**METABOLITOS SECUNDARIOS DE RELEVANCIA INDUSTRIAL**

Los metabolitos secundarios son moléculas sintetizadas por determinados microorganismos, normalmente en una fase tardía de su ciclo de crecimiento, cuyas características son:

(i) No son necesarios para el crecimiento del microorganismo que los produce. En estado natural, sus funciones se hallan ordenadas a la supervivencia de la especie, pero cuando los microorganismos que los producen se desarrollan en cultivo puro los metabolitos secundarios no desempeñan esa misión.

(ii) Generalmente se producen como mezclas de productos muy relacionados químicamente entre sí. Por ejemplo, una única cepa de una especie del género Streptomyces produce 32 antraciclinas diferentes.

(iii) Cada uno de estos productos es producido por un grupo muy reducido de organismos.

(iv) La producción puede perderse fácilmente por mutación espontánea (degeneración de la raza), por lo que son muy importantes las técnicas de conservación de estos microorganismos.

De todos los productos tradicionales obtenidos por fermentación, los más importantes para la salud humana son los metabolitos secundarios. Donde se incluyen, además de los antibióticos, ciertas toxinas (micotoxinas), alcaloides (ácido lisérgico), factores de crecimiento vegetal (giberelinas) y pigmentos.

Los metabolitos secundarios mejor conocidos son los antibióticos, de los que se han descubierto más de 5000, cifra que aumenta a razón de una media aproximada de 300 por año, aunque la mayoría carecen de utilidad pues son tóxicos para los organismos vivos. Aproximadamente el 75% de los antibióticos conocidos son producidos por actinomicetos. Algunas especies son excepcionales productores de antibióticos, por ejemplo *Streptomyces gryseus* produce al menos 40 antibióticos diferentes.

**6.2.5. PRODUCCIÓN INDUSTRIAL DE METABOLITOS SECUNDARIOS**

La mayoría de los controles descritos en este capítulo se eliminan mediante manipulación ambiental o mediante la obtención de mutantes mal regulados.

1.- Manipulación ambiental

Catabolito: eliminación de la glucosa del medio.
Inducción: adición de manano al medio.
Carga energética: disminución de fosfato en el medio.
Precursores: adición de precursores al medio.

2.- Selección de mutantes mal regulados
A. Revertientes

La estrategia consiste primeramente en seleccionar las mejores cepas productoras del antibiótico. Estas cepas se someten a mutación con un agente mutágeno (UV, luz ultravioleta o NTG, nitrosoguanidina). De los mutantes obtenidos se seleccionan aquellos que no sean productores del antibiótico (se seleccionan aquellas cepas que poseen una proteína inactiva). Estos mutantes se vuelven a someter a mutación y se seleccionan aquellas cepas que sean de nuevo productoras del antibiótico (se obtienen mutantes dobles desregulados en un gen en el que actúa esa proteína inactiva).

B. Resistencia a análogos
La estrategia es la misma que la descrita con los metabolitos primarios.

C. Mutasíntesis

Se realiza mediante la mutación en el gen que codifica para un precursor del antibiótico natural, con lo que se consigue la síntesis de una molécula de antibiótico incompleta. Cuando se añade al medio el precursor que no puede sintetizar el microorganismo, éste reanuda la producción del antibiótico natural. De esta manera se pueden obtener nuevos antibióticos simplemente añadiendo precursores con estructuras ligeramente diferentes.