

Recibido: 15.03.2019 | Aceptado: 08.08.2019

**Palabras clave:** Ácido lipoico, antioxidantes, bioprocesos, biotecnología y ERO.

# El ácido lipoico: un metabolito con potencial antioxidante

FERNANDO DAVID MONTALVO SANDOVAL  
LUZ MARÍA TERESITA PAZ MALDONADO  
*teresita.paz@uaslp.mx*  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP



Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son moléculas imprescindibles para el metabolismo y los procesos de comunicación celular; sin embargo, una vez alcanzados ciertos límites, producen daños a las células, lo que desencadena su envejecimiento y propicia la aparición de enfermedades en el organismo.

El aumento puede deberse tanto a factores endógenos como exógenos. Estos últimos se han convertido en un importante factor de riesgo en el estilo de vida actual, ya que se está expuesto a un sinnúmero de factores ambientales, además de la radiación solar, el humo del tabaco, el estrés o ciertos compuestos tóxicos ajenos al organismo, llamados xenobióticos, como los insecticidas. Estos elemen-

tos inducen una alteración en el potencial de la reacción reducción-oxidación (Redox) celular, lo que genera estrés oxidativo, es decir, una alteración del equilibrio entre las ERO y los sistemas antioxidantes de la célula, y es una de las principales causas del envejecimiento.

## ¿Qué son los antioxidantes?

Son moléculas —o pares de moléculas— que se encargan de evitar o reducir la oxidación de las macromoléculas y las estructuras en la célula a través de la eliminación de radicales libres, moléculas inestables producidas en el metabolismo del oxígeno asociadas al daño celular, de intermediarios de las reacciones de oxidación o de algunos metales que dentro de la célula pueden dar origen a ERO. Es importante



mencionar que el daño celular sólo se produce cuando los niveles de las ERO son mayores que la capacidad antioxidante para eliminarlos o mantenerlos en bajas concentraciones.

Además de los sistemas antioxidantes que se producen de manera natural en el ambiente intracelular, los antioxidantes provenientes de la alimentación son necesarios cuando los niveles de ERO alteran el equilibrio. Los más conocidos son las vitaminas C y E, así como los compuestos polifenólicos y los carotenoides, (pigmentos orgánicos que dan color a muchas plantas) presentes en una gran cantidad de alimentos y suplementos alimenticios (tabla 1). Se ha comprobado que la ingesta de estos antioxidantes puede ayudar a reducir el estrés oxidativo, que causa enfermedades como diabetes mellitus, cáncer, alzheimer y parkinson (Cuerda, 2011).

Antioxidante	Alimento	Contenido mg/100g
Vitamina E	Aceite de girasol	55
	Aceite de maíz	31
	Germen de trigo	30
	Avellanas	25
Vitamina C	Kiwi	500
	Pimiento rojo	204
	Grosella negra	200
	Perejil	150
B-Caroteno	Vísceras	5 800
	Zanahorias	2 000
	Espinacas	1 000
Flavonoides	Cocoa	108
	Jugo de ciruelas	25
	Chocolate oscuro	20
Ácido $\alpha$ lipoico	Levadura	0.85
	Espinaca	0.315
	Riñón	0.264
	Corazón	0.151

Tabla 1. Alimentos con alto contenido de antioxidantes. Fuente: Vallejo-Zamudio, 2017.

### El antioxidante ALA

En 1950 se descubrió la presencia de un compuesto cristalino clave para el crecimiento de diferentes microorganismos: el ácido alfa lipoico (ALA, por sus siglas en inglés). Además de ser una molécula necesaria para que ciertas enzimas cumplan su función dentro de la célula, es un antioxidante, ya que posee una forma oxidada —ácido lipoico— y una forma reducida —ácido dihidrolipoico (DHHLA, por sus siglas en inglés)—. Juntas, estas dos moléculas tienen la capacidad de equilibrar el potencial Redox y de restaurar la capacidad antioxidante de otras moléculas, como la vitamina E y la coenzima Q10. Es por ello que se le conoce como el antioxidante de antioxidantes (figura 1). Por su parte, el DHHLA es capaz de eliminar radicales libres sin convertirse en uno en el proceso; suele estar presente en alimentos ricos en mitocondrias o cloroplastos, como el brócoli, las espinacas y la levadura de cerveza. Sin embargo, es necesario utilizar suplementos encapsulados de este compuesto, pues la dosis recomendada para fines terapéuticos varía entre los 600 y 1 200 miligramos (mg), las cuales son cantidades prácticamente inalcanzables en los alimentos.

### ¿Cómo funciona el ALA en nuestro cuerpo?

Diversos estudios han demostrado que es un antioxidante que se absorbe rápidamente y es capaz de proteger a las células y desinflamar los tejidos (Cuerda, 2011). Al atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica —la estructura que controla la entrada de sustancias extrañas de la sangre al fluido cerebral— actúa sobre las células cerebrales, por lo que se ha propuesto para tratar los efectos de las enfermedades neurode-

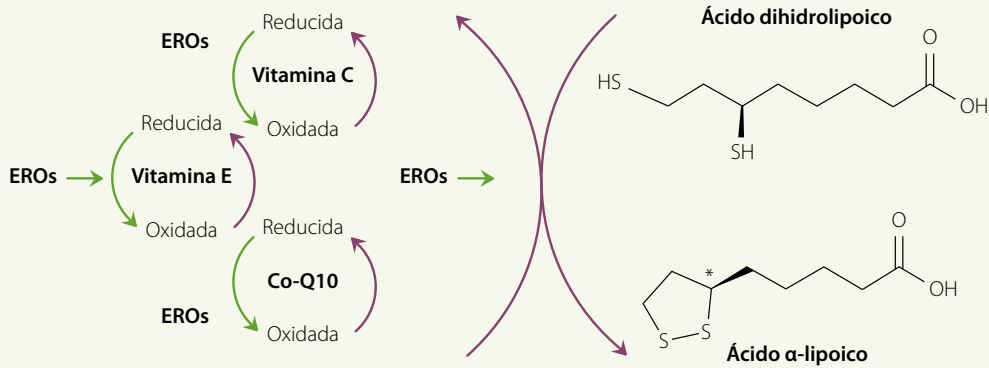


Figura 1.  
Cadena antioxidante.

generativas. En cuanto a enfermedades crónico degenerativas, como la diabetes mellitus, donde es común la presencia de alteraciones en los nervios y dolor recurrente, se ha observado una disminución significativa de los síntomas tras el tratamiento con ALA (Agathos, 2018).

El interés que ha generado el ácido alfa lipoico en la biotecnología surge debido a su producción actual, que es mediante síntesis química casi en su totalidad, un proceso que genera canti-

dades elevadas de residuos por el uso de ácidos y solventes orgánicos contaminantes para el ambiente. Además, el producto final es una mezcla racémica de ácido S y R lipoico, ¿qué significa esto? Algunas moléculas, como el ALA, pueden existir como isómeros ópticos, es decir, moléculas que —aunque conservan la misma estructura química— no pueden ser superpuestas entre sí, tal y como sucede con las palmas de las manos o una imagen reflejada en un espejo. Esto es importante para la

mayoría de los compuestos de interés en la industria farmacéutica, ya que la presencia de estos isómeros en los productos suele afectar su eficacia y seguridad. En el caso del ALA, sólo la forma R posee actividad antioxidante, es decir, de la mezcla producida químicamente, sólo 38 por ciento de lo ingerido es ácido en su forma activa capaz de llegar hasta las células.

### ¿Cómo obtenerlo?

La biotecnología —propriadamente la ingeniería genética— han surgido como una propuesta alternativa a la síntesis química para obtener R-ALA directamente de los microorganismos. La ingeniería genética permite extraer los genes que codifican a las enzimas que sintetizan el ácido lipoico e insertarlos en organismos que, por sus características y el conocimiento actual de su biología, nos permitan estudiarlos con facilidad y, en su caso, obtener las mayores cantidades de bioproductos, a los cuales se les conoce como organismos modelo.

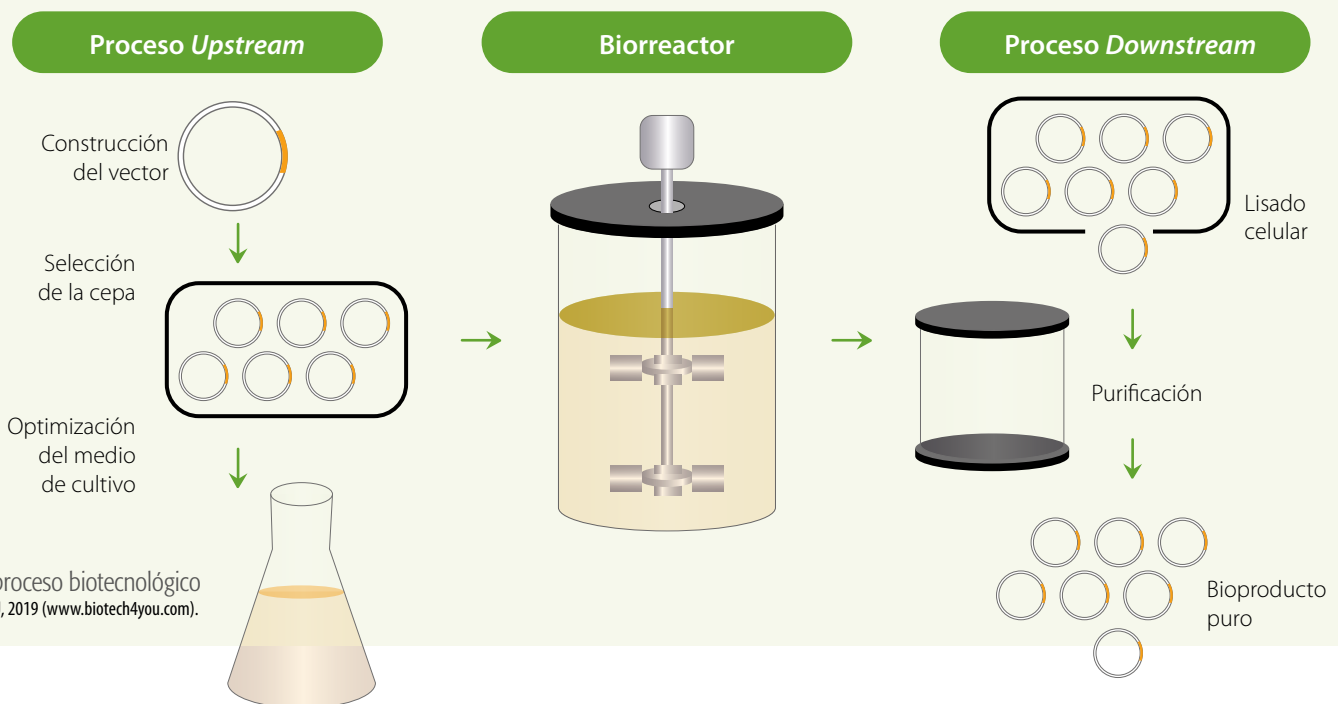


Figura 2.  
Flujo de un proceso biotecnológico  
Fuente: BIOTECH4U, 2019 (www.biotech4you.com).



**FERNANDO  
DAVID MONTALVO  
SANDOVAL**

Estudió Ingeniería de Bioprocesos en la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, en donde estudia actualmente la Maestría en Ciencias en Bioprocesos. Desarrolla el proyecto "Estrategias genéticas para la producción competitiva de ácido lipoico en la levadura metilotrófica *P. pastoris*"



Una de las investigaciones más importantes en el ámbito es la de los coreanos Hee-Jung Moon, Marimuthu Jeya, In-Sik Yu, Jung-Hwan Ji, Deok-Kun Oh y Jung-Kung Lee (2009), quienes al darse cuenta de que las bacterias del género *Pseudomonas* producían una mayor cantidad de ALA, tomaron los genes que codifican para dos enzimas: lipA y lplA y los insertaron en la bacteria *E. coli*, lo que incrementó hasta 2.14 veces las cantidades originalmente producidas. En investigaciones posteriores se ha hecho uso de otras herramientas de la ingeniería genética, como la incorporación de otras rutas metabólicas, el uso de precursores que favorezcan la acumulación del ALA o la coexpresión de chaperonas, proteínas que permiten el correcto plegamiento de las enzimas y, por ende, permiten una mejor producción. Estas investigaciones se han llevado a cabo en *E. coli* con resultados positivos y si algo queda claro es que sólo la unificación de las estrategias moleculares y la optimización de las condiciones de cultivo pueden lograr incrementos de hasta 200 veces los niveles de producción basal del microorganismo (Sun, 2017).

Implementar una plataforma de producción para obtener ALA en cantidades comerciales requiere una mayor claridad en los procesos teóricos y un esfuerzo significativo para llevarlo a la práctica. Por ejemplo, el momento en que un cultivo se lleva de un matraz de laboratorio a un biorreactor con condiciones de cultivo finamente controladas, supone un punto crucial en la eficiencia del proceso y sólo será rentable si se acoplan métodos de simulación, control y estudio de los parámetros cinéticos, así como para

la elección de las mejores condiciones de cultivo. La estabilidad del compuesto juega una función muy importante en la cantidad final que se obtendrá, así como en la facilidad con que se liberará y recuperará el mismo del resto de los compuestos celulares.

Si bien existen desafíos, la biotecnología es capaz de mermar estos obstáculos con diferentes estrategias, como las ya mencionadas (figura 2). Cada uno de estos esfuerzos tiene el objetivo de facilitar la recuperación del producto, aumentar la concentración en el medio, su estabilidad, velocidad de producción, disminuir costos y el impacto ambiental o mejorar las propiedades finales para el consumidor, como es el caso del ALA.

En la actualidad, las investigaciones en el campo de la producción biotecnológica del ácido lipoico giran en torno a la comprensión de los mecanismos celulares que lo producen y que dependen de él para su correcto funcionamiento en organismos más complejos que una bacteria, como las levaduras y algunas especies de plantas. Sólo las investigaciones futuras podrán decir si es posible sustituir los procesos de síntesis química tradicional por un proceso biológico, como fue el caso del ácido cítrico en 1940.

Si el organismo ideal para la producción de éste y otros bioproductos no ha sido descubierto o si la estrategia adecuada para su obtención aún no ha sido planteada, es momento de aportar a la investigación básica y aplicada para aprovechar las herramientas genéticas y de bioprocesos actuales en beneficio del medio ambiente y de la salud. **UP**

**Referencias bibliográficas:**

- Agathos, E., Tentolouris, A., Eleftheriadou, I., Katsaouni, P., Nemetzas, I., Petrou, A. y Tentolouris, N. (2018). Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*, 46(5), pp. 1779-1790.
- Cuerda, C., Luengo, L. M., Valero, M. A., Vidal, A., Burgos, R., Calvo, F. L. y Martínez, C. (2011). Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. *Nutrición Hospitalaria*, 26(1), pp. 68-78.
- Moon, H.-J., Jeya, M., Yu, I.-S., Ji, J.-H., Oh, D.-K. y Lee, J.-K. (2009). Chaperone-aided expression of LipA and LplA followed by the increase in  $\alpha$ -lipoic acid production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 83(2), pp. 329-337.
- Sun, Y., Zhang, W., Ma, J., Pang, H. y Wang, H. (2017). Overproduction of  $\alpha$ -lipoic acid by gene manipulated *Escherichia coli*. *PLoS ONE*, 12(1), pp. 1-15.
- Vallejo, E. Z., Rojas, A. V., y Torres, O. B. (2017). Una poderosa herramienta en la medicina preventiva del cáncer: los antioxidantes. *El Residente*, 12(3), pp. 104-111.