustento de la vida; es decir, el metabolismo primario, como la de los carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y muchas vitaminas; sin embargo, las plantas y otros seres vivos (como animales, hongos y bacterias) son capaces de producir directamente, de su metabolismo, una serie de compuestos químicos que pueden afectar o dañar a los demás seres vivientes de su alrededor (Figura 1). Estas estructuras químicas surgen del metabolismo secundario, que son el conjunto de reacciones que no son vitales para el organismo que los produce, pero que ayudan en otras actividades, como la defensa y tolerancia contra situaciones u organismos hostiles.

Los metabolitos secundarios (MS), derivados de estas reacciones químicas especializadas, son un medio de interacción dinámica con un entorno en constante cambio, a través de entidades químicas de bajo peso molecular. Son mecanismos de adaptación biológica que surgieron de la duplicación y la neofuncionalización génica, en rutas metabólicas diversificadas y especializadas; son fru-

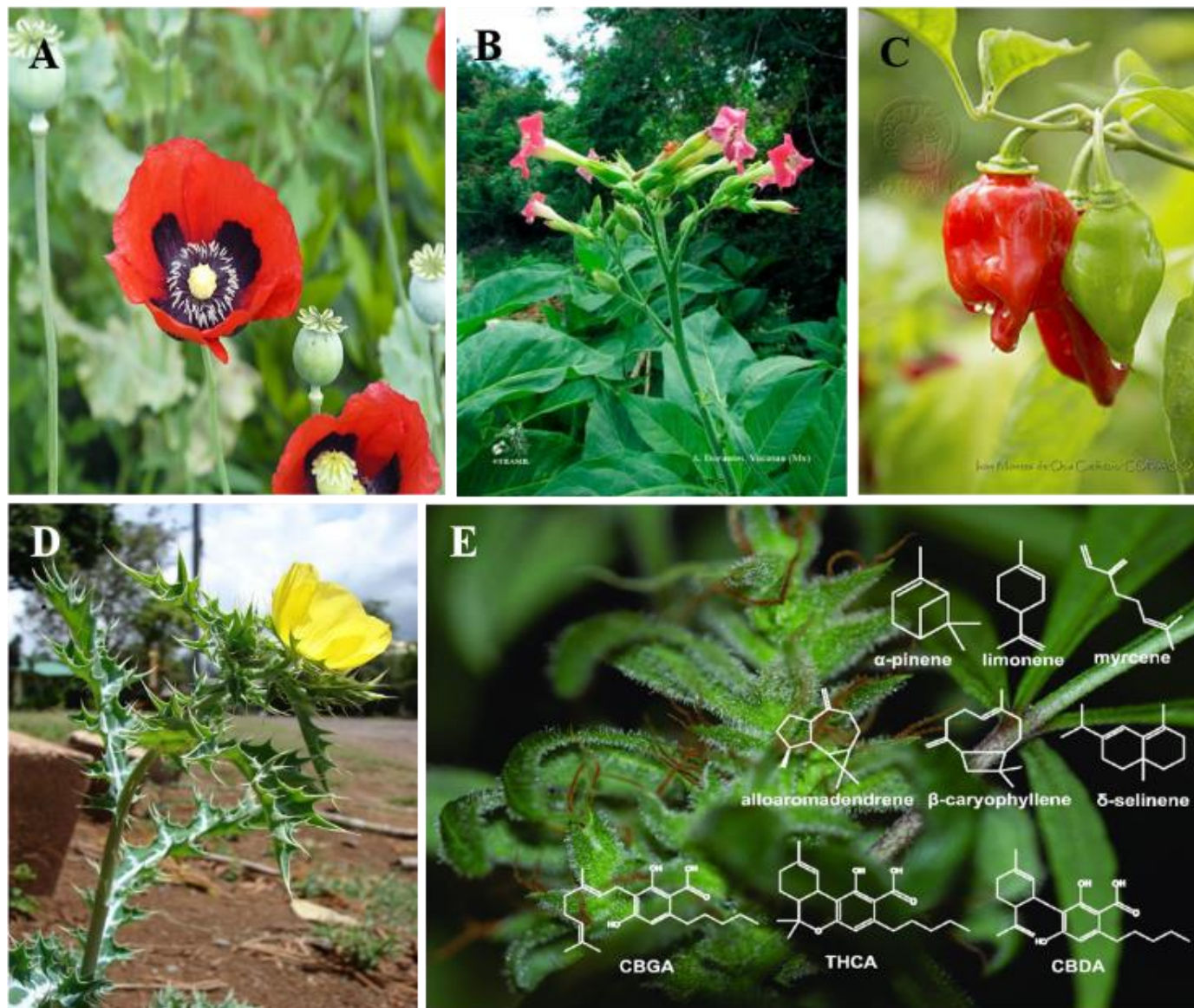


Figura 1. Plantas con metabolitos secundarios tóxicos. **A.** *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae), **B.** *Nicotiana tabacum* L. (Solanaceae), **C.** *Capsicum chinense* Jacq. (Solanaceae), **D.** *Argemone mexicana* L. (Papaveraceae), **E.** *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). (Fotografías: A. https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Papaver_somniferum_flowers.jpg, B. <https://www.tramil.net/es/plant/nicotiana-tabacum>, C. <http://bdi.conabio.gob.mx/fotoweb/archives/5023-Plantas/Plantas/IMDOC1929%20Capsicum-%20chinense.jpg.info>, D. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Starr_080415-4034_Argemone_mexicana.jpg, E. <https://www.researchgate.net/publication/315854954>.

to de un complejo metabolismo bien estructurado en el tiempo y espacio (Figura 2) (Gómez *et al.* 2019). Son compuestos naturales distribuidos diferencialmente entre limitados grupos taxonómicos, como los capsaicinoides (Caps) en el género *Capsicum* (Castro-Concha *et al.* 2016) o la caféina en *Camellia sinensis*, *Coffea arabica* o *Coffea canephora*.

Toxicidad de los metabolitos secundarios

Para las plantas, los MS son la última oportunidad de sobrevivencia; el brazo químico con el que se abren camino en un ambiente adverso; la ayuda para compensar el hecho de que son organismos sésiles (incapaces de moverse por sí mismos); son el grito molecular de auxilio ante el ataque de un depre-

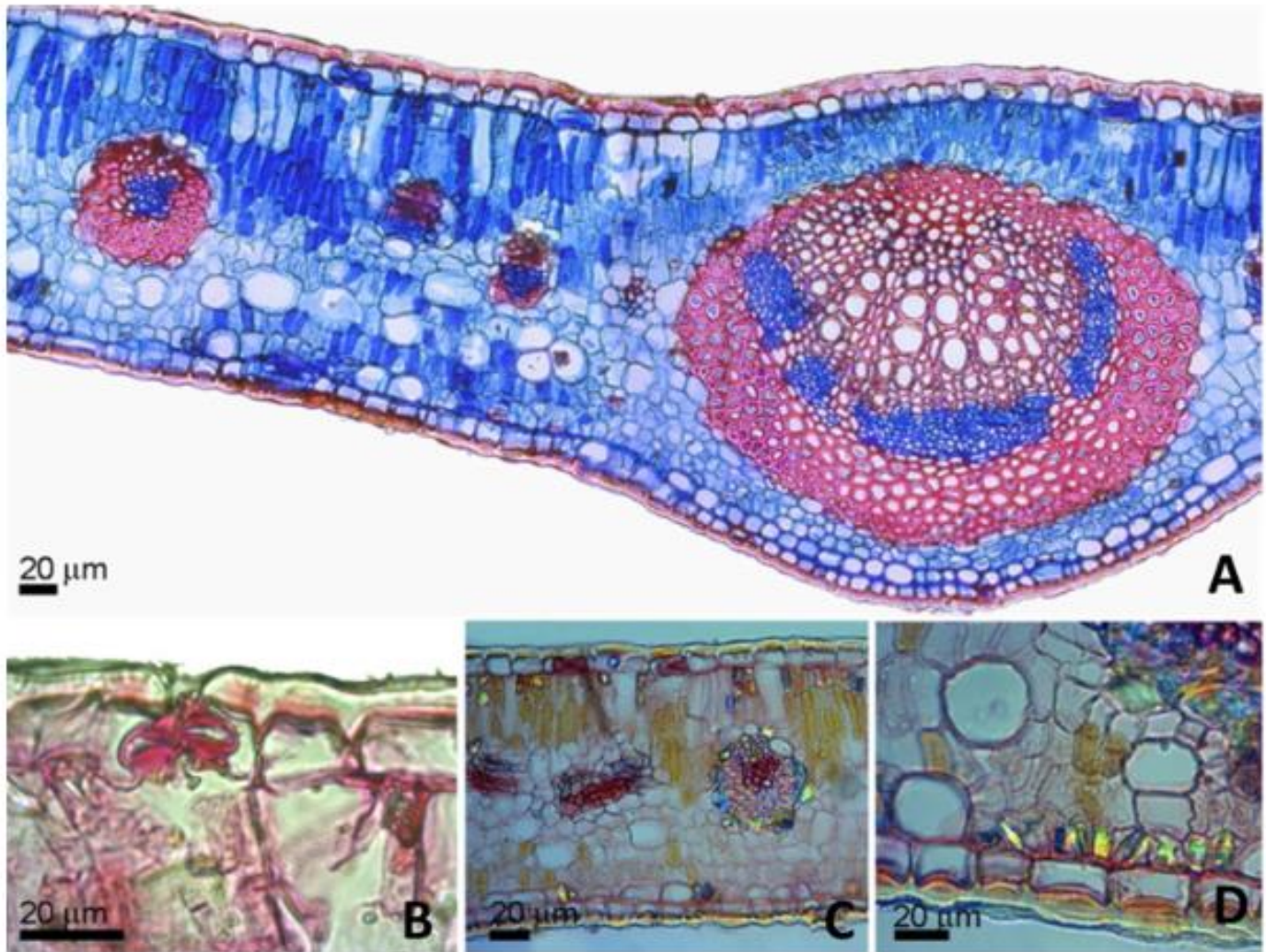


Figura 2. Complejidad del metabolismo secundario. Localización histoquímica in situ de alcaloides en un corte transversal de una hoja de *Prosopis ruscifolia*, teñida con safranina azul. (Tomado de Gómez *et al.* 2019).

dador; pero, por el otro lado, son también el colorido traje que reviste su belleza a los paisajes; es la caricia a nuestro olfato, con el perfume de las flores; el condimento que contribuye con el sabor de nuestros alimentos o la puerta a otros mundos, o a nuestro interior. Los MS son lenguaje, señales, defensa, armas, engaño, es belleza, espiritualidad, medicina, pero también manipulación y muerte.

Muchos de estos compuestos basan su funcionalidad en la toxicidad que ejercen sobre las células de los otros organismos que son blanco de su efecto: inhiben enzimas, activan e inactivan receptores, modifican la permeabilidad de las membranas, imitan hormonas, son agentes oxidantes, mutagénicos, etc.

Los grupos de MS más abundantes son los de los terpenos, alcaloides y fenilpropanoides. Entre los terpenos, de los aceites esenciales, está su actividad repelente o larvívica contra los mosquitos. Los cítricos contienen limoneno, que tiene un olor característico y se ubica mayoritariamente en la cáscara de los frutos (Akono *et al.* 2015). Por no ser tóxico para los humanos y animales domésticos, se usa como un biocida natural contra una infinidad de insectos. El limoneno afecta la integridad y la permeabilidad de las membranas en insectos y bacterias. La disrupción de éstas, junto con la modulación de los receptores, en los insectos, puede llevar a amplificar la excitación de las células del sistema nervioso. El alcaloide

nicotina y sus mecanismos de acción son ampliamente estudiados por la relevancia del tema sobre la salud y se encuentra en las hojas del tabaco. Su síntesis se estimula a través de un entramado complejo de transducción de señales, disparada por el daño celular causado por los organismos que se alimentan de las hojas de *Nicotiana tabacum* L. (Solanaceae), como un mecanismo químico de defensa. En las orugas, este compuesto actúa sobre su sistema nervioso central, paralizándolas. Se ha demostrado que la nicotina atraviesa las membranas biológicas y la barrera hematoencefálica, lo que le permite llegar al cerebro fácilmente. Estas características, derivadas de su estructura molecular, le permiten tener actividad biológica dentro de los organismos, como modificaciones en la regulación de la expresión de los genes, de la secreción de hormonas y sobre la actividad de enzimas. Al igual que la heroína y la cocaína, incrementa la transmisión dopaminérgica en áreas cerebrales límbicas, y esto se relaciona con las emociones y el comportamiento (Yildiz 2004). Los fenilpropanoides se encuentran ampliamente distribuidos en las plantas y uno de los compuestos representativos son los Caps, responsables del picor de los chiles. Los chiles no pican para las aves, ya que carecen del receptor necesario para sentirlo; pero sí para los mamíferos. La función de los Caps puede entenderse, en parte, dentro de la ecología del buen o mal sabor, ya que su función es mantener a raya a los mamíferos y favorecer a las aves, que son mejores dispersores de semillas. Los humanos somos un caso aparte, como bien lo retrata el Monero Fer en un cartón (Figura 3).

Existe un sinfín de ejemplos de toxicidad de los MS: los taninos de la corteza de los árboles, reducen su digestibilidad, estimulan la pérdida de peso, la mala nutrición y eventualmente la muerte en ganado vacuno. Algunos alcaloides provocan la inhibición de la síntesis de DNA y RNA (la cafeína), inhiben la mitosis (colchicina), y la función de las membranas (tomatinas). Muchas plantas producen compuestos que son tóxicos para los insectos. Otros imitan las hormonas naturales de los insectos, lo que interrumpe el desarrollo de las larvas, dañan el sistema digestivo de los herbívoros y algunos son tóxicos para las plagas fúngicas y bacterianas (Granados *et al.* 2008).

Mecanismos de Inmunidad a la toxicidad en plantas

Por el hecho de que estos compuestos tienen un gran rango de actividades biológicas, muchas de ellas negativas, es fundamental que las plantas cuenten con un sistema eficiente de gestión molecular, que vaya desde su síntesis, almacenamiento y transporte, hasta la degradación, para asegurar que no se vea comprometida su homeostasis celular.

Estos mecanismos (Figura 4), que harían palidecer a los maestros en el arte de envenenar, como los Borgia (Apollinaire 2014), se describen brevemente a continuación:

Restricción a un tipo de tejido o células: En los chiles, los Caps se sintetizan exclusivamente en las células epidérmicas. Su síntesis se inicia entre los 10 y 15 días del desarrollo del fruto y alcanza un máximo de acumulación alrededor de los 20 días (Castro-Concha *et al.* 2016). En los frutos, la síntesis y acumulación es sensible a los cambios externos a los que se enfrenta la planta, como la disponibilidad de nutrientes (como el nitrógeno), agua, los cambios en la temperatura o el ataque por herbívoros o patógenos.

Producir solo después del daño: Muchos MS se producen de forma constante en las plantas, incluso su concentración aumenta después de un estímulo externo, como los Caps; pero por otro lado, existen casos en que se producen solo cuando son necesarios. A estos se les conocen como fitoalexinas. Se sintetizan en las células sanas, adyacentes a las dañadas, alrededor del sitio de infección, hasta alcanzar una concentración suficiente para detener el avance del patógeno. Antes de una infección se encuentran en una concentración indetectable. Ejemplos de estos son la pisantina en chícharos y faseolina en frijol.

Biosíntesis y acumulación extracelular: La síntesis y acumulación de canabidoides, como el tetrahidrocanabidol (THC), sucede exclusivamente en los tricomas glandulares de las hojas de *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). Se observó la secreción de dos de las enzimas de la ruta biosintética, así como la presencia de THC, solamente en la cavidad de los tricomas, específicamente en la pared celular y en la superficie de las vesículas secretoras, pero nunca en el citoplasma. Estos MS son capaces de inducir la muer-

el descubrimiento
 del chile



Figura 3. El descubrimiento del chile, por Fer Monero.

te en células de este mismo cultivo, y de tabaco, al modificar la permeabilidad de las mitocondrias.

Secuestro vacuolar y transporte vesicular: el confinamiento vacuolar es de gran importancia durante la síntesis de flavonoides, debido a que evita los efectos mutagénicos y el estrés oxidativo ocasionado por los productos e intermediarios. En maíz, se observó que las antocianinas ingresan a las vacuolas a través de un transportador, dependiente de ATP. Para el secuestro vacuolar existen diferentes mecanismos y se sugiere que plantas diferentes usan formas diferentes para ello. Por ejemplo, la isovitexina, un glucósido flavonoide de cebada, se importó fácilmente a vacuolas, dependiendo de un cambio en el pH; mientras que, por el otro lado, una modificación química de la antocianina fue importante para el mismo proceso en zanahoria. Para la acumulación vacuolar de la sanguinarina, se ha vinculado la participación del retículo endoplásmico, vía transpor-

te vesicular. Este es un alcaloide tóxico para las células, que interfiere con las funciones del ADN, de la tubulina y de otras enzimas.

Acumulación en una forma no tóxica: Las enzimas glutatión S-transferasas (GST) conjugan al tripéptido glutatión (GSH) con una amplia variedad de sustratos. Sobresalen por su capacidad para conjugar diversos compuestos, incluidos MS tóxicos.

Mutación en una proteína blanco: La camptotecina, un compuesto tóxico para las células, se acumulan en los tricomas glandulares de las hojas, así como en las vacuolas. Se ha visto que en los pelos radiculares de *Ophiorrhiza pumila* (Rubiaceae) se acumula parcialmente en las vacuolas y la otra parte se excreta al medio de cultivo. Este transporte entre el interior y exterior de la célula sucede mediante un mecanismo de transporte pasivo, solo dependiente del gradiente de concentración. Tratando de elucidar el mecanismo de resistencia en estas células, se demostró que

1 CÉLULA PRODUCTORA DE MS

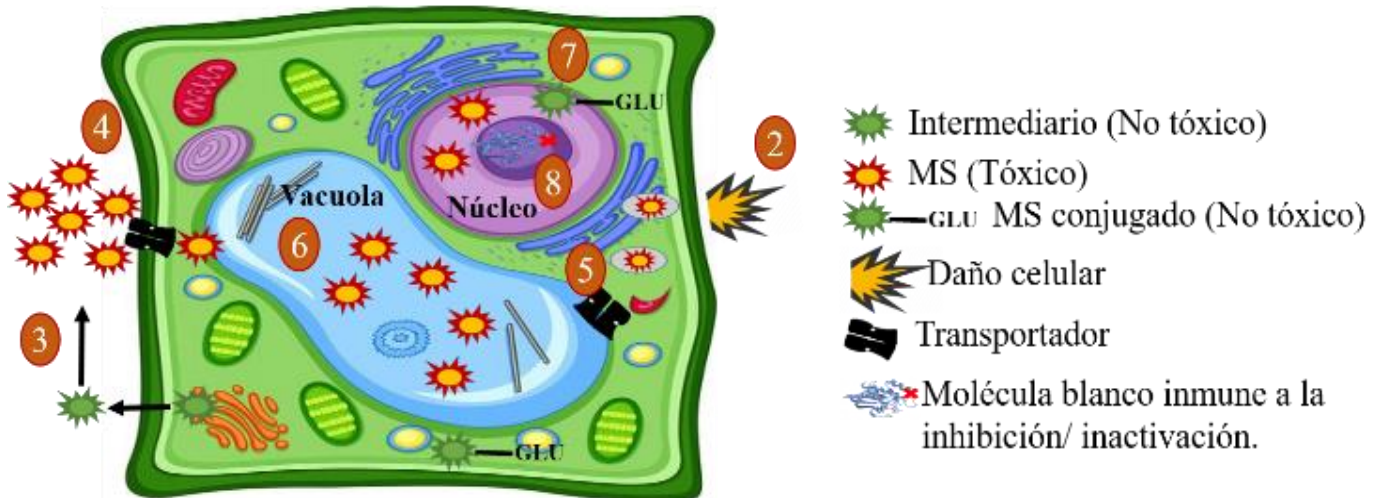


Figura 4. Mecanismos que usan las plantas para evitar la toxicidad de sus propios MS. 1. La síntesis de MS se restringe a un tipo de células o tejidos. 2. Solo se producen después de un daño. 3. Biosíntesis. 4. Acumulación extracelular. 5. Transporte vesicular. 6. Secuestro vacuolar. 7. Acumulación de una forma no tóxica del MS. 8. Una molécula (enzima) blanco inmune a la inhibición/inactivación. (Tomado y modificado de Freepik (<https://www.freepik.es/>) licencia gratuita https://www.freepik.es/vector-gratis/celula-vegetal-membrana-celular_2481649.htm#query=celula%20vegetal&position=17&from_view=keyword).

una mutación puntual en la topoisomerasa I es capaz de escapar a la inhibición en las células que producen este alcaloide. Este mecanismo de resistencia se ha reportado previamente en hongos, pero no existen muchos ejemplos estudiados en plantas.

Conclusión

Dado que los venenos nos han fascinado y aterrado por igual, tal como se constata en nuestras referencias culturales, abordar el tema de los MS desde esta óptica, puede ser un excelente ejercicio intelectual, sobre todo teniendo en cuenta que no existe un mecanismo eficiente de producción de estos compuestos. Además de la complejidad de la síntesis de MS, ¿puede su toxicidad ser un cuello de botella por la que el cultivo *in vitro* no ha sido una estrategia eficiente para obtenerlos?

Aunque las plantas producen una cantidad impresionante de sustancias activas que pueden tener efectos citotóxicos en otros organismos, es incuestionable el valor de estos compuestos, ya que son el reservorio más fascinante de estructuras químicas que usamos directamente o en las que nos basamos para la creación de nuevos medicamentos. Estas es-

tructuras químicas son las pinzas moleculares que nos permitirán hacer ajustes y modificaciones a los engranajes metabólicos, lo que abonará en un mejor entendimiento del funcionamiento de la vida.

Agradecimientos

Al Dr. Diego A. Sampietro, profesor asociado de la Universidad Nacional de Tucumán de Argentina, por permitir usar las imágenes que corresponden a la figura 2 de este artículo.

Al Sr. Fernando de Anda Gorráez, humorista gráfico mexicano, colaborador actual de la revista satírica *El Chamuco y los hijos del averno* y *El Universal*, por otorgarnos el permiso de usar uno de sus monos para ilustrar este artículo (Figura 3).

Referencias

- Apollinare G.** 2014. La Roma de los Borgia. Editorial Valdemar. Madrid, España. 208 pp.
- Castro-Concha L.A., Baas-Espinosa F.M., Ancona-Escalante W.R., Vázquez-Flota F.A. y Miranda-Ham M.L.** 2016. Phenylalanine biosynthesis and its relationship to accumulation of

- capsaicinoids during *Capsicum chinense* fruit development. *Biologia plantarum* 60(3): 579-584.
- Croteau R., Kutchan T.M. y Lewis N.G. 2000.** Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry and molecular biology of plants* 24:1250-1319.
- Fowler M.E. 1983.** Plant poisoning in free-living wild animals: a review. *Journal of Wildlife Diseases* 19(1): 34-43.
- Gomez A.A., Mercado M.L., Belizán M.M., Ponesa G., Vattuone M.A. y Sampietro D.A. 2019.** In situ histochemical localization of alkaloids in leaves and pods of *Prosopis ruscifolia*. *Flora* 256: 1-6.
- Granados-Sánchez D., Ruiz-Puga P. y Barrera-Escorcia H. 2008.** Ecología de la herbivoría. *Revista Chapingo. Serie ciencias forestales y del ambiente* 14(1): 51-63.
- Hunter P. 2018.** Do not poison thyself: Mechanisms to avoid self-toxicity could inspire novel compounds and pathways for synthetic biology and applications for agriculture. *EMBO reports* 19(9): e46756.
- Sirikantaramas S., Yamazaki M y Saito K. 2008.** Mechanisms of resistance to self-produced toxic secondary metabolites in plants. *Phytochemistry Reviews* 7(3): 467-477.
- Wybouw N., Dermauw W., Tirry L., Stevens C., Grbic M., Feyereisen R. y Van Leeuwen T. 2014.** A gene horizontally transferred from bacteria protects arthropods from host plant cyanide poisoning. *Elife* 3: e02365.
- Yildiz D. 2004.** Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicon* 43(6): 619-632.

Desde el Herbario CICY, 14: 156–162 (21-julio-2022), es una publicación semanal editada por el Herbario CICY del Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C., con oficinas en Calle 43 x 32 y 34 No. 130, Col. Chuburná de Hidalgo, C.P. 97205, Mérida, Yucatán, México. Tel. 52 (999) 942-8330 Ext. 110, www.cicy.mx/Sitios/Desde_Herbario/, webmas@cicy.mx. Editores responsables: Rodrigo Duno de Stefano, Diego Angulo y Lilia Lorena Can Itzá. Reserva de Derechos al Título Exclusivo No. 04-2016-041413195700-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 2395-8790. Responsable de la publicación: José Fernely Aguilar Cruz, Calle 43 x 32 y 34 No. 130, Col. Chuburná de Hidalgo, C.P. 97205, Mérida, Yucatán, México. Fecha de última modificación: 21 de julio de 2022. Las opiniones expuestas por los autores no necesariamente expresan la postura del editor de la publicación. De la misma manera, la responsabilidad sobre la veracidad y la precisión de los contenidos, le corresponde totalmente a los autores de los ensayos.