

Los productos naturales orgánicos: su diversidad estructural y origen químico



El conocimiento químico sobre el origen, organización, diversidad estructural, reactividad, síntesis y propiedades de los productos naturales nos ayuda a entender las complejas relaciones químico-biológicas en la naturaleza.

Guillermo Delgado

La diversidad que presenta la estructura química de las sustancias que existen en la naturaleza es consecuencia de la biodiversidad, es decir, de la gran variedad de especies vivientes que existen en el planeta. Esta diversidad biológica deriva de la evolución de los organismos vivos, la cual queda registrada químicamente en las moléculas de ADN que contienen su información genética. A pesar de que en las últimas décadas ha habido una notable disminución de los ecosistemas naturales, que produce extinción de especies, puede considerarse que actualmente existe una amplísima diversidad estructural de productos naturales, como consecuencia de la evolución de los organismos vivos a lo largo de los aproximadamente 4 mil millones de años que han transcurrido desde su aparición.

LOS PRODUCTOS NATURALES

Los productos naturales orgánicos son sustancias derivadas del metabolismo secundario de los organismos vivos, las cuales generalmente participan directamente en los mecanismos de defensa y supervivencia. De ahí que también se les denomine “metabolitos secundarios”. Estas sustancias no están involucradas en el metabolismo “basal” o primario, en el cual se involucran azúcares, lípidos, proteínas y glicéridos, entre otras sustancias.

¿Cuántos productos naturales se conocen? Se estima que varios cientos de miles de productos naturales y biomoléculas han sido aislados y caracterizados a partir de plantas, hongos, organismos marinos y líquenes, entre otros. Sólo a partir de plantas se han aislado y caracterizado más de 110 mil metabolitos secundarios, y se estima que quedan varios millones de sustancias por descubrir, ya que sólo se ha analizado una ínfima parte de las fuentes naturales disponibles (Pietra, 2002).

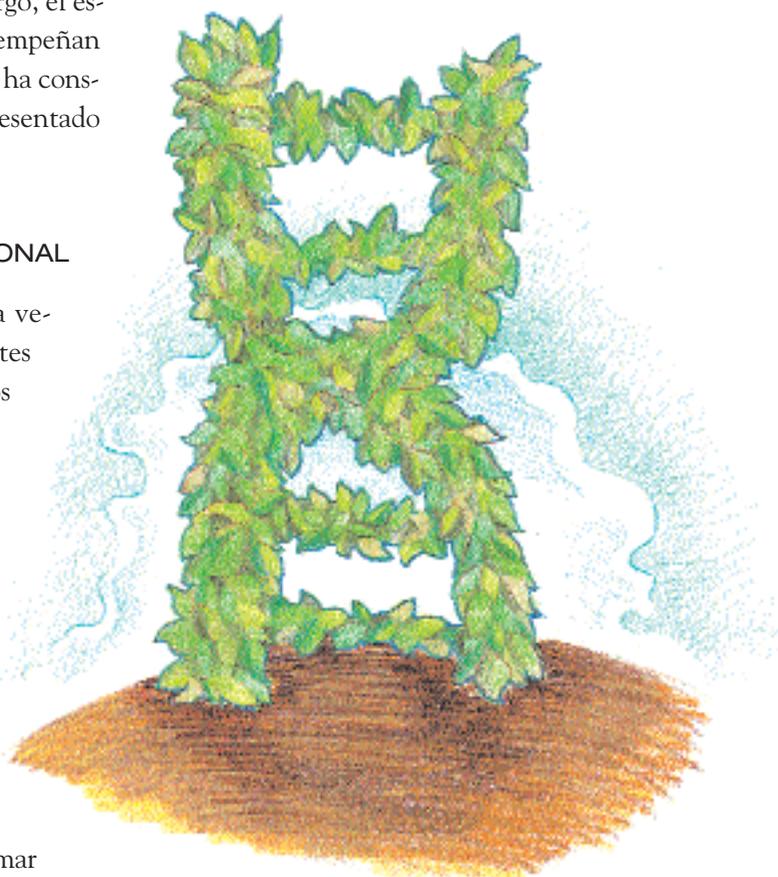
¿Cómo podemos definir la diversidad estructural de los productos naturales orgánicos? A nivel molecular, es indudable

que cualquier variación estructural, por mínima que sea, genera una nueva sustancia química, por lo que deben existir decenas de millones de sustancias naturales. Por tanto, es preferible considerar los procesos de biosíntesis que siguen los productos naturales, donde se identifican un número definido de métodos o rutas de fabricación, aunque es necesario mencionar que actualmente sólo se conocen unas cuantas de estas rutas de biosíntesis. Así, la diversidad estructural de los metabolitos secundarios puede circunscribirse a una serie de grupos estructurales, denominados genéricamente terpenoides, acetogeninas, flavonoides y alcaloides, entre otros.

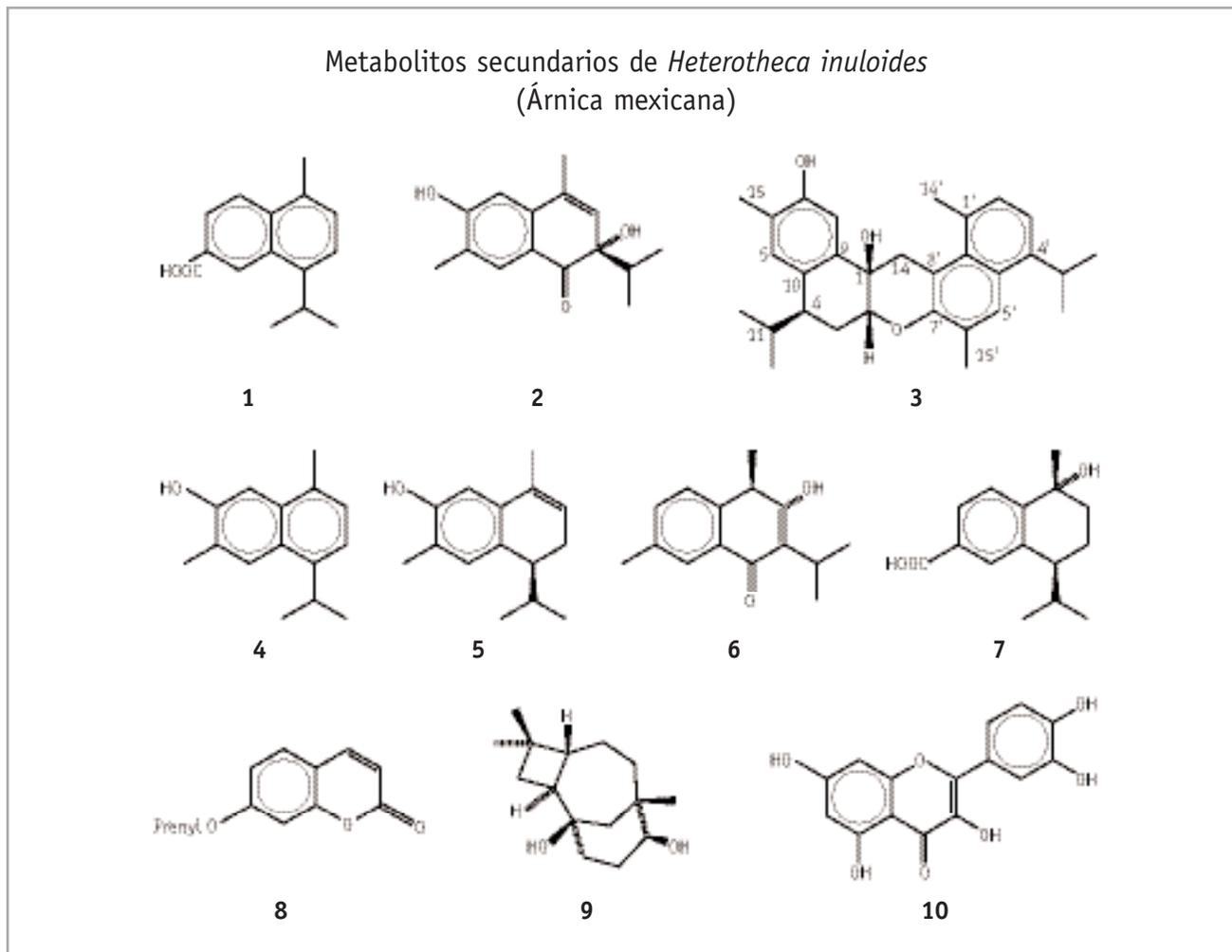
La relación entre las estructuras moleculares de los metabolitos secundarios y la taxonomía de los organismos ha sido buscada desde las propuestas del célebre taxónomo sueco Linneo (1707-1778) en el siglo XVIII, por lo que el conocimiento acumulado por siglos sobre la composición química de ciertas fuentes naturales ha permitido que la *quimiotaxonomía*, es decir, la relación entre la composición química y la clasificación taxonómica, sea una herramienta de gran importancia actual. Así, con sólo conocer la estructura molecular, es posible saber si los metabolitos secundarios provienen de plantas, organismos marinos, hongos o bacterias. Sin embargo, el esclarecimiento del papel ecológico que desempeñan los metabolitos secundarios en la naturaleza ha constituido un reto multidisciplinario que ha presentado numerosas dificultades experimentales.

QUÍMICA Y CONOCIMIENTO TRADICIONAL

En todas las culturas del mundo existe una venerable tradición en el uso de ciertas fuentes naturales para diversos propósitos, entre los cuales podemos mencionar los usos medicinales, aromáticos, cosméticos, agronómicos o tóxicos, entre otros. Existen registros milenarios del uso de plantas en el mundo, y las culturas americanas no son la excepción. En las últimas décadas se han realizado numerosos estudios en nuestro país con el fin de compilar la información etnobotánica, lo cual ha motivado el estudio multidisciplinario de algunas plantas usadas tradicionalmente. En particular, es interesante tomar en cuenta el uso médico tradicional, y actualmente se



Metabolitos secundarios de *Heterotheca inuloides*
(Árnica mexicana)

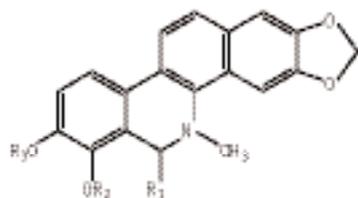


El árnica mexicana,
que es una planta
que crece en la parte central
de nuestro país,
se emplea tradicionalmente
para el tratamiento
de diversos padecimientos,
entre los cuales destaca
la inflamación

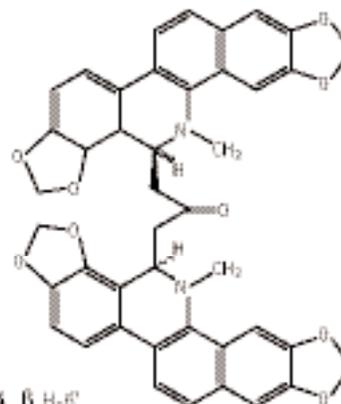
conocen las estructuras moleculares de los principios activos de algunas fuentes. En este aspecto es conveniente mencionar, por ejemplo, al árnica mexicana, que es una planta que crece en la parte central de nuestro país. Su nombre científico es *Heterotheca inuloides*, y se emplea tradicionalmente para el tratamiento de diversos padecimientos, entre los cuales destaca la inflamación. El estudio químico de este vegetal permitió el aislamiento de sus sesquiterpenos del tipo cadinano (estructuras 1-7) y cariolano (estructura 9), la cumarina (estructura 8) y la quercetina (estructura 10). Las evaluaciones anti-inflamatorias indicaron que varias sustancias poseen actividad, especialmente el dicadalenol (estructura 3), el cariolandiol (estructura 9) y la quercetina (estructura 10) (Delgado, 2001), lo que muestra que estas sustancias son los principios bioactivos del árnica.

La planta conocida como “llorasangre”, se emplea tradicionalmente para la preparación de infusiones que se emplean con fines antisépticos. Efectivamente, el análisis químico del vegetal identificado como *Bocconia arborea* permitió el aislamiento y

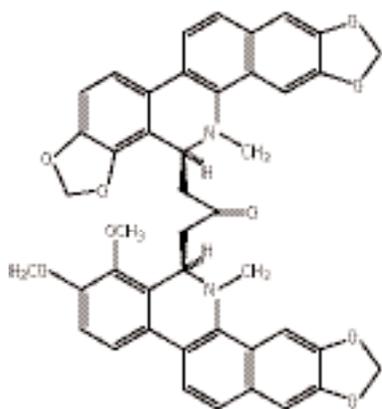
Metabolitos secundarios
de *Bocconia arborea* (llorasangre)



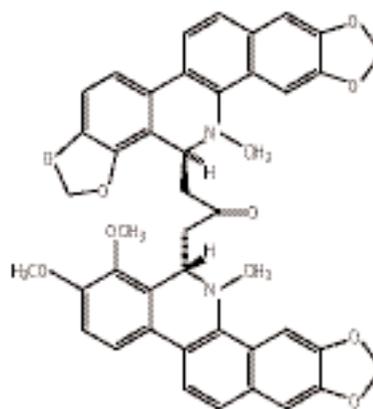
- 11 $R_1 = \text{CH}_2\text{COCH}_3$, $R_2 + R_3 = \text{CH}_2$
 12 $R_1 = \text{CH}_2\text{COCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$
 13 $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$



- 14 β H-f'
 meso-15 α H-f'



16 Bocconarborina A



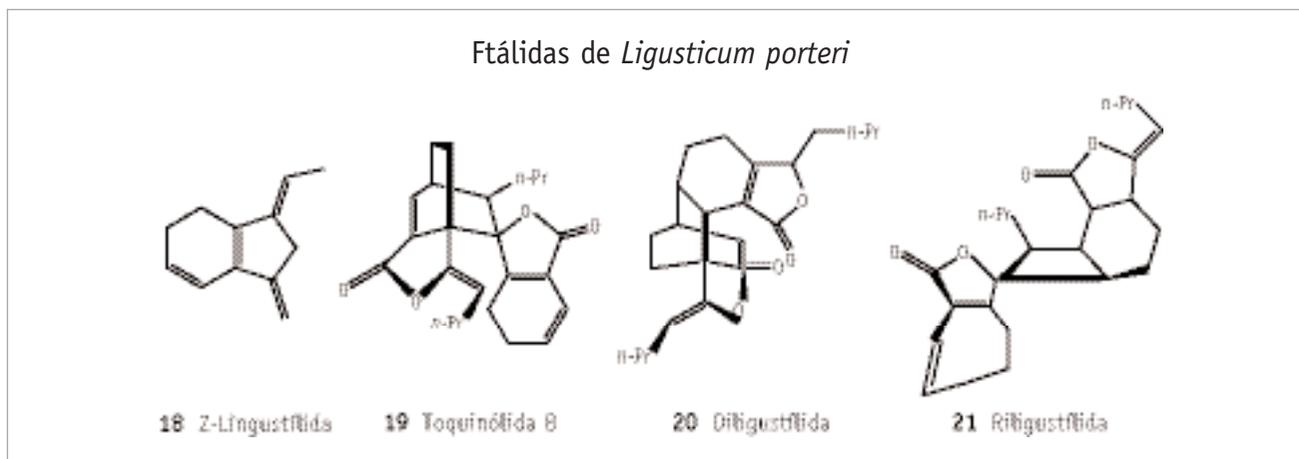
17 Bocconarborina B

determinación estructural de diversos alcaloides benzofenanti-
 dínicos bioactivos (estructuras 11-17), de los cuales la estruc-
 tura 13 resultó el componente de mayor actividad como agente
 antimicrobiano (Julián, 2001).

Algunos grupos étnicos del norte de México emplean las raíces del chuchupate (*Ligusticum porteri*), planta perteneciente a la familia de las umbelíferas, para el tratamiento de ciertos padecimientos y en ceremonias rituales. Las evaluaciones biológicas de extractos del vegetal demostraron actividad en el sistema nervioso central, y el análisis químico ha permitido la caracterización de una serie de acetogeninas (estructuras 18-21) que reciben el nombre genérico de ftálicas (Quiroz, 2003). En este caso, existen ftálicas monoméricas, formadas por una sola uni-

dad, como la Z-ligustílida (estructura 18) y di-
 méricas, compuestas por dos subunidades simi-
 lares unidas entre sí (estructuras 19-21).

Así, se observa que existen diversas estruc-
 turas moleculares en los metabolitos secunda-
 rios aislados que pueden describirse como ter-
 penoides, compuestos aromáticos, alcaloides o
 acetogeninas. Sin embargo, para buscar orden
 en este aparente caos, la diversidad estructu-
 ral puede racionalizarse, como se mencionó
 previamente, al tomar en cuenta las rutas bio-
 sintéticas mediante las que los organismos fa-
 brican estos productos naturales.



Así, los terpenoides provienen de la ruta de la acetil-coenzima A y del ácido mevalónico; los compuestos aromáticos provienen de la ruta del ácido shiquímico, mientras que las acetogeninas provienen de la ruta de la acetil-coenzima A. La figura 1 muestra esquemáticamente algunas rutas biosintéticas mencionadas. Precisamente estas rutas constituyen el metabolismo secundario, el cual se encuentra regulado, al igual que el metabolismo primario, por las enzimas y proteínas codificadas por los ácidos desoxirribonucleico y ribonucleico en el sistema genético. Por tanto, la diversidad estructural de la naturaleza es una expresión del sistema genético.

La biosíntesis de las sustancias en la célula es un proceso de importancia central, y los organismos vivos pueden considerarse verdaderos laboratorios de síntesis química de sustancias

EL ORIGEN DE LOS PRODUCTOS NATURALES

La biosíntesis de las sustancias en la célula es un proceso de importancia central, y los organismos vivos pueden considerarse verdaderos laboratorios de síntesis química de sustancias. En particular, se considera al ribosoma como la máquina molecular por excelencia. Se ha calculado, por ejemplo, que la velocidad de formación de polipéptidos es de alrededor de 60 milisegundos por cada aminoácido (las subunidades que forman una proteína); así, para la formación de una proteína normal de 250 aminoácidos, sólo se requieren 15 segundos. El “error” que puede existir en tal síntesis es sólo de 1 entre 10 mil, debido al alto grado de especificidad en el “lenguaje químico” que regula la biosíntesis. La velocidad de síntesis de productos naturales responde a las necesidades inmediatas de los cambios en el ambiente (Frank, 2000) y a los mecanismos de defensa y supervivencia.

¿Cuál es el origen químico de esta máquina de síntesis de biomoléculas y productos naturales que es la naturaleza? Esta pregunta remite no sólo a los propios orígenes de la vida, sino que plantea la pregunta sobre los eventos químicos que permi-

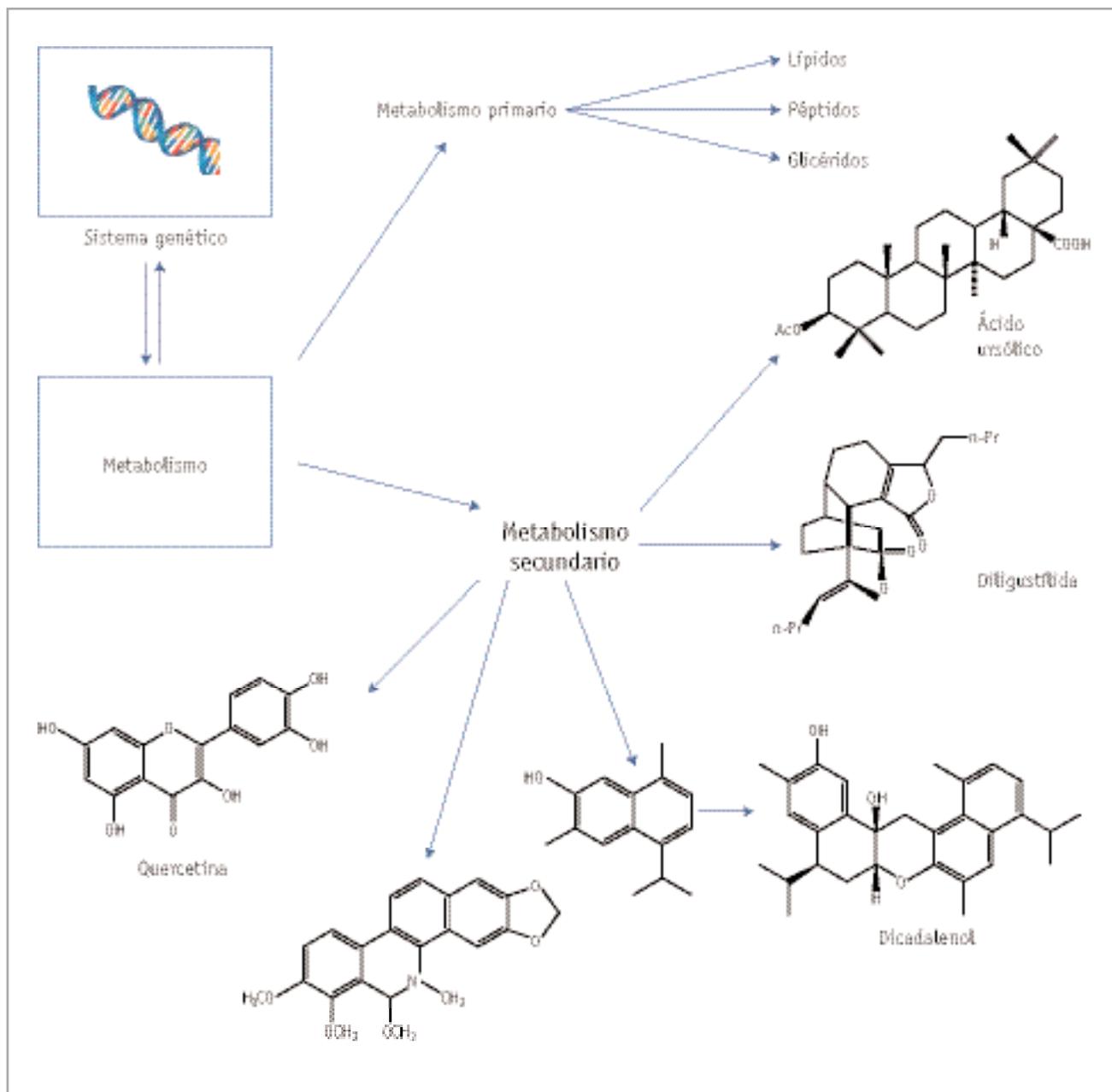


Figura 1. Algunas rutas del metabolismo secundario.

tieron la formación de las primeras sustancias orgánicas en nuestro planeta (y presumiblemente en el Universo).

Charles Darwin (1809-1882) mencionó epistolarmente que las sustancias prebiológicas en la Tierra debieron ser muy simples, y a partir de ellas presumiblemente se formaron sustancias más complejas. Décadas más tarde, la hipótesis del origen de la vida fue configurada por Alexander Oparin (1894-1980) en su célebre libro *El origen de la vida*, publicado en 1924, en el cual

extiende la teoría darwiniana de la evolución, proponiendo la formación de entidades químicas que favorecieron la organización macromolecular, lo que permitió la aparición de los mecanismos químicos que finalmente desembocaron en el origen de la vida.

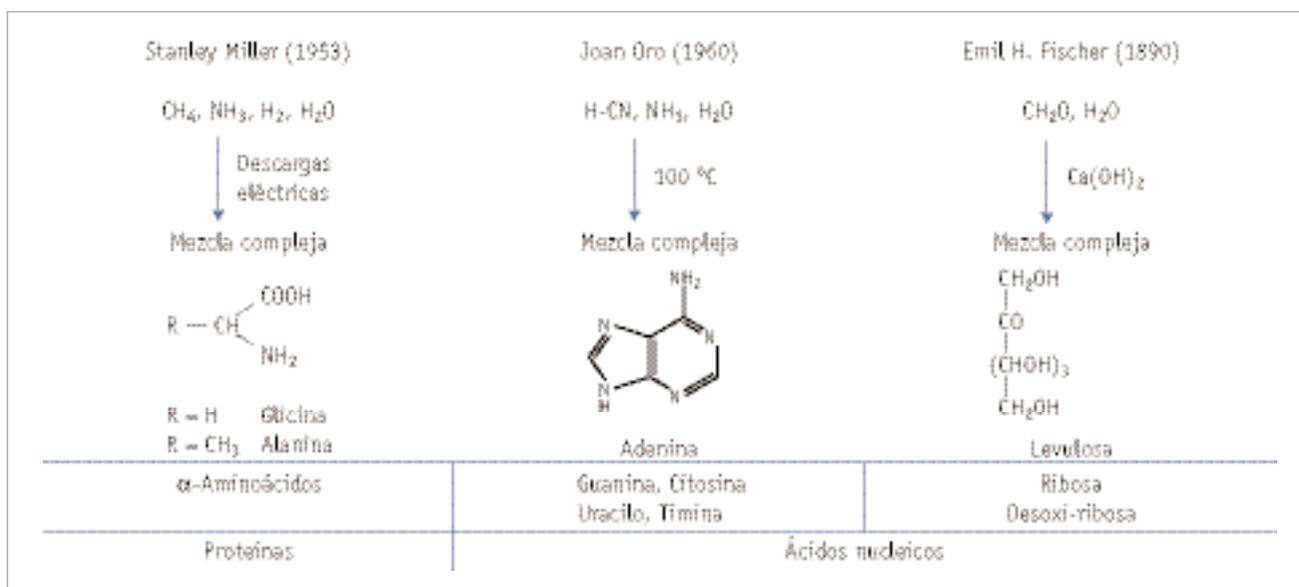
En 1928, John B. S. Haldane (1892-1964) propuso que a partir de sustancias sencillas

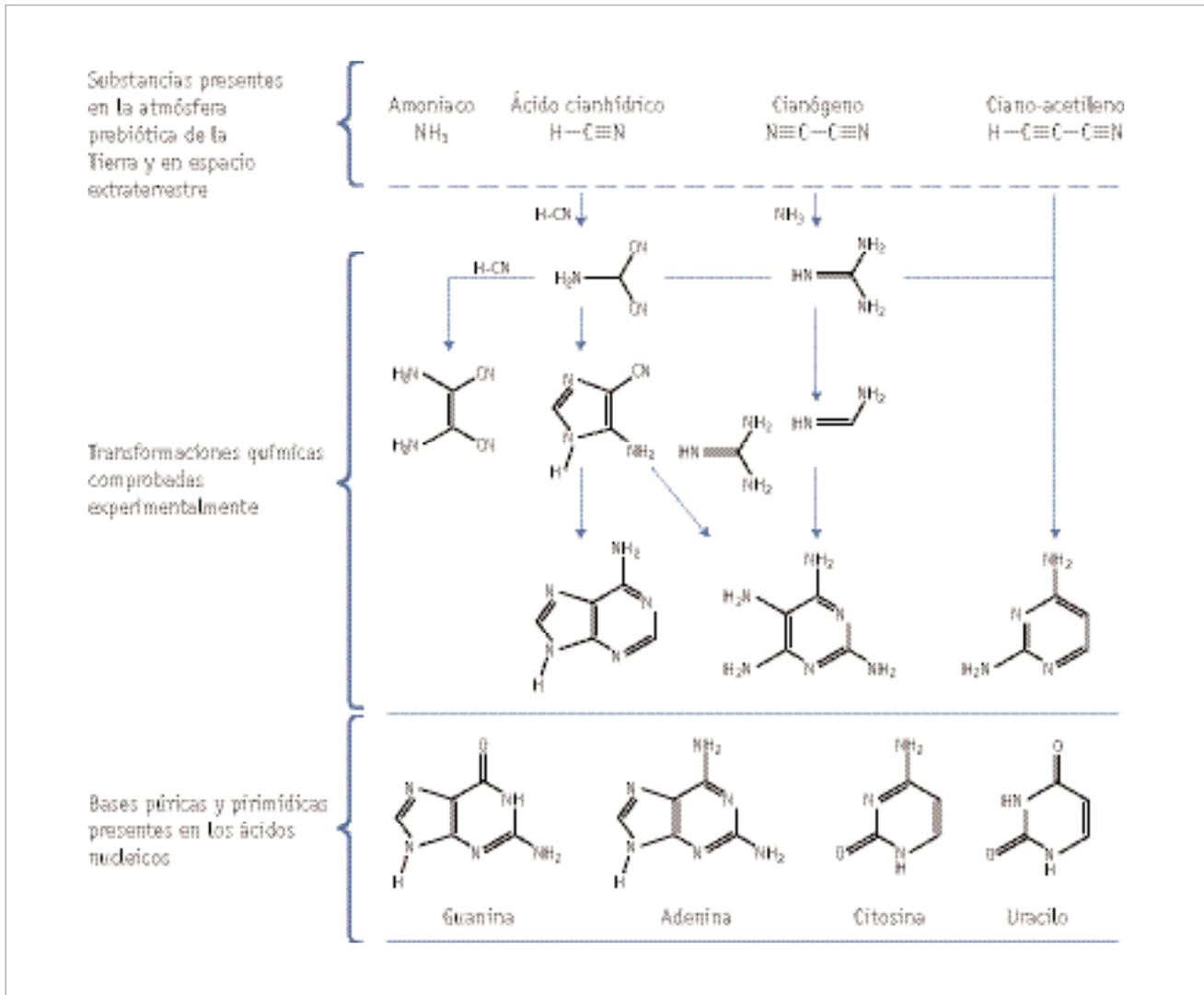
A partir de materias primas muy sencillas, pueden formarse las unidades estructurales que constituyen a las biomoléculas: aminoácidos, para la formación de las proteínas, y bases púricas y pirimídicas y azúcares, para la formación de los ácidos nucleicos

como dióxido de carbono, amoníaco y agua, mediante radiaciones ultravioleta, pueden formarse azúcares y aminoácidos, los cuales, a lo largo de millones de años, se fueron acumulando en lo que denominó “sopa primigenia”, de donde surgieron los primeros organismos. Algunas evidencias experimentales de tales propuestas fueron obtenidas mediante el célebre experimento realizado en 1953 por el joven científico Stanley Miller (1930), en el que, a partir de sustancias sencillas como metano, amoníaco, hidrógeno y agua, fue posible, mediante descargas eléctricas, obtener los aminoácidos glicina y alanina. Posteriormente, en 1960, Joan Oró (1923) demostró la formación de adenina a partir del calentamiento de una mezcla de ácido cianhídrico, amoníaco y agua. Retrospectivamente, es interesante mencionar los experimentos de Emil H. Fischer (1852-1919) sobre la formación de una mezcla de azúcares, denominada levulosa, a partir del formaldehído, que es una sustancia con sólo un átomo de carbono.

Así, a partir de materias primas muy sencillas, pueden formarse las unidades estructurales que constituyen a las biomoléculas: aminoácidos, para la formación de las proteínas, y bases púricas y pirimídicas y azúcares, para la formación de los ácidos nucleicos (Lazcano-Araujo, 2003).

Actualmente se han explorado las rutas de síntesis de las bases púricas y pirimídicas, y se ha observado que a partir de materias primas sencillas existen varias maneras de combinarlas para formar las cuatro bases de los ácidos nucleicos. Es interesante mencionar que las “materias primas sencillas” como metano, amoníaco, hidrógeno, ácido cianhídrico y cianógeno, entre otras, son sustancias que se presume formaron parte de la





atmósfera prebiológica de la Tierra, y se ha comprobado su existencia en ciertos cuerpos celestes, como por ejemplo la atmósfera de Titán, una de las lunas de Júpiter. Así que estos procesos de formación de sustancias no sólo constituyen las síntesis químicas iniciales en nuestro planeta, sino que se llevan continuamente a cabo en el Universo.

Hace algunos años se descubrió que ciertos ácidos nucleicos pueden considerarse como biocatalizadores que poseen características que favorecen su autoensamblaje (es decir, favorecen su propia formación), y de ahí que se les denomine *ribozimas*. Thomas Cech (1947) y Sydney Altman (1939) fueron acreedores al premio Nobel de química en 1989 por tales hallazgos. Así, se ha propuesto que, en condiciones prebióticas, es decir, antes de que apareciera la vida en la Tierra, existió un “mundo del ARN” (ácido ribonucleico). El desarrollo del “mundo del ARN” se ilustra sucintamente en la figura 2: a partir de la síntesis y au-

to-organización de fragmentos de nucleótidos, las subunidades que forman a los ácidos nucleicos, mediante interacciones que proceden mediante moldes entre ellos mismos **a)** se formaron las cadenas de ácidos ribonucleicos, las cuales **b)** catalizan su propia reproducción o “replicación” (mediante las ribozimas). Los ácidos nucleicos **c)** son capaces de “reconocer diferenciadamente” (es decir, seleccionar) a los aminoácidos, y mediante su ensamblaje, los ARN favorecieron la síntesis de proteínas. Así, **d)** el ARN es capaz de codificar información tanto para la síntesis de proteínas como para la síntesis del ADN. Las proteínas que se formaron **e)** catalizaron, a su vez, las actividades de las células primitivas.

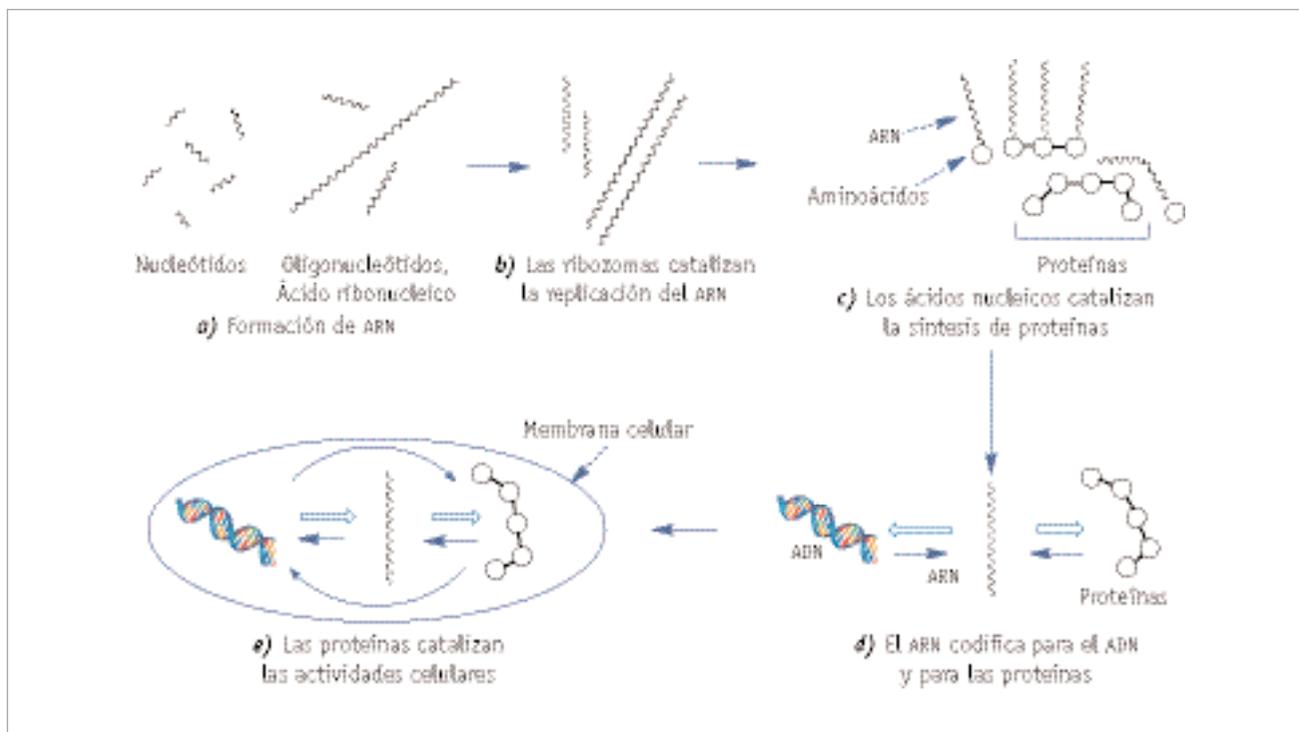


Figura 2. Desarrollo del "mundo del ARN".

**EXPERIMENTANDO
CON LA EVOLUCIÓN QUÍMICA**

Las características funcionales de los ácidos nucleicos para registrar, almacenar y transmitir la información genética se deben precisamente a su estructura molecular. Considerando la evolución química, podría suponerse que existieron algunas alternativas estructurales de los ácidos nucleicos que no resultaron apropiadas como sistemas genéticos. La naturaleza seleccionó, desde el punto de vista darwiniano, es decir, mediante el criterio de la supervivencia del más apto, la mejor opción, dadas las condiciones químicas particulares.

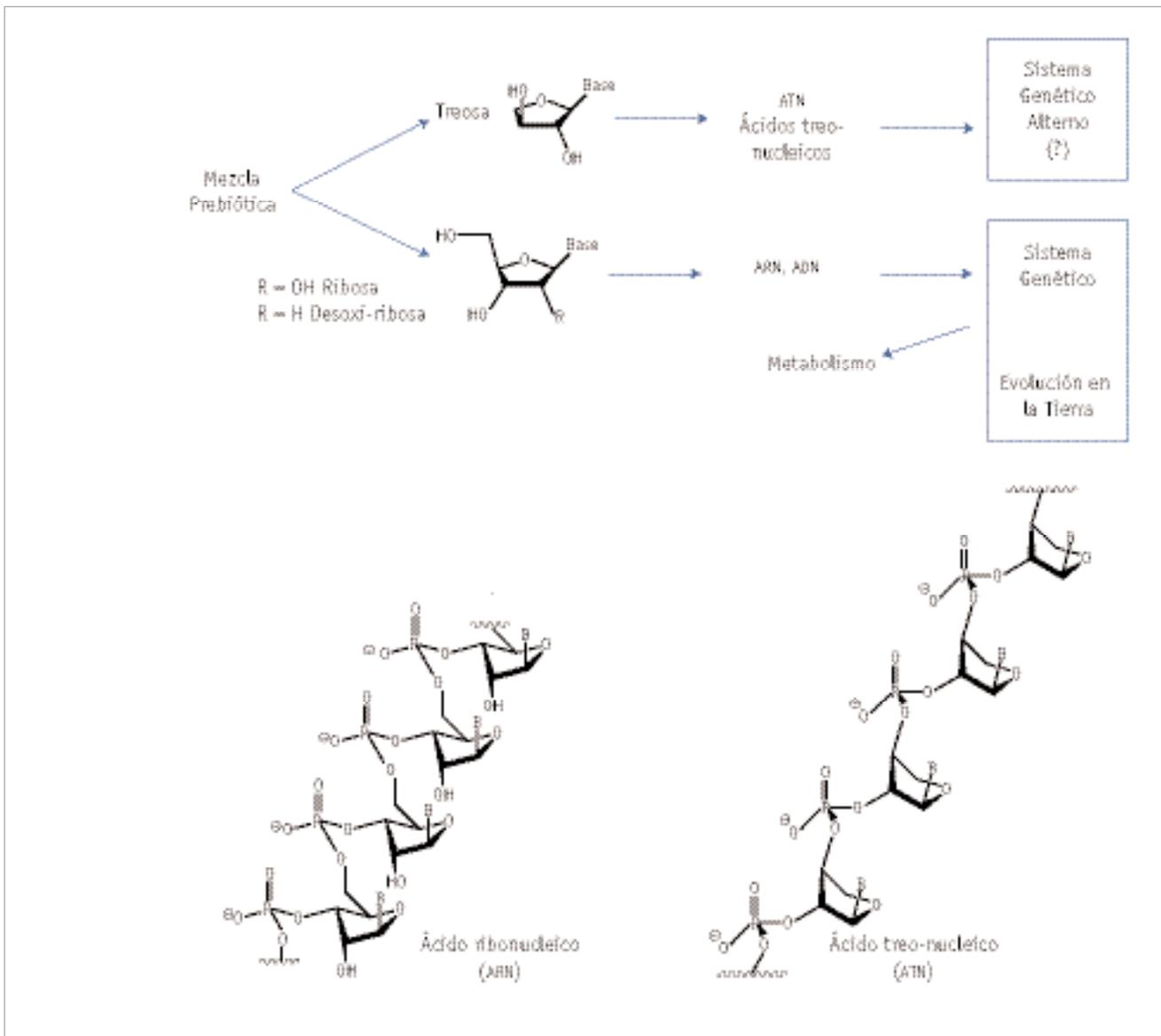
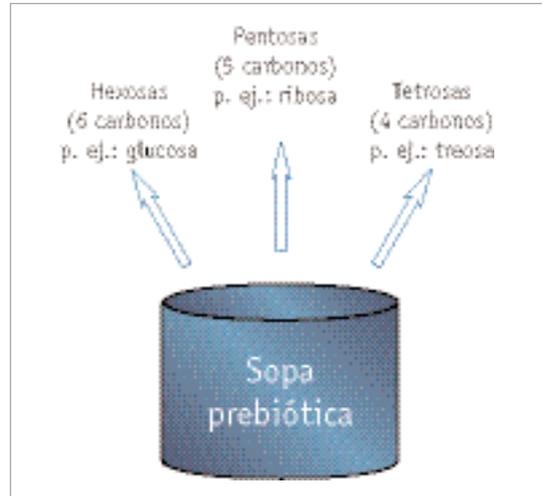
¿Cuáles son estas estructuras alternas a los ácidos nucleicos? ¿Cómo fueron seleccionadas? Desde el punto de vista experimental, estas preguntas sólo pueden contestarse mediante la síntesis química de algunas variantes estructurales de ácidos nucleicos, y comparar sus propiedades de reconocimiento molecular, estabilidad y capacidad para almacenar información, entre otras, con respecto a las propiedades de los ácidos nucleicos naturales.

En los últimos lustros se han sintetizado químicamente numerosas variantes estructurales de los ácidos nucleicos, y se han estudiado sus características de reconocimiento molecular. Entre ellas, recientemente se sintetizaron ácidos nucleicos que incorporan en su estructura al azúcar treosa (en lugar de ribosa o

En los últimos lustros se han sintetizado químicamente numerosas variantes estructurales de los ácidos nucleicos, y se han estudiado sus características de reconocimiento molecular

desoxirribosa). La treosa es un azúcar de sólo cuatro átomos de carbono, en lugar de los cinco de la ribosa o de la desoxirribosa. Esta “reducción” en el número de átomos de carbono hace que sea plausible considerarla una opción viable desde el punto de vista prebiológico, ya que las sustancias con menos átomos poseen menor complejidad estructural, y potencialmente tienen mayor viabilidad de formarse a partir de sustancias “simples”.

Los estudios de los ácidos nucleicos modificados que incorporaron treosa demostraron que los “ácidos treo-nucleicos” (ATN) tienen una serie de propiedades similares (y otras diferentes) a las de los ácidos nucleicos naturales. En particular, los ATN pueden formar dobles hélices estables, así como dobles hélices con cadenas complementarias de ARN y ADN (es decir,



existe comunicación entre los ácidos nucleicos modificados (ATN) y los ácidos nucleicos naturales (ARN y ADN), y posee características de formación de cadenas a partir de fragmentos complementarios (Schöning, 2002; Wu, 2002). Aunque no existen los ácidos treonucleicos como sustancias naturales, ni existen vestigios fósiles de su existencia, el estudio de las características de los ácidos nucleicos modificados relacionados estructuralmente con los naturales es importante para conocer todo el "panorama" químico y funcional relacionado con los ácidos nucleicos. Puede suponerse que, en ciertas condiciones, los ácidos treonucleicos pudieran poseer el potencial de generar un sistema genético alternativo que presumiblemente codificaría para diferentes aminoácidos, los cuales puedan generar un sistema metabólico diferente, y por tanto generar productos naturales completamente diferentes a los que conocemos ahora.

En conclusión, el conocimiento químico generado por el origen, la organización, la di-

versidad estructural, la reactividad, la síntesis y las propiedades de los productos naturales coadyuvará al entendimiento de las complejas relaciones químico-biológicas en la naturaleza, y permitirá comprender los procesos de evolución química y desarrollo de entidades macromoleculares, que coadyuven al entendimiento del origen químico de la vida, no sólo en la Tierra, sino en el Universo.

Bibliografía

- Delgado, G.; M. S. Olivares, M. I. Chávez, T. Ramírez-Apan, E. Linares, R. Bye y F. J. Espinosa García (2001), *J. Nat. Prod.*, 64, 861-864.
- Frank, J., (2000), *Chemistry & Biology* 7, 133-141.
- Julián, A. y G. Delgado (2001), *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 45, 189-194.
- Lazcano-Araujo, A. (2003), *El Origen de la Vida. Evolución Química y Evolución Biológica*, Trillas.
- Pietra, F. (2002), *Biodiversity and Natural Product Diversity*, Pergamon, Tetrahedron Organic Series, Volumen 21.
- Quiroz, B., L. Hernández, R. A. Toscano, O. Sterner y G. Delgado (2003), *Tetrahedron Lett.*, 2509-2512.
- Schöning, K.-U., P. Scholz, X. Wu, S. Guntha, G. Delgado, R. Krishnamurthy y A. Eschenmoser (2002), *Helvetica Chimica Acta*, 85, 4111-4153.
- Wu, X., G. Delgado, R. Krishnamurthy y A. Eschenmoser (2002), *Organic Letters*, 4, 1283-1286.

Guillermo Delgado Lamas es doctor en química con especialidad en química orgánica, y labora en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ha recibido la distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos 1989, el premio de la Academia Mexicana de Ciencias 1992, y el premio de Química Andrés Manuel del Río 2003, que otorga la Sociedad Química de México en el área de investigación.