

# ALQUILRESORCINOLES: COMPUESTOS NATURALES CON IMPORTANCIA BIOLÓGICA

Fecha de recepción: 18 de julio de 2014 • Fecha de aceptación: 15 de octubre de 2014

## ALKYLRESORCINOLS: NATURAL COMPOUNDS WITH BIOLOGICAL IMPORTANCE

Eleana R. Suaza-García<sup>1</sup>, Ericsson D. Coy-Barrera<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

Los alquilresorcinoles (AR) son un grupo de metabolitos secundarios no isoprenoides, pertenecientes a la familia de los fenoles, a los que se les confieren propiedades biológicamente importantes tales como: antifúngica, antibacteriana, citotóxica, antitumoral, antioxidante y como biomarcadores. Estos metabolitos han sido encontrados en diferentes organismos tales como: plantas, hongos, metazoos y bacterias; siendo las rizobacterias una fuente importante de AR. En la presente revisión se presentan algunas de las características más importantes de estos metabolitos con un enfoque descriptivo con el propósito de reseñar la importancia biológica de estos compuestos naturales.

**Palabras clave:** Alquilresorcinoles, Lípidos resorcinólicos, fuentes de alquilresorcinoles, identificación de alquilresorcinoles.

### ABSTRACT

Alkylresorcinols (ARs) are a group of non-isoprenoid secondary metabolites, belonging to the family of phenols. They exhibit important biological properties such as antifungal, antibacterial, cytotoxic, antitumor, antioxidant, and as biomarkers. These metabolites have been found in different organisms such as plants, fungi, metazoan, and bacteria; being rhizobacteria an important source of ARs. In this review, we present some of the most important features of these metabolites with a descriptive approach in order to notice about the biological importance of these natural compounds.

**Keywords:** alkylresorcinols, resorcinolic lipids, alkylresorcinol sources, alkylresorcinol identification.

1 Grupo Integrado de Investigaciones en Química y Biología (InQuiBio), Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Militar Nueva Granada, Campus Nueva Granada, Km 2 vía Cajicá-Zipacquirá, Cundinamarca-Colombia

2 Correo para correspondencia: inquibio@unimilitar.edu.co

## INTRODUCCIÓN

Los alquilresorcinoles (AR), también conocidos como lípidos resorcinólicos y específicamente 5-*n*-alquilresorcinoles, son un grupo de metabolitos secundarios no isoprenoides que pertenecen a la familia de los fenoles, cuyo descubrimiento data de la década de los 30' siendo reconocidos por sus efectos alérgicos al contacto con la piel (Anderson et al., 1931; Wasserman y Dawson, 1948). Estos metabolitos han sido encontrados en varios organismos de plantas, hongos, bacterias y esponjas marinas (Barrow y Capon, 1991; Kozubek et al., 1996; Kozubek y Tyman, 1999; Zarnowski et al., 1999; Zarnowski et al., 2000a). Los lípidos resorcinólicos estructuralmente están definidos por una molécula con características anfipáticas debido a que en su estructura tiene una cadena alquil hidrofóbica derivada de la biosíntesis de los ácidos grasos y un anillo resorcinol hidrofílico proveniente de la vía biosintética de los policétidos; tal estructura le confiere numerosas propiedades, asociadas a la conformación de la bicapa lipídica, respiración mitocondrial, bioquímica celular, y estructura de la membrana, afectando las propiedades físico-químicas de microorganismos patógenos, (Kozubek y Tyman, 1999; Zarnowski et al., 2002; Bitkov et al., 1992). Esta característica anfipática le proporciona la capacidad de modular la actividad de las enzimas que interactúan con la membrana, por lo que le facilita la fluidez con o entre los lípidos de la membrana (Kieleczawa et al., 1987). Adicionalmente se ven involucrados en asociaciones con los fosfolípidos para formar complejos oligoméricos y poliméricos, provocando así modificaciones en la estructura y propiedades de la bicapa lipídica, así como la propiedad de suprimir la respiración mitocondrial en presencia de substratos dependientes del dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD) (Bitkov et al., 1992).

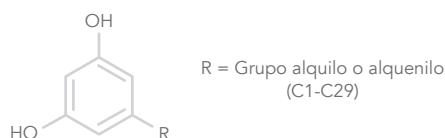
Se ha descrito en varios trabajos que los AR son sintetizados en los organismos para cumplir

funciones importantes; por ejemplo, en algunas plantas, los AR son sintetizados para la protección de la semilla contra algunos depredadores así como forma de defensa frente a hongos y bacterias debido a las propiedades antibióticas que algunos AR exhiben (Zarnowski et al., 2002). Sin embargo, aunque se ha reportado la producción de AR en *Azobacter vinelandii* y *Pseudomonas spp.*, el rol de estos compuestos aún no se conoce muy bien, pero se ha demostrado que presentan efecto antifúngico contra gran variedad de hongos, dentro de los cuales se encuentran *Cladosporium cucumerinum*, *Penicillium roqueforti*, *Aspergillus niger*, *Fusarium sp.*, *Rhizoctonia sp.*, entre otros (Kozubek et al., 1996). Tales propiedades y posibles funciones han hecho que los AR sean objeto de interés de varios investigadores a nivel mundial siendo el tema central de varios trabajos con fines de descripción y/o con el propósito de establecer su funcionalidad y aprovechamiento a diferentes niveles. Por tal razón, la presente revisión tiene el ánimo de presentar al lector el estado actual en el tema de AR bajo un enfoque descriptivo.

### Características físico-químicas de AR

Son moléculas compuestas por un anillo aromático con dos grupos hidroxilo en las posiciones 1 y 3 del anillo (siendo la parte hidrofílica) y una cadena alquil en la posición 5 (lo que proporciona hidrofobicidad a la molécula), variando su longitud entre 1 y 29 átomos de carbono (Figura 1) (Kozubek et al., 1996; Zarnowski et al., 2002; Zarnowski et al., 2004). Son lípidos no-isoprenoides, los cuales se consideran poco comunes debido a su simplicidad comparable al de un ácido graso, en donde el grupo carboxilo es reemplazado por el anillo dihidroxibenceno (Kozubek y Tyman, 1999). Sus cristales son de color blanco o amarillo pálido y se tornan amarillos un poco más intensos cuando son expuestos a la luz y/o al

aire. Son muy poco solubles en agua, mostrando un coeficiente de partición octanol-agua ( $\log P$ ) alto entre 7.0 a 10.0, cuyo valor es dependiente de la longitud de la cadena alquílica, pues a mayor longitud de ésta cadena se ha observado mayor afinidad con fases poco polares, lo cual en medio acuoso les permite incorporarse entre las bicapas lipídicas lo que lleva a aumentar la permeabilidad de las membranas biológicas y la liberación de liposomas (Gubernator et al., 1999). Mediante espectroscopia vibracional se ha podido caracterizar que el grupo hidroxilo de lípidos fenólicos exhibe una tensión en valores de frecuencia que oscilan entre 3200 y 2700  $\text{cm}^{-1}$  (Ciesik et al., 2006). Así mismo, la absorción UV de lípidos resorcinóles se encuentra entre 270 a 280 nm, lo cual es indicativo que la absorción aparentemente es dada por el anillo resorcinólico (Ross et al., 2004a).



**Figura 1.** Estructura general de un alquilresorcinol.

### Identificación y caracterización de AR

Existen varios métodos descritos para la identificación y caracterización de estas moléculas. El primer método para la identificación de lípidos resorcinólicos fue el desarrollado por Wieringa en 1967, el cual consistió en una reacción cuantitativa de AR en cloroformo e hidróxido de potasio (KOH) que genera un color rojo intenso al experimentar un ascenso en la temperatura, y al ser diluido en etanol (75-87%) pasa de color rojo a verde fluorescente, siendo la cantidad de AR directamente proporcional a la intensidad de color. Dentro de las ventajas de este método se encuentra su alta sensibilidad (se requieren cantidades superiores a 10  $\mu\text{g}$  de AR), pero su mayor desventaja es que era necesario realizar una

curva de calibración diaria (Wieringa, 1967; Kozubek y Tyman, 1999). A pesar de esto, el método utilizado en varios estudios pioneros para la cuantificación de AR en material vegetal, específicamente en cereales como en arroz (Evans et al., 1973), trigo y sus harinas (Hengtrakul et al., 1990), triticale (híbrido entre el trigo y el centeno) (Verdeal y Lorenz, 1977), entre otros.

Posteriormente, Musehold (1974) desarrolló el primer método colorimétrico el cual usa ácido sulfanílico diazotizado como reactivo para desarrollar un color, debido al producto diazo formado correspondiente al acoplamiento de la sal de diazonio con un AR, el cual absorbe en el espectro electromagnético visible, con una sensibilidad similar al método anterior, sin embargo, este presenta desventajas sensibles, como son: la baja estabilidad del reactivo, la necesidad de utilizar reactivo fresco en cada ensayo y la corta duración del color al final de la reacción. Empleando este método, Musehold (1974) desarrolló varios proyectos en granos de cereales (Kozubek y Tyman, 1999).

Más adelante, Tyman y Kozubek (1975) emplearon *p*-nitroanilina diazotada en lugar de ácido sulfanílico. Aunque, en este método, el reactivo fue estable a 4°C, la sensibilidad del método fue menor (10  $\mu\text{g}$  – 100  $\mu\text{g}$ ) con respecto al anterior (Kozubek y Tyman, 1999). Solo hasta 1981 se reportó un método colorimétrico prometedor, el cual empleaba colorante fluorescente (sal de diazonio tipo naftanil diazo), químicamente estable. La reacción del Fast Blue con ARs genera complejos coloreados, cuya intensidad era directamente proporcional a la cantidad de lípidos resorcinólicos (Hoffmann y Wenzel, 1981). En ese mismo año se desarrolló otro micrométodo para la cuantificación de AR empleando una sal de diazonio específica (Fast Blue B®). Este método fue altamente específico para derivados 5-*n*-alquil de resorcinóles, con una sensibilidad de 1-10  $\mu\text{g}$  de AR, midiendo la absorbancia a 520 nm después de una hora de incubación en un cuarto temperado (Tluscik

et al., 1981). Gajda et al. (2008). La sal Fast Blue B fue reemplazada por Fast Blue-ZnCl<sub>2</sub>, lo cual aumentó el tiempo de estabilidad del producto de la reacción a 3 h y la sensibilidad, siendo posible la detección de AR a partir de 0.1 µg de AR presentes en la muestra, a partir de estos estudios pioneros se han desarrollado diversos métodos para su cuantificación empleando otras sales de diazonio en medio básico, ácido o neutro, como es el caso de Sampietro et al. (2008) quienes usaron la sal de diazonio Fast Blue RR® en medio básico para determinar la presencia de AR en una muestra, en donde el producto diazo absorbe a una longitud de onda de 480 nm. Es claro indicar que la intensidad del color de la reacción (de todos los métodos colorimétricos descritos) es directamente proporcional a la cantidad total de AR en la muestra, pero no a la longitud de la cadena alquímica (Kulawinek y Kozubek, 2008).

Los AR pueden también ser detectados por cromatografía en capa fina (CCF), en la que se utiliza una placa de gel de sílice 60® como fase estacionaria y un disolvente o mezcla de disolvente (que es dependiente según la mezcla en la que se han extraído los AR), la cual corresponde a la fase móvil. Por lo general, el sistema de disolventes es apolar, ya que los AR tienen un coeficiente de partición octanol-agua superior a 7,0 (Gubernator et al., 1999). Una vez realizado el desarrollo de la CCF, se emplea un revelador sobre la placa de gel de sílice 60®, el cual va a mostrar un cambio de coloración en las bandas

que pertenecen a AR. Dentro de estos reveladores se destaca el uso de los reactivos basados en vainillina en medio ácido, reactivo de Gibb's (Kozubek, 1984), compuestos diazo (Briggs, 1974) y sales Fast blue (Kozubek et al., 1996).

Una vez detectados los AR en CCF y obtenido un factor de referencia (RF) en una determinada fase móvil, se puede obtener un extracto enriquecido de AR mediante cromatografía en columna (CC), en la que se emplea una columna empacada con gel de sílice 60® como fase estacionaria y un disolvente como fase móvil. Esto permitirá fraccionar el extracto y concentrar y/o depurar el compuesto de interés; esta técnica junto a la CCF solo brinda información cualitativa y no cuantitativa (Ross et al, 2004a).

Con el desarrollo de las técnicas de análisis instrumentales basadas en cromatografía, las cuales han permitido obtener información de los compuestos en matrices naturales de una forma más certera y precisa, varios métodos instrumentales han sido igualmente desarrollados para la identificación de AR. El uso de la cromatografía de gases (CG), en donde el análisis de AR es mucho más rápido y eficiente, cuya separación depende de la longitud de su cadena alquímica, por lo que se hace necesario el uso de una fase estacionaria apolar. No obstante, esta técnica requiere que el analito sea previamente derivatizado con trimetilsilano (TMS) para mejorar el análisis y así poder evitar retenciones de los AR en la columna. La fiabilidad en el análisis de ésta técnica

Es claro indicar que la intensidad del color de la reacción (de todos los métodos colorimétricos descritos) es directamente proporcional a la cantidad total de AR en la muestra, pero no a la longitud de la cadena alquímica (Kulawinek y Kozubek, 2008).

es solamente superada cuando el cromatógrafo de gases se encuentra acoplado a un detector selectivo de masas (GC-MS, por sus siglas en inglés) donde se obtiene la información estructural de la masa del compuesto (Ross et al., 2004a). Así mismo, la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés) es también una de las técnicas que actualmente se aplica al análisis de estos compuestos resorcinólicos (Ross et al., 2004a); en este caso si la unidad HPLC se encuentra acoplada a un detector de masas, el análisis resulta ser más efectivo, dada la información estructural que es posible obtener para cada AR separado en el sistema HPLC.

### Características biológicas

Gracias a su estructura basada en una molécula anfipática, estos metabolitos secundarios son compuestos bioactivos potenciales. Este tipo de compuestos han sido descritos con actividad antimicrobiana (Alonso et al., 1997; Kozubek y Tyman, 1999), antiparasitaria, anticancerígena (Zhu et al., 2011, Liu et al., 2012), citotóxica (Chaturvedula et al., 2002), y antioxidante (evidenciada por la habilidad que tienen los lípidos resorcinólicos para donar un hidrógeno el cual se va a acoplar con el radical libre) (Korycinska et al., 2009; Gliwa et al., 2011; Gunenc et al., 2013), antimutagénica disminuyendo hasta en un 70% el efecto de productos mutagénicos (Gasiorowski et al., 1996), inhibición de la germinación de esporas de hongos y confiriendo resistencia frente a organismos fitopatógenos (Kozubek y Tyman, 1999; Gembeh et al., 2001).

Adicionalmente, AR extraídos de cereales, frutas y basidiomicetes se reportan como inhibidores activos del crecimiento micelial de levaduras y hongos fitopatógenos tales como *Trychophyton mentagrophytes*, *Saccharomyces cerevisiae* (Adawadkar y Sohly, 1981), *Alternaria alternata* (Droby y Prusky, 1987), *Aspergillus niger*, *A. versicolor*, *Penicillium chrysogenum*, *P. roqueforte* (Reiss, 1989), *Fusarium*

*sp.*, *F. oxysporum*, *Dematophora necatrix*, *Botrytis sp.* y *Rhizoctonia sp.* (García et al., 1997; Zarnowski et al., 1999; Cazorla et al., 2006), *Staphylococcus aureus* (Jin y Zjawiony, 2006), *Aspergillus flavus* (Gembeh et al., 2001), *Colletotrichum gloeosporioides* (Hassan et al., 2007), con valores de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) entre 75µg/mL y 210µg/mL.

Por otro lado, los AR juegan un papel importante en las plantas por ser parte del gran grupo de los fenoles, dado que están involucrados en protección vegetal frente a diferentes tipos de estrés, ya sea por radiación UV, radicales libres, heridas, patógenos o herbívoros (Magnucka et al., 2007). Así mismo, se han propuesto como biomarcadores del consumo de productos ricos en estos metabolitos, en el área de paleoclimatología, y con ello determinar las especies vegetales dominantes en un lugar, en un tiempo específico (Avsejs et al., 2002; Ross et al., 2004b).

### Propuestas reportadas de mecanismos de acción de AR

Como se mencionó anteriormente, los AR poseen una gran afinidad con bicapas lipídicas (i.e., membranas celulares), interactuando con fosfolípidos mediante puentes de hidrógeno (Stasiuk et al., 2007) aumentando la permeabilidad de la membrana cuando ésta se encuentra en un medio acuoso rico en 5-*n*-alquilresorcinoles. Cuando estos compuestos son incorporados en la bicapa durante su formación, los liposomas resultantes son más eficaces encapsulando y preservando solutos solubles en agua, que cuando no se encuentran AR en el medio (Gubernator et al., 1999; Stasiuk y Kozubek, 2010). Por ejemplo, los lípidos resorcinólicos de *Anacardium occidentale* a pH altos (12.5) forman estructuras liposomales capaces de encapsular agua, lo cual se debe a que a estos pH la porción polar de la molécula AR aumenta su polaridad por la ionización de sus grupos hidroxilos, alterando su forma no cilíndrica a mas cilíndrica, permitiendo así la habilidad de formar

bicapas y vesículas que resisten mejor el estrés osmótico. El tamaño de estas estructuras vesiculares dependen de la presencia de lípidos en el medio como el colesterol y ácidos grasos, los cuales además de influenciar directamente en el tamaño, permiten un mayor tiempo de retención de sustancias por parte de las vesículas (Przeworska et al., 2001).

Cuando se encuentra una alta concentración de AR en las membranas liposomales, se manifiesta una alteración en las propiedades termotrópicas de los fosfolípidos y, si homólogos saturados e insaturados se encuentran en bajas concentraciones, muestran una gran miscibilidad con las bicapas lipídicas (Kozubek y Tyman, 1999). Así, cuando los AR interactúan con membranas biológicas, éstas se vuelven más resistentes al paso de solutos pequeños como glucosa, iones y agua (Kozubek y Demel, 1980; Kozubek, 1985). Tal es el caso de AR aislados de una bacteria del género *Azotobacter* los cuales se asocian con los fosfolípidos de las membranas formando complejos poliméricos y oligoméricos, modificando la estabilidad y las propiedades fisicoquímicas de las membranas. Adicionalmente se reporta que inhiben la respiración mitocondrial en presencia de sustratos dependientes del NAD, pero la activan en presencia de succinato como sustrato (Bitkov et al., 1992).

Los AR han mostrado una importante interacción con proteínas que tienen grandes regiones hidrofóbicas, las cuales generalmente interactúan con fosfolípidos y otras moléculas anfipáticas, como por ejemplo la glicoforina, el citocromo c y la albúmina sérica, siendo la intensidad de la interacción más fuerte entre AR-proteínas que entre fosfolípidos-proteínas (Kozubek, 1995), lo cual confirma que los AR pueden incorporarse a membranas biológicas, mediada por la especificidad proteínas de membrana (Kozubek, 1995). Así mismo, se conoce están involucrados en la síntesis de otros AR endógenos en células bacterianas como *Azotobacter chroococcum* (Rejmany Kozubek, 2004).

Además de interactuar con proteínas, los AR han mostrado una fuerte interacción con moléculas de ADN y sus enzimas de polimerización, llevando a su ruptura cuando hay altas concentraciones de AR. Esto se observa solo si se encuentra en presencia de sales de cobre y moléculas de oxígeno. La eficiencia para fragmentar moléculas de ADN está directamente relacionada con la longitud de la cadena alquímica y su actividad aumenta en presencia de oxígeno, lo cual sugiere que el fraccionamiento de moléculas de ADN involucra la oxigenación del anillo aromático a compuesto trihidroxi, capaces de reducir cobre y formar especies radioactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, el mecanismo de acción por estos agentes en la ruptura de la hebra de ADN no ha sido bien reportado (Lytollis et al., 1995; Alonso et al., 1997). Adicionalmente se ha reportado la inhibición de ADN polimerasa- $\beta$  en mamíferos por parte bis-5-alquilresorcinoles (Barakat et al., 2012). Además, se ha reportado que el alquilresorcinol xenognosina se encuentra involucrado en las relaciones entre plantas hospederas y germinación parasitaria. Estas relaciones se han determinado principalmente en el estudio del parasitismo por *Striga asiatica* a plantas cultivadas. Al parecer, una metilación en C4 y C6 del anillo bencénico es necesaria para su activación (Keyes et al., 2000).

#### Fuentes

Desde que se descubrieron estas moléculas, se ha evidenciado su presencia en especies pertenecientes a las plantas, bacterias, hongos y una especie del reino animal, y se ha demostrado una vía común para la biosíntesis de estos compuestos, por medio de un grupo de enzimas que catalizan la síntesis de policétidos aromáticos en plantas y microorganismos, las policétido sintasas tipo III. Los AR se diferencian por la longitud de su cadena alquímica y si ésta es saturada (generalmente en bacterias) o no (generalmente presentes en plantas) (Kozubek y Tyman, 1999; Stasiuk y Kozubek, 2010).

En las plantas se ha demostrado además que los AR son biosintetizados en diferentes órganos de la planta como en semillas, frutos, hojas, raíces y vástago (Ji y Jetter, 2008).

### Fuentes vegetales de AR

Inicialmente se le confería la síntesis de lípidos resorcinólicos al reino vegetal, en especial a algunas familias pertenecientes a las plantas superiores como *Anacardium sp.*, y *Ginkgo biloba*; sin embargo se ha demostrado su presencia en algas y musgos.

En las plantas se ha demostrado además que los AR son biosintetizados en diferentes órganos de la planta como en semillas, frutos, hojas, raíces y vástago (Ji y Jetter, 2008). Estudios pioneros demostraron la presencia de lípidos no-isoprenoides, específicamente AR en la familia Ginkgoaceae, en la especie *Ginkgo biloba*, siendo compuestos abundantes en esta familia con aproximadamente 400mg/kg, predominantes en la pulpa de sus frutos, (Zarnowska et al., 2000). En frutos de *Anacardium occidentale*, los cuales en humanos causan dermatitis al contacto con la piel, también se ha demostrado la presencia de estos compuestos (Diogenes et al., 1996). Así mismo se ha evidenciado la presencia de AR en especies de las familias Poaceae y Graminaeae, con mayores contenidos en arroz y en trigo, así como en otras familias de plantas como Myrsinaceae (siendo *Ardisia virens* una especie promisoría en la producción de compuestos alquilfenólicos con propiedades citotóxicas), Myristicaceae, Iridaceae, Primulaceae, Araceae, Leguminoseae, con propiedades antibacteriales y antifúngicas (Kozubek et al., 1996; Kozubek y Tyman, 1999; Chang et al., 2009). No solo estos compuestos son encontrados en especies tropicales y herbáceas, sino también se han

identificado en arboles pertenecientes a la familia Proteaceae, en *Grevillea robusta* se ha extraído e identificado compuestos derivados de AR como son los glucósidos derivado de las hojas de este árbol (Yamashita et al., 2008).

Chlorophyceae y Sargassaceae son dos familias de algas en donde se evidencia la producción de lípidos resorcinólicos. Específicamente en el género *Botryococcus* (Metzger y Largeau, 1994), se ha reportado que cerca de un 34 % del peso seco de *Botryococcus braunii* corresponde a constituyentes lipídicos, identificándose tres homólogos de AR (Metzger, 1994). En otro género de algas (*Apatococcus*) también se han extraído e identificado homólogos de AR, convirtiéndose así en fuentes naturales de lípidos resorcinólicos (Zarnowski et al., 2000b). Por último, en *Sphaerophorus* y *Lobaria*, dos géneros de musgos también ha sido posible la extracción, identificación y cuantificación de AR (Asahina y Yasue, 1937; Stodola et al., 1973; Amico y Biondi, 1990).

### Fuentes metazoarias de AR

*Haliclonidae haliclona*, una esponja marina, es hasta el momento el único metazoo en el que se ha demostrado la capacidad de sintetizar alquénil y alquilresorcinoles. Algunos de los lípidos resorcinólicos sintetizados por esta esponja marina previamente han sido identificados en fuentes vegetales marinas, lo cual sugiere que podrían compartir la misma ruta de biosíntesis de AR (Barrow y Capon, 1991).

### Fuentes fúngicas de AR

En los hongos, la mayoría de los productores de AR reportados hasta el momento son pertenecientes al clado de los basidiomicetes. Se han descubierto varios géneros productores de AR, dentro de los cuales se encuentran *Corticium*, *Phlebia*, *Merulius*, *Phoma*, *Pulcherricium*, *Stemphylium*, entre otros (Kozubek y Tyman, 1999). Un ejemplo claro se evidencia en *Merulius incarnatus* el cual es capaz de producir homólogos de AR, con actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y actividad leishmanicida (Jin y Zjawiony, 2006). En *Merulius tremellosus* fue aislado el ácido melúrico, un lípido resorcinólico que a la concentración de 100 µg/mL inhibe completamente la síntesis de ADN, ARN y proteínas en cepas de *Bacillus brevis* y a una concentración de 30 µM inhibe la actividad de la enzima acetilcolinesterasa unida a la membrana de eritrocitos (Stasiuk y Kozubek, 2010; Stasiuk et al., 2004). Zarnowski et al. (2000a) reportaron la secreción de AR por parte de *Fusarium culmorum* a nivel micelial, en cantidades de 5.3 µg/g y en cultivos líquidos con una cantidad de 0.9 µg/L. *Aspergillus sp.*, ha sido también reportado como fuente fúngica de AR, cuyos productos resorcinólicos mostraron propiedades antimicrobianas contra *Saccharomyces cerevisiae* y *Candida albicans* (Yang et al., 2006).

Por otro lado, se han llevado a cabo estudios conducentes a la delimitación de la biosíntesis de estos lípidos resorcinólicos en hongos modelo, como *Neurospora crassa* (hongo perteneciente a los ascomicetos), donde se ha observado que la biosíntesis en hongos sigue la misma ruta metabólica conocida en plantas y bacterias para producir AR (Goyal et al., 2008).

### Fuentes bacterianas de AR

A la fecha, la presencia de ARs fue descrita en bacterias del género *Mycobacterium*, como *M. leprae* (agente causal de la lepra), identificándose Le-prosoles, compuestos identificados como derivados

de lípidos resorcinólicos (Kozubek y Tyman, 1999). Así mismo, en *Mycobacterium tuberculosis*, agente causante de la tuberculosis, en la que se ha revelado un gran número de policétido sintasas (PKS) tipo III, correspondientes a enzimas relacionadas con la síntesis de policétidos y AR (Chopra y Gokhale, 2009).

En *Pseudomonas spp.*, se reporta una cantidad de AR que varía en un rango de 0.2 µg/mg a 0.8 µg/mg, y para *Azotobacter chroococcum*, entre 2.3 µg/mg a 56.2 µg/mg. En estas cepas los AR se establecen como lípidos abundantes debido a la cantidad que se pueden extraer de tales cepas (Kozubek et al., 1996; Zarnowski et al., 2004), por lo que se constituyen como muy buenas fuentes de AR.

### Otras fuentes de AR

En otros organismos se ha identificado así mismo la presencia de AR. En ciliados, como *Stentor coeruleus*, *Blepharisma japonicum* y *Climacostomum virens*, sus pigmentos de tipo AR han sido estudiados, no solo por su relación en la fotosíntesis, sino también por su función en la defensa química contra depredadores, cuyo mecanismo de acción involucrado aún no ha sido reportado (Masaki et al., 2004).

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Militar Nueva Granada por la financiación. Producto derivado del proyecto INV-CIAS-1471 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la UMNG - Vigencia 2014.



## REFERENCIAS

1. Adawadkar P. y El Sohly M. 1981. Isolation, purification and antimicrobial activity of anacardic acids from *Ginkgo biloba* fruits. *Fitoterapia*. 52: 129-135.
2. Alonso E., Ramón E. y Yus M. 1997. Simple synthesis of 5-substituted resorcinols: a revised family of interesting bioactive molecules. *The Journal of Organic Chemistry*. 62: 417-421.
3. Amico V. y Biondi D. 1990. Citado en: Kozubek A. y Tyman J. 1999. Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chemical Reviews*. 99: 1-31.
4. Anderson H., David N. y Leake C. 1931. Oral toxicity of certain alkylresorcinols in guinea pigs and rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 28: 609-612. En: Zarnowski R., Suzuki Y., Yamaguichi I. y Stanislaw P. 2002. Alkylresorcinols in Barley (*Hordeum vulgare* L. distichon) Grains. *Zeitschrift für Naturforschung*. 57c: 57-62.
5. Asahina Y. y Yasue M. 1937. Citado en: Kozubek A. y Tyman J. 1999. Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chemical Reviews*. 99: 1-31.
6. Avsejs L., Nott C., Xie S., Maddy D., Chambers F. y Evershed R. 2002. 5-n-Alkylresorcinols as biomarkers of sedges in an ombrotrophic peat section. *Organic Geochemistry*. 33: 861-867.
7. Barakat K., Gajewski M. y Tuszynski J. 2012. DNA polymerase beta (pol b) inhibitors: A comprehensive overview. *Drug Discovery Today*. 17: 913-920.
8. Barrow R. y Capon R. 1991. Alkyl and alkenyl resorcinols from an Australian marinesponge, *Haliclona* sp. (Haplosclerida: Haliclonidae). *Australian Journal of Chemistry*. 44: 1393-1405.
9. Bitkov V., Nenashev V., Pridachina N. y Batrakov S. 1992. Membrane-structuring properties of bacterial long-chain alkylresorcinols. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1108: 224-232.
10. Briggs D. 1974. Citado en: Ross A., Åman P., Andersson R. y Kamal-Eldin A. 2004. Chromatographic analysis of alkylresorcinols and their metabolites. *Journal of Chromatography*. 1054: 157-164.
11. Cazorla F., Duckett S., Bergström E., Noreen S., Odijk R., Lugtenberg B., Thomas-Oates J. y Bloembergen G. 2006. Biocontrol of Avocado Dematophora Root Rot by Antagonistic *Pseudomonas fluorescens* PCL1606 correlates with the Production of 2-Hexyl 5-Propyl Resorcinol. *Molecular Plant-Microbe Interactions Journal*. 19: 418-428.
12. Chang H., Lin Y., Lee S., Yang C., Lin W., Tsai I. y Chen I. 2009. Cytotoxic alkyl benzoquinones and alkyl phenols from *Ardisia virens*. *Phytochemistry*. 70: 2064-2071.
13. Chopra T. y Gokhale R. 2009. Polyketide versatility in the biosynthesis of complex mycobacterial cell wall lipids. *Methods in Enzymology*. 459: 259-294.
14. Ciesik K., Koll A. y Grdadolnik J. 2006. Structural characterization of phenolic lipid and its derivative using vibrational spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 41: 14-20.
15. Diogenes M., DeMorais S., Ferreira F. 1996. Citado en: Ji X. y Jetter R. 2008. Very long chain

- alkylresorcinols accumulate in the intracuticular wax of rye (*Secale cereale* L.) leaves near the tissue surface. *Phytochemistry*. 69: 1197–1207.
16. Droby S. y Prusky D. 1987. Citado en: Ji X. y Jetter R. 2008. Very long chain alkylresorcinols accumulate in the intracuticular wax of rye (*Secale cereale* L.) leaves near the tissue surface. *Phytochemistry*. 69: 1197–1207.
  17. Evans L., Dedio W., y Hill R. 1973. Variability in the alkylresorcinol content of rye grains. *Canadian Journal of plant science*. 53: 485-488.
  18. Gajda A., Kulawinek M. y Kozubek A. 2008. An improved colorimetric method for the determination of alkylresorcinols in cereals and whole-grain cereal products. *Journal of Food Composition and Analysis*. 21: 428– 434.
  19. García S., García C., Heinzen H., Moyna P. 1997. Citado por: Zarnowski R., Kozubek A. y Pietr S. 1999. Effect of rye 5-n-alkylresorcinols on *in vitro* growth of phytopathogenic *Fusarium* and *Rhizoctonia* fungi. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences*. 47: 231-235.
  20. Gembeh S., Brown R., Grimm C. y Cleveland T. 2001. Identification of chemical components of corn kernel pericarp wax associated with resistance to *Aspergillus flavus* infection and aflatoxin production. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 49: 4635–4641.
  21. Gliwa J., Gunenc A., Ames N., Willmore w. y Hosseinian F. 2011. Antioxidant activity of alkylresorcinols from rye bran and their protective effects on cell viability of PC-12 AC cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59: 11473–11482.
  22. Goyal A., Saxena P., Rahman A., Singh P., Kasbekar D., Gokhale R. y Sankaranarayanan R. 2008. Structural insights into biosynthesis of resorcinolic lipids by a type III polyketide synthase in *Neurospora crassa*. *Journal of Structural Biology*. 162: 411–421.
  23. Gasiorowski K., Szyba K., Brokos B. y Kozubek A. 1996. Antimutagenic activity of alkylresorcinols from cereal grains. *Cancer Letters*. 106: 109-115.
  24. Gubernator J., Stasiuk M. y Kozubek A. 1999. Dual effect of alkylresorcinols, natural amphiphilic compounds, upon liposomal permeability. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1418: 253–260.
  25. Gunenc A., HadiNezhad M., Tamburic-Ilicic L., Mayer P. y Hosseinian F. 2013. Effects of region and cultivar on alkylresorcinols content and composition in wheat bran and their antioxidant activity. *Journal of Cereal Science*. 57: 405–410
  26. Hassan M.K., Dann E.K., Irving D.E., Coates, L.M. 2007. Concentrations of constitutive alk(en)ylresorcinols in peel of commercial mango varieties and resistance to postharvest anthracnose. *Physiological and Molecular Plant Pathology*. 71:158-165
  27. Hengtrakul P., Lorenz K. y Mathias M. 1990. Alkylresorcinols in U.S. and Canadian Wheats and Flours. *Cereal Chemistry*. 67 (5): 413-417.
  28. Hoffmann F. y Wenzel G. 1981. Self-compatibility in Microspore-derived Double-haploid Rye lines

- and Single Grain selection for Alkylresorcinol content. *Theoretic applied Genetics*. 60: 129-133.
29. Ji X. y Jetter R. 2008. Very long chain alkylresorcinols accumulate in the intracuticular wax of rye (*Secale cereale L.*) leaves near the tissue surface. *Phytochemistry*. 69: 1197–1207.
  30. Jin W. y Zjawiony J. 2006. 5-Alkylresorcinols from *Merulius incarnatus*. *Journal of Natural products*. 69: 704-706.
  31. Kieleczawa J., Szalewicz A., Kozubek A. y Kulig E. 1987. Citado en: Zarnowski R., Suzuki Y., Yamaguichi I. y Stanislaw P. 2002. Alkylresorcinols in Barley (*Hordeum vulgare L. distichon*) Grains. *Zeitschrift für Naturforschung*. 50 -57.
  32. Keyes W.J., O'Malley R.C., Kim D., Lynn D.G. 2000. Signaling organogenesis in parasitic angiosperms: xenognosin generation, perception, and response. *Journal of Plant Growth Regulation*, 19:217-231.
  33. Korycinska M., Czelna K., Jaromin A. y Kozubek A. 2009. Antioxidant activity of rye bran alkylresorcinols and extracts from whole-grain cereal products. *Food Chemistry*. 116: 1013–1018.
  34. Kozubek A. y Demel R. 1980. Citado en: Siwko M., de Vries A., Mark a., Kozubek A. y Marrink S. 2009. Disturb or Stabilize? A Molecular Dynamics Study of the Effects of Resorcinolic Lipids on Phospholipid Bilayers. *Biophysical Journal* 96: 3140–3153.
  35. Kozubek A. y Tyman J. 1999. Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chemical Reviews*. 99: 1-31.
  36. Kozubek A. 1984. Citado en: Ross A., Åman P., Andersson R. y Kamal-Eldin A. 2004. Chromatographic analysis of alkylresorcinols and their metabolites. *Journal of Chromatography*. 1054: 157 – 164.
  37. Kozubek A. 1985. Citado en: Siwko M., de Vries A., Mark a., Kozubek A. y Marrink S. 2009. Disturb or Stabilize? A Molecular Dynamics Study of the Effects of Resorcinolic Lipids on Phospholipid Bilayers. *Biophysical Journal* 96: 3140–3153.
  38. Kozubek A., Pietr S. y Czerwonka A. 1996. Alkylresorcinols Are Abundant Lipid Components in Different Strains of *Azotobacter chroococcum* and *Pseudomonas spp.* *Journal of Bacteriology*. 178: 4027-4030.
  39. Kulawinek M. y Kozubek A. 2008. Quantitative determination of alkylresorcinols in cereal grains: independence of the length of the aliphatic side chain. *Journal of Food Lipids*. 15: 251–262.
  40. Liu L., Winter K., Stevenson L., Morris C. y Leach D. 2012. Wheat bran lipophilic compounds with in vitro anticancer effects. *Food Chemistry*. 130: 156–164.
  41. Lytollis W., Scannell R., Murty H., Sambhi K., Barr J. y Hecht S. 1995. 5-Alkylresorcinols from *Hakea trifurcate* that cleave DNA. *Journal of American Chemical society*. 117: 12683-12690.
  42. Magnucka E., Suzuki Y., Pietr S., Kozubek A. y Zarnowski R. 2007. Action of benzimidazole fungicides on resorcinolic lipid metabolism in rye seedlings depends on thermal and light growth conditions. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 88: 219–225.

43. Masaki M., Hiro S., Usuki Y., Harumoto T., Terazima M., Buonanno F., Miyake A. y Iio H. 2004. Climacostol, a defense toxin of *Climacostomum virens* (protozoa, ciliata), and its congeners. *Tetrahedron*. 60: 7041–7048.
44. Metzger P. y Largeau C. 1994. A new type of ether lipid comprising phenolic moieties in *Botryococcus braunii*. Chemical structure and abundance, and geochemical implications. *Organic Geochemistry*. 22: 801-814.
45. Metzger P. 1994. Phenolic ether lipids with an n-alkenylresorcinol moiety from a bolivian strain of *Botryococcus braunii* (A race). *Phytochemistry*. 36: 195-212.
46. Musehold J. 1974. Methods of selection of rye plants low in 5-n-alkylresorcinol. *Zeitschrift für Pflanzenzüchtung*. 71: 124-129.
47. Chaturvedula VS, Schilling JK, Miller JS, Andriantsiferana R, Rasamison VE, Kingston DG. D. 2002. New cytotoxic bis-5-alkylresorcinol derivatives from the leaves of *Oncostemon bojerianum* from the Madagascar rainforest. *Journal of Natural Products*. 65: 1627–1632.
48. Przeworska E., Gubernator J. y Kozubek A. 2001. Formation of liposomes by resorcinolic lipids, single-chain phenolic amphiphiles from *Anacardium occidentale* L. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1513: 75-81.
49. Reiss J. 1989. Citado por: Zarnowski R., Kozubek A. y Pietr S. 1999. Effect of rye 5-n-alkylresorcinols on *in vitro* growth of phytopathogenic *Fusarium* and *Rhizoctonia* fungi. *Bulletin of the polish academy of sciences*. 47: 231-235.
50. Rejman J. y Kozubek A. 2004. The Effect of Alkylresorcinol on Lipid Metabolism in *Azotobacter chroococcum*. *Zeitschrift für Naturforschung*. 59c: 393-398.
51. Ross A., Åman P., Andersson R. y Kamal-Eldin A. 2004a. Chromatographic analysis of alkylresorcinols and their metabolites. *Journal of Chromatography A*. 1054: 157-164.
52. Ross A., Åman P. y Kamal-Eldin A. 2004b. Identification of cereal alkylresorcinol metabolites in human urine potential biomarkers of whole grain wheat and rye intake. *Chromatography B Analytical Technology Biomedical Life Science*. 809: 125–130.
53. Sampietro D., Vattuone M. y Catalán C. 2008. A new colorimetric method for determination of alkylresorcinols in ground and whole-cereal grains using the diazonium salt Fast Blue RR. *Food Chemistry*. 115: 1170–1174.
54. Stasiuk M. y Kozubek A. 2010. Biological activity of phenolic lipids. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 67: 841-860.
55. Stasiuk M., Bartosiewicz D., Gubernator J., Cieslik-Boczula K., Hof M. y Kozubek A. 2007. A semisynthetic 5-n-alkylresorcinol derivative and its effect upon biomembrane properties. *Zeitschrift für Naturforschung*. 62c: 881-888.
56. Stasiuk M., Jaromin A. y Kozubek A. 2004. The effect of merulinic acid on biomembranes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1667: 215 – 221.
57. Stodola F., Weisleder D. y Vesonder R. 1973. Citado en: Kozubek A. y Tyman J. 1999. Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid

- phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chemical Reviews*. 99: 1-31.
58. Tluscik F., Kozubek A. y Mejbaum-Katzene-llenbogen W. 1981. Citado en: Sampietro D., Vattuone M. y Catalán C. 2009. A new colorimetric method for determination of alkylresorcinols in ground and whole-cereal grains using the diazonium salt Fast Blue RR. *Food Chemistry*. 115: 1170-1174.
  59. Verdeal K. y Lorenz K. 1977. Alkylresorcinols in wheat, rye and triticale. *Cereal chemistry*. 54: 475-483.
  60. Wasserman D. y Dawson R. 1948. Citado en: Zarnowski R., Suzuki Y., Yamaguichi I. y Stanislaw P. 2002. Alkylresorcinols in Barley (*Hordeum vulgare* L. distichon) Grains. *Zeitschrift für Naturforschung*. 57c: 57-62.
  61. Wieringa G. 1967. On the Occurrence of Growth Inhibiting Substances in Rye. Veenman H. Wageningen. The Netherlands. En: Kozubek A. y Tyman J. 1999. Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chemical Reviews*. 99: 1-31.
  62. Yamashita Y., Matsunami K., Otsuka H., Shinzato T. y Takeda Y. 2008. Grevillosides A-F: Glucosides of 5-alkylresorcinol derivatives from leaves of *Grevillea robusta*. *Phytochemistry*. 69: 2749-2752
  63. Yang S., Chan T., Terracciano J., Loebenberg D., Patel M., Gullo V. y Chu M. 2006. A New 5-Alkenylresorcinol Sch 725681 from *Aspergillus* sp. *Journal of Antibiotics*. 59: 190-192.
  64. Zarnowska E., Zarnowski R. y Kozubek A. 2000. Alkylresorcinols in Fruit Pulp and Leaves of *Ginkgo biloba* L. *Zeitschrift für Naturforschung* C. 55c: 881-885.
  65. Zarnowski R., Kozubek A. y Pietr S. 1999. Effect of rye 5-n-alkylresorcinols on *in vitro* growth of phytopathogenic *Fusarium* and *Rhizoctonia* fungi. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences*. 47: 231-235.
  66. Zarnowski R., Lewicka T. y Pietr S. 2000a. Production and secretion of 5-n-alkylresorcinols by *Fusarium culmorum*. *Zeitschrift für Naturforschung* C. 55c: 846-848.
  67. Zarnowski R., Suzuki Y., Esumi I. y Pietr S. 2000b. 5-n-Alkylresorcinols from the green microalga *Apatococcus constipates*. *Phytochemistry*. 55: 975-977.
  68. Zarnowski R., Suzuki Y., Yamaguch I. y Pietr S. 2002. Alkylresorcinols in Barley (*Hordeum vulgare* L. distichon) Grains. *Zeitschrift für Naturforschung* C. 57c: 57-62.
  69. Zarnowski R., Suzuki Y., Zarnowska E., Esumi Y., Kozubek A. y Pietr S. 2004. 5-n-Alkylresorcinols from the Nitrogen-fixing Soil Bacterium *Azotobacter chroococcum* Az12. *Zeitschrift für Naturforschung* C. 59: 318-320.
  70. Zhu Y., Conklin D., Chen H., Wang L., Sang S. 2011. 5-Alk(en)ylresorcinols as the major active components in wheat bran inhibit human colon cancer cell growth. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 19: 3973-3982.