



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS -CIEP

**“Evaluación de la actividad antibacteriana de derivados de naftoquinona, extracto etanólico y aceite esencial de *Melissa officinalis* contra *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* Cmm”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

**L.Q. Linda Patricia Monreal Medrano**

DIRECTORAS DE TESIS

**Dra. DENISSE ATENEA DE LOERA CARRERA**

**Dra. Erika García Chávez**



SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., MÉXICO

AGOSTO DE 2022

El Programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 000519, en el Nivel Consolidado.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 794124, No de CVU.1032099.

Extracción de aceite esencial y extractos de la planta se realizaron en el Laboratorio de Fitoquímica del Instituto de Investigación de Zonas Desérticas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Síntesis de los compuestos se realizó en el Laboratorio de Fotoquímica y Síntesis perteneciente al Centro de Investigación y Estudios de Posgrado (CIEP) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí

El trabajo con plantas se realizó en el invernadero de la Facultad de Ingeniería del área Agroindustrial y en el laboratorio de Agrobiotecnología de Facultad de Ingeniería de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Los análisis de espectroscopía de Infrarrojo se realizaron con colaboración del laboratorio de Fotocatálisis de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Las pruebas *in vitro* se realizaron en el laboratorio de Microbiología de Alimentos de la Facultad de Enfermería-UASLP. Las mediciones de absorbancia se realizaron en el laboratorio de Biotecnología Aplicada de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

El presente trabajo de investigación se realizó bajo la asesoría de la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera, la Dra. Erika García Chávez y el Dr. Gerson Alonso Soto Peña.

El presente trabajo fue sometido a análisis de similitud en la plataforma “turnitin” (<https://www.turnitin.com/es>). El informe de originalidad reportó un 15% de similitud.

Evaluación de la actividad antibacteriana de derivados de naftoquinona, extracto etanólico y aceite esencial de *Melissa officinalis* contra *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* Cmm”

---

INFORME DE ORIGINALIDAD

---

**15%**  
ÍNDICE DE SIMILITUD

---



Evaluación antibacteriana de derivados de naftoquinona, extracto etanólico y aceite esencial de *Melissa officinalis* contra *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* por Monreal Medrano Linda Patricia se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## RESUMEN

Actualmente el jitomate es la hortaliza de mayor relevancia en México debido a la gran derrama económica que representa para los productores y comercializadores. Sin embargo, este cultivo se ve altamente afectado por el actinomiceto *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (Cmm). Hasta nuestro conocimiento no existen tratamientos que sean efectivos, ni cultivares comerciales resistentes. Razón por la cual surge la necesidad de explorar y validar alternativas sustentables para la producción de jitomate. Basados en diversas investigaciones se propusieron como posible solución contra Cmm seis compuestos derivados de naftoquinona y el aceite esencial y extracto etanólico de *Melissa officinalis*, los cuales se evaluaron mediante pruebas *in vitro*.

Los estudios *in vitro* mostraron que tanto los compuestos sintetizados, excepto AF1, al igual que el extracto etanólico y aceite esencial de *Melissa officinalis* tienen actividad inhibitoria contra Cmm.

**Palabras clave:** naftoquinonas, *Melissa officinalis*, aceite esencial, extracto etanólico, *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*.

## ABSTRACT

Nowadays tomato is the most relevant vegetable in Mexico due to the great economic impact it represents for producers and marketers. However, this crop is highly affected by the actinomycete *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (Cmm). To our knowledge, there are no effective treatments or resistant commercial cultivars. Reason why the need arises to explore and validate sustainable alternatives for tomato production. Based on various investigations, six compounds derived from naphthoquinone and the essential oil and ethanolic extract of *Melissa officinalis* were proposed as a possible solution against Cmm, which were evaluated through in vitro tests.

In vitro studies showed that both the synthesized compounds, except AF1, as well as the ethanolic extract and essential oil of *Melissa officinalis*, have inhibitory activity against Cmm.

**Keywords:** naphthoquinones, *Melissa officinalis*, essential oil, ethanolic extract, *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>4</b>
2.1. Jitomate ( <i>Lycopersicon esculentum</i> L) .....	4
2.1.2. Fitopatógenos que afectan al jitomate .....	5
2.2. <i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>michiganensis</i> (Cmm) .....	6
2.2.1. Ciclo de vida de Cmm .....	6
2.2.2. Cáncer bacteriano .....	7
2.2.3. Detección y tratamientos .....	8
2.3. Naftoquinonas .....	11
2.3.1. Actividad biológica de las naftoquinonas .....	11
2.3.2. Actividad antibacteriana de las naftoquinonas .....	12
2.4. <i>Melissa officinalis</i> .....	15
2.4.1. Actividad antibacteriana de <i>Melissa officinalis</i> .....	16
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
4.1. Objetivo general .....	19
4.2. Objetivos específicos .....	19
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	<b>20</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>21</b>
<b>7. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO</b> .....	<b>23</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>24</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>31</b>

9.1.	Índice de figuras.....	31
9.2.	Perfil fitoquímico de los extractos acuosos de <i>Melissa officinalis</i> ....	32
9.3.	Glosario.....	33

# 1. INTRODUCCIÓN

En México, una de las actividades económicas más importantes es la agricultura, ya que de esta depende la seguridad alimentaria de millones de personas. De acuerdo con el Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP), alrededor del 13% de la superficie territorial es utilizada para alguna actividad agrícola, cosechando un volumen de 268.4 millones de toneladas (SIAP, 2022).

Las principales hortalizas cultivadas son chile (149,602.30 ha), maíz (7,310,675.75 ha), papa (61,292.51 ha), cebolla (48,124.38 ha), tomate rojo (48,413.83 ha) y tomate de cáscara (40,856.00 ha) (SIAP, 2022).

Actualmente México es de los principales productores y exportadores a nivel mundial de tomate rojo o jitomate con una producción de alrededor de 3,079 mil toneladas promedio al año, entre los años 2011 y 2020 este hecho posicionó a nuestro país como el principal productor agropecuario de exportación de jitomate a EUA y le da la novena posición como productor a nivel mundial, tras un máximo histórico de producción de 3,370,827 toneladas (SIAP, 2021).

No obstante, existen factores como las enfermedades fitopatógenas que afectan en gran medida la producción, volviendo muy difícil mantener los rendimientos de esta, lo que trae como consecuencia un mercado variable e insostenible.

Uno de los fitopatógenos que más afectan los cultivos de jitomate rojo es el actinomiceto *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (Cmm), causante de la enfermedad conocida como cáncer bacteriano del jitomate. Esta enfermedad fitopatógena limita la producción de jitomate a nivel nacional e internacional desde hace varios años (Guerrero *et al.*, 2017).

El cáncer del jitomate es una enfermedad agrícola cuya principal forma de diseminación es a través de semillas infectadas y por inadecuadas prácticas en el manejo del cultivo y su recolecta; principalmente en proceso del corte del fruto.



Una vez identificada una cosecha infectada, esta es sujeta a cuarentena internacional por parte de la Unión Europea (OEPP/EPPO, 2016), Estados Unidos de América (Mansfield *et al.*, 2012) y México (NOM-007-FITO-1995). Debido a su alta capacidad de diseminación de esta enfermedad, la quema de la cosecha en ocasiones es la única opción para poder controlarla, lo que ocasiona grandes pérdidas económicas.

Hasta nuestro conocimiento no existen tratamientos que sean efectivos, ni cultivares comerciales resistentes a *Clavibacter*. Las principales medidas preventivas para disminuir la incidencia de la enfermedad incluyen: aplicaciones extensivas de antibióticos estreptomina y CuSO<sub>4</sub> (con los riesgos ambientales inherentes), prácticas culturales entre los operarios, la desinfección de materiales y equipos, así como el uso de semillas certificadas y plántula sana (Sandoval, 2004), estos últimos representan insumos de alto costo.

Cabe mencionar que la resistencia a ciertos agentes antimicrobianos es ampliamente reconocida, esto se debe al uso indiscriminado y la ausencia de conocimiento sobre los mecanismos de acción de estos compuestos de acuerdo con la naturaleza biológica de la bacteria. En este contexto y a pesar de los métodos de prevención y control existentes, el riesgo de una infección posterior por Cmm es permanente. Es por ello, que surge la necesidad de explorar y validar alternativas sustentables para la producción de jitomate que permitan: a) la reducción/sustitución de agroquímicos, b) la promoción y salvaguarda de la salud de trabajadores y consumidores, c) el incremento en la productividad de los cultivos y d) la restauración/rehabilitación de suelos y ecosistemas.

En este sentido el uso de extractos vegetales y microbianos para el manejo de fitopatógenos representa una alternativa para las estrategias de manejo agroecológico.

Por otra parte, las naftoquinonas son compuestos que han mostrado diversas actividades biológicas, entre ellas antiviral, antifúngica, antibacteriana, e incluso anticancerígena, actividades que se suelen potencializar al adicionarse a otras

moléculas (López *et al.*, 2014). En particular, los derivados aminados incrementan la actividad biológica y disminuyen los efectos tóxicos en humanos, debido a la modulación de sus propiedades redox (Leyva *et al.*, 2017). Sin embargo, tanto para las naftoquinonas naturales como los derivados sintéticos no se ha reportado su acción contra el fitopatógeno Cmm, representando un nicho de oportunidad de estudio. Debido a que estos compuestos se encuentran presentes en plantas como nogal, cedro, plumbago, ébano, tronadora, entre otras, es posible que su uso como tratamiento resulte menos dañino que utilizar los agroquímicos convencionales.

Existen diversas plantas que hoy en día son empleadas en la medicina tradicional para tratar diversos malestares y enfermedades, como lo es *Melissa officinalis* (MO), también conocida como: la melisa, toronjil, limoncillo, hoja de limón, menta melisa, entre otros. Esta planta se destaca por su actividad como sedante, antihipertensivo, anti-alzheimer, antipirético, antiespasmódico, así como también se encuentran usos en tratamientos contra la tos, asma, bronquitis y diversos malestares del sistema gastrointestinal y nervioso (Shakeri *et al.*, 2016).

La actividad antimicrobiana de esta especie es bien reconocida, ya que se ha aplicado en heridas infecciosas, úlceras, llagas en la boca, dolor de garganta, herpes, rabia y diversas infecciones parasitarias (Shakeri *et al.*, 2016; Wölbling & Leonhardt, 1994). Se ha demostrado que la actividad antibacteriana, antihistamínica y antifúngica se debe a componentes como geranial, neral, (*E*) -anetol, (*E*) -cariofileno y citronelal presentes en el aceite esencial de *Melissa officinalis*.

Debido a sus propiedades y que tanto los compuestos derivados de naftoquinona como la planta *Melissa officinalis* no han sido estudiados contra bacterias fitopatógenas como es *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (Cmm) realizar el estudio de su actividad antibacteriana contra Cmm generará una posible solución de un problema importante en la agricultura.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Jitomate (*Lycopersicon esculentum* L)

El jitomate (*Lycopersicon esculentum* L) (Figura 1A) es una planta herbácea de tallo largo y grueso. Tiene un sistema radicular axonomorfo profundo y poco ramificado. El tallo principal está formado de tallos secundarios compuestos de epidermis con pelos glandulares, corteza, cilindro vascular y tejido medular, por lo cual la planta no se sostiene por sí sola y es necesario sostenerla mediante tutores.

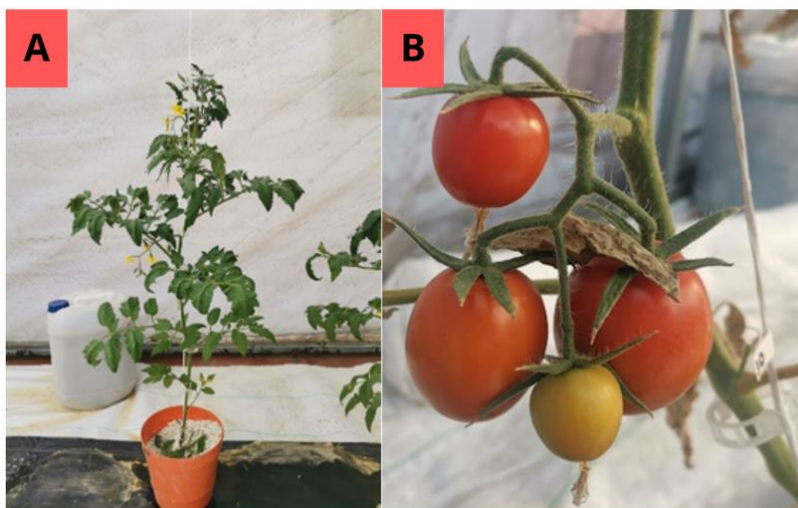


Figura 1. *Lycopersicon esculentum* L. A) Planta de jitomate y B) Fruto de jitomate

El producto (Figura 1B) es considerado la hortaliza número uno y es una baya bilocular, subsférica globosa muy colorida, con tonos que van del amarillento al rojo debido a la presencia de los pigmentos como licopeno y caroteno. Posee un sabor ligeramente ácido. (SIAP, 2021).

### 2.1.1. Generalidades y relevancia del cultivo de jitomate

Cada vez es mayor la demanda agroalimentaria a nivel mundial, esta hortaliza es fundamental en la dieta en nuestro país y su consumo per cápita ha ido al alza durante los últimos años. China es el principal productor y consumidor mundial. En México es la hortaliza de mayor producción con una producción promedio de 3 millones 371 mil toneladas, obteniendo la novena posición como productor mundial con 3 millones 442 mil toneladas en 2019 (SIAP, 2021).

En 2020, los principales productores fueron Sinaloa (684,333 ton), San Luis Potosí (380,175 ton) y Michoacán (248,499 ton). De las hortalizas que México exporta, el jitomate es la de mayor relevancia debido a la derrama económica que representa para los agricultores y comercializadores por una venta de poco más de 1 millón 650 toneladas por año, siendo Estados Unidos el principal cliente (SIAP, 2021).

### 2.1.2. Fitopatógenos que afectan al jitomate

Una de las razones por las que la producción de jitomate se ha visto mermada es debido a las enfermedades ocasionadas por diversos fitopatógenos como:

**Hongos.** Existen diversas especies de hongos entre las que encontramos: *Alternaria*, *Cladosporium* y *Stemphyliuym*, los cuales generan manchas foliares que pueden llegar hasta defoliación. *Phytophthora infestans* y *Alternaria solani* son causantes de los tizones foliares y posible muerte rápida del follaje de la planta. *Botrytis cinerea* (moho gris o pudrición gris) es un patógeno estimulado por la humedad y genera muerte del tejido foliar (Sandoval, 2004).

**Virus.** Los virus que se ha encontrado que afectan al jitomate son: Tomato Mosaic tobamovirus (ToMV), Tobacco Mosaic tobamovirus (TMV), Potato X potexvirus (PVX), Potato Y potexvirus (PVY), Cucumber Mosaic bromovirus (CMV), Alfalfa Mosaic bromovirus (AMV), Tomato spotted bonyavirus (TSWV) y Pepino dulce Mosaic potexvirus (PepMV). Los síntomas son variables, desde cambios en coloración normal

de los folíolos (mosaicos, moteados, clorosis, negrosis) y frutos, a alteraciones en el crecimiento (enanismo, acortamiento de entrenudos, filimorfismo, aborto de flores y frutos) (Sandoval, 2004).

**Bacterias.** Entre las principales bacterias que afectan al jitomate están *Pseudomonas syringae* pv. *Tomato*, *Xanthomonas campestris* pv. *Vesicatoria* y *Clavibacter michiganensis* subsp. *Michiganensis*, las cuales son causantes de la peca y mancha bacteriana del tomate. La bacteria que más afecta los cultivos de jitomate es *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* por lo que se mencionará más a detalle en siguiente subtema (Sandoval, 2014).

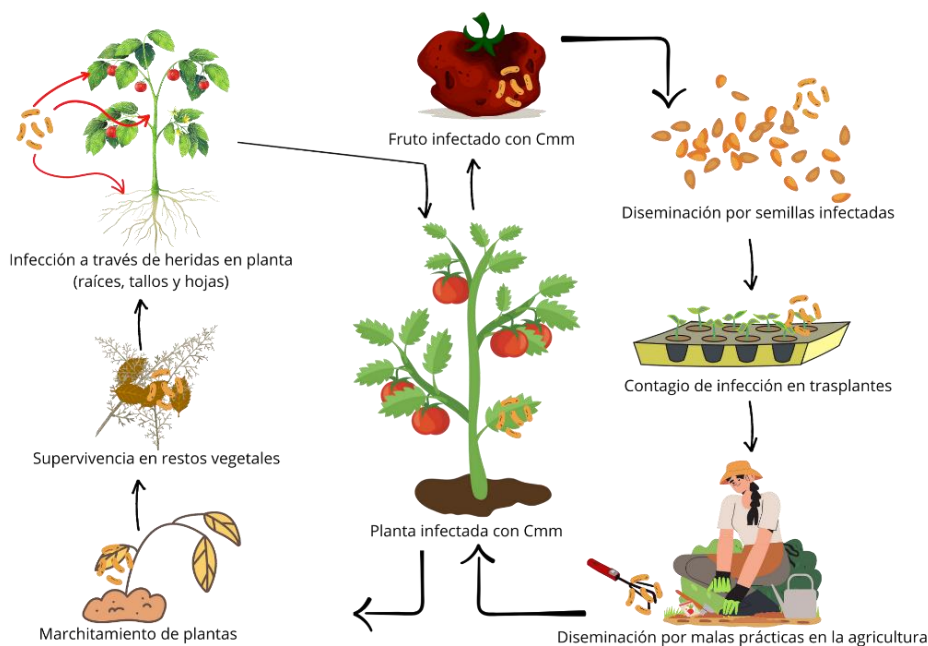
## **2.2. Clavibacter michiganensis subsp. michiganensis (Cmm)**

Esta bacteria es un bacilo Gram positivo, aeróbico, no móvil. En agar nutritivo desarrolla colonias con consistencia mucoide y colores que van desde el color amarillo claro hasta el naranja y tiene una temperatura óptima de crecimiento *in vitro* de 25 a 28°C (Borboa *et al*, 2009).

### **2.2.1. Ciclo de vida de Cmm**

La Figura 2 muestra las principales fuentes de contaminación con *Clavibacter*. Semillas provenientes de frutos infectados y los restos de plantas infectadas. El vector primario a largas distancias es la semilla (Sen *et al*, 2015). La subsecuente diseminación o infección secundaria ocurre a través de prácticas culturales como: poda, recorte, injertos, contacto entre plantas infectadas y sanas, lluvia, salpicaduras, riego, preparación y aplicación de soluciones nutritivas. Las infecciones secundarias se dan a través de estomas, hidátodos, raíces y tejidos dañados (Chang *et al*, 1991). Una vez que se infecta la planta, Cmm invade los vasos del xilema y a través de estos se desplaza sistemáticamente por todo el huésped. Cuando las infecciones ocurren en plantas maduras, pueden ser asintomáticas (Sharabani *et al*, 2013). No obstante,

siguen siendo fuente de infección ya que los restos de estas plantas serán una fuente de inóculo para los próximos cultivos.



**Figura 2. Ciclo de vida de Cmm**

### 2.2.2. Cáncer bacteriano

También conocido como “ojo de pájaro”, chancro o cancro bacteriano, es una enfermedad causada por la bacteria *Cmm*. Es la enfermedad bacteriana más importante para los cultivos de jitomate (Mansfield *et al*, 2012). En especial para los cultivos en invernadero ya que aquí es donde la diseminación mecánica por prácticas culturales favorece la rápida dispersión de la bacteria.

Durante la primera etapa de la enfermedad se puede apreciar el marchitamiento unilateral de los folíolos y las hojas (Figura 3-A), en la siguiente etapa comienza la aparición de los chancros en los tallos y peciolo (Figura 3-B y C). Las características manchas de “ojo de pájaro” aparecen en los frutos en formas redondas oscuras y rodeadas de halos blancos. Otro de los síntomas es la necrosis interna o “decoloración

del tallo” (Figura 3-D y E). Finalmente, cuando la enfermedad está muy avanzada, toda la planta se marchita y muere (Figura 3-F y G) (Sen *et al*, 2015).

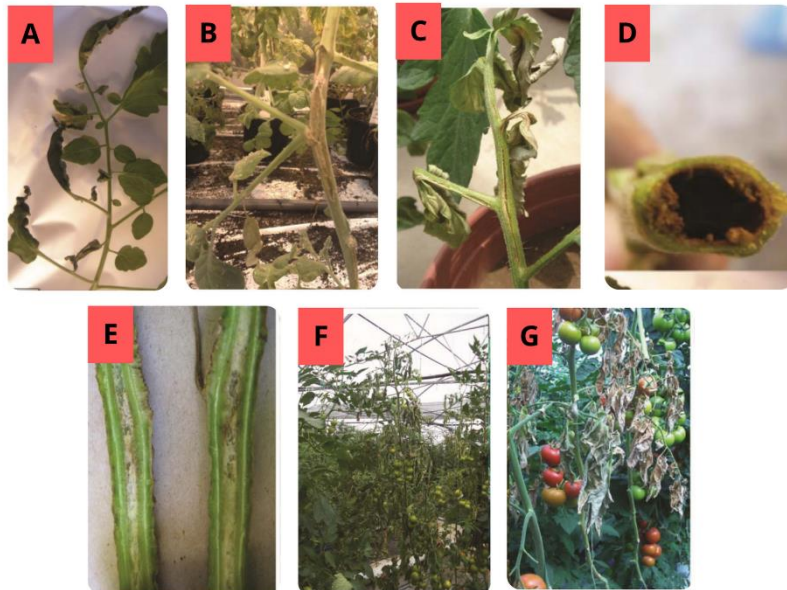


Figura 3. Sintomatología de la enfermedad del cáncer bacteriano en jitomate. Imagen adaptada de Sen *et al*, 2015.

### 2.2.3. Detección y tratamientos

Es importante mencionar que el problema comienza con la detección, ya que tradicionalmente solo se acude a la observación por parte del técnico o el mismo productor, lo cual resulta poco viable ya que diferentes patógenos generan la misma sintomatología e incluso se confunde con deficiencias o excesos de algún nutriente (Borboa *et al*, 2009). Mientras tanto la sintomatología avanza y el agricultor no maneja de manera eficiente la enfermedad y termina teniendo pérdidas económicas. De lo anterior podemos concluir que el diagnóstico correcto y oportuno del agente causal del problema es punto crítico para el manejo adecuado de enfermedades (Sandoval, 2004). Lo más recomendable es hacer uso técnicas microbiológicas, bioquímicas y moleculares para un diagnóstico preciso (Barnes, 1994).

Actualmente no se puede decir que exista un tratamiento eficiente contra Cmm, en la mayoría de los casos lo que se hace es a manera de medida preventiva. Como medida fundamental para el control de Cmm es asegurarse de la calidad fitosanitaria de la semilla que se vaya a emplear, ya que esta es una de las principales fuentes de inóculo. En caso de no tener certeza de la calidad de la semilla se puede desinfectar sumergiéndola en hipoclorito de sodio [NaClO] al 1% durante 20 o 25 minutos, también se puede dar tratamiento por 30 minutos en agua caliente (56°C) (Sandoval, 2004).

Otra medida fundamental, de acuerdo con Sandoval, es el cuidado en las prácticas culturales, como:

**Desinfección del sitio.** Esto se realiza en el caso de invernaderos o lugares cerrados, antes de iniciar un cultivo se debe desinfectar con hipoclorito de sodio al 2%, la estructura o cualquier área que pueda ser reservorio de la bacteria.

**Higiene dentro del cultivo.** Desinfección de herramientas, manos y utensilios de trabajo con lejía al 1%. Se recomienda al final de cada hilera tener un recipiente con una solución de este compuesto para que los operarios introduzcan manos y utensilios empleados.

**Eliminación de restos vegetales.** Si se ha cultivado jitomate en el mismo sitio y la enfermedad se ha presentado, como medida de prevención se deberá eliminar todos los restos del cultivo y quemarlos ya que estos son otra fuente principal de inóculo para el nuevo cultivo.

**Desinfección si se trabajó en otro sitio.** Para evitar que la bacteria se introducida desde otra siembra, si el operario estuvo trabajando en otros cultivos de jitomate deberá desinfectar manos y de preferencia se recomienda cambiar su ropa de trabajo antes de iniciar cualquier labor.

**Control químico.** Se emplea de manera preventiva aplicar productos cúpricos como oxiclورو de cobre [Cu<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub>Cl], óxido de cobre [CuO] o hidróxido de cobre [Cu(OH)<sub>2</sub>] y sulfato de cobre [CuSO<sub>4</sub>]. Y si la enfermedad se ha establecido, estos compuestos ayudan a reducir la velocidad de diseminación de la enfermedad (Sandoval, 2004;



Fernández *et al*, 2003). No obstante, se ha estado limitando el uso de estas sustancias debido al impacto que pueden tener en el ambiente (Fernández *et al*, 2003).

**Antibióticos.** Se han empleado como oxitetraciclina y estreptomicina, este último empleado en los cultivos de jitomate. Sin embargo, su uso se ha puesto en debate por diversas organizaciones debido a que podrían tener un efecto en el aumento y persistencia de los genes de resistencia en otras bacterias patógenas que afectan animales y humanos (McManus, 1999).

Como podemos apreciar ninguna de estas medidas es eficiente y todas incluyen una contraparte negativa, por lo tanto, es de suma importancia la búsqueda de nuevas alternativas de control que a su vez produzcan un menor impacto ambiental.

### 2.3. Naftoquinonas

Las naftoquinonas son compuestos químicos del tipo  $\alpha,\beta$ -insaturados, se conforman por un anillo de naftaleno (cuya estructura consiste en dos anillos aromáticos fusionados que comparten un par de átomos de carbono) y dos grupos carbonilo en uno de los anillos (Figura 4), los cuales pueden encontrarse en las posiciones 1,4 en el caso de compuestos lineales y 1,2 o 1,3 en angulares (Cantú *et al*, 2012) .

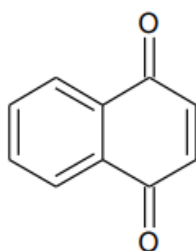


Figura 4. Estructura de la 1,4-Naftoquinona

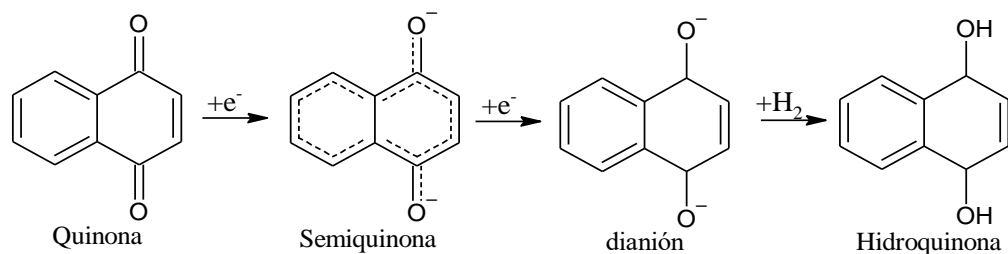
Las naftoquinonas están ampliamente distribuidas en la naturaleza y se han encontrado en hongos, bacterias, artrópodos, plantas, árboles e incluso en algunos animales (Leyva *et al*, 2017).

#### 2.3.1. Actividad biológica de las naftoquinonas

La relevancia de las naftoquinonas proviene de la actividad biológica que estas presentan como antimalárica (Prescott, 1969), antitumoral (Xia *et al*, 2001), fungicida (Tandon *et al*, 2004), anticancerígena (Afrasiabi *et al*, 2004), antiviral (Monreal, 2020), entre otras. Razón por la que son de los principales grupos de compuestos que se encuentran en etapas de investigación tanto preclínica como clínica.

Se ha encontrado que la actividad biológica que presentan las naftoquinonas se debe a las propiedades ácido-base de Lewis, así como su capacidad redox de aceptar hasta dos electrones para formar el radical anión o dianión correspondiente (Figura 5).

Dichas propiedades se ven influenciadas por los grupos presentes en los anillos de la naftoquinona o por la adición de otros núcleos con actividad farmacológica (López *et al*, 2011). En su forma de radical anión o dianión es como pueden unirse a iones metálicos, formando complejos de coordinación (Leyva *et al*, 2017).



**Figura 5. Mecanismo del par redox quinona/hidroquinona**

### 2.3.2. Actividad antibacteriana de las naftoquinonas

Andrade y colaboradores (2011) sintetizaron derivados 2-(amino)-1,4-naftiquinona y probaron su actividad antibacteriana contra una cepa gram negativa (*Proteus sp.*) y una gram positiva (*Enterococcus faecalis*), encontrando que los compuestos si presentan actividad antibacteriana, siendo el compuesto 2-bencilamina-1,4-naftoquinona el que presentó los mejores resultados con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 22.55 $\mu$ g/mL y 31.5 $\mu$ g/mL para *Proteus sp.* y *E. faecalis*, respectivamente.

Se ha reportado que desde el siglo XVI la planta carnívora *Drosera sp.* ha tenido uso medicinal como antitusivo para diversas enfermedades respiratorias, incluyendo a la tuberculosis. Uno de los compuestos principales en los extractos de *Drosera* es la plumbagina, la cual pertenece a la familia de las naftoquinonas (Figura 6). Diversos extractos de diferentes especies de *Drosera* han sido probados como antibacterianos mostrando actividad contra *Staphylococcus aureus* (Ferreira *et al*, 2004).

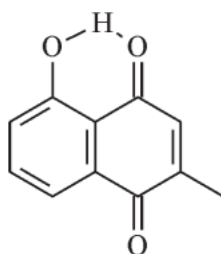


Figura 6. Estructura química de la plumbagina

En un estudio realizado por Rodríguez y colaboradores derivados de 1,4-naftoquinona mostraron actividad como inhibidores del crecimiento bacteriano de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 y AC 1644), *Klebsiella pneumoniae* (AC 1648 y 1478), *Escherichia coli* (ATCC 25922 y AC 1015) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), mientras que la 1,4-naftoquinona mostró el mayor espectro de acción antibacteriana frente a 11 cepas ensayadas y la mejor actividad fue contra *Escherichia coli* (ATCC 25922) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 y AC1644). Lo cual demuestra que existe una correlación estructura-actividad (Rodríguez *et al*, 2007).

Se sabe que diversos sustituyentes en las naftoquinonas pueden modificar las propiedades electrónicas y potencializar la actividad biológica. Lo cual fue demostrado por López y colaboradores (2022) en un estudio donde se sintetizaron 13 derivados de 1,4-naftoquinona con aminoácidos, los cuáles fueron probados contra cepas ATCC de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, y *Enterococcus faecalis*, y dos cepas clínicas aisladas resistentes a múltiples fármacos, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, encontrando que los derivados aminoácido 1,4-naftoquinona tiene buena actividad antibacteriana *in vitro* contra todas las cepas probadas, además determinaron que los compuestos que contenían cloro en su estructura (Figura 7) mostraron mayor eficacia contra los patógenos.

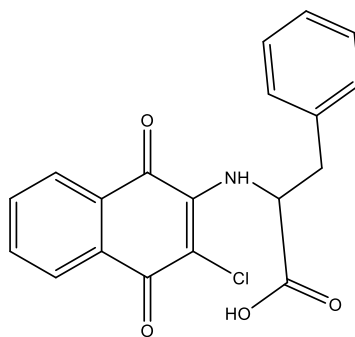


Figura 7. Estructura química de un derivado aminoácido 1,4-naftoquinona sustituido con Cl.

La henna proviene de la planta *Lawsonia inermis* L. y es un colorante ampliamente empleado alrededor del mundo. Se ha probado que extractos de las hojas de *Lawsonia inermis* L tienen actividad antimicrobiana, la cual es atribuida a la lawsona (Figura 8), una naftoquinona presente en esta planta. Además, se ha demostrado que estas presentan potencial actividad antimicrobiana contra bacterias que afectan los alimentos como son *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus epidermidis*, y *S. intermed* (Yang & Lee, 2015).

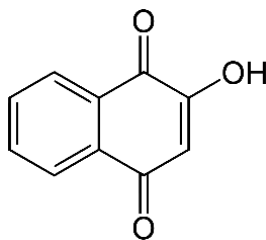


Figura 8. Estructura de la Lawsona

## 2.4. *Melissa officinalis*

*Melissa officinalis* (Figura 9) conocida comúnmente como bálsamo de limón, toronjil, limoncillo, la melisa, hoja de limón, menta melisa, por mencionar algunos, es perteneciente a la familia Lamiaceae y proveniente del sur de Europa, la Región Mediterránea y el oeste de Asia (Meftahizade *et al.*, 2010). Es una planta medicinal ampliamente utilizada por sus diversos usos, entre ellos como repelente de mosquitos, saborizante (por su agradable aroma a limón relacionado con menta) (Ashori *et al.*, 2011), para aliviar padecimientos como dolores de cabeza, trastornos gastrointestinales, nerviosismo y traumatismo (Rabbani *et al.*, 2016), e incluso se ha encontrado que pueden tener actividad anticancerígena (Risco *et al.*, 2017).



Figura 9. Planta *Melissa officinalis*

Se ha reportado que el extracto etanólico de las hojas de *Melissa officinalis* presenta buena actividad antioxidante y antiviral las cuales se atribuyen a la presencia de compuestos fenólicos como la cafeína el cual es uno de los componentes más abundantes (Stanojevic' *et al.*, 2010).

#### **2.4.1. Actividad antibacteriana de *Melissa officinalis***

Diversos estudios han demostrado el potencial de *Melissa officinalis* (MO) como agente antibacteriano. Rabbani y colaboradores (2016) probaron extractos hidroalcohólicos de MO contra bacterias que generan infecciones en quemaduras, donde se encontró que tuvieron buena actividad antibacteriana contra *S. aureus* y la regular contra *K. pneumoniae*. Por otra parte, se realizaron estudios para investigar el uso potencial de extractos de MO en etanol, agua y acetato de etilo en la industria alimenticia como antibacterianos y su sinergia con los conservadores como nitrito sódico y sorbato potásico sobre bacterias que afectan los alimentos. Donde la actividad bacteriana más fuerte se reportó en los extractos etanólicos y la mejor sinergia fue con el nitrito de sodio contra *B. subtilis* y *B. mycooides* (Stanojevic' *et al.*, 2010). Naghsh y colaboradores (2013) realizaron un estudio empleando tanto el extracto etanólico como el aceite esencial de MO contra *E. coli*, los resultados mostraron que el extracto no presento actividad antibacteriana, mientras que el aceite esencial si presentó actividad, incluso tuvo mayor inhibición que algunos antibióticos.

Se ha encontrado que la actividad farmacéutica y medicinal de la planta se debe principalmente a los aldehídos monoterpenoides como geranial, neral, (*E*)-anetol, (*E*)-cariofileno y citronelal (Sharopov *et al.*, 2013; Allahverdiyev *et al.*, 2003).

### 3. JUSTIFICACIÓN

La producción y el consumo mundial de jitomate, así como el consumo promedio per cápita, registran tendencia al alza durante la década reciente. China es el más importante productor y consumidor mundial, mientras que Estados Unidos es el principal importador, en este contexto México se posiciona como el principal exportador de esta hortaliza hacia EUA. Durante la última década, el valor de las exportaciones mexicanas creció a una tasa promedio anual de 5.5%, mientras que el volumen lo hizo a una tasa promedio anual de 4.5%, para ubicarse en un máximo histórico de 1.6 millones de toneladas.

En general, la productividad del jitomate por unidad de superficie continúa creciendo. Sin embargo, los rendimientos varían en función de las tecnologías empleadas, desde el cultivo a campo abierto, hasta la producción en invernaderos altamente tecnificados con sistemas automatizados de riego, nutrición y control fitosanitario. En el 2016, más del 50% de la producción nacional de jitomate se concentró en seis entidades: Sinaloa, San Luis Potosí, Michoacán, Jalisco, Baja California y Zacatecas.

Los precios del jitomate en el mercado nacional difieren de acuerdo con el tipo de producto (cultivado a campo abierto o invernadero, orgánico) y de la variedad (saladette, bola y cherry), principalmente. La estacionalidad de la producción, el flujo de las exportaciones, así como posibles afectaciones al cultivo por fenómenos meteorológicos o sanitarios, son factores que repercuten de manera importante en la disponibilidad y el comportamiento de los precios de esta hortaliza en el mercado nacional e internacional.

Adicionalmente, la producción de tomate en México se ha visto limitada por la abundancia de enfermedades, entre ellas el cáncer bacteriano del jitomate producido por *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*, una enfermedad cuarentenaria en EUA, México y Europa. En los estados de San Luis Potosí, Baja California, Estado de México, Michoacán, Guanajuato, Sinaloa, Morelos, Zacatecas se han reportado desde hace varios años grandes pérdidas en la producción ocasionadas por cáncer



bacteriano. Si esta situación no es atendida puede comprometer en el mediano plazo la actual posición privilegiada de México, como principal proveedor de tomate a EUA. La enfermedad es devastadora y una vez que se ha establecido plenamente, el cultivo queda vulnerable al ataque de otros patógenos. La bacteria es viable en suelo cuando se asocia a restos vegetales, por lo que está presente en diferentes ciclos agrícolas. La posibilidad del control químico, con compuestos derivados de cobre y antibióticos de amplio espectro, no es efectivo y causa estragos en el medio ambiente, en la salud de los trabajadores, en las comunidades de organismos benéficos, e incluso puede afectar el desarrollo y productividad de las plantas.

Por esta razón, la principal medida preventiva recae en prácticas culturales, sin embargo, no reduce el riesgo de infecciones posteriores. De aquí, surge la necesidad de validar alternativas sustentables para el tratamiento de dicha enfermedad y que la producción de jitomate pueda seguir asegurando la posición privilegiada del sector productivo mexicano en el mercado internacional.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general

Determinar la actividad antimicrobiana de seis compuestos derivados de naftoquinona, aceite esencial y extracto etanólico de *Melissa officinalis*, contra el actinomiceto *Clavibacter michiganensis* Subsp. *michiganensis*, en plantas de jitomate *Lycopersicon esculentum* L.

### 4.2. Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar seis derivados de naftoquinona.
- Recolectar material vegetal de *Melissa officinalis*.
- Obtener extracto etanólico y aceite esencial de *Melissa officinalis*.
- Determinar la patogenicidad de la bacteria *Clavibacter michiganensis* Subsp. *michiganensis*.
- Determinar la actividad antibacteriana de los compuestos, extracto y aceite esencial mediante el método de difusión en pozo.

## 5. HIPÓTESIS

Los compuestos derivados de naftoquinona, el aceite esencial y extracto etanólico de *Melissa officinalis* presentan actividad antimicrobiana contra la bacteria *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (Cmm).

## 6. CONCLUSIONES

- La cepa de Cmm utilizada en el estudio conservaba su viabilidad y fitopatogenicidad ya que generó la enfermedad en las plantas inoculadas llegando a marchitarla e incluso morir, lo que evidencia la importancia de encontrar soluciones a este problema que afecta la agricultura de nuestro país.
- Los estudios *in vitro* muestran que tanto los compuestos sintetizados, excepto AF1, al igual que el extracto etanólico y aceite esencial de *Melissa officinalis* tienen actividad inhibitoria contra Cmm.
- 
- De los compuestos sintetizados el que presentó mejor actividad inhibitoria contra Cmm fue el AA2 a 1000 µg/mL con 46.02% de inhibición.
- La comparación de los resultados de los compuestos sintetizados indica que la presencia de aminoácidos mejora la actividad antibacteriana contra Cmm. Así como la presencia del halogeno en la 1,4-naftoquinona presenta mejor actividad, lo cual también fue observado en el trabajo de Rivera-Avalos y colaboradores (2019).
- El aminoácido con mejor actividad antibacteriana fue asparagina, en comparación con fenilalanina, lo cual coincide con el estudio *in vitro* por Janeczko y colaboradores (2016), donde fenilalanina fue uno de los aminoácidos con menor actividad antibacteriana.
- En investigaciones previas ya se había probado la actividad antibacteriana de extractos y el aceite esencial de *Melissa officinalis* contra otras bacterias patógenas humanas, sin embargo, no contra bacterias fitopatógenas. Esta investigación confirma la actividad antibacteriana de MO contra la bacteria fitopatógena Cmm, lo cual contribuye de manera significativa a los efectos biológicos de la especie.

- De los estudios con la planta se concluye que la mejor metodología para la obtención del aceite esencial fue la hidrodestilación asistida por microondas. Sobre su efecto antimicrobiano, fue el aceite esencial fue el que presentó mayor actividad inhibitoria contra Cmm, con una inhibición del 39.45% comparada con el extracto etanólico que tuvo 28.70% de inhibición a una concentración de 20 mg/mL.
- Respecto a los extractos etanólicos de MO se encontró también que la actividad antibacteriana aumenta a una mayor concentración, lo cual coincide con el estudio de Rabbani y colaboradores (2016), donde a 25mg/mL se obtiene un mayor halo de inhibición.
- De los 6 tratamientos estudiados se infiere que el aceite esencial o el compuesto AA2 a 1000 µg/mL son alternativas para generar una solución al problema del cáncer bacteriano en los cultivos de jitomate, ya que presentan un halo de inhibición mayor al reportado para antibióticos como estreptomina y ácido nalidíxico, empleados actualmente (Borboa, 2010). El aceite esencial al ser obtenido de la planta de *Melissa officinalis* puede presentar una alternativa para el tratamiento, por otro lado, el compuesto AA2 pudiera no presentar fitotoxicidad debido a que en un estudio anterior (Monreal, 2020) el derivado de naftoquinona con metionina fue estudiado en cultivos de tomate verde y las plantas no presentaron señales de daño, aunque es necesario realizar estudios posteriores para confirmar la seguridad de estos tratamientos contra Cmm.
- La alta fitopatogenicidad de Cmm resultó ser una de las limitantes para el presente trabajo, ya que mató el cultivo establecido y debido al tiempo que requiere el manejo los residuos y la desinfección del invernadero, fue imposible volver a establecer el cultivo para realizar pruebas *in vivo*.

## 7. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO

- ✓ Realizar un estudio en invernadero para garantizar la efectividad de los mejores tratamientos en la planta infectada.
- ✓ Hacer un estudio de la fitotoxicidad de los tratamientos, así como verificar su permanencia en el fruto o en el sustrato, y garantizar el uso seguro de estos tratamientos.
- ✓ Determinar si la actividad del extracto etanólico y el aceite esencial de MO es bacteriostática o bactericida.
- ✓ Probar otros derivados de 1,4-naftoquinona aminoácidos.
- ✓ Determinar la composición del aceite esencial y los extractos etanólicos, para poder determinar cuáles son los metabolitos secundarios que presentan actividad antibacteriana.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Afrasiabi, Z., Sinn, E., Chen, J., Ma, Y., Rehingold, A. L., Zakharov, L. N., Rath, N. & Padhye S. (2004). Appended 1,2-naphthoquinones as anticancer agents 1: synthesis, structural, spectral and antitumor activities of *ortho*-naphthaquinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes. *Inorgánica Chimica Acta*, 357 (1), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(03\)00484-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(03)00484-5)
- Allahverdiyev, A., Duran, N., Ozguven, M., & Koltas, S. (2004). Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2. *Phytomedicine*, 11, 657-661. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.07.014>
- Andrade, G. M. L., López, L. Ll. I., & Sáenz, G.A. (2011). Estudio sintético y caracterización por infrarrojo de derivados 2-(amino)-1,4-naftoquinona y su evaluación antibacteriana preliminar. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 14 (2), 75-82.
- Ashori, A., Hamzeh, Y., & Amani, F. (2011). Lemon Balm (*Melissa officinalis*) Stalk: Chemical Composition and Fiber Morphology. *Journal of Environmental Polymer Degradation*. 19, 297-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10924-010-0279-8>
- Barnes, L. W. (1994). The role of plant clinics in disease diagnosis and education. A North American Perspective. *Annual Review of Phytopathology*. 32, 601-609. <https://doi.org/10.1146/annurev.py.32.090194.003125>
- Borboa, F. J., Rueda, P. E., Acedo, F. E., Ponce, M. J. F., Cruz, M., Grimaldo, J. O. & García, O. A. (2009). Detección de *Clavibacter michiganensis* subespecies *michiganensis* en el tomate del estado de Sonora, México. *Revista Fitotecnia Mexicana*. 32 (4), 319-326.
- Cantú, G. R. N., Palomo, L. L., Nery, F. S. D., López, L. Ll. I., & Bermúdez, B. L. (2012). Naftoquinonas: de simples pigmentos a moléculas terapéuticas. *Biológicas*, 14(2), 48-56.

- Chang, R. J., Ries, S. M., & Pataky, J. K. (1991). Dissemination of *Clavibacter michiganensis* subsp. *Michiganensis* by practices used to produce tomato transplants. *Phytopathology*, 81, 1276-1281.
- EPPO. (2016). *PM 3/80 (1) Consignment inspection of seed of Solanum lycopersicum*. Bulletin OEPP/EPPO Bulletin. 46 (1), 68-72.  
<https://doi.org/10.1111/epp.12272>
- Estrada, R. D. (2017). *La gestión del agua en el ejido Las Moras, Mexquitic de Carmona, San Luis Potosí*. [Tesis de maestría, El Colegio de San Luis, A.C.].  
<https://biblio.colsan.edu.mx/tesis/EstradaRomeroDaniela.pdf>
- Fernández, N., Viciano, V. & Drovandi, A. (2003). Valoración del impacto ambiental total por agroquímicos en la cuenca del río Mendoza. Proyecto OEI/DGI Barcala y Av. España (5500). Mendoza, Argentina.  
<https://www.ina.gob.ar/archivos/pdf/CRA-IIIFERTI/CRA-RYD-6-Fernandez.pdf>
- Ferreira D.T., Andrei C.C., Ostrensky H., Saridakis Faria, T.J., Vinhato E., Carvalho K.E., Feijó J., Daniel S., Machado S.L., Saridakis D.P., & Braz-Filho, R. (2004). Antimicrobial activity and chemical investigation of Brazilian Drosera. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 99 (7), 753-755.  
<https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000700016>
- Guerrero, R., Mónaco, C., Stocco, M., Rolleri, J., & Guerrero, N. (2017). Selección de asilamientos de trichoderma spp. Para el control del cáncer bacteriano (*Clavibacter michiganensis* subsp. *Michiganensis*) del tomate (*Lycopersicon esculentum* mil.). *Revista Amazónica Ciencia y Tecnología*, 6 (1), 9-20.
- Janeczko, M., Demchuk, O. M., Strzelecka, D., Kubiński, K., & Maslyk, M. (2016). New family of antimicrobial agents derived from 1,4-naphthoquinone. *European Journal of Medical Chemistry*, 29 (124), 1019-1025.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.034>



- Leyva, E., Loredó-Carrillo, S. E., López, L. I., Escobedo-Avellaneda, E. G., & Navarro-Tovar, G. (2017). Importancia química y biológica de naftoquinonas. Revisión bibliográfica. *Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry*, 74 (577). <https://raco.cat/index.php/afinidad/article/view/320755>
- Leyva, E., López, L. I., de la Cruz, R. F. G., & Espinosa, G. C. G. (2017). Synthesis and studies of the antifungal activity of 2-anilino-/2,3-dianilino-/2-phenoxy- and 2,3-diphenoxy-1,4-naphthoquinones. *Research on Chemical Intermediates*, 43(3), 1813–1827. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2732-3>
- López, L. L. I., Nery, F. S. D., Silva, B. S. Y., & Sáenz, G. A. (2014). Naphthoquinones: Biological properties and synthesis of lawsone and derivatives — a structured review. *Vitae*, 21(3), 248–258.
- López, L. L. I., Leyva, E., & García, C. R. F. (2011). Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas*, 42 (1), 6-17.
- López-López, L. I., Rivera-Ávalos, E., Villarreal-Reyes, C., Martínez-Gutiérrez, F., & de Loera, D. (2022). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amino Acid Napthoquinone Derivates as Potential Antibacterial Agents. *Chemotherapy*, 67, 102-109. <https://doi.org/10.1159/000521098>
- Mansfield, J., Genin, S., Magori, S., Citovsky, V., Sriariyanum, M., Ronald, P., Dow, M., Verdier, V., Beer, S. V., Machado, M. A., Toth, I., Salmond, G., & Foster, G. D. (2012). Top 10 plant pathogenic bacteria in molecular plant pathology. *Molecular Plant Pathology*, 13(6), 614–629. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2012.00804.x>
- McManus, P. S. (1999). Uso de antibióticos en el control de enfermedades de las plantas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 19 (4), 192-196.

- Meftahizade, H., Lotfi, M. & Moradkhani, H. (2010). Optimization of micropropagation and establishment of cell suspension culture in *Melissa officinalis* L. *African Journal of Biotechnology*, 9 (28), 4314- 4321.
- Monreal, M. L. P. (2020). *Actividad Antiviral de Naftoquinonas en Cultivo Hidropónico de Tomate de Cáscara (Physalis ixocarpa Brot)*. [Tesis de Licenciatura, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí].
- Naghsh, N., Doudi, M., & Nikbakht, Z. (2013). Investigation between Alcoholic Extract and Essential Oil *Melissa Officinalis* L. New in Growth Inhibition of E. coli. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 15 (8), 42-45.
- NOM-007-FITO-1995, Diario Oficial de la Federación. (1998). Norma oficial mexicana, por la que se establecen los requisitos fitosanitarios y especificaciones para la importación de material vegetal propagativo. (). [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=4901141&fecha=30/11/1998#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4901141&fecha=30/11/1998#gsc.tab=0) .
- Prescott, B. (1969). Potential antimalarial agents. Derivates of 2-chloro-1,4-naphthoquinone. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12 (1), 181-182. <https://doi.org/10.1021/jm00301a053>
- Rabbani, M., Etemadifar, Z., Karamifard, F. & Sadat, B. R. (2016). Assessment of the antimicrobial activity of *Melissa officinalis* and *Lawsonia inermis* extracts against some bacterial pathogens. *Comparative Clinical Pathology*, 25, 59-65. <https://doi.org/10.1007/s00580-015-2140-x>
- Risco, G. M. R., Mouhid, L., Salas, P. L., López, P. A., Santoyo, S., Jaime, L., Ramirez, M. A., Reglero, G., & Fornari, T. (2017). Biological Activities of Asteraceae (*Achillea millefolium* and *Calendula officinalis*) and Lemiaceae (*Melissa officinalis* and *Origanum majorana*) Plant Extracts. *Plants Foods for Human Nutrition*, 72, 96-102. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0596-8>

- Rivera-Avalos, E., de Loera, D., Araujo, H. J. G., Escalante, G. I. L., Muñoz, S. M. A., Hernández, H., López, J.A. & López, L.I. (2019). Synthesis of Amino Acid-Naftoquinones and In Vitro Studies on Cervical and Breast Cell Lines. *Molecules*, 24, 4285. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24234285>
- Rodríguez, C. E., Gaitán, I. R., Méndez, C. D., Martelo, J., & Zambrano, R. (2007). Análogos de quinonas naturales con actividad antibacteriana. *Scientia Et Technica*, XIII (33),281-283. ISSN: 0122-1701.
- Sandoval, B. C. (2004). *Manual Técnico: Manejo Integrado de Enfermedades en Cultivos Hidropónicos Agricultura y la Alimentación*. FAO, Oficina Regional Para América Latina y el Caribe. <http://dspace.otalca.cl/bitstream/1950/2931/1/Sandoval.pdf>
- Secretaría de Información Agroalimentaria y Pesquera [SIAP]. (2022). *Expectativas Agroalimentarias 2022*. Secretaría de Información Agroalimentaria y Pesquera [SIAP]. <https://www.gob.mx/siap/documentos/expectativas-agroalimentarias-2022>
- Secretaría de Información Agroalimentaria y Pesquera [SIAP]. (2022). *Avance de siembras y cosechas*. [https://nube.siap.gob.mx/avance\\_agricola/](https://nube.siap.gob.mx/avance_agricola/)
- Secretaría de Información Agroalimentaria y Pesquera [SIAP]. (2022). *Panorama Agroalimentario 2021*. Secretaría de Información Agroalimentaria y Pesquera [SIAP]. [https://nube.siap.gob.mx/panorama\\_siap/pag/2021/Panorama-Agroalimentario-2021](https://nube.siap.gob.mx/panorama_siap/pag/2021/Panorama-Agroalimentario-2021)
- Sen, Y., van der Wolf, J., Visser, R. F. G., & van Heusden, S. (2015). Bacterial Canker of Tomato Current Knowledge of Detection, Management, Resistance and Interactions. *Plant disease*. 99 (1), 4-13. <https://doi.org/10.1094/pdis-05-14-0499-fe>

- Shakeri, A., Sahebkar, A., & Javadi, B. (2016). *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 204–228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>
- Sharopov, S. F., Wink, M., Khalifaev, R. V., Zhang, H., Dosoky, S. N., & Setzer, N. S. (2013) Composition and bioactivity of the essential oil of *Melissa officinalis* L. growing wild in Tajikistan. *International Journal of Traditional and Natural Medicines*, 2(2), 86–96.
- Sharabani, G., Shtienberg, D., Borenstein, M., Shulhani, R., Lofthouse, M., Sofer, M., Chalupowicz, L., Barel, V., & Manulis-Sasson, S. (2013). Effects of plant age on disease development and virulence of *C. michiganensis* subsp. *michiganensis* on tomato. *Plant Pathology*. 62, 1114-1122. <https://doi.org/10.1111/ppa.12160>
- Stanojević, D., Comić, Lj., Stefanović, O., & Solujić, S. S. (2010). In vitro synergistic antibacterial activity of *Melissa officinalis* L. and some preservatives. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 8(1), 109–115.
- Tandon, V.K., Chhor, R.B., Singh, R.V., Raib, S. & Yadava, D.B. (2004). Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (5), 1079-1083. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.01.002>
- Villegas, C. J. R., González, H. V. A., Carrillo, S. J. A., Livera, M. M., Sánchez, C. F., & Osuna, E. T. (2004). crecimiento y rendimiento de tomate en respuesta a densidades de población en dos sistemas de producción. *Revista de fitotecnia Mexicana*, 27(4), 333-338.
- Wölbling, R. H., & Leonhardt, K. (1994). Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine*, 1(1), 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80019-X](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80019-X)
- Xia, Y., Yang, Z.Y., Xia, P., Hackl, T., Hamel, E., Mauger, A., Wu, J.H., & Lee, K.H. (2001) Fluorinated 2-phenyl-4-quinolone Derivates as Antimitotic Antitumor

Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (23), 3932- 3936.

<https://doi.org/10.1021/jm0101085>

Yang, JY., & Lee, HS. (2015). Antimicrobial activities of active component isolated from *Lawsonia inermis* leaves and structure-activity relationships of its analogues against food-borne bacteria. *Journal of Food Science and Technology*, 52, 2446–2451 <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1245-y>

## 9. ANEXOS

### 9.1. Índice de figuras

Figura 1. <i>Lycopersicum esculentum</i> L. A) Planta de jitomate y B) Fruto de jitomate ..	4
Figura 2. Ciclo de vida de Cmm .....	7
Figura 3. Sintomatología de la enfermedad del cáncer bacteriano en jitomate. Imagen adaptada de Sen <i>et al</i> , 2015. ....	8
Figura 4. Estructura de la 1,4-Naftoquinona .....	11
Figura 5. Mecanismo del par redox quinona/hidroquinona .....	12
Figura 6. Estructura química de la plumbagina .....	13
Figura 7. Estructura química de un derivado aminoácido 1,4-naftoquinona sustituido con Cl.....	14
Figura 8. Estructura de la Lawsona .....	14
Figura 9. Planta <i>Melissa officinalis</i> .....	15

## 9.2. Perfil fitoquímico de los extractos acuosos de *Melissa officinalis*

Metabolito	Decocción	Infusión
Carbohidratos	+	+
Azucares reductores	-	+
Nafto/antraquinonas		
Flavonoides	+ (F, Fl y A)	+ (F y A)
Esteroides y/o triterpenoides libres		
Leucoantocianinas	-	-
Taninos	+	+
Saponinas/saponinas triterpenicas	+	+
5-hidroxi flavonas	-	-
Cumarinas	+	+
Lactonas sesquiterpénicas		

+ Presente

- No detectado

F= Flavonas, A=Antocianinas, Ch\_=Chalconas,  
I=Isoflavonas y Fl=Flavonoles

### 9.3. Glosario

**Antitusivo.** Fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la tos y otros síntomas a menudo asociados al resfriado o la gripe, como el exceso de mucosidad o la congestión.

**Artrópodos.** Conjunto de animales invertebrados de organización compleja, provistos de un esqueleto externo, cuerpos segmentados y patas articuladas. Por ejemplo: los insectos, arácnidos, crustáceos y miriápodos, entre otros.

**Axonomorfo.** Raíces que están formadas por una raíz principal más gruesa y otras que salen de la principal más delgadas.

**Baya bilocular.** Fruto que contiene dos lóculos, los cuáles son las cavidades donde se alojan las semillas.

**Defoliación.** Caída prematura de las hojas de los árboles y plantas, producida por enfermedad, contaminación ambiental o acción humana.

**Entrenudos.** Parte del tallo de la planta comprendida entre dos nudos, los cuales son el lugar donde se insertan las hojas y las ramas laterales.

**Estomas.** Son poros o aberturas regulables del tejido epidérmico de las plantas que están formados por células oclusivas, es decir, células epidérmicas que provocan que estos poros en cuestión se abran o cierren.

**Filimorfismo.** Deformaciones en las hojas de la planta.

**Folíolos.** cada una de las piezas separadas en que a veces se encuentra dividido el limbo de una hoja, el cual es lámina que comúnmente forma parte de la anatomía de una hoja.

**Fitopatógeno.** Microorganismo, que genera enfermedades en las plantas, como: hongos, bacterias, virus, protozoarios, moluscos y nematodos (gusanos).



**Fitotoxicidad.** Término que se emplea para describir el grado de efecto tóxico producido por un agroquímico o compuesto determinado que causa desordenes fisiológicos en las plantas y que se traduce en alteraciones del aspecto, crecimiento, vigor, desarrollo y productividad de las plantas.

**Hidátodos.** Tipo de estoma inmóvil que secreta agua líquida por el proceso de gutación, el cuál es un fenómeno observable como pequeñas gotas de agua en la epidermis foliar.

**Lejía.** Cloro en solución acuosa, empleado generalmente como desinfectante.

**Manchas foliares.** También conocidas como tizones foliares o turcicum, enfermedad causada generalmente por hongos y se presenta como lesiones en las hojas que generalmente se presentan como manchas color marrón.

**Pecíolos.** Es el rabillo que une la lámina de una hoja a su base foliar o al tallo.

**Radicular.** Referente a las raíces vegetales o relacionado con ellas.

**Tejido foliar.** Hojas de la planta.

**Tejido medular.** En botánica, es el tejido blando que constituye el interior de algunos tallos y talos.

**Xilema.** Tejido vegetal cuya función principal es transportar agua, sales minerales y otros nutrientes desde la raíz hasta las hojas de las plantas. Asimismo, la función secundaria del xilema es la reserva de minerales y sostén o soporte.