

**Artículo de divulgación**<https://doi.org/10.61767/mjte.001.1.0408>

Bibián-León, 2022

Recibido: 18-01-2022

Revisado: 10-02-2022

Aceptado: 25-02-2022

Publicado: 29-04-2022

EL DOBLE PAPEL DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN EL METABOLISMO CELULAR

THE DUAL ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN CELLULAR METABOLISM

M.E. Bibián-León^{1,*}

^{1,*} Postgrado en Botánica, Colegio de Postgraduados, Carretera México-Texcoco km. 36.5, Montecillo, Estado de México, CP 56230, México.

Correspondencia: esmeralda.bibian@colpos.mx

Resumen

Las reacciones bioquímicas celulares producen moléculas altamente reactivas e inestables denominadas Especies Reactivas de Oxígeno. Estas moléculas continuamente causan daños que, de no controlarse, llevan a muerte celular. Sin embargo, cuando la concentración de las Especies Reactivas de Oxígeno se mantiene en niveles bajos o fisiológicos, fungen como moléculas señaladoras en procesos metabólicos como lo es la producción de metabolitos secundarios. Estos metabolitos son de interés ya que muchos de ellos tienen efectos farmacológicos y toxicológicos sobre el ser humano. Por ello, dependiendo de la concentración de las Especies Reactivas de Oxígeno dentro de la célula, éstas tienen una doble función en su metabolismo.

Palabras clave: Especies reactivas de oxígeno, metabolitos secundarios, hongos filamentosos.

Abstract

The cellular biochemical reactions produce highly reactive and unstable molecules called Reactive Oxygen Species. These molecules continually cause damage that, if left unchecked, leads to cell death. However, when the low or physiological concentration of Reactive Oxygen Species is maintained, they function as signaling molecules in metabolic processes such as the production of secondary metabolites. These metabolites are of interest since some have pharmacological and toxicological effects on humans. Therefore, depending on the concentration of Reactive Oxygen Species within the cell, they have a double function in its metabolism.

Keywords: Reactive Oxygen Species, secondary metabolism, filamentous fungi.



Artículo de divulgación

Bibián-León, 2022

1. Introducción

Las células son la base fundamental de la vida, dentro de ellas suceden miles de reacciones metabólicas que permiten el desarrollo de la vida. En algunas de ellas, se generan moléculas denominadas Especies Reactivas de Oxígeno (EROs), las cuales son productos inestables y altamente reactivos que generan daños celulares, especialmente, en el material genético, lípidos, proteínas e incluso carbohidratos.

La producción de EROs es inevitable y ocurre en procesos metabólicos vitales para la célula como, por ejemplo, la respiración oxigénica, la cual es la principal fuente de estas moléculas. Por tal motivo, la propia célula desarrolló un sistema con mecanismos de defensa que le ayudan a mantener un equilibrio entre la formación de EROs y su contención. Este sistema consiste en una batería antioxidante formada por enzimas antioxidantes (como las superóxido dismutasas) y moléculas antioxidantes (como el glutatión o la vitamina C).

Pero ¿por qué mantener un equilibrio entre los oxidantes y antioxidantes? ¿por qué no sólo acabar con todos los oxidantes? La respuesta es que, esta homeostasis oxidación-reducción (estado redox), es primordial para la vida. Los procesos redox se involucran en prácticamente todas las funciones fundamentales en la célula. Además, los estados redox son específicos dentro y fuera de la célula y, son dependientes de su situación fisiológica o fisiopatológica.

Las EROs no sólo provienen del metabolismo celular normal, sino que también se generan por estímulos ambientales como exposición a la radiación ultravioleta, toxinas o drogas, pesticidas, ozono, metales pesados, etc. Estos estímulos ambientales conducen a un aumento repentino en los niveles intracelulares de EROs, produciendo un desbalance entre su acumulación y la capacidad para poder contenerlas. A esta pérdida del estado redox se le conoce como estrés oxidante.

2. Estrés oxidante: inductor de enfermedades

Como ya se mencionó, cuando hay una acumulación excesiva de EROs se pierde la homeostasis óxido-reducción, los daños celulares se acumulan, e incluso, cuando el estrés es muy prolongado, puede ocasionar muerte celular. Por lo que, si el estrés oxidante no se controla, puede ser el responsable de muchas enfermedades (crónicas y degenerativas), llevar a patologías agudas y acelerar el envejecimiento.

En seres humanos, el estrés oxidante está directamente relacionado con enfermedades como el cáncer (generalmente inducido por daño al ADN), diabetes tipo 2 (involucrado en el mecanismo de señalización de la insulina), enfermedades cardiovasculares (implicado en inducir aterosclerosis), enfermedades respiratorias (involucrado en estimular inflamación crónica), artritis reumatoide (juega un papel importante en el inicio y la progresión), enfermedades de riñón (al participar como inductor de procesos inflamatorios puede desencadenar falla renal) y enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, etc. (juega un papel fundamental en la pérdida de neuronas y la progresión a la demencia) (1). Las cuales, tienen relación con el estilo de vida que puede estar dado a la sobreexposición a factores ambientales que pueden inducir estrés oxidante: el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta, sedentarismo, entrenamiento físico, entre otros (2).

3. ¿Las EROs únicamente son tóxicas?

A pesar de las EROs son especies altamente reactivas y, en concentraciones elevadas, nocivas, se ha encontrado que juegan un papel esencial como moléculas señalizadoras dentro de la célula. Este papel benéfico se ha estudiado en los



Artículo de divulgación

Bibián-León, 2022

principales sistemas biológicos, encontrando que participan activamente en la respuesta celular a diferentes condiciones fisiológicas. Por ejemplo, en mamíferos, las EROs juegan un papel fundamental en la respuesta inmune a patógenos, además de participar en la señalización de crecimiento celular, ciclo celular, muerte celular programada, señalización hormonal, respuestas celulares a diferentes tipos de estrés, desarrollo de tejidos, etc. Es importante aclarar que este papel de “moléculas señalizadoras” que desempeñan las EROs se presenta en condiciones de homeostasis óxido-reducción, donde la acumulación de las EROs se encuentra en concentraciones fisiológicas, es decir, no hay estrés oxidante.

Además, la acción fisiológica de las EROs como moléculas señalizadoras no sólo se ha encontrado en mamíferos, sino también en otros organismos, e involucradas en otros procesos metabólicos como lo es el metabolismo secundario. Los metabolitos secundarios son moléculas producidas por organismos como plantas, hongos y actinomicetos, que se generan en la fase tardía de crecimiento (fase que inicia cuando un nutriente clave se agota). Gran variedad de estos metabolitos, son de interés para el ser humano, ya que presentan efectos farmacológicos o toxicológicos.

4. Beneficios de las ERO's en la producción de fármacos

Existen gran variedad de metabolitos secundarios con efecto farmacológico provenientes de hongos filamentosos, plantas y actinomicetos. Entre los metabolitos secundarios fúngicos más famosos son los antibióticos penicilina G y Cefalosporina C, producidos por los hongos filamentosos *Penicillium chrysogenum* y *Acremonium chrysogenum* (respectivamente).

Se ha estudiado en muchos hongos la participación de las EROs dentro del metabolismo

secundario, y se ha encontrado que juegan un papel fundamental como moléculas señalizadoras, pues inducen la biosíntesis de diversos metabolitos secundarios. Por ejemplo, en el modelo de estudio de la lovastatina (fármaco que reduce los niveles de colesterol en sangre), producida por *Aspergillus terreus*, se encontró que las EROs están regulando su biosíntesis a nivel genético, y que la propia célula induce una acumulación de éstas para que inicie la idiofase (fase de producción de metabolitos secundarios). Además, se demostró que al añadir EROs externas (estimulando su acumulación sin llegar a estrés oxidante) se lograba aumentar la producción, e incluso, adelantarla. Por lo que, sugieren que las EROs no sólo inducen el metabolismo secundario, sino que, de cierta forma, determinan la cantidad de producción (3, 4).

Al igual que en el modelo anterior, la participación de las EROs en la biosíntesis de Pencilina G y Cefalosporina C fue evaluada a través del aumento de EROs mediante la adición de peróxido de hidrógeno (una de las principales EROs) a los cultivos, y se encontró lo mismo que en lovastatina: al añadir H₂O₂ los hongos produce más, y al bajar los niveles de EROs (por medio de la adición de un antioxidante exógeno), se produce menos. Por lo que, se concluyó que estos metabolitos secundarios también son regulados por EROs. Incluso se encuentra evidencia de qué tanto puede aumentar la producción añadiendo EROs exógenas sin llegar a estrés oxidante y causar daño celular (5).

Inclusive en setas se ha encontrado que las EROs están regulando la biosíntesis de diversos metabolitos secundarios. Tal es el caso del hongo medicinal *Ganoderma lucidum* (medicina tradicional China), productor de ácido ganodérico (fármaco anticancerígeno) (6). El hongo *Antrodia camphorata* (medicina tradicional tailandesa) es otro ejemplo de regulación, pues encontraron



Artículo de divulgación

Bibián-León, 2022

que la adición de H_2O_2 aumentó la producción de antroquinol (fármaco antitumoral) [7].

En plantas se ha estudiado a fondo la participación de las EROs en la inducción del metabolismo secundario, tal es el caso del fármaco CG (Calicosina-7-O- β -D-glucósido) producido por la planta medicinal *Astragalus membranaceus* (ampliamente utilizada en la medicina tradicional herbal China), el cual tiene diferentes efectos terapéuticos como antiinflamatorio, antioxidante, antitumoral, entre otros; en donde, la estimulación con H_2O_2 en el medio de cultivo aumentó la producción de este fármaco [8].

En el caso de los actinomicetos (bacterias filamentosas) también hay evidencia de regulación de las EROs sobre los metabolitos secundarios, como los fungicidas piramicina producida por *Streptomyces natalensis* (9), y la validamicina A producida por *Streptomyces hygrosopicus* (10).

5. Regulación de la producción de toxinas por medio de las EROs

Como se mencionó anteriormente, no todos los metabolitos secundarios producidos por hongos son benéficos para el ser humano. Un ejemplo son las aflatoxinas que son toxinas producidas por diferentes especies de hongos (como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*). Estos hongos comúnmente crecen en cereales como maíz y trigo, produciendo la micotoxina y almacenándola en el grano, y cuando son ingeridos por el ganado o los humanos, desencadena enfermedades como el cáncer.

La participación de las EROs sobre la biosíntesis de aflatoxinas se ha estudiado a profundidad, incluso, fue de los primeros modelos en hongos en encontrar su papel benéfico como moléculas señalizadoras donde se sabe que la regulación también es a nivel transcripcional. Inclusive, se ha propuesto que la producción de esta micotoxina es debido a su efecto antioxidante, y el hongo la sintetiza para ayudarle a contener a las EROs (11).

Resultados similares se han encontrado para micotoxina ocratoxina A producida por hongos como *Aspergillus ochraceus*, que es otra micotoxina de relevancia alimentaria (12).

6. Conclusión

Las EROs juegan un doble papel en las células. Por un lado, si no se les controla (estrés oxidante), pueden ser las inductoras de enfermedades; pero, por otro lado, en niveles fisiológicos (equilibrio redox) participan como moléculas señalizadoras en procesos metabólicos vitales. Su participación en la regulación del metabolismo secundario (hongos, plantas y actinomicetos) es una estrategia valiosa y simple en el mejoramiento de procesos de producción de fármacos y otros metabolitos de interés, o bien, una importante estrategia para evitar la biosíntesis de aquellos metabolitos secundarios que son nocivos para el ser humano (como las micotoxinas).

7. Referencias

- [1] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 27];2017. Available from: [/pmc/articles/PMC5551541/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35551541/)
- [2] Chatzianagnostou K, Del Turco S, Pingitore A, Sabatino L, Vassalle C. The Mediterranean Lifestyle as a Non-Pharmacological and Natural Antioxidant for Healthy Aging. *Antioxidants* [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2022 Jun 27];4(4):719. Available from: [/pmc/articles/PMC4712942/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2712942/)
- [3] Miranda RU, Gómez-Quiroz, Mejía A, Barrios-González J. Oxidative state in idiophase links reactive oxygen species (ROS) and lovastatin biosynthesis: differences and similarities in



Artículo de divulgación

Bibián-León, 2022

submerged- and solid-state fermentations. *Fungal Biol.* 2013 Feb;117(2):85–93.

[4] Miranda RU, Gómez-Quiroz LE, Mendoza M, Pérez-Sánchez A, Fierro F, Barrios-González J. Reactive oxygen species regulate lovastatin biosynthesis in *Aspergillus terreus* during submerged and solid-state fermentations. *Fungal Biol.* 2014 Dec 1;118(12):979–89.

[5] Bibián ME, Pérez-Sánchez A, Mejía A, Barrios-González J. Penicillin and cephalosporin biosyntheses are also regulated by reactive oxygen species. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020 1044 [Internet]. 2020 Jan 3 [cited 2021 Jul 10];104(4):1773–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-019-10330-2>

[6] Gao T, Shi L, Zhang T, Ren A, Jiang A, Yu H, et al. Cross talk between calcium and reactive oxygen species regulates hyphal branching and ganoderic acid biosynthesis in *Ganoderma lucidum* under copper stress. *Appl Environ Microbiol.* 2018 Jul 1;84(13).

[7] Xia Y, Zhou X, Wang G, Zhang B, Xu G, Ai L. Induction of anthraquinone production by addition of hydrogen peroxide in the fermentation of *Antrodia camphorata* S-29. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jun 24];97(2):595–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsfa.7770>

[8] Jin H, Yu Y, Quan X, Wu S. Promising strategy for improving calycosin-7-O- β -D-glucoside production in *Astragalus membranaceus* adventitious root cultures. *Ind Crops Prod.* 2019 Dec 1;141:111792.

[9] Beites T, Pires-Sí SDS, Santos CL, Osório H, Moradas-Ferreira P, Mendes M V. Crosstalk between ROS homeostasis and secondary metabolism in *S. natalensis* atcc 27448: Modulation of pimaricin production by

intracellular ROS. *PLoS One* [Internet]. 2011 Nov 17 [cited 2020 Apr 21];6(11):e27472. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2214674>

[10] Wei ZH, Bai L, Deng Z, Zhong JJ. Enhanced production of validamycin A by H₂O₂-induced reactive oxygen species in fermentation of *Streptomyces hygroscopicus* 5008. *Bioresour Technol.* 2011 Jan;102(2):1783–7.

[11] Roze L V., Hong S-Y, Linz JE. Aflatoxin Biosynthesis: Current Frontiers. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013 Feb 28;4(1):293–311.

[12] Reverberi M, Gazzetti K, Punelli F, Scarpari M, Zjalic S, Ricelli A, et al. Aoyap1 regulates OTA synthesis by controlling cell redox balance in *Aspergillus ochraceus*. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Apr 21];95(5):1293–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410746>