

# Síntesis de compuestos análogos a la capsaicina, el compuesto picante



**Agustín López Munguía Canales**  
**Instituto de Biotecnología,**  
**UNAM**  
**Miembro de la Academia de**  
**Ciencias de Morelos**

Un tema del que los mexicanos nos sentimos orgullosos es la riqueza con la que las culturas prehispánicas contribuyeron al mundo. Cada vez que se habla de maíz, frijol, de chocolate, de aguacates, chía, nopales, y tantos otros aportes, nos sentimos de alguna manera co-propietarios de ese patrimonio de la humanidad.

Pero curiosamente, nuestra escasa cultura en química y bioquímica no nos permite expandir ese orgullo a las moléculas que caracterizan tal patrimonio. Por lo tanto, sería muy importante que la gente hablara de "las moléculas que el mundo prehispánico aportó al mundo", moléculas como la teobromina que se encuentra en el chocolate, la vainillina de la vainilla, del licopeno del jitomate, los ácidos grasos esenciales que contiene la chía o el mucílago de los nopales, que retarda la absorción de los azúcares y claro, de la molécula que es el tema de esta entrega: la *capsaicina* del chile (Figura 1).

En este año, en el que celebramos los 150 años de la publicación de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos por Dmitri Yvánovich Mendeleev, me parece un justo homenaje reflexionar sobre la importancia de la química en nuestra vida, y muy particularmente, en nuestros alimentos, más aún los alimentos que caracterizan nuestra cultura. Y es que esa afortunada combinación y configuración de 18 carbonos, 26 hidrógenos, 3 oxígenos y 1 nitrógeno ( $C_{18}H_{26}O_3N$ ), todos provenientes del Sol y las estrellas, ha enchilado a los mexicanos desde hace varios milenios, y claro, hemos enriquecido también el patrimonio universal, enchilando al mundo.

### Biotecnología y ciencia aplicada para crear moléculas

En el caso que nos reúne el día de hoy, aprovechando la sorprendente capacidad que tienen las enzimas, proteínas de las que echa mano la célula para poder cumplir con todas sus funciones, hemos ligado enzimas y capsaicina para llevar a cabo este proyecto. Lo que hemos logrado es combinar una de las moléculas base de la capsaicina, la vainillinamina, con una librería

de ácidos orgánicos, para sintetizar moléculas con muy diversas funciones, algunas incluso cientos de veces más picantes que la capsaicina. No pretendemos de ninguna manera sustituir la capsaicina en los tacos y las tortas, sino – y esa ha sido y está siendo una ardua tarea de la empresa Applied Biotech – buscar las aplicaciones en la industria que le den salida a estos compuestos. De esta manera no solo podremos evitar que la capsaicina producida en el campo se destine a otras aplicaciones que no sean las de la alimentación, sino también desarrollar mercados surgidos de nuevas aplicaciones agroecológicas.

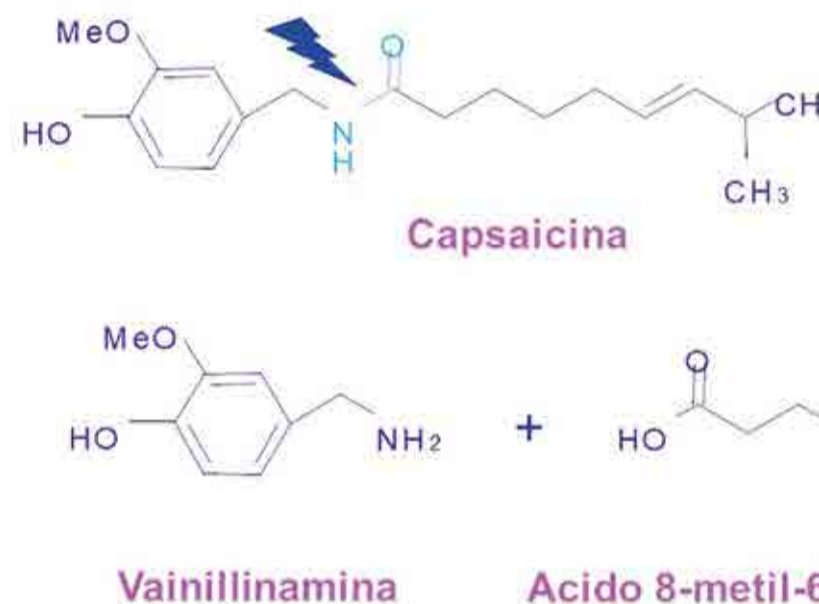
Este proyecto, me enorgullece decirlo, surge de una idea un tanto descabellada, que empezamos a explorar a nivel laboratorio, pero que fue madurando, enriqueciendo, evolucionando y consolidando, gracias a la participación de muchos actores académicos, hasta que hoy en día, nos encontramos en la posibilidad de llevarla a la industria. Esto es resultado de la labor de dos emprendedores: Alejandro Torres Gavilán, actor central del desarrollo y Omar Piña, ambos egresados del IBt-UNAM, quienes decidieron tomar hace unos años esta iniciativa. Destaca que es la primera vez que el Instituto licencia tecnología a sus egresados.

El proyecto empezó hace un par de décadas empleando enzimas para extraer productos agroindustriales, destacando la transferencia de tecnología que hicieron el IBt y la Facultad de Química de la UNAM a laboratorios Bioquímex (perteneciente entonces al Grupo Resistol) para obtener oleorresinas de la flor de cempasúchil en los 90 (siglo pasado).

Fue durante el desarrollo de ese proyecto, que empezamos a explorar la extracción tanto de los colorantes del chile como de la capsaicina, también empleando procesos biológicos, trabajo que finalmente publicamos en el año 2000. En aquel entonces –considerando la estructura de la molé-

versible), y fue así como nuestro grupo fue el primero en reportar que las lipasas (en efecto, las enzimas con las que digerimos la grasa), son capaces no solo de hidrolizar (Figura 2), sino también de sintetizar este tipo de compuestos químicos conocidos como amidas.

## Reacción de hidrólisis de la capsaicina



**Figura 2. Reacción química de la hidrólisis de la capsaicina**

culamos que una enzima podría modificarla (hidrolizarla) y así quitarle la pungencia (palabra elegante para hablar de su "capacidad de enchilar"), que por cierto puede medirse empleando una escala de unidades, llamadas *Scoville*, creo que también podría medirse en grados centígrados, considerando el efecto en la boca y en el metabolismo al enchilarnos. Siempre he pensado que, en un restaurante de gastronomía molecular, las salsas elaboradas con chile deberían indicar su nivel de pungencia en unidades Scoville para informar a los clientes, y al mismo tiempo enseñar bioquímica, explicando por qué pica.

Cuando trabajábamos en la búsqueda de una enzima que hiciera las modificaciones, regresó al grupo de investigación el Dr. Edmundo Castillo proveniente de una estancia sabática, en el *Institut National des Sciences Appliquées* (INSA) de Toulouse, Francia, donde trabajó con las enzimas lipasas, y presto nos convenció de usarlas para ese fin. Funcionó, y así empezó este proyecto. La lógica que aplicó Edmundo Castillo fue que como las lipasas hidrolizan la capsaicina, también la podrían sintetizar (toda reacción es en esencia re-

### Las aplicaciones de las moléculas modificadas de capsaicina

Este proyecto ha rendido muchos y muy diversos frutos. Lo inició la entonces estudiante de licenciatura en el Tecnológico de Veracruz, Dolores Reyes Duarte, hoy investigadora en la UAM-Cuajimalpa, quien publicó dos trabajos en el año 2000 sobre la extracción de capsaicinoides y carotenoides del chile y el primer reporte sobre la hidrólisis de capsaicina con lipasas, así como otro más tarde en 2002 sobre la síntesis de olvanil, con la misma estrategia. En el proyecto de extracción participó también Rosa Isela Santamaría, a la sazón estudiante de maestría y hoy académica del Centro de Ciencias Genómicas. El proyecto nos permitió colaborar con el grupo del Dr. Alberto Darszon midiendo mediante estudios de electrofisiología, la capacidad de nuestros compuestos de bloquear canales de calcio en células de ratón.

Y finalmente dio entrada a la formación como maestro y luego como doctor de Alejandro Torres Gavilán, quien al término de su doctorado había logrado ya 4 publicaciones y una patente. Sin perder contacto con la ilusión de llevar su trabajo a la práctica, Ale-

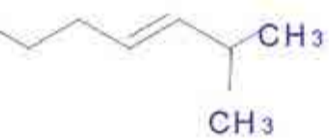
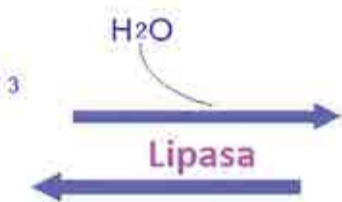


**Figura 1. Varios chiles tradicionales en México.**

## te del chile (*Capsicum annum*)

jandro realizó un postdoctorado en el laboratorio del Dr. Enrique Rudiño. El Dr. Rudiño fue tolerante ante el hecho de que la neuraminidasa, enzima clave en la infección del virus de la influenza, no se convirtiera en el amor de Alejandro, quién permaneció fiel a la lipasa de *Candida antarctica*

## a capsaicina



## 6-trans-nonanoico

a la que regresó al término de su estancia postdoctoral para iniciar la segunda etapa de este proyecto. Así, la fidelidad con su sueño, su tesón, su entusiasmo y sus habilidades (aquí señalo el logro de haber cambiado la estrategia de síntesis para darle factibilidad técnica y económica al proyecto, abriendo la posibilidad de solicitar una patente, entre otras de sus aportaciones), dando un impulso tal al proyecto, que hoy nos encontramos ante una serie de análogos de capsaicina, con un amplio espectro de aplicaciones potenciales, sobre las que tenemos grandes expectativas.

### La unión, hace la fuerza

Para mí y para mi grupo, este convenio cumple con ese deseo permanente de todo investigador: el de lograr que lo que hace, pueda llegar a tener impacto en la sociedad. Claro para eso se necesitó de la coincidencia de muchos factores y actores; uno esencial, es la presencia de estos jóvenes emprendedores de Applied Biotech SAS de CV: Alejandro Torres y Omar Piña, jóvenes que saben lo que quieren y están dispuestos a luchar por eso. Siempre me he admirado la energía de los jóvenes que saben dónde quieren ir, y hacia allá caminan. Pero sin duda alguna esto requie-

re también de los espacios que, como este, existen en las universidades públicas, espacios donde se cultiva la investigación básica y la investigación aplicada. Es afortunado que exista ya una cultura de la vinculación en la UNAM, en nuestro instituto, donde una serie de pioneros han ido abriendo brecha, para que transitemos por un camino cada vez menos abrupto en la vinculación con la industria. Este es el espacio que hoy defiende la comunidad científica, pues sería un suicidio como país el que perdiésemos la libertad de investigación, la limitación o la censura de la misma por cualesquiera razones, que no sean las que la propia comunidad define y regula. Una población culta desde toda perspectiva, en este caso la científica, es la única esperanza para el futuro de la democracia. Reconozco así el esfuerzo de esta gran institución a la que pertenezco, a la que desde luego hace su gente, nuestros académicos. El apoyo que la dirección a cargo de Tonatiuh Ramírez y Enrique Rudiño, ha dado a la tarea de vinculación, ha sido esencial para este logro. Habría mucha gente más a

permite llegar lejos. En el grupo, en el proyecto que llevó a cabo Alejandro Torres bajo la dirección de Edmundo Castillo y mía, colaboró también el Dr. Ignacio Regla de la FES Zaragoza, con la ayuda invaluable de María Elena Rodríguez y Fernando González en el funcionamiento cotidiano del laboratorio; Alejandro, Edmundo, Ignacio y yo, solicitamos en el 2013 la patente sobre la síntesis de análogos de capsaicina, usando la novedosa estrategia de síntesis enzimática con lipasas que implementó Alejandro, hasta la fecha no reportada en la literatura. Este proyecto no sería sin el apoyo decidido de los académicos de la planta piloto, de Mario Caro, Raunel Tinoco y Leobardo Serrano; tampoco habría proyecto, ni habría patente, ni convenio sin las infinitas negociaciones, reuniones, idas y venidas de propuestas, trámites, encuentros y desencuentros que por años han tenido en sus manos Mario Trejo y Martín Patiño, académicos clave de la Secretaría de Vinculación; todo esto en su conjunto, con el liderazgo y la inagotable energía que proporciona a la vinculación en el Instituto el Dr. Enrique Galindo Fentanes. A todos ellos, muchas gracias.

SAS de CV, integrada por exalumnos del propio Instituto.

*Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.*

### Referencias

Selective enzyme-mediated extraction of capsaicinoids and carotenoids from Chili Guajillo Puya (*Capsicum annum* L.) using ethanol as solvent. Santamaría R., Reyes Duarte M.D., Barzana E., Fernando D., Gama F.M., Mota M. & Lopez-Munguía A., Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48, 7, 3063-3067, 2000.

Capsaicin hydrolysis by *Candida antarctica* lipase. Reyes-Duarte D., Castillo E. Bárzana E. & López-Munguía A. Biotechnology Letters. 22 :1811-1814, 2000.

Castillo E. & López-Munguía A. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. Vol 41, 3-4, 136-140, 2006.

Enzymatic synthesis of capsaicin analogs and their effect on the T-type Ca<sup>2+</sup> channels. Castillo, E., López-González, I., De Regil-Hernández, R., Reyes-Duarte, D., Sánchez-Herrera, D., López-Munguía, A. and Darszon, A. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2007) Vol. 356, 424-430

Lipase catalyzed synthesis of pungent capsaicin analogs. Castillo E., Torres Gavilan A., Severiano P., Navarro A., López Munguía A. Food Chemistry. Vol 100, Issue 3, 1203-1208, 2007

Efficient Chemoenzymatic Synthesis of Phenylacetylirvanil: An Ultrapotent Capsaicinoid. Edmundo Castillo, Ignacio Regla, Patricia Demare, Axel Luviano-Jardón, Agustín López-Munguía Synlett, 2008: DOI: 10.1055/s-0028-1083521

Solicitud de Patente: Método Químico Enzimático para la síntesis de vainillinamidas de ácidos grasos. Alejandro Torres gavilan, Jose Ignacio Regla Contreras, Ed-



la cual reconocer. El proyecto es el resultado de una forma de trabajo en grupo que se cultiva en el IBT, conscientes de que hoy en día, solo la inter y multidisciplinaria

*Texto modificado de las palabras leídas en la firma del licenciamiento de tecnología formada entre el Instituto de Biotecnología de la UNAM y la empresa Applied Biotech*

The amidase activity of *Candida antarctica* lipase B is dependent on specific structural features of the substrates. Torres-Gavilan A.,

mundo Castillo Rosales y Agustín López Munguía. Solicitud de Patente: 220244 26 septiembre de 2013. Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial