

Ahora ya es posible distinguir como aminoácidos alifáticos precursores al triptófano, lisina y a la ornitina y como aminoácidos aromáticos a la fenilamina y a la tirosina. A la par ya podemos reconocer nuevos intermediarios como el ácido gálico, ácido cinámico y los isoprenoides.

Ahora bien, los grupos de metabolitos secundarios que ahora se presentan de manera más detallada pueden ser reordenados según la clasificación anterior de la siguiente manera:

Compuestos terpenoides: [Terpenos](#) y [esteroides](#).

Compuestos fenólicos: [fenilpropanoides](#), [lignanos](#), [cumarinas](#), [taninos gálicos](#), [antraquinonas](#), [flavonoides](#) y [taninos condensados](#).

Compuestos con nitrógeno: [alcoloides indólicos](#), [quinolínicos](#), [pirrolidínicos](#), [tropánicos](#), [pirrodizilínicos](#), [piperidínicos](#) y [quinolizidínicos](#); [protoalcaloides isoquinoleicos](#) y [benzilisoquinoleicos](#).

Adicionalmente, no todos los grupos se ajustan a esta clasificación, un ejemplo de ello son las [acetogeninas](#).

TERPENOS O TERPENOIDES. Son grupos de 5C

Los **terpenoides**, algunas veces referidos como **isoprenoides**, son una vasta y diversa clase de compuestos orgánicos similares a los [terpenos](#). El nombre proviene de que los primeros miembros de esta clase fueron derivados del aguarrás ("turpentine" en inglés, "terpentin" en alemán). Los terpenoides pueden verse como formados por unidades de 5-carbono isopreno (pero el precursor es el [isopentenil difosfato](#)), ensambladas y modificadas de muchas maneras diferentes, siempre basadas en el esqueleto del isopentano. La mayoría de los terpenoides tiene estructuras multicíclicas, las cuales difieren entre sí no sólo en grupo funcional sino también en su esqueleto básico de carbono. Los monómeros generalmente son referidos como "unidades de isopreno" porque la descomposición por calor de muchos terpenoides da por resultado ese producto; y porque en condiciones químicas adecuadas, se puede inducir al isopreno a polimerizarse en múltiplos de 5 carbonos, generando numerosos esqueletos de terpenoides. Por eso se relaciona a los terpenoides con el isopreno, si bien se sabe ya desde hace más de 100 años que el isopreno no es el precursor biológico de esta familia de metabolitos.

Estos lípidos se encuentran en toda clase de seres vivos, y son biosintetizados en las plantas, donde son importantes en numerosas interacciones bióticas (Goodwin 1971). En las plantas los terpenoides cumplen muchas funciones primarias: algunos pigmentos [carotenoides](#) son formados por terpenoides, también forman parte de la clorofila y las hormonas giberelina y ácido abscísico. Los terpenoides también cumplen una función de aumentar la fijación de algunas proteínas a las membranas celulares, lo que es conocido como isoprenilación. Los [esteroides](#) y [esteroles](#) son producidos a partir de terpenoides precursores.

Los terpenoides de las plantas son extensamente usados por sus cualidades aromáticas. Juegan un rol importante en la medicina tradicional y en los remedios herbolarios, y se están investigando sus posibles efectos antibacterianos y otros usos farmacéuticos. Están presentes, por ejemplo, en las esencias del eucalipto, los sabores del clavo y el jengibre. También en el citral, mentol, alcanfor, y los cannabinoides.

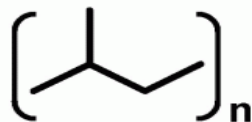
La biosíntesis de los terpenoides en las plantas es a través de la vía del ácido mevalónico. Los terpenos son hidrocarburos que pueden verse como una combinación de numerosas unidades isopreno, por lo general unidas de forma cabeza-cola, pero también pueden darse combinaciones cabeza-cabeza y algunos compuestos están formados por uniones cabeza-medio. Los terpenoides pueden ser considerados como terpenos modificados donde grupos metilo han sido reacomodados o removidos, o a los que se les han añadido átomos de oxígeno. Algunos autores usan el término terpeno para referirse a los terpenoides.

La clasificación de los terpenoides según su estructura química, es similar a la de los terpenos, los cuales son clasificados en base al número de unidades isopreno presentes y en el caso de los triterpenoides, si están ciclados. Se los clasifica en:

Clasificación:

- Hemiterpenoide (5) Isopreno
- Monoterpenos (10C) → aceites esenciales
- Sesquiterpenos (15C) → aceites esenciales
- Diterpenos (20C) → giberelinas
- Triterpenos (30C) → esteroides
- Tetraterpenos (40C) → carotenoides
- Politerpenos → caucho

ISOPRENOID = Terpenoid



n	Carbon Count	Terpene Type	Examples
1	C5	Hemiterpene:	Isoprene
2	C10	Monoterpene:	Essences of flowers, herbs, spices
3	C15	Sesquiterpene:	Side chain of chlorophyll, vitaminE, phytohormone (gibberellin), taxol
4	C20	Diterpene:	Essential oils
6	C30	Triterpene:	Phytosterols, Brassinosteroids
8	C40	Tetraterpene:	Carotenoids
>8	>40	Polyterpene:	Ubiquinone, Rubber, Dolichol
		Meroterpene:	Cytokinins, Prenylated proteins

Los terpenos, o terpenoides, constituyen el grupo más numeroso de metabolitos secundarios (más de 40.000 moléculas diferentes). La ruta biosintética de estos compuestos da lugar tanto a metabolitos primarios como secundarios de gran importancia para el crecimiento y supervivencia de las plantas. Entre los metabolitos primarios se encuentran hormonas (giberelinas, ácido abscísico y citoquininas), carotenoides, clorofilas y plastoquinonas (fotosíntesis), ubiquinonas (respiración) y esteroides (de gran importancia en las estructuras de membranas).

Suelen ser insolubles en agua y derivan todos ellos de la unión de unidades de isopreno (5 átomos de C) (Fig. 5). De esta forma, los terpenos se clasifican por el número de unidades de isopreno (C₅) que contienen: los terpenos de 10 C contienen dos unidades C₅ y se llaman monoterpenos; los de 15 C tienen tres unidades de isopreno y se denominan sesquiterpenos, y los de 20 C tienen cuatro unidades C₅ y son los diterpenos. Los triterpenos tienen 30 C, los tetraterpenos tienen 40 C y se habla de politerpenos cuando contienen más de 8 unidades de isopreno.

- [Hemiterpenoides](#). Los terpenoides más pequeños, con una sola unidad de isopreno. Poseen 5 carbonos. El hemiterpenoide más conocido es el [isopreno](#) mismo, un producto volátil que se desprende de los tejidos fotosintéticamente activos.

Se sintetizan a partir de metabolitos primarios por dos rutas: la del ácido mevalónico, activa en el citosol, en la que tres moléculas de acetil-CoA se condensan para formar ácido mevalónico que reacciona hasta formar isopentenil difosfato (IPP), o bien la ruta del metileritritol fosfato (MEP) que funciona en cloroplastos y genera también IPP. El isopentenil bifosfato y su isómero dimetilalil difosfato (DMAPP) son los precursores activados en la biosíntesis de terpenos en reacciones de condensación catalizadas por prenil transferasas para dar lugar a prenil bifosfatos como geranil difosfato (GPP), precursor de monoterpenos, farnesil difosfato (FPP) precursor de sesquiterpenos y geranilgeranil difosfato (GGPP) precursor de diterpenos.

El grupo de los terpenos, como antes se menciona, incluye hormonas (giberelinas y ácido abscísico), pigmentos carotenoides (carotenos y xantofilas), esteroides (ergosterol, sitosterol, colesterol), derivados de los esteroides (glicósidos cardíacos), latex y aceites esenciales (proporcionan el olor y el sabor característico de las plantas).

Aunque las citoquininas y las clorofilas no son terpenos, contienen en su estructura una cadena lateral que es un terpeno. A la vista de esta variedad de compuestos, es evidente que muchos terpenos tienen un importante valor fisiológico y comercial.

Muchos terpenoides son comercialmente interesantes por su uso como aromas y fragancias en alimentación y cosmética, o por su importancia en la calidad de productos agrícolas. Otros compuestos terpenoides tienen importancia medicinal por sus propiedades anti carcinogénicas, antiulcerosas, antimalariales, antimicrobianas, etc.

Muchas plantas (limón, menta, eucalipto o tomillo) producen mezclas de alcoholes, aldehídos, cetonas y terpenoides denominadas aceites esenciales, responsables de los olores y sabores característicos de estas plantas, algunos de los cuales actúan como repelentes de insectos o insecticidas.

- **Monoterpenoides.** Terpenoides de 10 carbonos. Llamados así porque los primeros terpenoides aislados del **aguarrás** en los 1850s, fueron considerados la unidad base, a partir de la cual se hizo el resto de la nomenclatura. Los monoterpenos son mejor conocidos como componentes de las esencias volátiles de las flores y como parte de los **aceites esenciales** de hierbas y especias, en los que ellos forman parte de hasta el 5% en peso de la planta seca.

Los terpenos que se encuentran en los aceites esenciales son generalmente **monoterpenos**, como el limoneno y el mentol, principales monoterpenos constituyentes de los aceites de limón y menta, respectivamente. El mentol, geraniol, limoneno, mentol, pineno, (tienen interacción planta/planta = alelopatía). Un terpeno es el Isopentenil Pirofosfato (IPP).

En cítricos se produce pineno, limoneno y citronelol, que inhiben el crecimiento de *Amaranthus setifolius*.



Figura 178. Estructura química de los monoterpenos limoneno y mentol.

El insecto que come solo a *Himatantus sucuuba* (Bellaco caspi) produce terpenos para defensa del animal.

Los piretroides de hojas flores de crisantemo tienen acción insecticida

Por otra parte, la resina de ciertas coníferas contiene monoterpenos tales como pineno, limoneno, mirceno que actúan como insecticidas. Más aún en el caso

de los metabolitos pineno y piretrina. Hortela, limón, salvia y otros tienen aceites esenciales volátiles que repelen insectos) los aceites se concentran en pelos glandulares.

- [Sesquiterpenoides](#). Terpenoides de 15 carbonos (es decir, terpenoides de un monoterpenoide y medio). Como los monoterpenoides, muchos sesquiterpenoides están presentes en los aceites esenciales. Además muchos sesquiterpenoides actúan como fitoalexinas, compuestos antibióticos producidos por las plantas en respuesta a la aparición de microbios, y como inhibidores de la alimentación ("antifeedant") de los herbívoros oportunistas. La hormona de las plantas llamada [ácido abscísico](#) es estructuralmente un sesquiterpeno, su precursor de 15 carbonos, la xantosina, no es sintetizada directamente de 3 unidades isopreno sino producida por un "cleavage" asimétrico de un carotenoide de 40 unidades.

El **ácido abscísico** es un sesquiterpeno que actúa como hormona vegetal, inhibiendo el crecimiento, induciendo la dormancia de yemas y semillas, actuando en el estrés hídrico.

Las lactonas son agentes antiherbivoras, de sabor amargo.

Gossipol, en el algodón confiere resistencia a virus, hongos y bacterias.

- [Diterpenoides](#). Terpenoides de 20 carbonos. Entre ellos se incluye el fitol, que es el lado hidrofóbico de la clorofila, las hormonas [giberelinas](#), los ácidos de las [resinas](#) de las [coníferas](#) y las especies de [legumbres](#), las fitoalexinas, y una serie de metabolitos farmacológicamente importantes, incluyendo el [taxol](#), un agente anticáncer encontrado en muy bajas concentraciones (0,01% de peso seco) en la madera del tejo ("yew"), y forskolina, un compuesto usado para tratar el [glaucoma](#). Algunas giberelinas tienen 19 átomos de carbono por lo que no son consideradas diterpenoides porque perdieron un átomo de carbono durante una reacción de "cleavage".

Las giberelinas y el fitol, son di terpenos, el fitol es de cadena abierta que forma parte de la estructura de las clorofilas. Las giberelinas inducen el alargamiento celular, la floración y la germinación de semillas. También hay resinas como el ácido abiético en leguminosas arbóreas → agentes anti-herbívoros. Forbol en Euforbiáceas que es irritante a la piel. Taxol → del *Taxus brevifolia* que es una conífera nativa del noroeste del Pacífico en Norteamérica, que es anticancerígeno.

- [Triterpenoides](#). Terpenoides de 30 carbonos. Son por lo general generados por la unión cabeza-cabeza de dos cadenas de 15 carbonos, cada una de ellas formada por unidades de isopreno unidas cabeza-cola. Esta gran clase de moléculas incluye a los brassinoesteroides, componentes de la membrana que son fitoesteroles, algunas fitoalexinas, varias toxinas y "feeding deterrents", y componentes de las ceras de la superficie de las plantas, como el ácido oleanólico de las [uvas](#).

Tetraterpenoides. Terpenoides de 40 carbonos (8 unidades de isopreno). Los tetraterpenos más prevalentes son los pigmentos carotenoides accesorios que cumplen funciones esenciales en la fotosíntesis. Carotenoides (Xantofilas que poseen uno o más átomos de oxígeno en su estructura y carotenos). Son precursores de Vitamina A. son de color amarillo, naranja, anaranjada. Son moléculas que actúan como antenas en la fotosíntesis.

Entre los **Triterpenos** se encuentran esteroides y esteroles derivados de escualeno, una molécula de cadena lineal de 30 C de la que derivan todos los triterpenos cíclicos, los esteroides que contienen un grupo alcohol, y es el caso de casi todos los esteroides vegetales, se denominan esteroles. Los más abundantes en plantas son el estigmasterol y el sitosterol, que sólo difiere del estigmasterol en la ausencia del doble enlace entre C 22 y C 23.

La principal función de los esteroles en plantas es formar parte de las membranas celulares y determinar su viscosidad y su estabilidad. Algunos esteroles tienen funciones protectoras frente a insectos como en el caso de la ecdisoma aislada del helecho común. Inhiben la entrada de sustancias pequeñas (afecta la permeabilidad).

Los Brasinoesteroides son hormonas vegetales que estimulan el crecimiento vegetal, la elongación celular aumentando la actividad de auxinas, promoviendo la actividad de auxinas.

Fitoalexinas → semejante a hormonas de los insectos, compite por el mismo sitio de acción de hormonas de los insectos, pueden llevar a la muerte de esos insectos.

Limonoides. Sabor amargo → en frutos de cítricos.

Cardenolideos.- Contra herbívoros vertebrados. ↑ dosis es tóxico para el hombre. ↓ dosis tienen efectos farmacológicos. Activan bomba de Na^+/K^+ ATPasa del músculo cardíaco regulando las palpitaciones cardíacas.

Digitalideos. De planta digitalis. Un aumento de dosis mata y parece muerte natural.

Yamogenina. De la planta Inhame (Dioscoreáceae), a partir del cual se sintetiza compuestos de progesterona, se fabrica anticonceptivos.

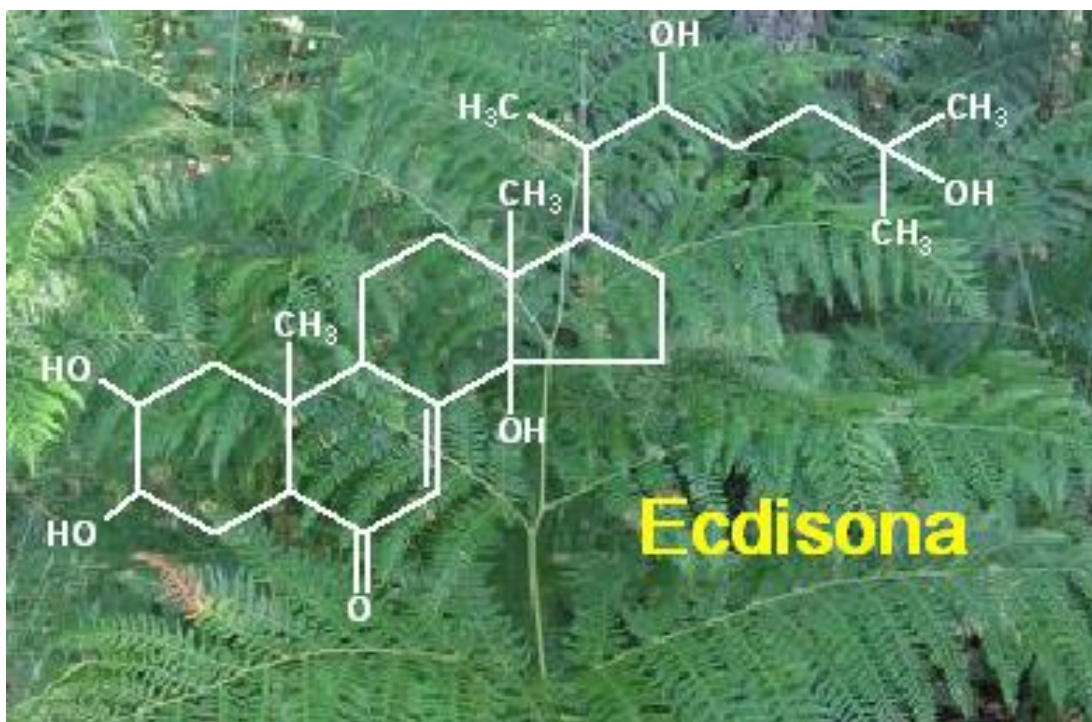


Figura 179. Estructura química de la ecdisona.

Los limonoides también son triterpenos, las sustancias amargas de los cítricos que actúan como antiherbívoros. Un limonoide de los más poderosos repelentes de insectos es la azadiractina que se usa en la industria alimentaria y en agronomía para el control de plagas.

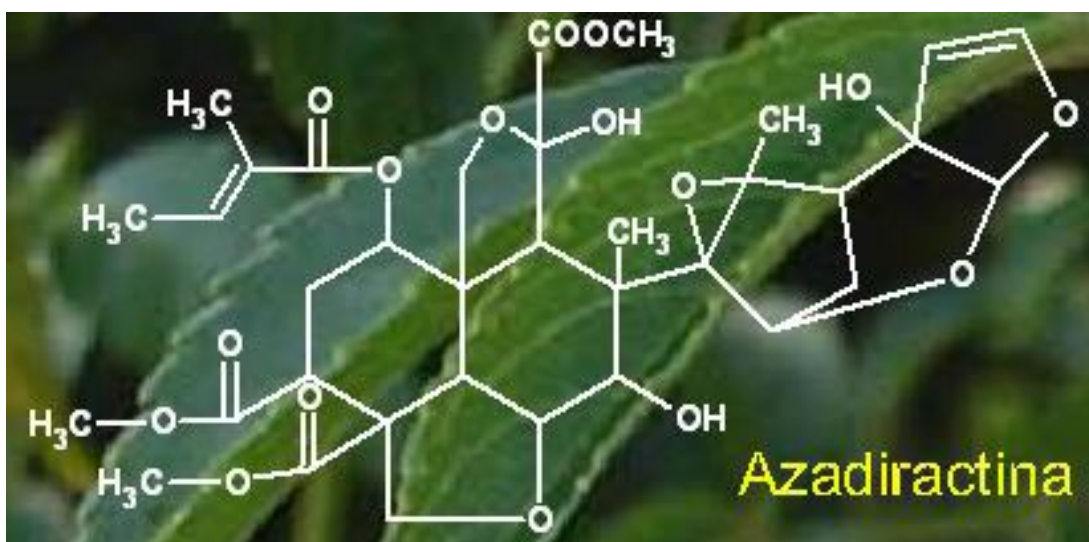


Figura 180. Estructura química de la azadiractina.

Entre los triterpenos se encuentran algunos esteroides en forma de glicósidos. Estos glicósidos esteroideos, con importantes funciones en medicina y en la industria (cardenólidos y saponinas), se consideran más adelante en el apartado de glicósidos.

- [Politerpenoides](#), que contienen más de 8 unidades de isopreno, incluyen a los "prenylated quinone electron carriers" como la [plastoquinona](#) y la [ubiquinona](#), también poliprenoles de cadena larga relacionados con las reacciones de transferencia de azúcares (por ejemplo el [dolicol](#)), y también la enormemente largos polímeros como el "rubber" o "caucho", usualmente encontrado en el [látex](#).

Los terpenos de mayor tamaño son **politerpenos**, entre los que se encuentran los hidrocarburos de alto peso molecular caucho y gutapercha (politerpenos o poliisoprenoides).

El caucho (cis-1,4-poliisopreno), constituido por entre unos 1500 y 60000 residuos de isopreno (unidades de Isopentenilpirofosfato) aproximadamente y la gutapercha (guta, la misma estructura del caucho, algo menor de tamaño, y con los dobles enlaces en configuración trans,) se acumulan en forma de partículas en el látex cuya composición es 30-40% caucho, 50% agua resultando una mezcla compleja de terpenos, resinas, proteínas y azúcares. Es una molécula muy grande. Se us para cicatrización de heridas, defensa contra herbívoros.

En la mayoría de las plantas el látex se produce en el floema y se acumula en vasos largos e interconectados denominados laticíferos. La escisión de la corteza permite la exudación del látex. La principal fuente de caucho para fines comerciales es *Hevea brasiliensis* (árbol nativo del bosque tropical amazónico). La principal fuente de gutapercha es el arbusto desértico *Parthenium argentatum*, el cual no almacena el látex en laticíferos sino en vacuolas del tallo y las raíces.

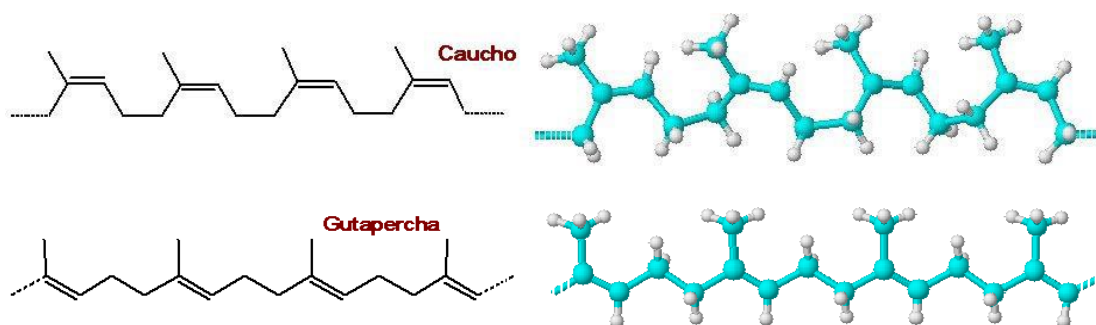


Figura 181. Estructura química del caucho y la guta.

- [Meroterpenoides](#). Así se llama a los metabolitos secundarios de las plantas que tienen orígenes sólo parcialmente derivados de terpenoides. Por ejemplo, tanto las [citokininas](#) como numerosos fenilpropanoides contienen cadenas laterales de un isoprenoide de 5 carbonos. Algunos [alcaloides](#), como las drogas anticáncer [vincristina](#) y vinblastina, contienen fragmentos terpenoides en sus estructuras. Además algunas proteínas modificadas incluyen una cadena lateral de 15 o 20 carbonos que es un terpenoide, que es el que ancla la proteína a la membrana.

- **Esteroides.** Triterpenos basados en el sistema de anillos ciclopentanoperhidrofenantreno ("cyclopentane perhydro-phenanthrene ring system"). Buchanan *et al.* no los consideran terpenoides.

Origen biosintético

- Etapa 1: Síntesis del isopentenilpirofosfato (IPP): Vía ácido mevalónico (MVA) o vía no de ácido mevalónico o vía de 1-desoxi-D-xilosa-5-fosfato (DOXP).
- Etapa 2: Isomerización del IPP a dimetililpirofosfato (DMAPP), adición repetitiva de IPP y DMAPP.
- Etapa 3: Elaboración de moléculas de prenilpirofosfato.
- Etapa 4: Modificaciones enzimáticas de los esqueletos.

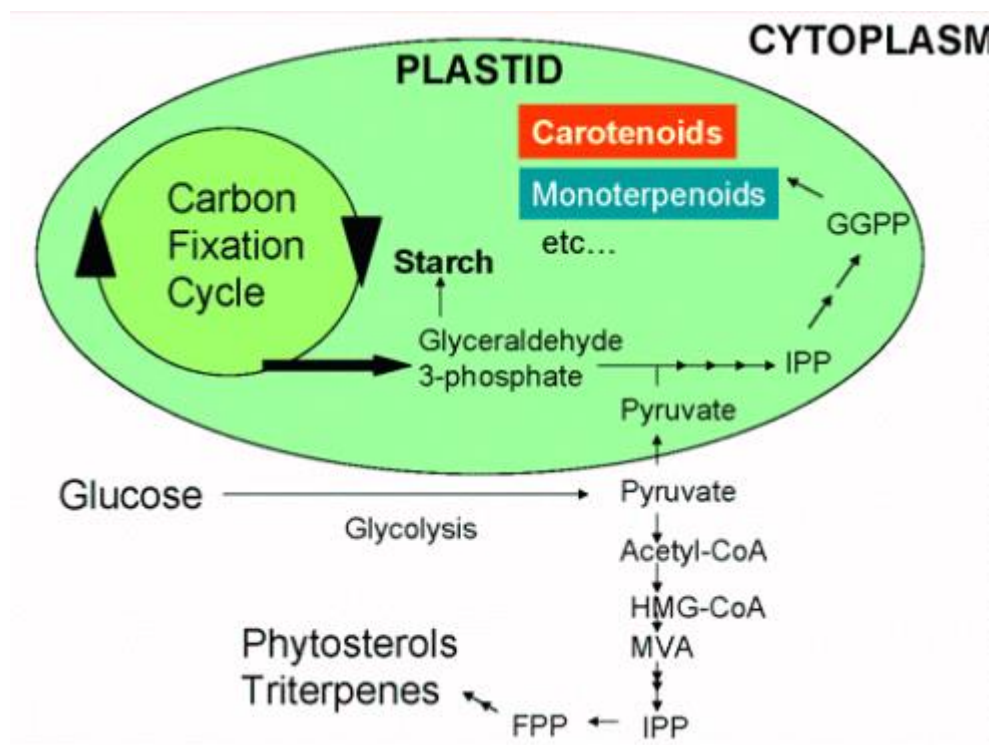


Figura 182. Etapa 1: Síntesis del isopentenilpirofosfato (IPP) vía ácido mevalónico (MVA).

- **Ruta del ácido mevalónico (MVA):** Esta vía opera en el citosol y en el retículo endoplasmático de las plantas y se encuentra también en animales, levaduras, bacterias, hongos, algas y protozoos.

- **Ruta de la 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato (DOXP):** Se presenta sólo en bacterias, algas verdes, cloroplastos de las plantas y parásitos plasmodium.

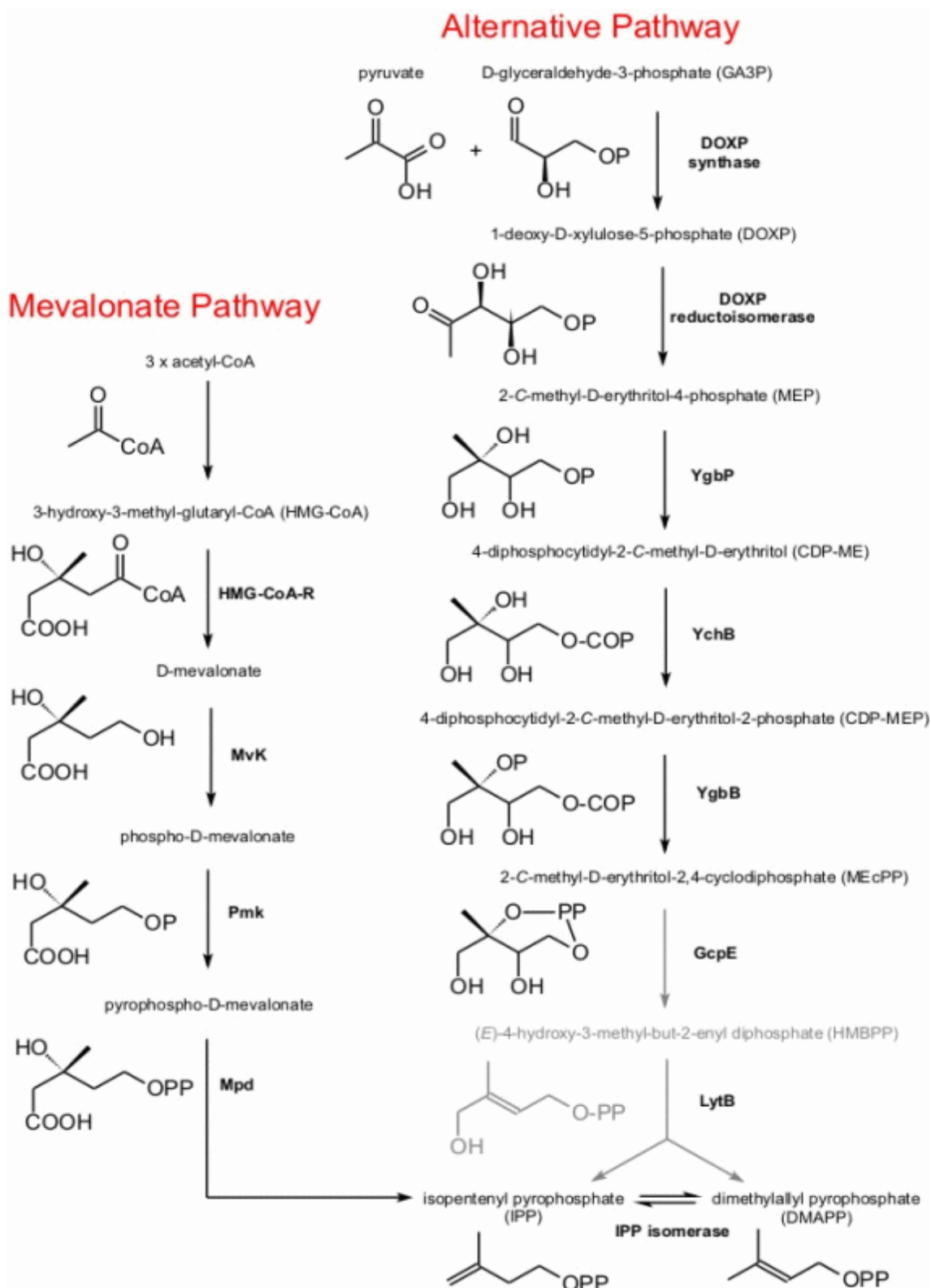


Figura 183. Etapa 2: Isomerización del IPP a dimetililpirofosfato (DMAPP), adición repetitiva de IPP y DMAPP.

La IPP isomerasa convierte IPP en DMAPP, éste acepta sucesivos residuos de IPP para formar geranyl pirofosfato (GPP), farnesil pirofosfato (FPP), geranyl geranyl pirofosfato (GGPP). Una prenil transferasa cataliza la transferencia de IPP en un receptor de grupo prenilo vía una sustitución nucleofílica. La isomerización de IPP a DMAPP crea un doble enlace alílico, a partir del cual se generan carbocationes estabilizados por resonancia. La adición repetitiva de IPP a DMAPP tiene lugar mediante diferentes prenil transferasas y esta adición puede ocurrir por reacciones cabeza-cola, cabeza-cabeza o cabeza-centro.

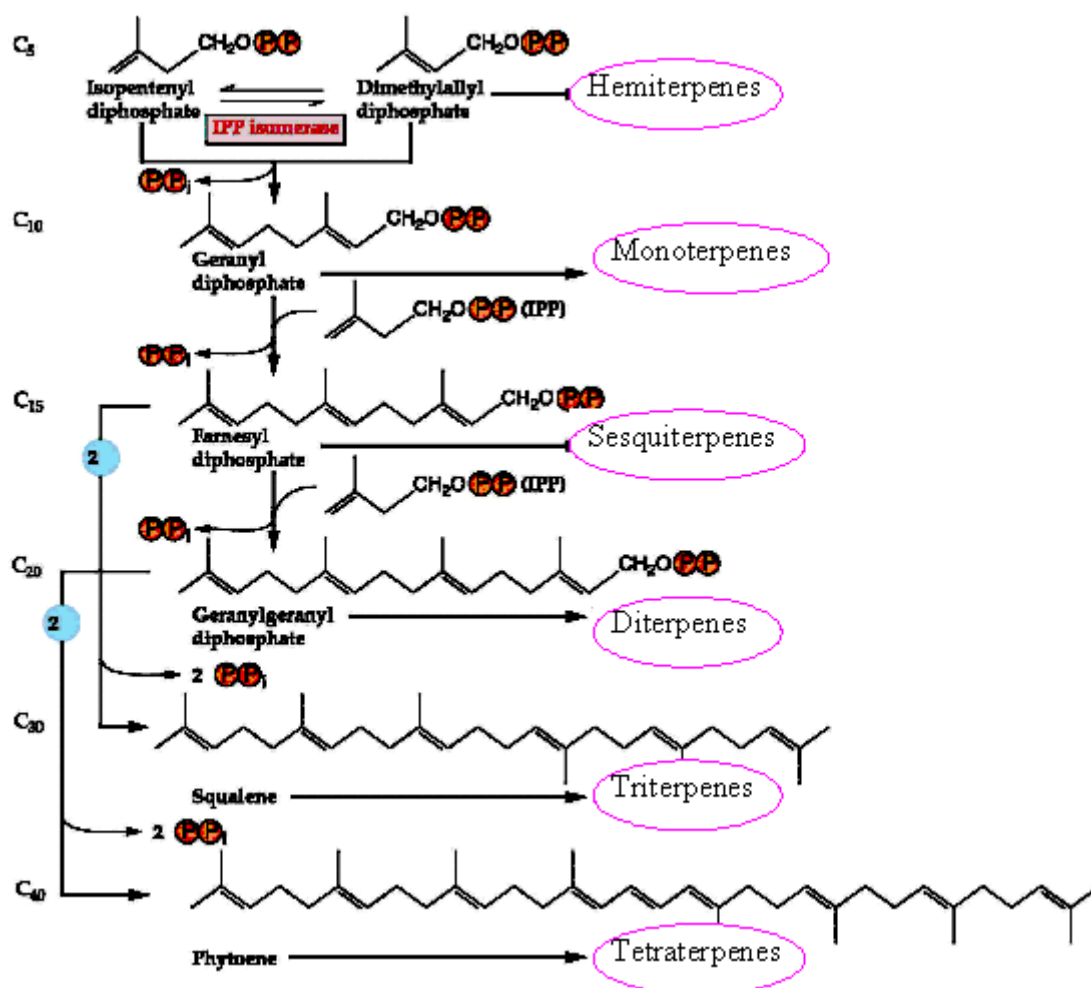


Figura 184. Etapa 3: Elaboración de moléculas de prenilpirofosfato.

Una gran familia de sintetasas es responsable de la conversión de GPP, FPP y GGPP en unidades de isoprenilo que posteriormente darán lugar a todos los terpenoides mediante la intervención de otras sintetasas y ciclasas.

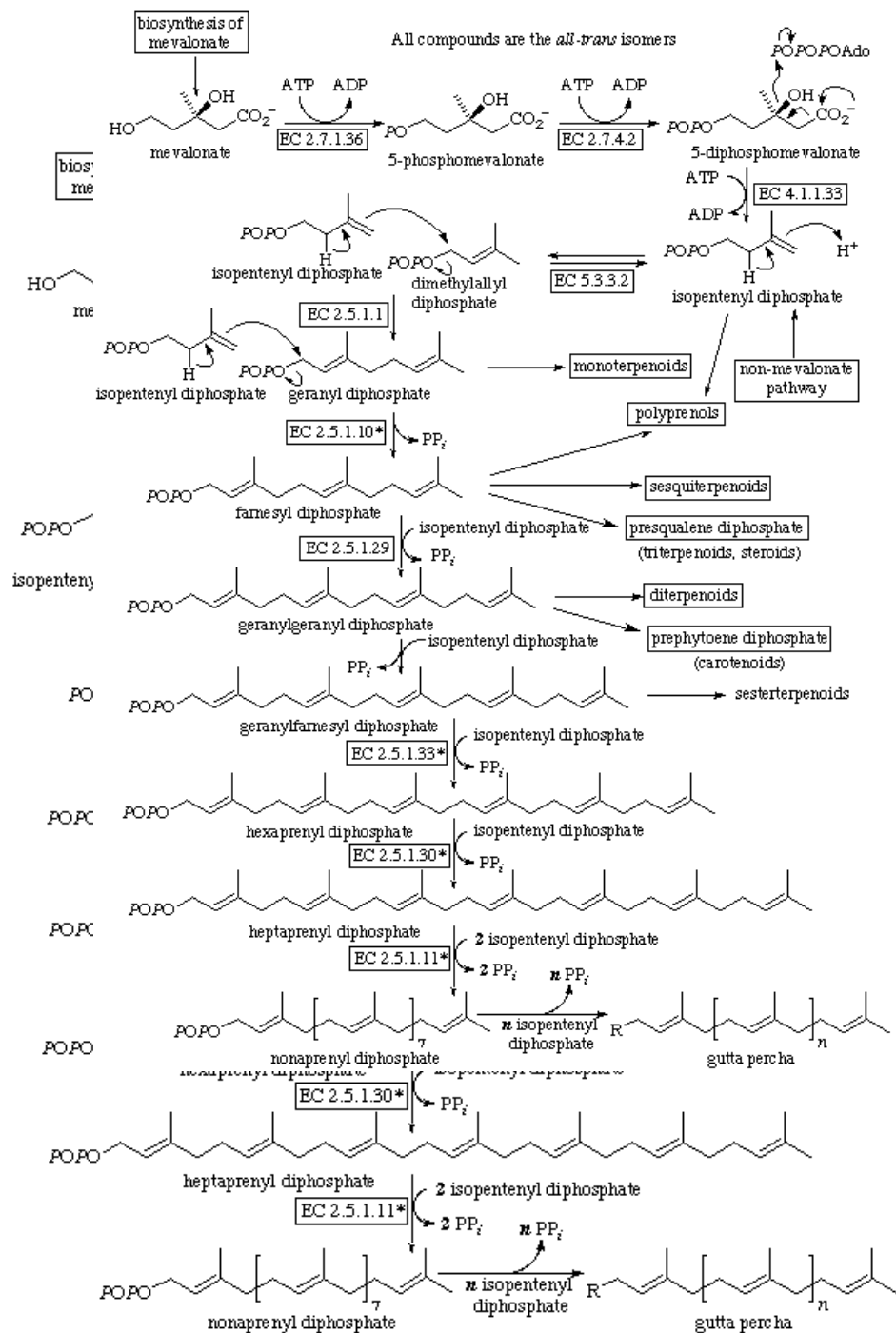


Figura 185. Etapa 4: Modificaciones enzimáticas de los esqueletos.

Monoterpenos (C-10): Los hay como moléculas de cadena abierta y con forma cíclica; se dan por ciclación de GPP mediante la intervención de las monoterpene sintetasas y en este grupo de productos naturales son frecuentes las excepciones a la regla de unión cabeza-cola (piretrinas).

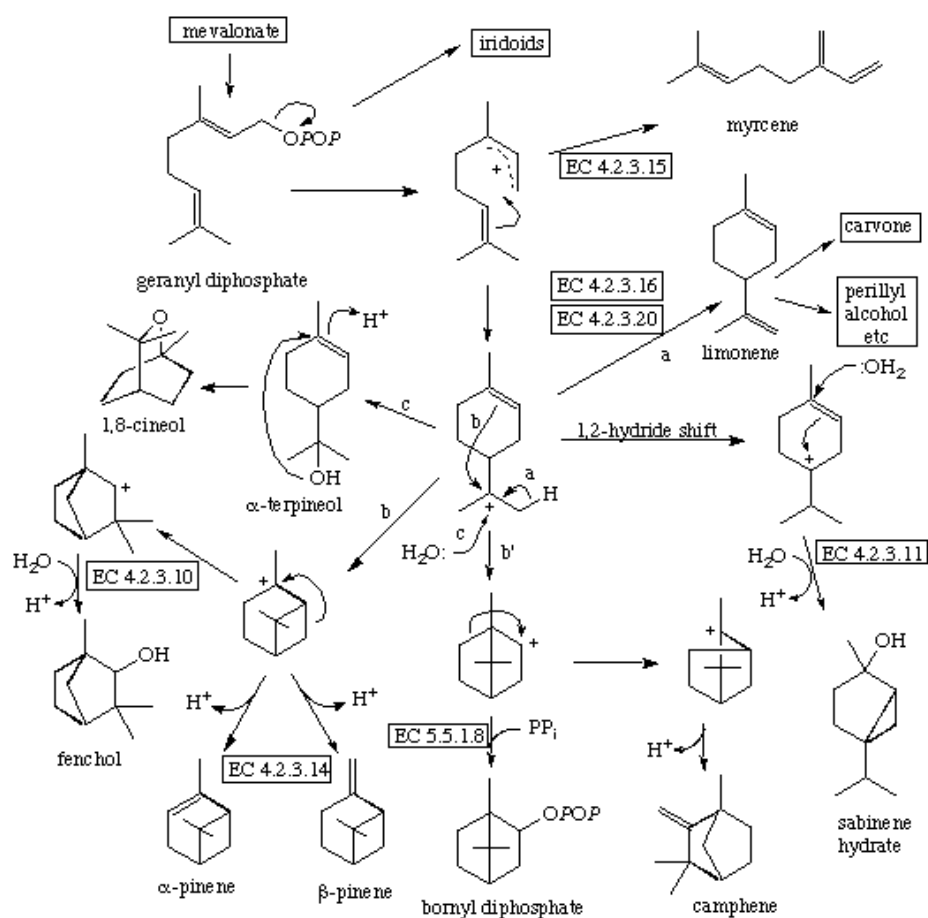


Figura 186. Así aparecen esqueletos monoterpénicos como: mierceno (cadena abierta), cineol, terpineol, fenchol, carveol, etc.

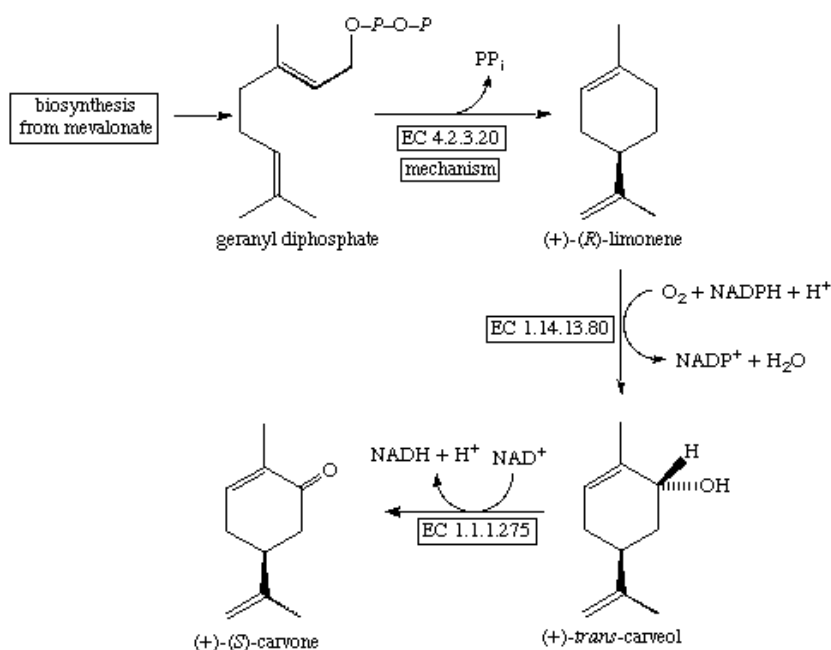


Figura 187. Así aparecen esqueletos monoterpénicos como: mierceno (cadena abierta), cineol, terpineol, fenchol, carveol, etc.

Sesquiterpenos (C-15): Es un amplio grupo de terpenoides que presenta más de 200 estructuras cíclicas diferentes; la ciclación del FPP ocurre por el mismo mecanismo que la ciclación del GPP; los cinco carbonos y el doble enlace adicional permiten un aumento de la flexibilidad de la cadena y la formación de un mayor número de estructuras esqueléticas; muchos de estos sesquiterpenos tienen funciones de defensa en plantas y algunas sesquiterpeno sintetasas con capaces de dar lugar a más de 25 productos diferentes.

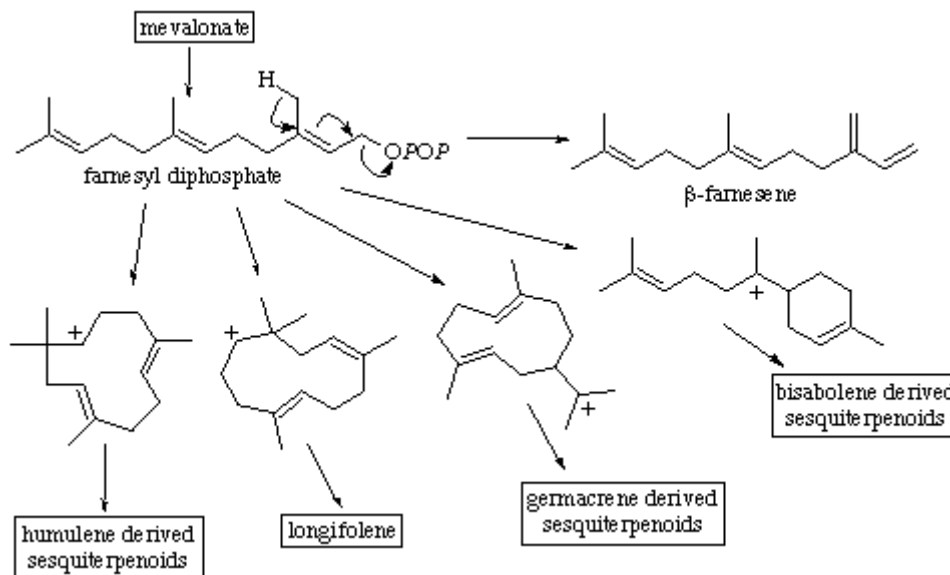


Figura 188. Los esqueletos más frecuentes de sesquiterpenos que se obtienen son: farneseno (cadena abierta), [humuleno](#), [longifoleno](#), [germacreno](#) y [bisaboleno](#).

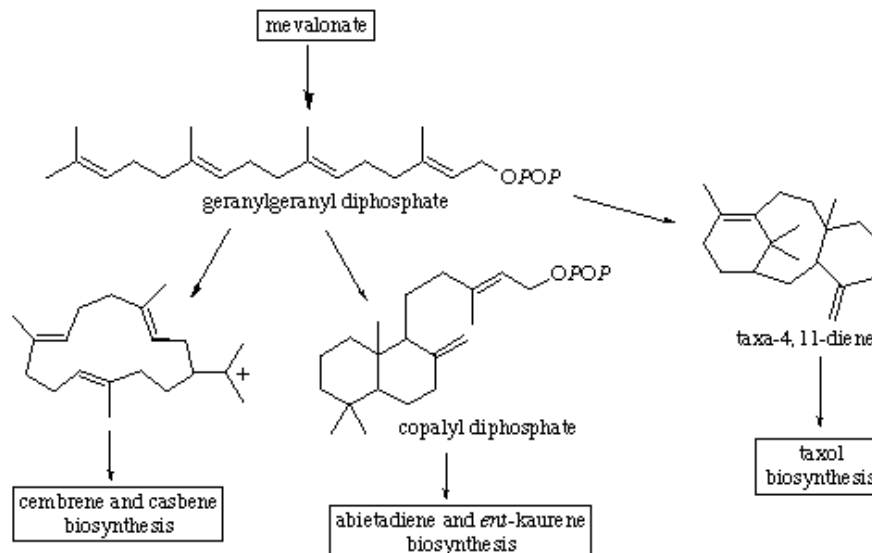


Figura 189. En este grupo de terpenoides se incluyen compuestos con esqueletos de [cembreno](#), [casbreno](#), [gibano](#), [abietadieno](#), [ent-kaureno](#), [taxadieno](#) y [taxol](#).

Triterpenos (C-30): Para su formación hay oxidación y uniones cabeza-cabeza; el esquema general será: FPP + FPP → escualeno → óxido escualeno → triterpenos; existen diferentes mecanismos de ciclación y directamente relacionados con ellos se encuentran los esteroides, las hormonas y las sapogeninas.

Tetraterpenos (C-40): Los mecanismos son similares a los de síntesis de triterpenos y su formación ocurre mediante la intervención de la fitoeno sintetasa y el siguiente esquema general: GGPP + GGPP → fitoeno → carotenoides.

Formación de otros Esqueletos de Isoprenoides

Las terpeno sintetasas dan lugar a esqueletos básicos parentales; raramente las fenil transferasas y las terpeno sintetasas dan productos que sean funcionalmente diferentes. Hay transformaciones secundarias como: oxidación, reducción, isomerización, conjugación, hidroxilación, epoxidación, desmetilación, hidratación etc.

La nomenclatura los diferentes enzimas que catalizan las reacciones biogénicas de los productos naturales viene establecida por el NC-IUBMB (Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology), junto con la normativa para dicha descripción y los nombres de los distintos enzimas que intervienen en los procesos biogénicos que se detallan.

En este apartado final de la biogénesis de isoprenoides se detalla la formación de los compuestos superiores que en muchos casos conlleva la variación de esqueletos.

Epoxidación del escualeno. Biogénesis de lanosterol y cicloartenol: Este proceso comienza con la ciclación del escualeno cuando hay presentes oxígeno molecular, NADPH y las fracciones soluble y microsomal de hígado. La epoxidación del escualeno comienza con la incorporación de oxígeno molecular y es catalizada por una monooxigenasa, concretamente, la escualeno epoxidasa. En la segunda reacción, que ocurre en animales y hongos, interviene la lanosterol sintetasa, una ciclasa que cataliza la ciclación conduce al triterpeno lanosterol. Esta segunda reacción, en plantas transcurre por una vía diferente, es catalizada por la cicloartenol sintetasa y se obtiene el triterpeno cicloartenol.

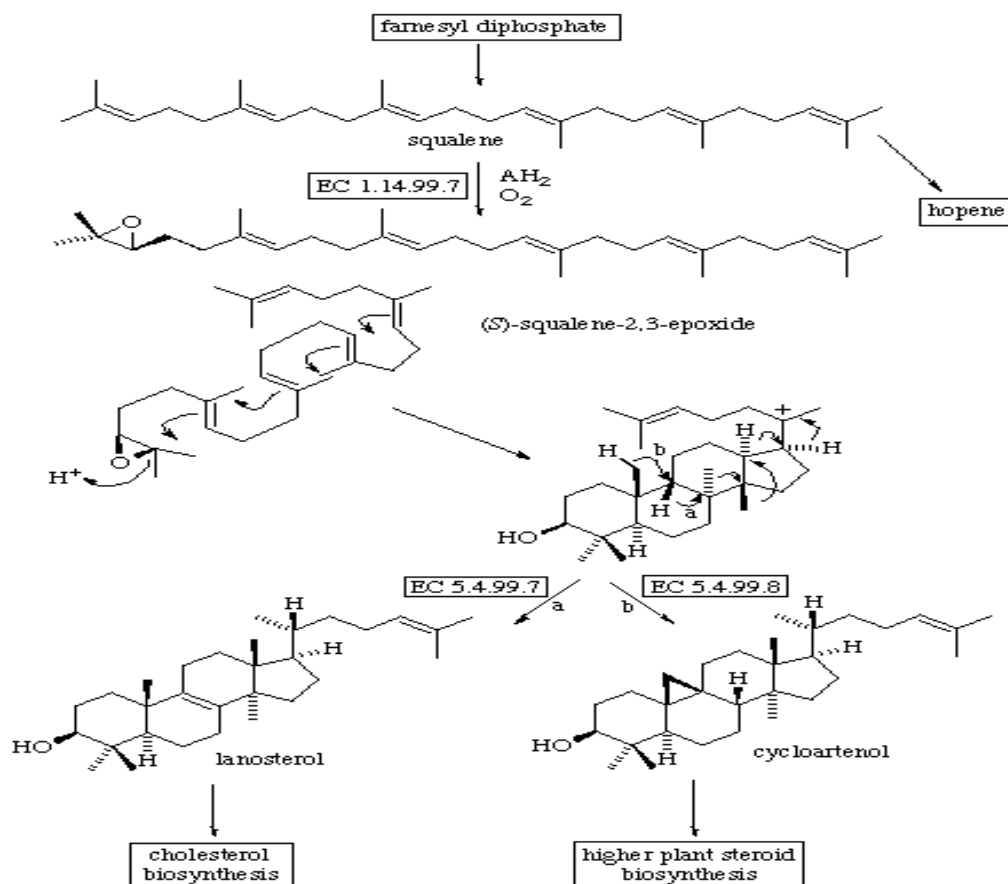


Figura 190. Biogénesis de los distintos esqueletos de triterpenos.

Partiendo del escualeno y por ciclación se forman los diferentes anillos del triterpeno. Así ocurre, por ejemplo para la formación del esqueleto de hopaeno.

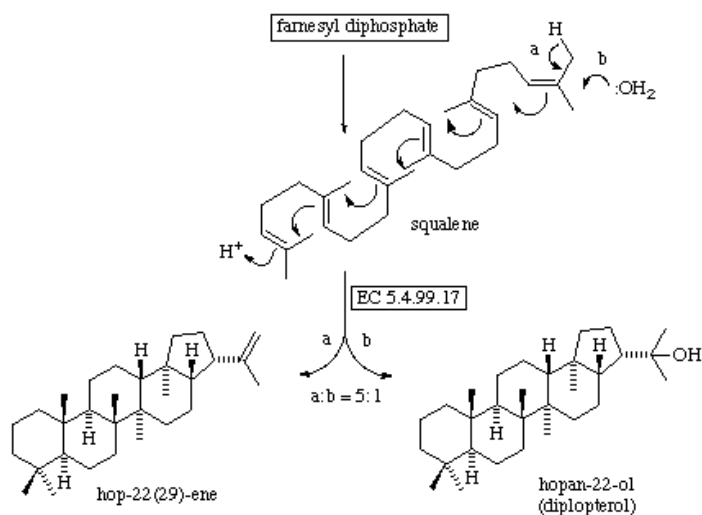


Figura 191. En sendos esquemas se aprecia, además de la formación de otros esqueletos a partir del escualeno, la interrelación entre los diferentes esqueletos triterpénicos.

- **Biogénesis de colesterol:** El esquema general de la biosíntesis del colesterol parte del acetil-CoA y llega hasta el lanosterol por los esquemas biogénicas antes comentados.

Desde el lanosterol ocurren las siguientes de reacciones que conducen hasta el colesterol: desmetilación, descarboxilación, migración y reducción de dobles enlaces. Esto supone unas modificaciones sobre el esqueleto de lanosterol, se pueden dividir en tres partes diferentes: anillo A, los anillos B, C y D, y en la cadena lateral.

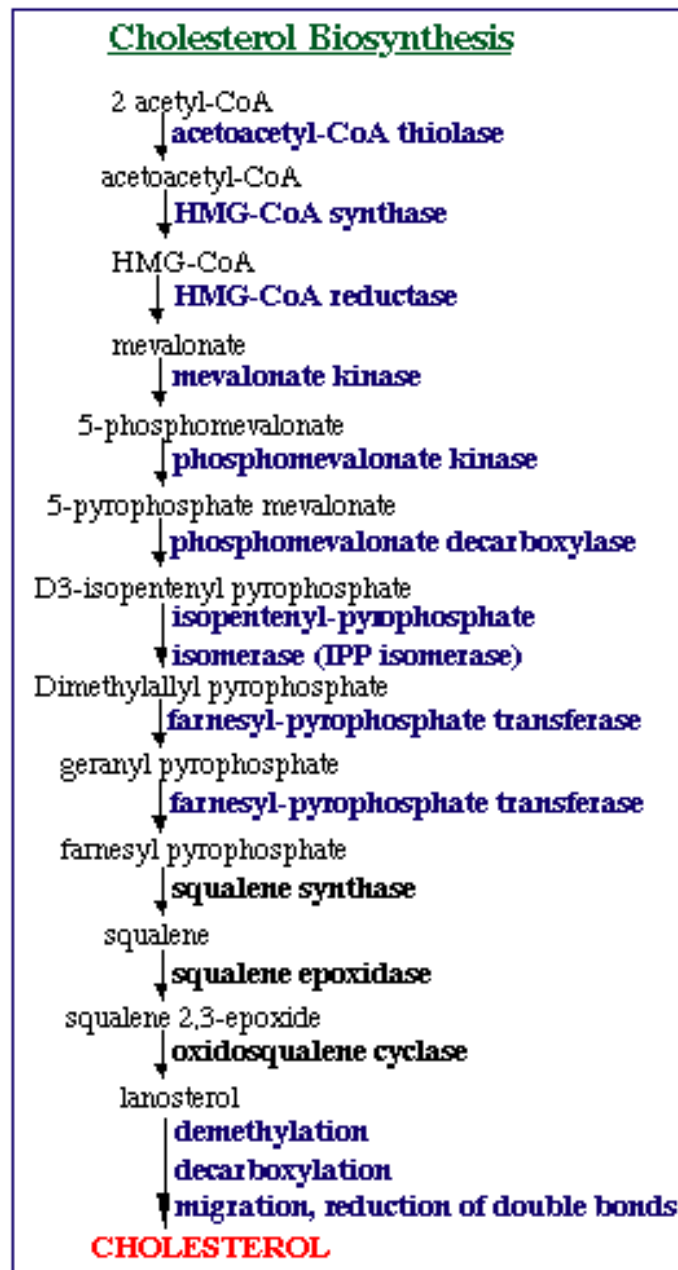


Figura 192. Biosíntesis de colesterol.

- **Biogénesis de esteroides:** Existen tres etapas básicas para la formación de esteroides, la primera, y ya comentada, es la formación de colesterol a partir de acetato, la segunda incluye la producción de compuestos que son precursores inmediatos para formar los esteroides, y la etapa final consiste en ligeras alteraciones para producir los esteroides.

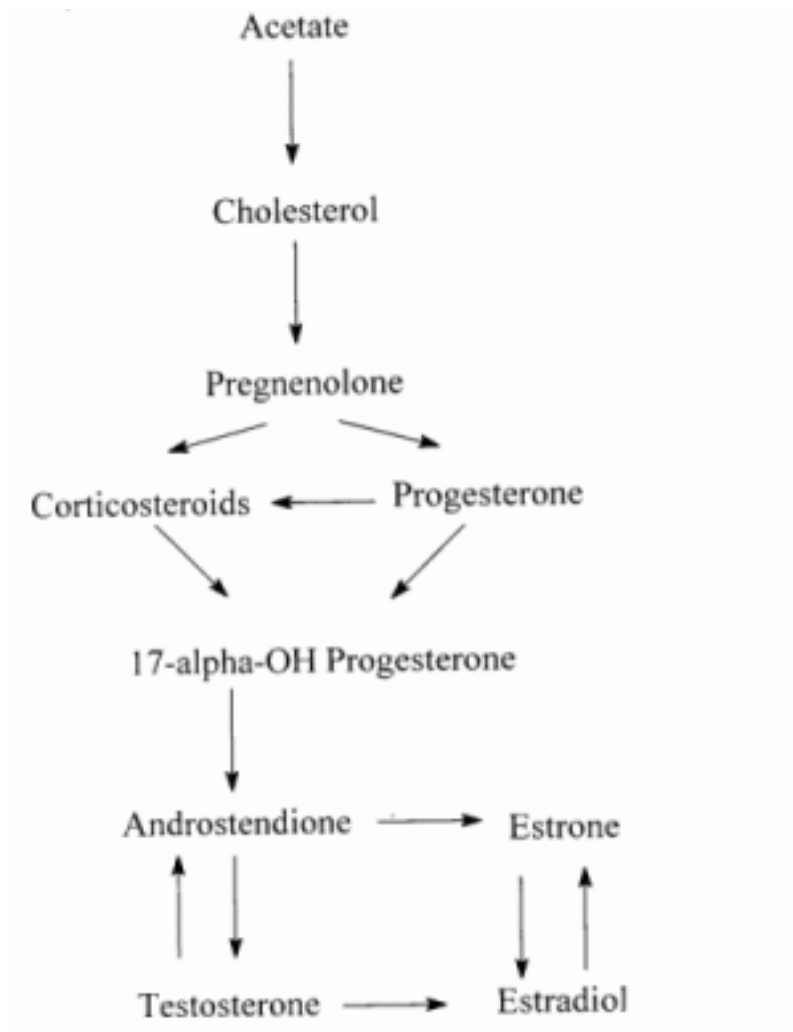


Figura 193. Ruta de síntesis de Testosterona y Estradiol.

El esquema general de la formación de esteroides comienza en el acetato, llega al colesterol y a partir de aquí se forman los estrógenos, los andrógenos y los corticoides adrenales.

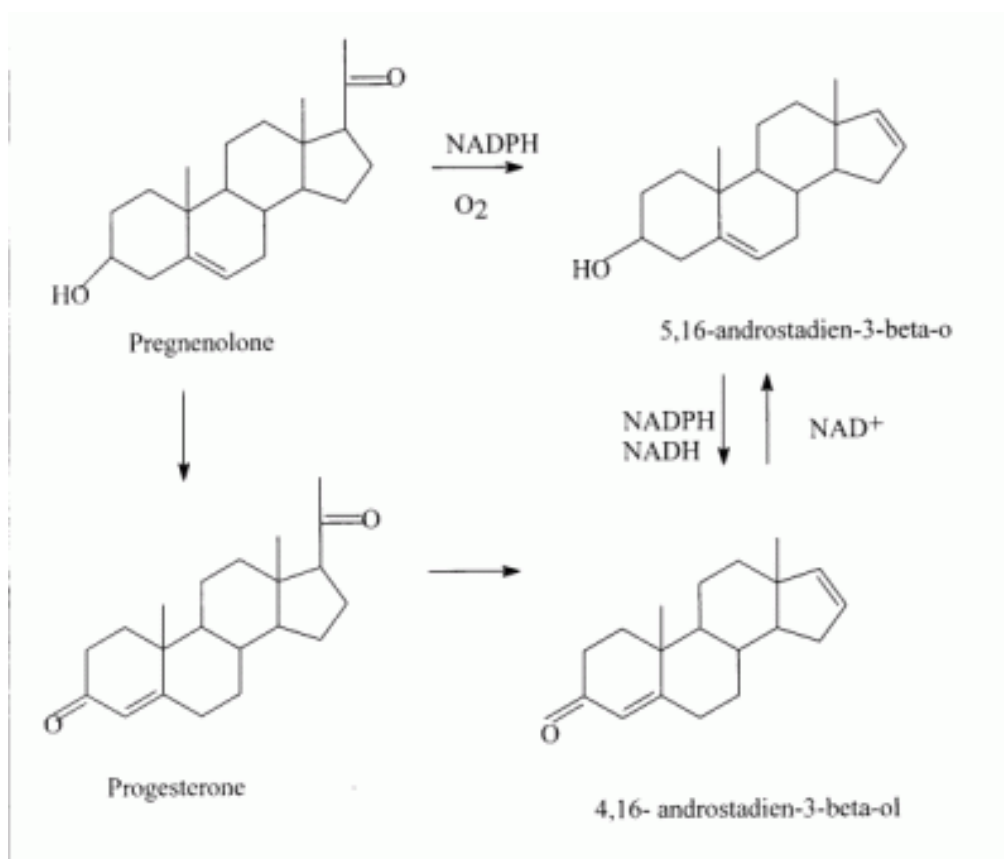


Figura 194. Ruta metabólica de progesterona.

Biogénesis de carotenoides: Los carotenoides son tetraterpenos originados por las vías de mevalonato o de la desoxyxilulosa fosfato y la biogénesis de los diferentes tipos de ello se hace a través de un complejo esquema general. La primera etapa en la vía que conduce a los carotenoides es la formación de fitoeno por la enzima fitoeno sintetasa y a partir de aquí, a través de otros intermedios, que son isomerizados hasta llegar al todo-trans licopeno. Desde este carotenoide todo abierto, se producen ciclaciones y funcionalizaciones que conducen a otros carotenoides como alfa, y delta-caroteno, luteína, crocetina, etc. La formación de retinal, vitamina A, responsable del proceso de visión, tiene lugar a partir los carotenoides por intervención de una beta-caroteno monooxigenasa que divide a la molécula de 40 carbonos mediante una oxidación central.

Funciones

La formación de terpenoides en plantas, animales y microorganismos es hecha por enzimas muy similares, pero hay importantes diferencias en los procesos. En particular, las plantas producen una variedad muchísimo mayor que la que producen los animales o los microbios, y esta diferencia está reflejada en la compleja organización de la biosíntesis de los terpenoides de las plantas al nivel del tejido, celular, subcelular, y genético. La biosíntesis de los terpenoides está compartimentalizada, como también lo está la formación de su precursor el IPP.

La producción de grandes cantidades de terpenoides así como su subsecuente acumulación, emisión o secreción es casi siempre asociada con la presencia de estructuras anatómicamente altamente especializadas. Por ejemplo los tricomas glandulares y las cavidades secretorias de las hojas, y la epidermis glandular de los pétalos generan y almacenan o emiten terpenoides que son aceites esenciales importantes para la polinización por insectos.

Los conductos y ampollas de resina de las coníferas producen y acumulan una resina defensiva consistente en aguarrás ("turpentine", o "monoterpene olefins") y rosina (ácidos resinosos diterpenoides). Las ceras superficiales triterpenoides son formadas y excretadas por una epidermis especializada, y los laticíferos producen ciertos triterpenos y politerpenos como el "rubber". Estas estructuras especializadas secuestran a los metabolitos secundarios lejos de los procesos metabólicos sensibles y así previenen la autotoxicidad. Muchas estructuras de este tipo son no fotosintéticas y por lo tanto dependen de células adyacentes para suplirse del carbono y la energía necesarios para biosintetizar los terpenoides.

Rol de los terpenoides en Botánica Sistemática

Algunos tipos de terpenoides fueron extensamente utilizados en Botánica Sistemática para establecer relaciones de parentesco entre taxones de organismos.³ Algunos de ellos son:

- Los aceites esenciales son característicos de los Magnoliales, Laurales, Austrobaileyales, y Piperales, y también de otros clados poco emparentados con éstos, como Myrtaceae, Rutaceae, Apiaceae, Lamiaceae, Verbenaceae y Asteraceae.
- Las lactonas sesquiterpénicas son conocidas principalmente en las Asteraceae, pero también están presentes en otras familias, como Apiaceae, Magnoliaceae y Lauraceae.
- La betulina es un triterpenoide presente en *Betula papyrifera* y especies relacionadas.
- Las saponinas triterpénicas están presentes en las Apiaceae y Pittosporaceae.
- Los limonoides y cuasinoides son derivados de triterpenoides presentes en Rutaceae, Meliaceae y Simaroubaceae de los Sapindales.

- Los cardenólidos son glicósidos de un esteroide, están presentes en las [Ranunculaceae](#), [Euphorbiaceae](#), [Apocynaceae](#), [Liliaceae](#) y [Plantaginaceae](#).
- Los iridooides son derivados de monoterpenoides 9-carbonados o 10-carbonados, y usualmente están presentes como glicósidos. Los secoiridooides están presentes en muchas familias del clado de las [astéridas](#), como [Gentianales](#), [Dipsacales](#), y muchas familias de [Cornales](#) y [Asterales](#). Los iridooides carbocíclicos son característicos de los [Lamiales](#), excepto por [Oleaceae](#), [Tetrachondraceae](#) y [Gesneriaceae](#).

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANAS DE ALGUNOS TERPENOIDES:

El uso de las plantas con fines terapéuticos en la medicina tradicional es un importante legado que han dejado generaciones anteriores y una parte de la cultura de los pueblos. Existen innumerables sustancias químicas vegetales que pueden considerarse fármacos y son empleados en uno o más países, de las cuales el 74 % fue descubierto a partir de su empleo en medicina tradicional.

Esto nos brinda la oportunidad de encontrar nuevos agentes activos desde el punto de vista farmacológico, a partir de una fuente de materia prima más económica y natural: las Plantas medicinales.

Actualmente es enorme la difusión y popularidad de las terapias vegetales en el mundo. Se aconsejan ya no como alternativas en los servicios de salud, sino como primera intención para diversas afecciones, antes de pasar a otros medicamentos más agresivos.

En este contexto podemos referirnos a numerosos estudios sobre los aceites esenciales, en los cuales se destaca su gran utilidad en diversas áreas tales como la fabricación de los perfumes, productos cosméticos, saborizantes, en la industria farmacéutica, etc. Varios estudios reportan sobre las diferentes actividades biológicas que presentan los aceites esenciales, tales como insecticidas, antioxidante, y efecto antibacteriano.⁶

Si profundizamos un poco podemos mencionar trabajos sobre el aceite esencial de Menta (*Mentha piperita*), Orégano (*Origanum sp.*), Salvia (*Salvia fruticosa*) donde los autores enumeran propiedades tales como carminativo, antiinflamatorio, antiespasmódico, antiemético, analgésico, emenagogo, estimulante, anticatarral, etc. Pero cabe destacar que estos trabajos fueron llevados a cabo utilizando los aceites esenciales y diversos extractos de ellos, es decir, que la actividad biológica no se puede atribuir a un compuesto en particular. Esta actividad biológica de la que hablamos puede variar desde la inhibición completa o parcial del crecimiento microbiano hasta la acción bactericida o fungicida.

Sin embargo según estudios realizados se ha encontrado que la actividad antimicrobiana presentada por los aceites esenciales es debida, en gran medida a la presencia de un tipo de compuestos denominados "terpenoides".

Por otro lado varios estudios han demostrado que los terpenoides son los principales contribuyentes de la actividad antimicrobiana de los aceites esenciales, siguiendo en orden de actividad los terpenoides que contienen grupos alcoholes, luego los que poseen aldehídos y por último los que tienen grupos cetónicos. Por ejemplo, podemos mencionar que el aceite esencial de Lemon grass posee cantidades considerables de *a*-citral, *fi*-citral, citronelol, citronelal, linalool y geraniol los cuales han mostrado poseer actividad antimicrobiana ante *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*. Otro ejemplo lo presenta el aceite esencial del *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) el cual está compuesto, entre otras cosas, por *a*-terpineol, linalool y terpinen-4-ol y demuestran tener efectiva actividad antimicrobiana.

Sin embargo el mecanismo de acción específico de estos compuestos aún hoy no ha sido claramente caracterizado. Aunque actualmente se propone como posible sitio de acción la membrana celular donde los terpenoides surtirían efecto desencadenando una serie de procesos que podrían arribar a la muerte bacteriana.

Es de mencionar también que en la actualidad la resistencia de los microorganismos a los fármacos existentes tiende a incrementarse, razón por la cual se mantiene el ímpetu en la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos para combatir las infecciones y superar los problemas de resistencia bacteriana y los efectos secundarios de algunos agentes disponibles actualmente.

En tal sentido, lograr que la población disponga de fitofármacos rigurosamente estudiados, es un propósito de muchos investigadores, por ello, en este trabajo se decidió probar la actividad antimicrobiana *in vitro* de un grupo de terpenoides frente a microorganismos gram-positivos y gram-negativos que son causantes de diversas patologías en el hombre. Esto podría llevarnos al desarrollo, a partir de plantas aromáticas, de diferentes formas farmacéuticas con actividad farmacológica definida y colaborar con la gran demanda social de nuevos agentes antibacterianos.

Las bacterias utilizadas fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.

Para llevar a cabo esta tarea se usó el método de difusión radial en agar utilizando discos embebidos con el potencial antibacteriano dado que éste es un método usado en forma rutinaria para bacterias de rápido crecimiento.

Materiales y Métodos

El grupo de 17 terpenoides usados para los ensayos se presentan en la Tabla 1. Los microorganismos usados para la evaluación biológica fueron aislamientos clínicos provistos por la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de Tucumán. Estos aislamientos fueron conservados en viales con medio agarizado en heladera de 3°-5°C aproximadamente y fueron mensualmente subcultivados en caldo de triptosa soya.

En el trabajo se usó una batería de 3 microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.

Para la activación de las bacterias almacenadas se prepararon suspensiones a partir de cada uno de ellas y se incubaron a 37°C hasta alcanzar la fase logarítmica de crecimiento (aproximadamente 2 hs para *Escherichia coli*, 4 hs para *Staphylococcus aureus* y 8 hs para *Pseudomonas aeruginosa*).

Para evaluar la sensibilidad de estos microorganismos a los terpenoides se empleó el método de difusión radial en medio agarizado (BHI agarizado) según recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) utilizando para ello discos embebidos con 2µl del compuesto. Esta técnica estandarizada por la NCCLS está basada en el conocido método de Kirby-Bauer.

Este método de difusión se basa en que el compuesto a estudiar difundirá por el medio agarizado produciendo un gradiente de concentración, entonces si el compuesto es efectivo contra el microorganismo probado se formará una zona de inhibición alrededor del disco embebido en el compuesto. El tamaño de la zona de inhibición proporciona indicios de la relativa actividad de la sustancia, en nuestro caso del terpenoide.

Para la preparación del inóculo se tomó una ansada de la bacteria en estudio (previamente activada) y se suspendió en una porción de caldo Triptosa Soya, hasta lograr una turbidez comparable al patrón de turbidez 0,5 Mc Farland, esta comparación se llevó a cabo visualmente utilizando un fondo blanco con líneas negras contrastantes y fuente de luz adecuada. De este inóculo se tomó una alícuota de 100µl lo que corresponde a 1×10^8 unidades formadoras de colonias/ml (ufc/ml) y se colocaron en las placas estériles con BUT agarizado. Estas placas se prepararon con 15 ml cada una del medio agarizado.

Para la distribución uniforme del inóculo en las placas se utilizó la técnica de escobillado, para lo cual se aplicó sobre la superficie de la placa el inóculo y luego con un asa de Digralski se efectuó un barrido en por lo menos tres direcciones, girando la placa a 90° grados.

A continuación se aplicaron en cada placa, con la ayuda de una pinza estéril y ejerciendo una ligera presión sobre la superficie del medio, 3 discos de papel de 5,5 mm de diámetro embebidos con 2µl de terpenoide cada uno. Después de 10 minutos pero antes de 15 minutos de aplicados los discos, se comenzó la incubación a 35-37°C, durante 12 horas, al cabo de las cuales se leyeron los resultados.

Para la interpretación de los resultados se consideraron 3 categorías:

inhibición del crecimiento, a todo halo translúcido detectado alrededor del disco, es decir que la bacteria es sensible al compuesto.

No inhibición del crecimiento, es decir que no se forma halo y la bacteria no es sensible. Se presenta en la tabla como (NI) Inhibición del crecimiento en forma

irregular, es decir que se observa una inhibición pero el halo no adopta la forma esperada. Se presenta en la tabla como (II)

Las soluciones de terpenoides utilizadas para embeber los discos poseen un grado de pureza del 99%.

Discusión de Resultados

En los resultados obtenidos del ensayo de sensibilidad bacteriana se observa que 14 de los terpenoides estudiados poseen actividad antimicrobiana contra alguna de las bacterias ensayadas y solo 3 de ellos (α -terpineno, para-cimeno y mirceno) manifiestan no tener actividad alguna sobre las bacterias estudiadas. Estos resultados pueden traducirse en que el 82% de los compuestos probados constituyen una potencial fuente de agentes antimicrobianos, destacándose que los terpenoides presentan mayor actividad sobre la bacteria *Escherichia coli*.

Otra observación que se puede hacer de las placas es que algunos terpenoides producen zonas de inhibición, pero que estas zonas no tenían una forma circular ni bordes definidos, pero si provocaban un área de inhibición relativamente grande; por lo tanto consideramos a estos casos como compuestos que producen inhibición irregular y serán vueltos a analizar.

Las medidas de la zona de inhibición se presentan en la Tabla 1. En ella se observa que las bacterias gram-negativas son las que presentan mayor sensibilidad a los compuestos y además las que muestran zonas de inhibición más grandes, en cambio la gram-positiva manifestó clara sensibilidad solo a 5 compuestos con un tamaño de zona de inhibición intermedio.

Esto se puede fundamentar por el hecho de que uno de los principales mecanismos de acción propuestos para los terpenoides consiste en la disrupción de la membrana celular bacteriana mediante 3 posibles vías: aumentando la permeabilidad de la membrana a iones pequeños, afectando la estabilidad estructural de la membrana y desestabilizando el empaquetamiento de la bicapa lipídica, cualquiera de estos 3 efectos produce la muerte en la célula bacteriana.

Entonces podríamos considerar que el hecho de que las bacterias gram-negativas presenten mayor sensibilidad, entre otras cosas, puede deberse a su pared celular menos compleja dado que tiene una capa simple (red de mureína delgada), mientras que en las gram-positiva es una estructura de multicapa (red de mureína muy desarrollada y llega a tener hasta 40 capas). Un ejemplo lo presenta el aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) que se ha encontrado que causa la filtración de iones K^M en la membrana de la *Escherichia coli* con lo cual estimula su autólisis.

También cabe mencionar que pueden existir discrepancias entre los resultados presentados en este trabajo y otras investigaciones, por ejemplo con respecto a la actividad del mirceno; que es reportada por Shane Griffin como positiva y en este trabajo no produjo zona de inhibición con ninguna de las bacterias.

Estas discrepancias pueden encontrar su razón en la variedad de métodos usados para evaluar la actividad antimicrobiana. Por otro lado también se conoce que el medio de cultivo es un factor importante en el ensayo de actividad, dado que sus constituyentes pueden reaccionar con los aceites esenciales, activándolos o inactivándolos.

Asimismo existen varios factores que influyen sobre los resultados tales como: el volumen y tipo de medio de cultivo, la concentración y edad del inóculo, las condiciones de incubación, etc.

Además es muy importante destacar que existen propiedades físicas de los terpenoides que afectan negativamente la realización de los ensayos tal como lo es la baja solubilidad de éstos en los medios de cultivo, lo cual nos lleva a considerar si el gradiente de concentración que se produce alrededor del disco es uniforme, entre otras cosas.

Conclusiones

Las bacterias Gram-negativas, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, fueron más sensibles a los terpenoides en comparación con la gram-positiva, *Staphylococcus aureus*. Esto puede tener su causa en la diferencia que presentan estas bacterias en cuanto a su pared celular, lo cual determinará la penetración o no del terpenoide a la célula bacteriana para que produzca su acción.

De esta manera se sigue sumando evidencia sosteniendo que los terpenoides, como componentes mayoritarios de los aceites esenciales, son una buena fuente natural y disponible que posibilitará desarrollar diferentes formas farmacéuticas con actividad farmacológica definida.

Por otro lado, estos resultados nos pueden servir para comenzar a entender las razones del extenso uso de los aceites esenciales ya sean en la medicina tradicional o en la aromaterapia. Al mismo tiempo podemos acercarnos cada vez más a la utilización de las plantas aromáticas, que contienen aceites esenciales, y esto a su vez a los terpenoides, como terapia complementaria de las convencionales.

Por otro lado es importante mencionar que la continuidad inmediata de este trabajo nos lleva a la determinación experimental de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración mínima bactericida (CMB) de los compuestos. En este aspecto es importante mencionar el inconveniente que se presenta con la escasa solubilidad acuosa de los terpenoides, dado que se convierte es un gran desafío a la hora de realizar la determinación de concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración mínima bactericida (CMB), pero actualmente nos encontramos trabajando en los ajustes de una técnica que nos permite lograr una emulsión entre el medio de cultivo y el terpenoide mediante el uso de un emulgente.

COMPUESTOS FENÓLICOS:

En el contexto del metabolismo, los aminoácidos aromáticos se pueden dirigir tanto al metabolismo primario como al metabolismo secundario. Las plantas sintetizan una gran variedad de productos secundarios que contienen un grupo fenol. Estas sustancias reciben el nombre de compuestos fenólicos, polifenoles o fenilpropanoides y derivan todas ellas del fenol, un anillo aromático con un grupo hidroxilo.

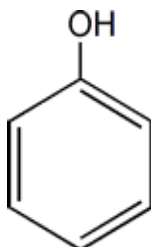


Figura 195. Estructura química del fenol.

Desde el punto de vista de la estructura química, son un grupo muy diverso que comprende desde moléculas sencillas como los ácidos fenólicos hasta polímeros complejos como los taninos y la lignina. En el grupo también se encuentran pigmentos flavonoides. Muchos de estos productos están implicados en las interacciones planta herbívoro.

Existen dos rutas básicas implicadas en la biosíntesis de compuestos fenólicos: la ruta del ácido si químico y la ruta del ácido malónico.

La ruta del ácido malónico es una fuente importante de fenoles en hongos y bacterias, pero es poco empleada en plantas superiores.

La ruta del ácido si químico es responsable de la biosíntesis de la mayoría de los compuestos fenólicos de plantas. A partir de eritrosa-4-P y de ácido fosfoenolpirúvico se inicia una secuencia de reacciones que conduce a la síntesis de ácido si químico y, derivados de éste, aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptófano y tirosina). La mayoría de los compuestos fenólicos derivan de la fenilalanina. Esta ruta está presente en plantas, hongos y bacterias, pero no en animales.

La fenilalanina y el triptófano se encuentran entre los aminoácidos esenciales para los animales que se incorporan en la dieta. La tirosina no es esencial en el sentido de que los animales pueden sintetizarla por hidroxilación de fenilalanina.

La enzima fenilalanina amonio liasa (PAL) cataliza la formación de ácido cinámico por eliminación de una molécula de amonio de la fenilalanina. Esta enzima está situada en un punto de ramificación entre el metabolismo primario y secundario por lo que la reacción que cataliza es una importante etapa reguladora en la formación de muchos compuestos fenólicos (Fig. 17). Las reacciones posteriores a la catalizada por PAL son básicamente adiciones de más grupos hidroxilo y otros sustituyentes. Los ácidos trans-cinámico y p-cumárico se metabolizan para formar ácido ferúlico y ácido

caféico cuya principal función es ser precursores de otros derivados más complejos: cumarinas, lignina, taninos, flavonoides e isoflavonoides.

La lignina es un compuesto fenólico derivado de la fenilalanina.

Compuestos fenólicos

- Ácidos fenólicos
- Flavonoides
- Cumarinas

Síntesis: vía ácido shiquímico y vía ácido malónico

La Fenil alanina (PAL) estimula la producción de fenólicos. Alta actividad de PAL, sea por alta o baja temperatura, radiación roja y ultravioleta, bajos niveles de minerales, heridas, infecciones por hongos, ácido abscísico y etileno, relación IAA/CK (\downarrow IAA/CK \rightarrow \uparrow actividad enzima PAL).

Enzimas: corisnato mutasa y antranilato sintetasa controla (feed back = retroalimentación, es sinónimo de reacción).

Ácidos Fenólicos

- Ácido salicílico \rightarrow Aspirina \rightarrow obtenido del árbol Salix, que sirve para bajar la fiebre, también es usado como aspirina, en vasos con agua y flores colocadas en el vaso son agua, durante un buen tiempo para que duren más. Clean descubrió que ena hormona que estimula la floración. Otros investigadores descubrieron que ciertas plantas crecían más y se tornaban más verdes cuando eran tratados con ácido salicílico o con aspirina. Según Laque-Saavedra (Mexico), verificó que las células guardas cierran los estomas sobre el efecto de la aspirina. Zitschr. Pflanzenphys. V. 93, p371), cuando aspegió aspirina en plantaciones de maíz, se mostraron mucho más resistentes a la seca. (New Scientist, 23-Set. 198: Why plants need aspirin – Paul Simons).
- Ácido P-hidroxibenzoico
- Ácido cafeico
- Ácido ferúlico
- Ácido gálico
- Ácido clorogénico
- Ácido sinápico
- Ácido O-cumárico

Los ácidos fenólicos también se dividen en:

- Orto – dihidroxi e trihidroxifenólicos.- Inhiben la síntesis de IAA-oxidada (inactivación de IAA, \uparrow [IAA] endógeno).

Ej. El ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido gálico, estimulan el alargamiento celular y estimulan el enraizamiento de estacas.

- Monohidroxifenólicos.- estimulan el sistema IAA-oxidasa \rightarrow \downarrow [IAA] endógeno.

Ej. El ácido salicílico, ácido cumárico, ácido hidroxibenzoico, inhiben el alargamiento celular, inhiben el enraizamiento de estacas.

El ácido fenólico interactúa con la auxina, en casos de alelopatía.

Ej. Inhibición del crecimiento, inhibición de la germinación de semillas. Plantas dañinas: ácido cafeico y ácido ferúlico, inhiben el crecimiento y la germinación de semillas. Ej. *Cyperus rotundus* (coquito), libera mucho ácido ferúlico y cafeico. El extracto de esta hierba estimula el enraizamiento, según época, estado de desarrollo, hora de extracción, tipo, estratificación, fases lunares. No es igual al final del verano que a inicio. Al final del verano disminuye la giberelina y aumenta el ABA.

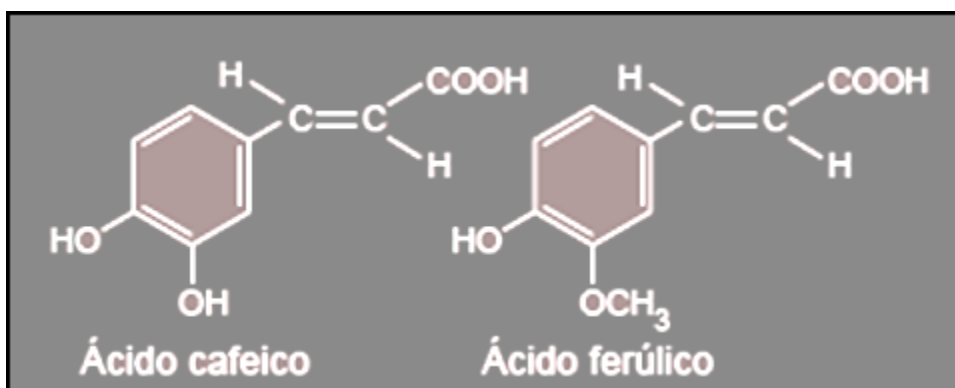


Figura 196. Estructura química de los ácidos cafeico y ferúlico.

Los **ácidos cinámico y cumárico**, así como sus derivados, son compuestos fenólicos simples llamados fenilpropanoides por contener un anillo de benceno (C₆) y una cadena lateral de tres carbonos (C₃).

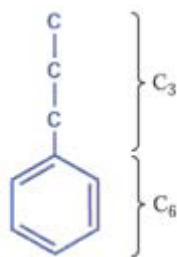


Figura 197. Estructura C₆C₃ básica de los ácidos cinámico y cumárico.

Las cumarinas

Son antigigerelina

- Escopoletina
- Esculetina
- Umbeliferona

La furanocumarina, activa la ligación en la doble hélice del DNA, impidiendo la transcripción, luego viene la muerte, mata animales también. Ej. Familia Umbeliferáe.

Son una amplia familia de lactonas, más de 1500 identificadas en más de 800 especies de plantas, que actúan como agentes antimicrobianos y como inhibidores de germinación. Algunas muestran foto toxicidad frente a insectos (es el caso del psoraleno) (Fig. 20) tras activarse por luz UV, acción llevada a cabo por bloqueo de la transcripción y de la reparación de DNA, provocando la muerte celular.

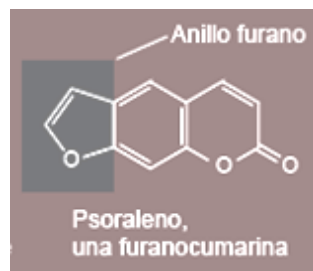


Figura 198. Estructura química del psolareno.

La cumarina más simple es la que se encuentra como constituyente en el aceite de bergamota, un aceite esencial que aporta aroma al tabaco de pipa, el té y a otros productos. Las más tóxicas son producidas por hongos, por ejemplo, la **aflatoxina** producida por *Aspergillus flavus* (puede infectar cacahuete o maíz), quizá el carcinogénico más potente de las toxinas naturales.

Entre los compuestos fenólicos también se encuentran los derivados del ácido benzoico que tienen un esqueleto formado por fenilpropanoides que han perdido un fragmento de dos carbonos de la cadena lateral. Ejemplos de estos derivados son la vainillina y el ácido salicílico (actúa como regulador del crecimiento vegetal, implicado en la resistencia de la planta frente a patógenos).

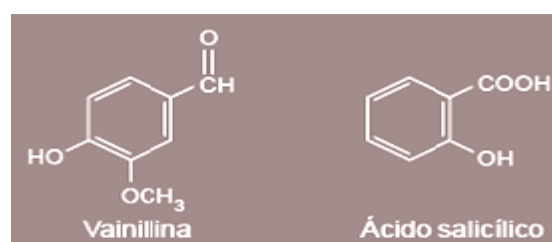


Figura 199. Estructura química de la vainillina y del ácido salicílico.

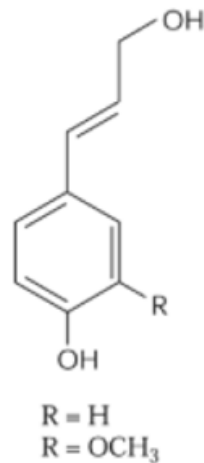


Figura 200. Estructura química de los alcoholes cumarílico y coniferílico (R=H, alcohol cumarílico; R=OCH₃, alcohol coniferílico).

La lignina

Es un polímero altamente ramificado de fenilpropanoides. Después de la celulosa, es la sustancia orgánica más abundante en las plantas. Se encuentra covalentemente unida a la celulosa y a otros polisacáridos de la pared celular.

Es insoluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos lo que hace muy difícil su extracción sin degradarla. Desempeña un papel estructural fundamentalmente, su naturaleza química es la base de su dureza mecánica y de su rigidez que se manifiesta en los tallos lignificados, los troncos de los árboles, imprimiendo su “carácter” a la madera.

Se encuentra en la pared celular de varios tejidos de soporte y de transporte, en traqueadas y en los vasos de la xilema. Principalmente se deposita en la pared secundaria, fortalece los tallos y tejidos vasculares permitiendo el crecimiento vertical y la conducción de agua y minerales a través de la xilema.

Se forma a partir de tres derivados fenilpropanoides: los alcoholes coniferílico, cumarílico y sinapílico, de manera que cada uno de ellos puede formar numerosos enlaces y ramificaciones haciendo que cada lignina pueda ser única.

También tiene función protectora dado que su resistencia mecánica evita que las plantas sean alimento para animales y, además, su naturaleza química hace que sea difícil digerirla por los herbívoros.

Los Flavonoides

Los flavonoides son compuestos fenólicos constituyentes de la parte no energética de la dieta humana. Se encuentran en vegetales, semillas, frutas y en bebidas como vino y cerveza. Se han identificado más de 5.000 flavonoides diferentes. Aunque los hábitos alimenticios son muy diversos en el mundo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día, siendo la quercitina el predominante con un valor medio de 16 mg/día.

En un principio, fueron consideradas sustancias sin acción beneficiosa para la salud humana, pero más tarde se demostraron múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres. Aunque diversos estudios indican que algunos flavonoides poseen acciones prooxidantes, éstas se producen sólo a dosis altas, constatándose en la mayor parte de las investigaciones la existencia de efectos antiinflamatorios, antivirales o antialérgicos, y su papel protector frente a enfermedades cardiovasculares, cáncer y diversas patologías.

Su esqueleto carbonado contiene 15 carbonos ordenados en dos anillos aromáticos unidos por un puente de tres carbonos. Se clasifican en función del grado de oxidación del puente de tres carbonos, siendo las principales antocianinas (pigmentos), flavonas, flavonoles e isoflavonas.

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos, etc. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos. Los flavonoides se denominaron en un principio vitamina P (por permeabilidad) y también vitamina C₂ (porque se comprobó que algunos flavonoides tenían propiedades similares a la vitamina C)². Sin embargo, el hecho de que los flavonoides fueran vitaminas no pudo ser confirmado, y ambas denominaciones se abandonaron alrededor de 1950.

Estructura química

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C₆-C₃-C₆), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico). Los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 2 al 8, y los del anillo B desde el 2' al 6'12 (fig. 1). La actividad de los flavonoides como antioxidantes depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la relación estructural entre las diferentes partes de la estructura química.

Entre sus funciones se encuentra la defensa y la pigmentación. En la ruta de biosíntesis de flavonoides, la primera etapa consiste en la condensación de 3 moléculas de malonil-CoA con una molécula de p-cumaril-CoA. Esta reacción está catalizada por calcona sintasa y da lugar a naringerina calcona, precursor de los flavonoles y antocianinas.

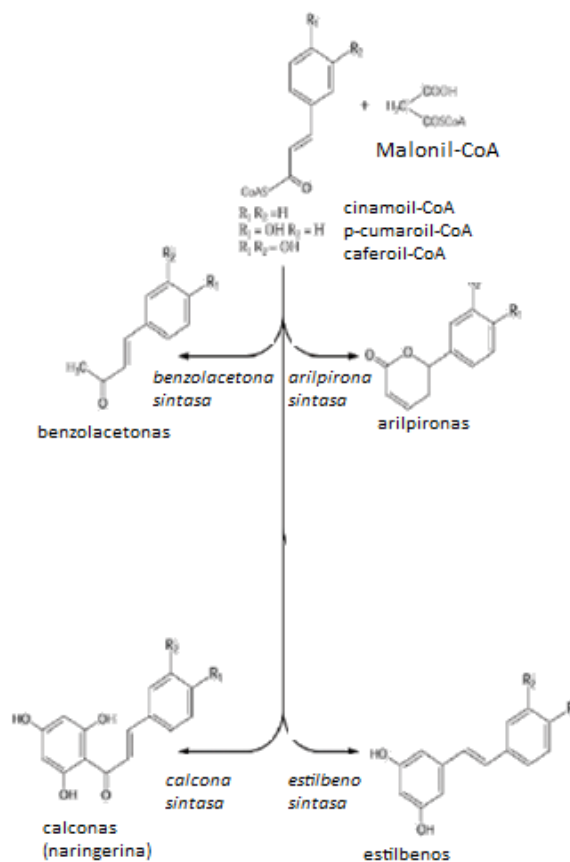


Figura 201. Biosíntesis de flavonoides.

La misma condensación catalizada por la estilbena sintasa conduce a la formación de estilbenos implicados en mecanismos de defensa de plantas frente a patógenos. Las antocianinas son flavonoides pigmentados responsables de la mayoría de los colores de las flores y los frutos. Por ello son importantes en la polinización y en la dispersión de semillas.

Son glicósidos con un azúcar en posición 3. Cuando las antocianinas carecen de azúcar se denominan antocianidinas.

El color de las antocianinas depende del número de grupos hidroxilo y metoxilo en el anillo B y del pH de las vacuolas en las que se almacenan. Algunos ejemplos son pelargonidina (rojo-naranja), cianidina (rojo púrpura) y delphinidina (azul púrpura).

Tipos y fuentes de flavonoides

Los flavonoides se encuentran en frutas, verduras, semillas y flores, así como en cerveza, vino, té verde, té negro y soja, los cuales son consumidos en la dieta humana de forma habitual y también pueden utilizarse en forma de suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales. Los flavonoides se encuentran también en extractos de plantas como arándano,

gingko biloba, cardo, mariano o crataegus. Desempeñan un papel importante en la biología vegetal; así, responden a la luz y controlan los niveles de las auxinas reguladoras del crecimiento y diferenciación de las plantas. Otras funciones incluyen un papel antifúngico y bactericida, confieren coloración, lo que puede contribuir a los fenómenos de polinización y tienen una importante capacidad para fijar metales como el hierro y el cobre. Los flavonoides se ubican principalmente en las hojas y en el exterior de las plantas, apareciendo sólo rastros de ellos en las partes de la planta por encima de la superficie del suelo. Una excepción son los tubérculos de cebolla, que contienen una gran cantidad de quercitina 4'-D-glucósidos. El vino tiene un alto contenido en compuestos polifenólicos, aproximadamente se conocen unos 500, la mayoría de los cuales provienen de la uva y del proceso fermentativo. En la uva estas moléculas se localizan en la piel, especialmente en las células epidérmicas, y en las pepitas. Su cantidad y tipo depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo. La cerveza también contiene importantes cantidades de flavonoides entre los que destacan los polihidroflavanos (catequina y epicatequina), los antocianógenos (leucocianidina o leucopelargonidina) y los flavonoles (grupo de quercitinas: kaempferol o mirecitina).

Se han identificado más de 5.000 flavonoides, entre los que se pueden destacar:

- a. **Citroflavonoides:** quercitina, hesperidina, rutina, naranjina y limoneno. La quercitina es un flavonoide amarillo-verdoso presente en cebollas, manzanas, brócoles, cerezas, uvas o repollo rojo. La hesperidina se encuentra en los hollejos de las naranjas y limones. La naranjina da el sabor amargo a frutas como la naranja, limón y toronja, y el limoneno se ha aislado del limón y la lima.
- b. **Flavonoides de la soja o isoflavonoides:** están presentes en los alimentos con soja tales como porotos, tofu, tempeh, leche, proteína vegetal texturizada, harina, miso. Los dos más conocidos son la genisteína y la daidzeína.
- c. **Proantocianidinas** se localizan en las semillas de uva, vino tinto y extracto de corteza del pino marino.
- d. **Antocianidinas:** son pigmentos vegetales responsables de los colores rojo y rojo-azulado de las cerezas.
- e. **Ácido elágico:** es un flavonoide que se encuentra en frutas como la uva y en verduras.
- f. **Catequina:** el té verde y negro son buenas fuentes.
- g. **Kaempferol:** aparece en puerros, brócoles, rábano, endibias y remolacha roja.

Grupos más importantes:

- Antocianinas
- Flavonas
- Flavonoles
- Fitoalexinas: Dan Resistencia a la planta ante ataques de patógenos (hongos, bacterias o virus), son antibióticos, emiti-patógeno → señal y síntesis de fitoalexinas, previene la expansión del patógeno. Ej. Los rotenoides, tienen acción insecticida. Otros tienen efecto anti-estrógeno que produce infertilidad en mamíferos.

Principales flavonoides:

- Epigenina
- Naringenina
- Genisteína
- Quercitina
- Rutina
- Campferol
- Eridictiol

Los flavonoides también se dividen:

- Dihidroflavonoides. Inhiben sistema de IAA-oxidasa. Ej. Quercitina, rutina, ↑ [IAA], estimulan el alargamiento celular.
- Monohidroflavonoides. Estimulan sistema de IAA-oxidasa. Ej. Naringenina, epigenina, campferol. ↓ [IAA]final. Inhiben la elongación celular.

Antocianinas

Responsable de la coloración de los vegetales: rojo, rosa, púrpura y azul. Flores y frutos. También hay interacción insecto/planta, interacción animal/planta. Más atracción de los polinizadores y dispersores de semillas. El hombre fabrica colorantes, antioxidantes y filtros ultravioleta con las antocianinas.

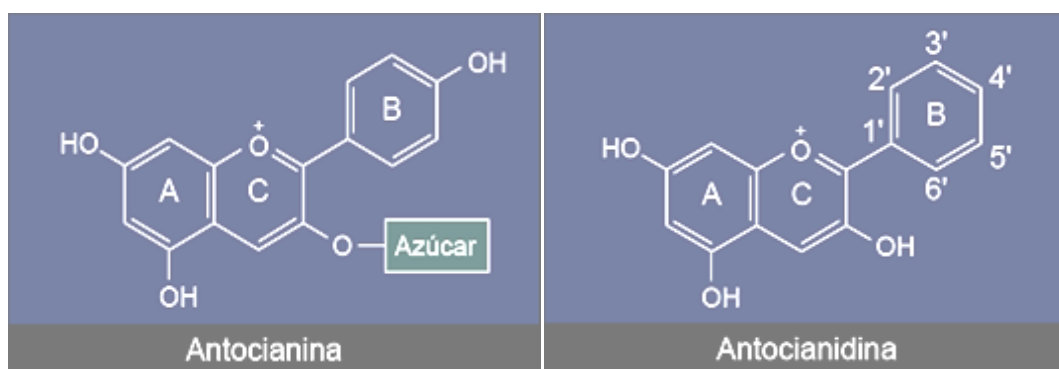


Figura 202. Estructura química de antocianinas y antocianidinas.

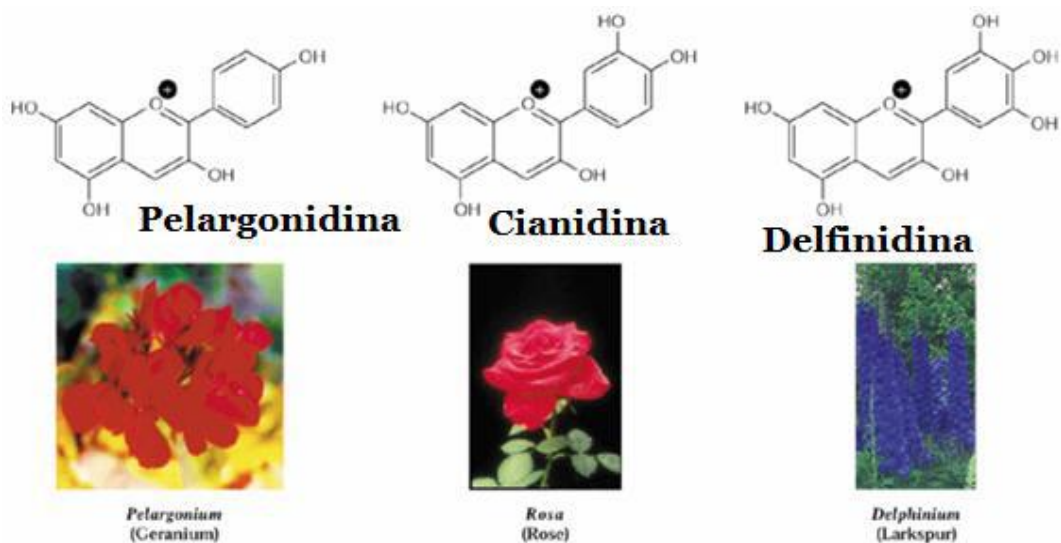


Figura 203. Pelargonidina, cianidina y delfinidina presentes en los géneros Geranium, Rosa y Delphinium, respectivamente.

Clasificación de flavonoides glycones de acuerdo al estado de oxidación de C3 residuo de la unidad fenilpropano.

Clase	Estructura	Ejemplo nos indica posición de grupo hidroxyl en el traslado de la molécula.
-------	------------	--

Flavones

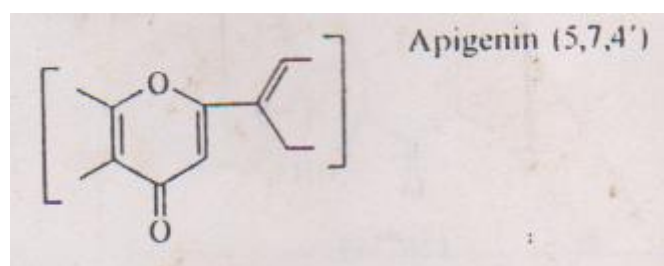


Figura 204. Apigenin (5,7,4')

Flavonols

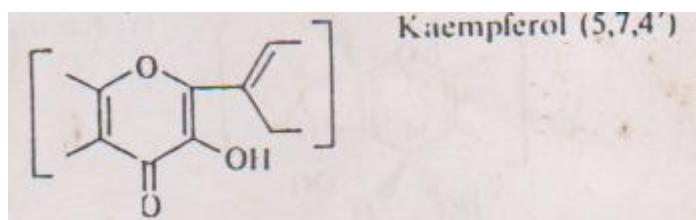


Figura 205. Kaempferol (5,7,4')

Catequin

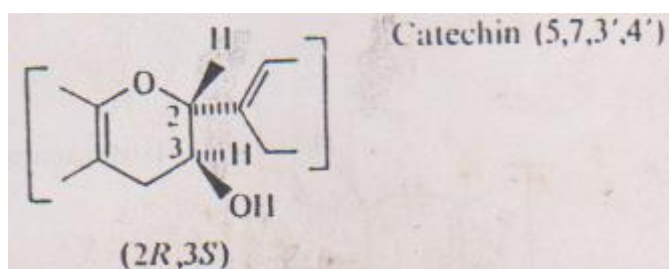


Figura 206. Catechin (5,7,3',4')

Catequin flavan-3-OId

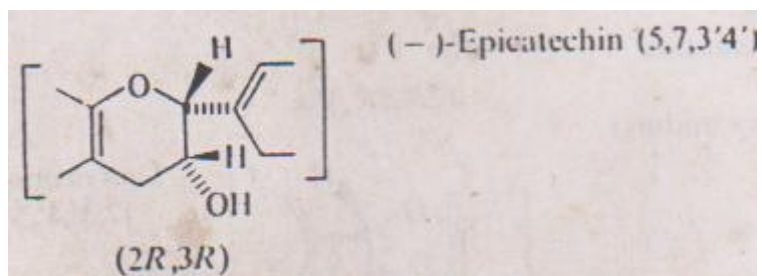


Figura 207. (-)-Epicatechin (5,7,3',4')

Epicatequin

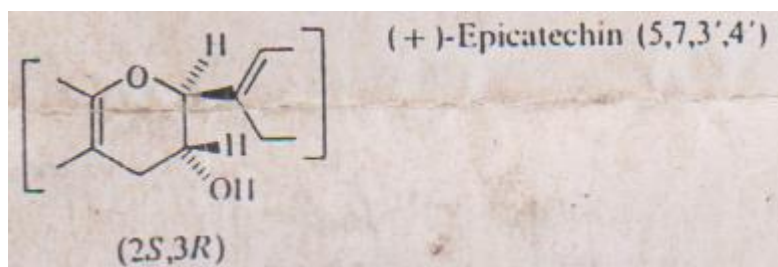


Figura 208. (+)-Epicatechin (5,7,3',4')

Flavanones

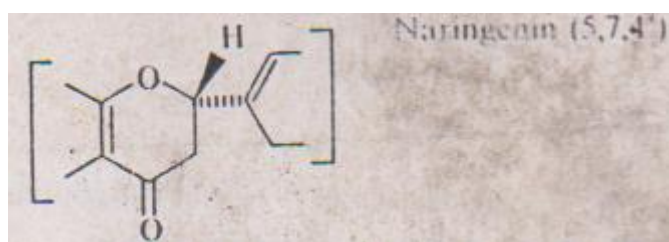


Figura 209. Naringenin (5,7,4')

Dihydroflavonold

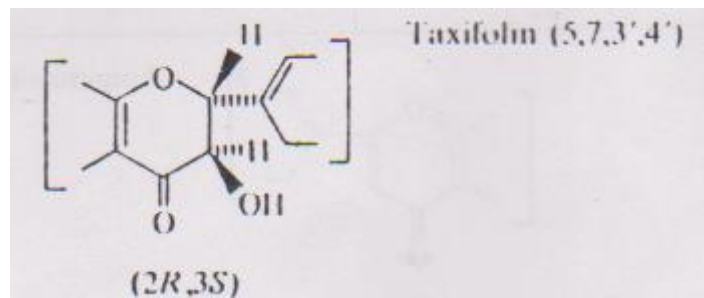


Figura 210. Taxifolm (5,7,3',4')

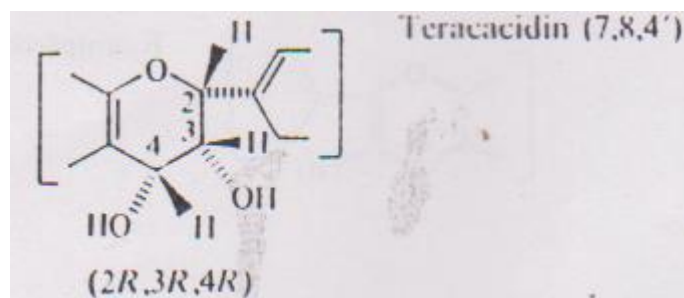


Figura 211. Teracacidin (7,8,4')

Flavan-3,4-diols

Proanthocyanidinins

O Leucoanthocyanidins

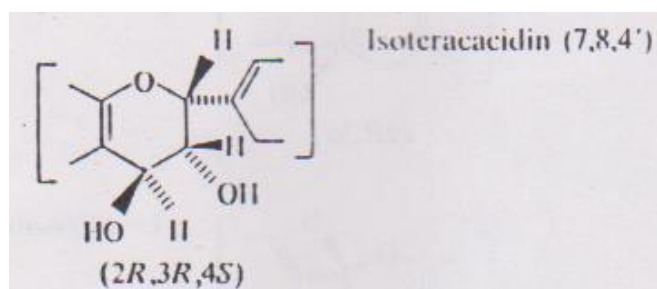


Figura 212. Isoteracacidin (7,8,4')

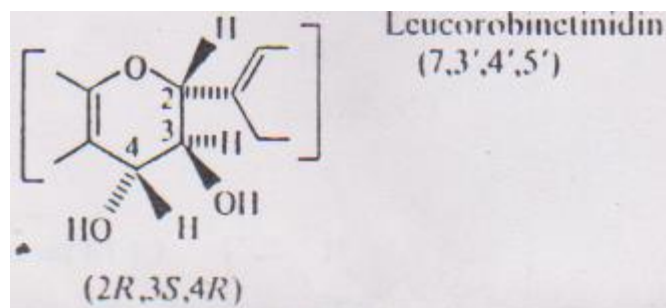


Figura 213. Leucorobinetinidin (7,3',4',5')

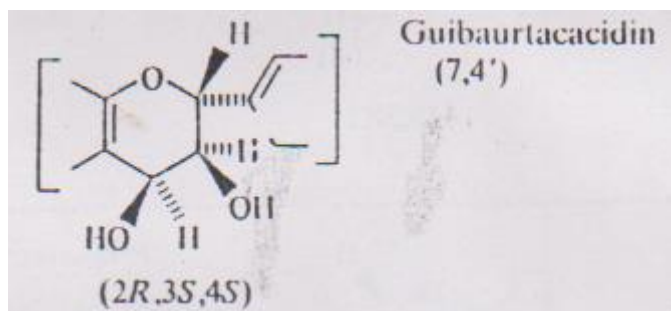


Figura 214. Guibaurtacacidin (7,4')

Anthocyanidins

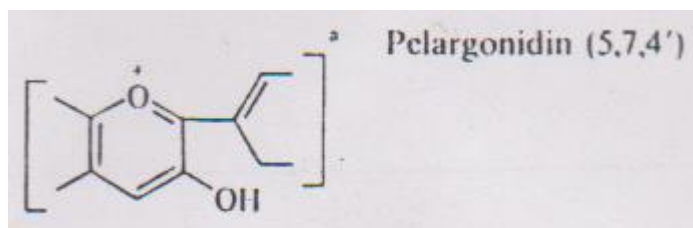


Figura 215. Pelargonidin (5,7,4')

Este es uno de los elementos que influyen en la estructura de los cationes flavylum

Isoflavones

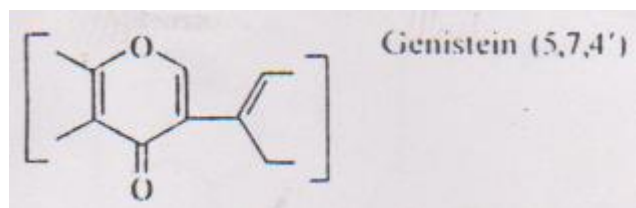


Figura 216. Genistein (5,7,4')

Neoflavones

(4-Phenylcoumarins)

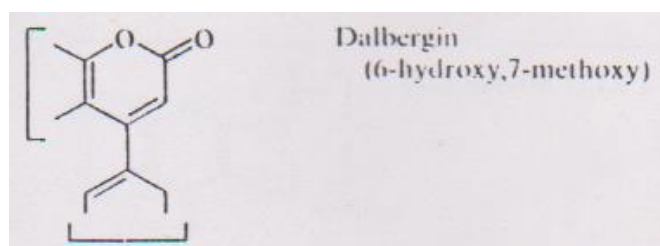


Figura 217. Dalbergin (6-hydroxy,7-methoxy)