

UN ESTADO OXIDATIVO INTENSO ES NECESARIO PARA LA PRODUCCIÓN DE LOVASTATINA POR *Aspergillus terreus*

Miranda-Labra R.,¹ Fierro-Fierro F.,¹ Gómez-Quiroz L.E.,² y Barrios-González J.¹

Universidad Autónoma Metropolitana. 1 Depto. de Biotecnología. 2 Depto. de Ciencias de la Salud. Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, C.P. 09340, México, D.F. Tel. (55)58046438. Fax: (55)58044712. E-mail: jbg@xanum.uam.mx.

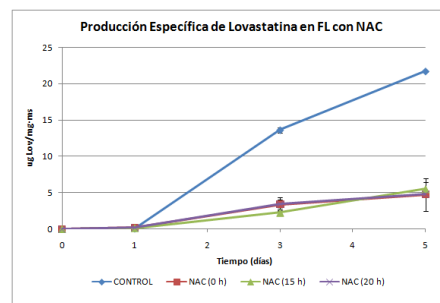
Palabras clave: estrés oxidativo, lovastatina, Aspergillus terreus.

Introducción. La lovastatina, es un metabolito secundario producido por *Aspergillus terreus*, y es de alto valor farmacéutico por su actividad anticolesterolemica. Aunque se conocen varios mecanismos que regulan su biosíntesis, no se ha asociado con especies reactivas de oxígeno (EROS) como elementos de regulación. Sin embargo, otros autores han demostrado que la generación de EROS están relacionadas con cada cambio de etapa morfológica en hongos. Anteriormente, encontramos que el estrés oxidativo, parece estar relacionado con el metabolismo secundario, ya que mutantes resistentes a este tipo de estrés, fueron sobreproductoras de lovastatina (Baños y col., 2007). Posteriormente, se encontró que existe un estado oxidativo (EOx) intenso justo antes de iniciarse la producción de este metabolito, en fermentación sólida (FS) y líquida (FL). Esto se logró correlacionando la expresión del gen *sod1* (superóxido dismutasa, como indicador del nivel de estrés oxidativo) con la del gen *lovE* (factor transcripcional del clúster biosintético de la lovastatina) (Miranda y col., 2007). El objetivo del presente trabajo fue investigar si este EOx no sólo precede la inducción de gen *lovE*, sino que es obligatorio para que se inicie el metabolismo secundario.

Metodología. La cepa *Aspergillus terreus* TUB F-514, así como las condiciones de FL, fueron las empleadas por Szakács y col. (1998) y mejoradas por Baños y col. (2007). Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias del N-acetilcisteína (NAC) y de H₂O₂. Se realizó FL con 0.5% p/v de NAC como antioxidante, y otra con 50 mM de H₂O₂ como agente oxidante. La lovastatina se cuantificó por HPLC (Baños y col., 2009).

Resultados y discusión. Al contrarrestar el EOx con el NAC, la producción de lovastatina disminuyó 82%, independientemente del momento en que se suplementa (Figura 1.A), demostrando la importancia del EOx en el metabolismo secundario. Esta conclusión fue apoyada además, por el resultado del siguiente experimento, en el cual se incrementó el EOx, usando H₂O₂ como oxidante exógeno. La producción de lovastatina del cultivo se mantuvo, e incluso se incrementó (13%), cuando el oxidante fue adicionado a las 15 y 20 h (Fig 1.B).

A)



B)

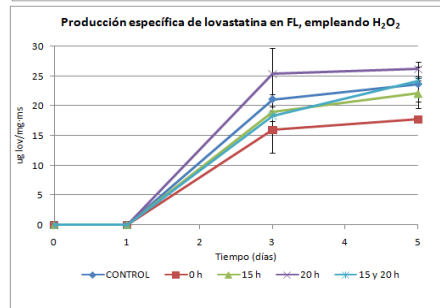


Figura 1 Producción específica de lovastatina en FL, al suplementar a diferentes tiempos con A) NAC y B) H₂O₂.

Conclusiones. Se demostró que el estado oxidativo que precede la inducción del gen *lovE* (inicio del metabolismo secundario), es necesario para la producción de lovastatina.

Agradecimientos. A CONACyT por la beca otorgada para la realización de este proyecto y a la UAM-I por las facilidades otorgadas.

Bibliografía.

- Baños JG, Tomasini A, Szakács G, Barrios-González J. (2009) High lovastatin production by *Aspergillus terreus* in a novel solid-state fermentation on polyurethane foam; an artificial inert support. J Biosci Bioeng. En prensa.
- Miranda R., Mejía A., Garay A. y Barrios-González J. (2007) Different expression of gene *sod1* (superoxide dismutase) in *Aspergillus terreus* in solid and submerged fermentation. Third international workshop on comparative aspects of oxidative stress in biological systems. Sociedad Mexicana de Bioquímica. Cuautla, Morelos. 16 al 19 de octubre.
- Baños JG., Mejía A., Garay A. y Barrios-González J. (2007). Producción de lovastatina en fermentación sólida por mutantes resistentes a estrés oxidativo. XII Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería. Morelia, Michoacán. 25 a 29 de junio.
- Szakács G., Morovján G. y Tengerdy RP. (1998) Production of lovastatin by a wild strain of *Aspergillus terreus*. *Biotech Letters*. 20(4): 411-415.