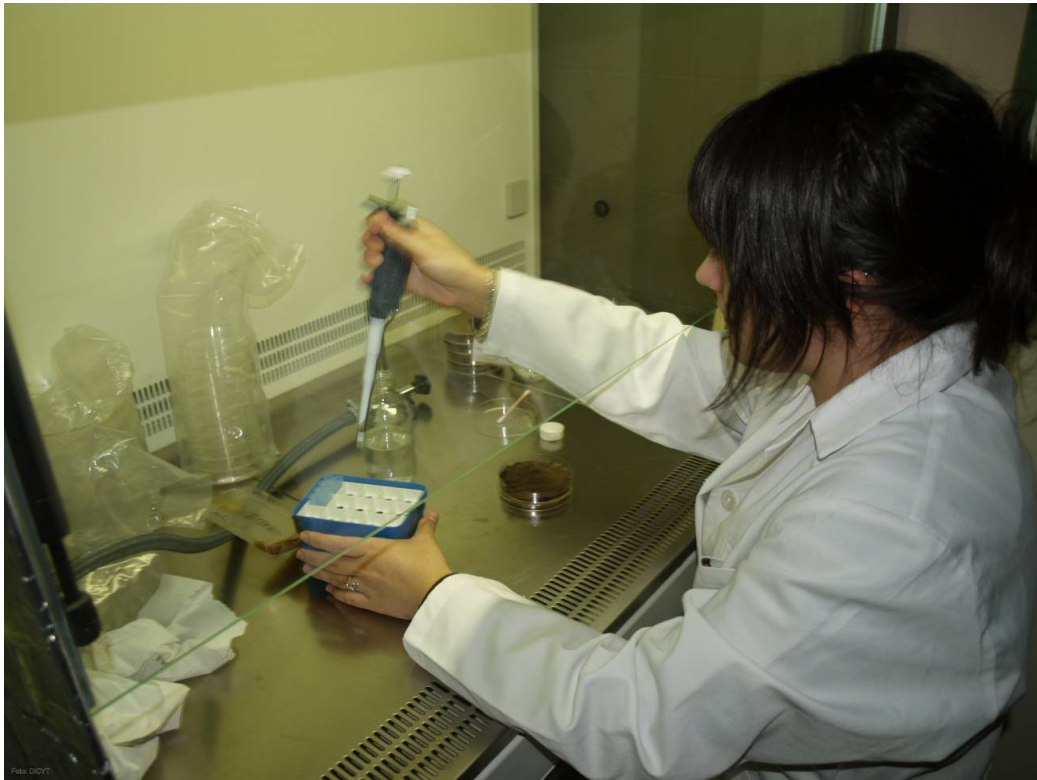


Identifican un gen esencial para la biosíntesis del ácido clavárico

Un equipo de investigadores del Instituto de Biotecnología de León (Inbiotec) ha descrito por primera vez un gen involucrado en la producción de metabolitos secundarios del hongo *Hypholoma sublateritium*, que produce un compuesto, el ácido clavárico, con propiedades antitumorales.

DiCYT

20/4/2009 12:28 CEST



Una investigadora del Instituto de Biotecnología de León con muestras de 'Streptomyces'. Foto: DiCYT.

Hasta la fecha, los científicos habían descrito genes del mecanismo de los metabolitos primarios que interactuaran en los secundarios, pero no uno que actuara específicamente sobre estos últimos en hongos. La misión de este metabolismo secundario es la producción de sustancias no vitales para el desarrollo del organismo, pero que proporcionan ventajas en materia de defensa y protección y pueden resultar interesantes para el ser humano.

Según explica el responsable de la investigación, Ramiro Godío, el trabajo titulado *Modified oxidosqualene cyclases in the biosynthesis of bioactive secondary metabolites: Biosynthesis of the antitumor clavarinic acid*, que ha sido aceptado por la revista científica *Fungal Genetics and Biology*, "arroja luz sobre la ruta biosintética del ácido clavárico".

Esta sustancia inhibe una enzima, denominada *farnesil transferasa*, que permite que las proteínas Ras se fijen en la membrana celular y envíen señales. Las proteínas Ras están relacionadas con la proliferación celular descontrolada en una cuarta parte de los tumores humanos. El trabajo del Inbiotec ha permitido conocer dos genes presentes en la ruta biosintética, el *erg1* (que codifica el enzima escualeno epoxidasa) y el *occ* (que codifica la enzima óxido escualeno ciclasa), este último el primer gen descrito en hongos involucrado especialmente en la ciclación de metabolitos secundarios con estructura triterpenoide, como es el antitumoral que produce este hongo.

Una de las particularidades del hallazgo es el hecho de que se abre la vía a encontrar genes similares al *occ* en otros hongos que posean la capacidad de producir compuestos semejantes a los del *Hypholoma sublateritium*. Esta seta está considerada en Occidente como tóxica, pero es consumida en Asia precisamente por sus propiedades medicinales. Entre los hongos en los que se puede hallar genes con propiedades similares está el *Ganoderma lucidum*, conocida también por su nombre chino, *lingzhi*. Ésta y otras setas son empleadas por la medicinas tradicionales china y japonesa por sus capacidades curativas desde hace 4.000 años.

Manipular la ruta biosintética

El principal objeto del conocimiento básico que desarrolla el Inbiotec es la manipulación de la ruta biosintética del hongo con el fin de producir más y mejor y emplear sus propiedades en la farmaindustria. En concreto, identificar genes implicados en la producción de ácido clavárico permite sobreexpresarlos y producir mayor cantidad de antitumorales con menor número de cultivos. El origen de la investigación procede de la colaboración emprendida por el Instituto de Biotecnología de León con el Servicio de Investigación Biológica en España de la compañía multinacional farmacéutica Merck.

La interacción entre ambas instituciones está actualmente extinta, aunque no es óbice para que desde el laboratorio leonés se continúe la labor investigadora y se sigan produciendo resultados. Entre 2002 y 2006, el Inbiotec analizó para Merck la producción (biosíntesis) de células del hongo, pero la compañía farmacéutica recortó su inversión en productos naturales y deslocalizó la producción industrial desde España a India. La cepa de *Hypholoma sublateritium* utilizada en esta investigación fue aislada en la sierra de Madrid. No obstante, esta seta presenta una amplia distribución en toda la Península Ibérica.

Otro equipo investigador del laboratorio leonés, encabezado por Fernando Santos Beneit, Antonio Rodríguez, Alberto Sola y Juan Francisco Martín, investiga en la actualidad la regulación por fosfato dependiente de los reguladores *PhoP* y *AfsR* en la bacteria *Streptomyces*, utilizada en la producción de antibióticos.

Los investigadores leoneses han encontrado una relación cruzada entre ambos reguladores en el control de los genes *afsS*, *pstS* y *phoRP*. Debido a la escasez de fosfato, un elemento esencial para la bacteria, el regulador global PhoP desencadena una serie de genes para buscar este nutriente. Una publicación titulada *Cross-talk between two global regulators in Streptomyces: PhoP and AfsR interact in the control of afsS, pstS, and phoRP transcription*, en la revista científica *Molecular Microbiology*, recoge los últimos avances en la materia.

El objeto último de esta investigación básica, precisa Antonio Rodríguez, es “aumentar la producción y controlar el metabolismo secundario de la bacteria, con el fin de que resulte más barata la producción”. Añadido en grandes concentraciones, el fosfato es positivo para los cultivos de las bacterias, ya que incrementa el número de células. Sin embargo, inhibe la producción de antibióticos, inmunosupresores y otros metabolitos secundarios de interés farmacológico. La regulación por fosfato es, por tanto, clave en la consecución de cepas superproductoras.

Se prevé trasladar los conocimientos que se obtengan en torno a esta materia en la especie modelo (*Streptomyces coelicolor*) a cepas superproductoras del inmunosupresor *tacrolimus*, utilizado para evitar el rechazo en trasplantados. En condiciones de laboratorio, se consiguen por

ingeniería genética cepas que superproducen más metabolitos secundarios, incluso el doble, que las cepas silvestres, pero esta circunstancia no garantiza el éxito en los procesos industriales. “Conseguir un incremento de un uno por ciento ya es beneficioso. Supone incrementar en un uno por ciento los beneficios”, explica Rodríguez.

La investigación está financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación dentro del Proyecto Consolider y como participantes de un proyecto colaborativo europeo de Biología de Sistemas de microorganismos, hasta 2010.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

ÁCIDO CLAVÁRICO | HONGO | ANTITUMORAL | INBIOTEC |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)