Una mirada a los organismos fúngicos: Fábricas versátiles de diversos metabolitos secundarios de interés biotecnológico

Cortés-Sánchez Alejandro De Jesús[1 2], Mosqueda-Olivares Tania[1 2]

1 Instituto Tecnológico y De Estudios Superiores de Monterrey (ITESM).
2 Escuela de Ingeniería en Industrias Alimentarias, Biotecnología y Agronomía. Epigmenio González #500, Col. San Pablo, CP.76130 Querétaro, Querétaro, México.

Recibido:

Recibido en: 18/04/2013

| Aceptado:
Aceptado en: 20/06/2013

Contacto: Cortés-Sánchez Alejandro De Jesús - alecortes_1@hotmail.com

Resumen

Los hongos son organismos abundantes y ampliamente distribuidos en la naturaleza, que pueden causar el deterioro de diferentes productos industriales y comerciales generando graves pérdidas económicas para el hombre; así mismo varios de ellos en su condición de parásitos pueden infectar y dar lugar a diversas enfermedades en plantas y animales. Pero no todo es un contorno perjudicial por parte de estos seres, pues ellos son responsables de ciclos naturales de recambio de nutrientes contribuyendo a una mayor fertilidad de la tierra, además su crecimiento y procesos metabólicos pueden ser usados para beneficio humano y ecológico en la elaboración de múltiples productos y síntesis de una variedad de moléculas con propiedades químico-biológicas interesantes y de un alto valor agregado como son: antibióticos, inmunomoduladores, anticolesterolemicos, antitumorales, agentes con actividad de superficie y agentes de biocontrol. La presente revisión se enfoca en dar un bosquejo general acerca de estos organismos fúngicos, su importancia en la naturaleza, los diferentes metabolitos secundarios que generan, cepas productoras, y los mecanismos de regulación en la biosíntesis y clasificación de estos compuestos activos; a fin de mostrar a estos seres como biofábricas versátiles, prácticas y rentables de diversas moléculas cuyas propiedades de interés biotecnológico permiten a algunas de ellas ser usadas actualmente en diferentes sectores industriales, mientras que otras son consideradas todavía como potenciales alternativas.

Palabras clave: Hongos, metabolitos secundarios, antibióticos, antioxidantes, biosurfactantes.

A look at fungal organisms: Versatile factories of diverse secondary metabolites of biotechnological interest

Abstract

Fungi are abundant organisms and widely distributed in nature. They may cause damage to various industrial and commercial products resulting in serious economic loss. Several of them are

parasites that can infect and cause various diseases in plants and animals. But not all known species are harmful, as some of them are responsible for natural replacement cycles of nutrients contributing to increased soil fertility. Some of their growth and metabolic processes can be used for the development and synthesis of different chemical compounds with interesting biological properties such as antibiotics, immunomodulators, anticholesterolemic, antitumor, surface active agents and biocontrol agents. This review provides a general outline about these organisms, their importance in nature, s econdary metabolites profile, industrially used species, and regulation of biosynthesis. Fungi are important industrial organisms and many of them have been used as versatile, noble and profitable biofactories to generate products of interest, while other species and their products are still considered as potential alternatives.

Key words: Fungi, secondary metabolites, antibiotics, antioxidants, biosurfactants.

1.-Los hongos y su valor.

Los hongos constituyen un grupo de microorganismos de gran interés económico, industrial, y científico. Son organismos heterótrofos, por lo que la absorción de nutrientes es por vía saprofítica o como parásitos facultativos u obligados. Como saprofitos Intervienen en los ciclos naturales de circulación de nutrientes, destruyen plantas y restos de animales degradándolos a formas químicas simples, que posteriormente pasan a formar parte del suelo siendo absorbidas por las plantas. A esta actividad de los hongos es atribuible la mayor o menor fertilidad de la tierra; aunque el crecimiento saprofito de los hongos también puede ser dañino y causar numerosas pérdidas si ocurre en alimentos u otros artículos comerciales e industriales, como en el caso de la descomposición y generación de compuestos carcinogénicos como las micotoxinas en los cereales. Sin embargo, estos organismos también tienen múltiples beneficios, algunos de ellos en la alimentación y salud, al ser usados en procesos fermentativos de índole industrial como la elaboración de pan, quesos, cervezas, vinos, producción de antibióticos, enzimas, hormonas, proteína unicelular, inmunomoduladores, vitaminas y ácidos orgánicos (Cuadro 1); mientras que como parásitos, los hongos enferman a plantas, hombres y animales, la mayor parte de esos males son menos graves que los causados por otros microorganismos (1, 2).

Cuadro 1.- Diversos productos sintetizados por organismos fúngicos y sus aplicaciones.

Aspergillus níger	Ácido cítrico	**Productos alimenticios y medicinales.**
Saccharomyces cerevisiae	Etanol Biomasa Ergosterol	**Cervecería, carburante, vinos, suplemento alimenticio**
Rhizopus oryzae	Ácido láctico	**Alimentos y productos farmacéuticos**
Rhizopus arrhizus ***Rhizopus nigricans***	11-g-hidroxiprogesterona	**Intermediario para 17-hidroxicorticoesterona**

Penicillium chysogenum ***Penicillium notatum***	Penicilinas	**Industria farmacéutica**
Chepalosporium acremonium	Cefalosporina C	
Aspergillus sp.	Celulasas, glucoamilasas, pectinasas, lactasas, lipasas, proteasas, diastasas.	**Industria farmacéutica y de alimentos** **Ayudantes digestivos (hidrólisis de lípidos, proteínas y almidón)**
Mucor sp.	Renina	**Industria de alimentos**
Ashbya gossypii	Riboflavina	**Industria de alimentos y farmacéutica**
Claviceps purpurea	Alcaloides del ergot	**Inducción de contracciones del parto, tratamiento de migraña**
Trichoderma polysporum	Ciclosporina	**Inmunosupresor, prevención de rechazo de órganos trasplantados**
Fusarium moniliforme	Giberelinas	**Hormona del crecimiento en plantas**
Fusarium graminearum	Zerearalenona	**Promotor del crecimiento en ganado**
Candida utilis	**Biomasa** **Proteína y aminoácidos**	**Mejoramiento del alimento forrajero**

(2, 3, 4).

1.1.-Particularidades de los hongos.

Los hongos son organismos eucariotas, pluricelulares o unicelulares, acidófilos, aerobios, anaerobios facultativos, con temperaturas de crecimiento en intervalos que comprenden entre los 0°C y 55ºC. La mayoría son inmóviles pero pueden tener células reproductoras móviles, no poseen clorofila por lo que no realizan fotosíntesis, siendo entonces quimiorganotróficos y requiriendo para ello de compuestos orgánicos como fuente de carbono y energía. Sus cuerpos son alargados o filamentosos, generalmente ramificados, de entre 5 a 10 ?m de grosor, su reproducción puede ser de manera sexual o asexual llevando a la formación de esporas (cuyas características son importantes para la clasificación de los hongos), aunque en las levaduras este fenómeno se lleva a cabo mediante un proceso de gemación. Los filamentos poseen una pared celular la cual es de importancia taxonómica y antigénica, constituida por diversos compuestos, entre ellos polisacáridos como la quitina (N-acetil glucosamina); los cuales le confieren a esta una determinada rigidez. Los organismos fúngicos pueden ser afectados en su forma de crecimiento (levaduriforme, micelial, algodonosa entre otras) principalmente en los patógenos, al ser expuestos a diferentes condiciones de estrés ya sea nutricional o ambiental generando fenómenos de crecimiento como el dimorfismo bifásico y pleomorfismo. La mayoría de los hongos están formados de estructuras filamentosas alargadas llamadas hifas, las cuales son consideradas su unidad estructural y funcional que durante el crecimiento se incrementan en número y tamaño, formando el micelio, el cual de acuerdo a la función que realice puede ser considerado vegetativo (penetrando en el sustrato con la finalidad de absorber y transformar nutrientes) o reproductor (habitualmente extendiéndose en el aire y manteniendo las estructuras especializadas para la generación de esporas)(1, 5).

1.2.-Metabolismo de las células.

Existen procesos metabólicos en la célula enfocados a la proliferación y crecimiento celular denominado metabolismo primario, que incluye todas las rutas bioquímicas e intermediarios (metabolitos primarios) en la obtención de energía, la reproducción celular y viabilidad. Estos intermediarios son producidos en la etapa activa de crecimiento o fase exponencial en la curva de crecimiento microbiano, siendo algunos de ellos ácidos orgánicos, vitaminas, aminoácidos, entre otros. Pero también existen procesos metabólicos que incluyen al metabolismo secundario el cual produce compuestos que comúnmente son excretados al medio donde crece la célula y que no poseen una importancia vital para la misma, obteniéndose a partir de la energía, intermediarios o productos finales del metabolismo primario principalmente en etapas donde el crecimiento es lento y sostenido. Como se observa en la figura 1; la biosíntesis de metabolitos secundarios ocurre generalmente debido a condiciones de agotamiento de nutrientes en el medio, diferenciación y esporulación. Algunos ejemplos de metabolitos secundarios generados en estos escenarios son los antibióticos, toxinas, alcaloides, entre otros, los cuales presentan características comunes como la actividad biológica (antimicrobianos, inmunomoduladora, toxoide, antitumorales, antivirales, etc.) la cual es considerada una ventaja para el productor con respecto a sus competidores naturales por la supervivencia en determinado nicho ecológico. Estos compuestos generalmente son de bajo peso molecular, estereoquímica específica, y complejidad química estructural que habitualmente no permite que la síntesis química reemplace a los procesos aeróbicos de fermentación para su producción (6, 7, 8, 9).

image002.gif image004.gif

Figura 1.- Comparación entre el crecimiento microbiano y la formación de metabolitos con respecto al tiempo (I) Metabolitos primarios (II) Metabolitos secundarios (10).

La producción de metabolitos secundarios en comparación con la de metabolitos primarios aún no ha sido ampliamente estudiada, pero existe evidencia que afirma que algunos de los procesos de síntesis y regulación son similares en ambos casos. Los metabolitos secundarios son generados por diferentes rutas bioquímicas estableciéndose a partir de esto la siguiente clasificación: 1.-Productos derivados de glucosa. En los cuales esta molécula llega a ser parte estructural, como en el caso de algunos antibióticos (estreptomicina y neomicina); 2.-Productos relacionados con los nucleósidos. La vía de la pentosa fosfato (PF)(Figura 2) genera ribosa para la síntesis de nucleósidos, la mayoría de los cuales tienen propiedades antibióticas; 3.- Productos derivados de la vía shikimato-corismato, donde se forma el ácido shikimico, a partir de la condensación de la eritrosa-4-fosfato obtenida de la vía PF (Figura 3) con el fosfoenolpiruvato proveniente de la vía Emden-Meyerhof-Parnas (EMP) (Figura 4) el cual es un intermediario para la formación de diversos aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano) y otros metabolitos secundarios como el ácido p-amino benzoico, cloramfenicol, novobiocina, fenazinas y picocianinas (11); 4.-Via del policétido. La biosíntesis del policétido es muy similar a la de ácidos grasos, en la cual intervienen complejos enzimáticos denominados policetido-sintasas, ocurriendo la síntesis a partir de reacciones de condensación entre moléculas de acetato y malonato con la respectiva pérdida de CO_2, produciéndose diferentes compuestos con actividad biológica (11,12); 5.-Terpenos y esteroides. Son compuestos sintetizados mediante reacciones de polimerización de moléculas de isopreno por la vía del ácido mevalonico, como en el caso de carotenoides (astaxantina) sintetizados por *Phaffia rhodozyma* (11,13); 6.-Productos derivados de aminoácidos. Los aminoácidos provienen de diferentes productos del catabolismo, por lo tanto, los metabolitos secundarios pueden estar formados de uno o más aminoácidos, como el caso de la hadacidina, que inhibe los tumores en plantas, que sólo tiene un aminoácido y es producido por *Penicillium frequentants* a partir de la glicina (11).

image006.gif

Figura 2.- Ruta bioquímica de las pentosas. G6PD glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, 6PGL 6-fosfoglucolactonasa, 6PGD 6-fosfogluconatodeshidrogenasa, R5PE ribulosa-5-fosfatoepimerasa, R5PI ribulosa-5-fosfatoisomerasa,TCL Transcetolasa, TAL Transaldolasa (14).

image008.gif

Figura 3.- Vía de síntesis de corismato y fenilalanina a partir de eritrosa producto de la ruta de las PF. La 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (5EPS3PS) es una enzima clave, su inhibición bloquea la síntesis de aminoácidos (15).

image010.gif

Figura 4.- Vía Emden-Meyerhof-Parnas (EMP) o también conocida como glicolisis, acoplada a una oxidación aerobia o metabolismo anaerobio productor de etanol (14).

1.3.-Mecanismos generales de regulación en la biosíntesis de metabolitos secundarios.

Hasta ahora son conocidos diferentes procesos regulatorios de la síntesis de los metabolitos secundarios microbianos, encontrándose entre algunos de ellos; 1.- Síntesis y degradación de enzimas, ya que las proteínas intracelulares se encuentran en constante recambio, su velocidad de síntesis debe ser superior a su degradación o inactivación. En los hongos el control de la síntesis de proteínas se puede regular a nivel del procesamiento del ARN, transcripción o traducción, además de la estabilidad del ARNm en la velocidad de síntesis (16); 2.-Inducción, que consiste en la presencia de un compuesto químico (sustrato), el cual debe estar presente en la fase de crecimiento y puede ser considerado un precursor que actuará como inductor de algunas enzimas necesarias para la biosíntesis; 3.- Regulación catabólica, como su nombre lo indica se reprime la síntesis de enzimas necesarias para sintetizar los metabolitos, debido a la presencia de más de un sustrato útil para el crecimiento, observándose comúnmente con una fuente de carbono polar como la glucosa; así mismo, puede haber una regulación catabólica por parte de la fuente de nitrógeno, debiendo consumirse casi en su totalidad para poder iniciar la producción del compuesto de interés; 4.- Regulación por retroalimentación (*feedback*), este tipo de regulación existe en variedad de metabolitos secundarios, donde su alta concentración, sobreproducción o análogos de estos, inhibe su propio proceso de síntesis o también cuando estos provienen de un precursor que es intermediario habitual en la biosíntesis de un metabolito primario, que inhibe la formación del secundario, (11,16), tal es el caso de la inhibición de la síntesis de penicilina por lisina en *Penicillium chysogenum* (Figura 5)(6); 5.-Regulación de ATP, el metabolismo secundario es menos tolerante en cuanto a las concentraciones de fósforo, en comparación con el metabolismo primario, en cual para el crecimiento de células es bueno a elevadas concentraciones, pero en la producción de metabolitos secundarios se requieren niveles mínimos, ejemplo de esto es en la industria de los antibióticos, donde se seleccionan medios con bajo contenido de fósforo; explicaciones del por qué de este tipo de regulación, hacen referencia a que el fosfato estimula una alta tasa de respiración, síntesis de ácidos nucleicos y consumo de glucosa, originando un cambio en la fase de crecimiento; así como cambios en el catabolismo de los carbohidratos de la vía hexosa monofosfato a la ruta EMP (11). Una vez iniciada la producción de moléculas secundarias su culminación en el cultivo puede deberse a factores de iniciación de procesos de diferenciación celular originando células no productoras, inhibición por retroalimentación o represión de la generación de la sintasa clave por el propio metabolito, junto a la progresiva desnaturalización del enzima presente y agotamiento de algún precursor (6,10). Las rutas metabólicas en la producción de metabolitos secundarios son cada vez más conocidas y comprendidas, desarrollándose continuamente métodos basados en procesos de mutación, estimulación con precursores, manipulación de los componentes nutricionales y condiciones ambientales del cultivo, todo para desorganizar los mecanismos regulatorios con la finalidad de generar un mayor rendimiento y sobreproducción (11).

image012.gif

Figura 5.- Ruta de la biosíntesis de bencilpenicilina y lisina por *Penicillium chysogenum*, donde la homocitrato sintasa es inhibida por el producto final que es la lisina (6).

1.4.-Papel de los metabolitos secundarios en la célula productora.

Las funciones de los metabolitos secundarios no está del todo comprendida; al ser sintetizados en condiciones de estrés nutricional y cuando el crecimiento se haya detenido, se cree que realizan funciones de drenado o activación de rutas biosintéticas alternas a las que dan origen a metabolitos primarios, esto para evitar su

acumulación en circunstancias de descoordinación en la regulación de dichas vías, restableciendo así, un nivel de suministro de energía e intermediarios para el crecimiento normal de la célula. Otras posibles funciones serían la de ser precursores estructurales de componentes celulares, captadores de metales, agentes generadores de interacciones simbióticas (plantas, animales, insectos y nemátodos), hormonas sexuales, efectores de diferenciación celular y compuestos con actividad antibiótica permitiendo la sobrevivencia y eliminación de la competencia biológica (bacterias, hongos, plantas e insectos) por ciertos sustratos en determinados ambientes naturales durante su crecimiento (6).

2.-Metabolitos secundarios de interés biotecnológico.

Los organismos fúngicos sintetizan una amplia gama de metabolitos secundarios de gran importancia económica, comercial y biotecnológica, como los antibióticos ciclosporinas, ácidos mevínicos, alcaloides y estatinas, entre otros. De todos ellos, la biosíntesis de antibióticos principalmente ?-lactámicos ha tenido mayor atención en el campo bioquímico, genético e industrial, así como los mayores rendimientos de producción, principalmente en géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Acremonium*. Las investigaciones realizadas alrededor del mundo consideran a los hongos como unidades biológicas eficientes de síntesis, en donde para incrementar la producción de un determinado metabolito hay que intervenir, no sólo en la ruta de biosíntesis, sino también sobre vías de secreción, transporte, regulación genética, etc., los cuales indirectamente pudieran ejercer un efecto en la primera, dando lugar a rendimientos adecuados del compuesto de interés (17). La generación de metabolitos secundarios y las propiedades químico-biológicas que presentan son un campo interesante para diversas industrias, ya que se les puede considerar como opciones de uso en áreas del procesamiento e inocuidad de los alimentos, control y sanidad agronómica, procesos de remoción del petróleo y cuidados del medio ambiente, y por supuesto la farmacéutica debido no sólo a su actividad antibiótica, sino también por la presencia de propiedades anticolesterolémicas, antiinflamatorias y antihiperglucémicas que normalmente muestran una elevada potencia y selectividad en diferentes sistemas biológicos. Hasta ahora la complejidad estructural, generalmente no permite su síntesis química en el laboratorio, de tal manera que se reemplace la fermentación como medio de obtención, por lo que los organismos fúngicos siguen siendo la ruta más práctica de obtención, enfocándose además la atención en la modificación y/o búsqueda de nuevos sistemas biológicos generadores, así como de condiciones optimas de cultivo para la producción y sobreproducción (9).

A continuación en los apartados 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 y 2.7 se mencionan las características de varios metabolitos secundarios producidos por hongos y levaduras, algunos de los cuales ya han sido empleados en diferentes sectores industriales, y otros que han sido sugeridos como alternativas prometedoras de uso por la diversidad de sus propiedades químicas y biológicas.

2.1.- Agentes de biocontrol.

Los hongos entomopatógenos han recibido una especial atención en los últimos años a nivel investigación e industria por su papel en el control de plagas y enfermedades de cultivos, esto debido a que presentan características como un alto potencial patogénico, autoperpetuidad, especificidad, son inocuos para especies vertebradas y amigables con el medio ambiente. Estos microorganismos infectan e ingresan al insecto (plaga) a través del aparato bucal, espiráculos y cutícula, generándose la invasión entre las 24 y 48h posteriores atravesando por varias fases como la adhesión, germinación, penetración, multiplicación en la hemolinfa, producción de toxinas, muerte, colonización total del cuerpo y salida del micelio del cuerpo del insecto, esporulación y diseminación del organismo fúngico (18). Los hongos entomopatógenos producen una variedad de metabolitos secundarios, considerados toxinas con eficiente actividad biológica, que causan severas reacciones adversas en otros organismos, principalmente insectos, lo cual contribuye a eliminar la competencia por los nutrientes promoviendo el establecimiento y desarrollo del patógeno. El elevado número y diversidad estructural de las toxinas producidas por esta clase de hongos es poco conocida, mostrando comúnmente compuestos más pequeños que el tamaño promedio de las macromoléculas biológicas; algunos de estructura orgánica simple, como el ácido oxálico, 2,6-piridindicarboxílico

(ácido dipicolínico), ácido 4-hidroximetilazoxibenceno-4-carboxílico, así como compuestos de estructura más compleja, de naturaleza peptídica cíclica y lineal, denominadas depsipéptidos, como la beauvericina, efrapeptinas, leucinostatinas, destruxinas, kantomicinas, bassiacridina y basianólidos, los cuales son derivados de metabolitos primarios que actúan provocando la muerte del insecto, alterando la permeabilidad natural y artificial de las membranas, induciendo pérdida de líquido de las células, cambios en el núcleo de las células en los procesos de muda y metamorfosis, cambios en la fecundidad, interferencia en las interacciones ligando-receptor que ocurren en la membrana plasmática ,deformaciones en las estructuras de los insectos (alas) y por último enzimas lipasas, amilasas, quitinasas y proteasas que degradan componentes del hospedero permitiendo la instauración del hongo para su crecimiento (Cuadro 3) (19).

Cuadro 3.- Hongos entomopatógenos y algunos de sus principales metabolitos empleados de manera comercial como biocontrol en plagas de insectos.

Beauveria bassiana	Beauvericina Ácido oxálico Ácido 2,6-piridindicarboxílico (ácido dipicolínico) Bassiacridina Enzimas hidrolíticas	Langostas, chapulines, áfidos, escarabajos, mosquita blanca
Langenedium giganteum	Enzimas hidrolíticas	Mosquitos
Metarhizium anisopliae	Ácido oxálico Ácido 2,6-piridindicarboxílico (ácido dipicolínico) Destruxinas Enzimas hidrolíticas	Termitas, chapulines, gallina ciega, langostas, picudos del chile y algodón, escarabajos
Paecelomyces fomosoroseus	Beauvericina Ácido oxálico Ácido 2,6-piridindicarboxílico (ácido dipicolínico Enzimas hidrolíticas	Mosquita blanca
Lecanicillium (Verticillium) lecanii	Basianólidos Ácido 2,6-piridindicarboxílico (ácido dipicolínico) Ácido oxálico Enzimas hidrolíticas	Áfidos, thisanopteros, mosquita blanca

(19)

2.2.- Biosurfactantes.

Algunos hongos y levaduras sintetizan y liberan diversos compuestos de naturaleza anfipática con propiedades tensoactivas, denominados biosurfactantes (BS) (Cuadro 4), los cuales presentan en su estructura química grupos hidrofóbicos (ácidos grasos saturados e insaturados) e hidrofilícos (péptidos, aminoácidos, cationes, aniones) con la capacidad de reducir la tensión superficial de sistemas aceite-agua y aire-agua ubicándose en las

interfases. La generación de estos compuestos permite al microorganismo productor tener la capacidad para emulsificar y solubilizar sustratos hidrofóbicos, aumentando su disponibilidad para el crecimiento y mantenimiento de los mismos. Los BS, son considerados moléculas complejas, clasificadas en base a sus diferentes estructuras químicas: glicolípidos, péptidos, lipopéptidos, poliméros, ácidos grasos y fosfolípidos (20, 21, 22, 23). La biosíntesis de estos compuestos con actividad de superficie está influenciada por múltiples factores, que van desde el tipo de cepa productora, hasta por los inherentes a las condiciones de cultivo, que incluyen la naturaleza de la fuente de carbono, concentración de nitrógeno, fósforo, magnesio, hierro, manganeso, oxígeno, pH, temperatura y agitación, los cuales repercuten en el tipo, calidad y rendimientos de producción (22).

Cuadro 4.- Hongos y levaduras productores de biosurfactantes.

Surfactantes poliméricos	*Candida lipolytica* Candida tropicalis
Soforolípidos	*Torulopsis bombicola*
	Torulopsis petrophilum
	Candida apícola
Lípidos de manosileritritol	*Candida antartica* *Pseudozyma churashimaensis*
Celobiolípidos	*Ustilago maydis*
Fosfolípidos	*Candida sp.*
Ácidos grasos/lípidos naturales	*Candida sp.* *Penicillium sp.* *Aspergillus sp.*
Complejos carbohidratos-proteínas **Manoproteínas**	*Kluyveromyces marxianus* *Saccharomyces cerevisiae*

(22, 24, 25, 26, 27)

El interés en los BS ha aumentado considerablemente por la variedad de propiedades que presentan, ausentes en los surfactantes sintéticos derivados del petróleo, por lo que se les considera una opción al uso de estos últimos. Estas propiedades son su actividad de superficie, especificidad de acción, diversidad en su estructura química, baja toxicidad, alta biodegradabilidad, efectividad a temperatura, pH y salinidad extremos. Además, han demostrado que presentan actividades biológicas como antimicrobianos, inmunoreguladores, inmunomoduladores, anticancerígenos y posible señalización en actividades de citotoxicidad; un ejemplo de esto son los soforolípidos y lípidos de manosileritritol, compuestos clasificados dentro de los BS como glicolípidos, haciéndolos atractivos para múltiples aplicaciones en áreas industriales, como la farmacéutica y de los alimentos, ya sea como agentes emulsificantes, espumantes, humectantes, solubilizantes o anti adhesivos (Cuadro 5) (20, 28). Sin embargo, una de las limitantes en su comercialización y producción con rendimientos aceptables es el elevado costo asociado a su producción en gran escala. Para resolver este problema, las investigaciones se han enfocando tanto en la optimización de los bioprocesos, como en la exploración de sustratos baratos y rentables (21).

Cuadro 5.- Áreas industriales potenciales de uso de los biosurfactantes.

Industrias	Usos
Industria de cosméticos y farmacéutica	Antibacterial, antiviral, antitumoral, insecticidas, antiácidos, antiadhesivos, toallas antiacné, shampoo anticaspa, soluciones para lentes de contacto, desodorantes, limpiadores dentales, antisépticos, cremas y maquillajes
Alimentos	Emulsionantes, antiadhesivos, estabilización de materias primas, solubilización de aromas, modificadores de las características reológicas de productos cárnicos
Metalúrgica	Agentes espumantes, lubricantes y anticorrosivos
Productos de limpieza	Agentes espumantes y limpiadores
Agricultura	Biocontrol, mediante la facilidad para los microorganismos de establecer relaciones ecológicas de parasitismo, antibiosis y competición
Pinturas	Formación de emulsiones, dispersión de pigmentos, estabilizador de caucho y retardador de sedimentación
Textil	Detergentes, emulsificantes y dispersantes
Plásticos	Solubilizador y emulsificador de monómeros
Papelera	Agente dispersante y de lavado
Petróleo	Procesos de recuperación de aceites, emulsificacion y deesmulsificacion
Ambiental	Biorremediación, emulsificación de hidrocarburos, agente secuestrante de metales

(20,21)

2.3.-Micotoxinas.

Las micotoxinas son moléculas producidas por hongos miceliares durante su crecimiento como contaminantes, principalmente en productos agrícolas destinados a la alimentación (cereales, vino, café, etc.) generando su deterioro. Estos compuestos presentan una estructura química diversa y una masa molecular relativamente baja, que al ser consumidas por animales y el hombre originan padecimientos denominados micotoxicosis con efectos tóxicos, teratógenos, inmunosupresores y carcinogénicos, de ahí su gran importancia en el campo de los alimentos y la salud.. La aparición de las micotoxicosis en determinada región se debe a diversos factores determinados por las condiciones sociales, económicas, higiénicas, geográficas, actividad de agua, oxígeno, humedad y temperatura que favorecen el crecimiento de los mohos generadores (29,30, 31). En el cuadro 6 se muestran las principales micotoxinas y sus respectivos hongos productores. Por otra parte, al igual que los antibióticos, son metabolitos secundarios, y su clasificación depende de su toxicidad o efecto terapéutico; algunos de estos compuestos como los alcaloides de cornezuelo de centeno tienen aún aplicaciones terapéuticas, siendo utilizados en el tratamiento de parkinsonismo, migraña, insuficiencia cerebro vascular, insuficiencia venosa, inhibidores de prolactina, estimulantes uterinos, estimulantes dopaminergicos, trombosis y embolias (30).

Cuadro 6.- Principales organismos fúngicos generadores de micotoxinas.

Micotoxinas	Hongo productor
Aflatoxinas	*Aspegillus flavus, Aspergillus parasiticus, Aspergillus oryzae, Penicillium puberalis, Penicillium variable*
Ocratoxinas	*Aspergillus ochraceus, Penicillium sp.*
Fumonisinas	*Fusarium moniliforme, Fusarium verticilliodes*
Zearalenona	*Fusarium graminearum*
Tricotecenas	*Fusarium graminearum, Trichoderma sp.,Trichothecium sp., Myrothecium sp., Stachybotrys sp.*
Ácido 3-nitropropionico	*Arthrinium sp.*
Alcaloides ergoticos	*Claviceps fusiformis, Claviceps purpurea, Penicillum sp., Aspergillus sp, Rhizopus spp.*
Rubratoxinas	*Penicillium purpurogenum*
Patulina	*Penicillium expansum*

(30, 31, 32)

2.4.-Reguladores del colesterol, Inmunosupresores y antitumorales.

Algunos metabolitos secundarios inicialmente se identificaron como antibióticos tóxicos y posteriormente fueron utilizados como anticancerígenos dado el efecto inhibitorio sobre la proliferación de células eucariotas. Un diseño similar se ha seguido en la búsqueda de agentes inmunomoduladores y reguladores de los niveles de colesterol, como las estatinas producidas por *Penicillium stoloniferum* (9, 33) y Ciclosporinas por *Tolypocladium inflatum* (34). Hallazgos como estos muestran que las fermentaciones fúngicas son una fuente renovable de compuestos cuya actividad biológica de interés no sólo es de naturaleza antibiótica (9).

Las estatinas son metabolitos producto de la síntesis química parcial, completa o biosintesis fúngica, las cuales tienen gran importancia farmacéutica, pues contribuyen a controlar los altos índices de colesterol (hipercolesterolemia) a nivel de biosíntesis en el hígado al unirse covalentemente e inhibir de manera competitiva a la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A), enzima clave en la síntesis de colesterol a partir de piruvato, glicerol y ácidos grasos (35), reduciendo el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedades arteriales coronarias. La primera molécula biológica descubierta de este tipo fue la mevastatina, producida por *Penicillium citrinum* (9), obteniéndose posteriormente derivados como la pravastatina a partir de procesos de biotransformación por otros microorganismos como *Streptomyces carbophilus* (36). Por otra parte, se ha encontrado que el cultivo de hongos de géneros *Aspergillus, Monascus, Paecilomyces, Penicillium, Trichoderma, Scopolariopsis, Doratomyces, Phoma, Phythium, Gymnoascus, Hypomyces* y *Pleurotus* producen lovastatina (37), un derivado precursor para la producción de otras estatinas semisintéticas comerciales obtenidas por vía de la desacilación enzimática con poderosos efectos como lo es la simvastatina (38).

Especies de hongos del genero *Penicillium*, como *Penicillium brevicompactum*, son capaces de producir ésteres del ácido micofenólico, principalmente aquellas involucradas con la maduración de quesos azules y otros alimentos conservados. El ácido micofenólico puede inhibir la síntesis de diferentes nucleótidos como GDP, GTP, dGTP y, a su vez la síntesis de ADN en los linfocitos generando un efecto inmunosupresor. La ciclosporina A es otro inmunosupresor sintetizado durante la fermentación del hongo *Tolypocladium nivenum* (o *inflatum*); el cual

posee una estructura de undecapéptido cíclico empleado para evitar y tratar el rechazo de implantes y trasplantes de órganos en contra del hospedador (9, 39).

Se ha encontrado que basidiomicetos comestibles o medicinales como *Grifola frondosa*, *Polyporus confluens*, *Hericium erinaceum*, *Lentinus edodes*, *Coriolus versicolor y L. edodes* producen polisacáridos, ?-glucanos solubles en agua y en álcali con efectos antitumorales en varios tipos de cáncer (gastrointestinal, cérvico-uterino, de mama y pulmonar), utilizándose en combinación con distintas drogas y tratamientos. Se ha observado que estos compuestos alargan la vida y reducen el tamaño del tumor, siendo su modo de acción en algunos de ellos caracterizado no por los efectos citotóxicos directos, sino por la activación mediada en el hospedero de sus propios factores de defensa (40). La harzialactona producida por *Trichoderma harzianum* ha presentado actividad citotóxica y antitumoral, y ha sido utilizado como base para la síntesis química y pruebas biológicas de algunos derivados (41). La p53 es una proteína nuclear unida al ADN y codificada por el gen TP53. Esta proteína presenta funciones en el mecanismo de regulación de la transcripción, siendo punto fundamental su actividad en las vías de respuesta al estrés al que puede involucrarse la célula (daños al ADN, desgate de telomeros, activación de oncogenes, hipoxia, y perdida del crecimiento normal), previniendo el crecimiento y sobrevivencia de formas malignas (cáncer) (42). La inactivación de la proteína supresora p53 es la alteración más común que se encuentra en el cáncer humano; por lo tanto, las moléculas que induzcan la detención de la apoptosis de la p53-independiente, o permitan a una p53 mutante activa, podrían ser los parámetros para el desarrollo y búsqueda de fármacos contra varios tipos de cáncer; a esto especies del género *Fusarium* sp. Son capaces de producir un compuesto denominado lucilactaena un efectivo inhibidor del nuevo ciclo celular en fases específicas derivando a su vez en una actividad anti cancerígena (43), mientras que a través de bioprocesos empleando *Aspergillus niger* se puede obtener la aspernigerina la cual ha presentado efectos citotóxicos y un potencial anticancerígeno (44).

Del género *Ganoderma*, primordialmente a partir de los cuerpos fructíferos, micelio y esporas de la especie *lucidum*, se han aislado compuestos triterpenoides altamente oxigenados derivados del lanosterol, (ácido ganoderico, ganoderioles, ácido ganolucidico, ácido lucidenicos y lucidones) los cuales son sintetizados a partir de acetil-CoA por la vía del mevalonato/isopreno; además estos organismos también son capaces de producir polisacáridos y proteínas biológicamente activas con actividades antitumorales, inmunomoduladores, antiinflamatorias, hipoglicemicas, antivirales y una posible actividad antioxidante por tener la capacidad para atrapar radicales libres, lo cual los hace útiles en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades como cáncer, hipertensión y diabetes en la medicina tradicional oriental generando a su vez importantes ganancias en el mercado de los suplementos dietarios (45).

2.5.-Compuestos aromáticos.

La industria alimentaria, cosmética y de productos de limpieza demanda cada vez más fuentes alternativas renovables y promisorias de aromas para la elaboración de infinidad de productos, y donde el suministro típico ha sido a través de la extracción a partir de materias primas naturales y síntesis química, la cual genera graves daños ecológicos. Una fuente potencial alternativa de sustancias aromáticas son los cultivos miceliales de basidiomicetos y ascomicetos (40,46), algunos de ellos parásitos de cultivos de cereales como el maíz (47) (cuadro 7). Estos organismos producen sustancias aromáticas principalmente constituidas de anillos bencénicos, ésteres, alcoholes y aldehídos, y se cree que el metabolismo de los componentes aromáticos está relacionado principalmente con las propiedades ligninolíticas del hongo productor, además de que algunos de estos compuestos han mostrado propiedades biológicas como la actividad antifúngica, inducción de la germinación, crecimiento micelial o fructificación (40, 46). La tendencia a la obtención de los llamados compuestos naturales por la vía de síntesis y bioconversión de los microorganismos está atrayendo cada vez más la atención de biotecnólogos e industriales, y el cultivo de hongos, en particular basidiomicetos, parece ser una posible alternativa sustentable en la generación de moléculas aromáticas (40,48).

Cuadro 7.- Aromas a partir de micelios de basidiomicetos y ascomicetos.

Aroma a	Hongo productor
Cítrico, limón	*Poria xantha*
Manzana	*Daedalea quercina,* *Polyporus betulinus*
Perfumado	*Pleurotus sapidus,* *Stereum sanguinolentum, Bjerkandera adusta*
Agua de colonia	*Poria cocos*
Narciso	*Polyporus cocreus*
Vainilla	*Stereum murayi*
Rosa, anís, frutal	*Trametes odorata*
Frutal, plátano	*Stereum rugosum*
Floral	*Pleurotus enosmus*
Anisado	*Polyporus schweinitzii,* *Trametes suaveolens*
Laurel, cereza	*Fomes scutellatus, Polyporus abducens,* *Polyporus frondosus*
Coco	*Trichoderma harzianum* *Trichoderma viridae*
Frutal, rosas	*Phellinus igniarus, Phellinus laevigatus,* *Phellinus tremulae, Poria aurea*
Aliáceo	*Marasmius alliaceus*
Frutales	*Ceratocystis fimbriata, Ceratocystis moniliformis*

(40, 46, 49, 50)

2.6.-Pigmentos y antioxidantes.

Los pigmentos son sustancias químicas que imparten color a otros materiales por el efecto óptico de la refracción de la luz del sol. Debido a esta característica son de gran utilidad e importancia en la manufactura de diversos productos ya sea como aditivos, colorantes o vehículos. Desde hace varios años se ha investigado la producción de pigmentos a partir de fuentes naturales y los procesos biotecnológicos han mostrado ser una buena alternativa para la obtención de compuestos coloridos, principalmente mediante el empleo de microorganismos, particularmente de hongos filamentosos, debido a su gran diversidad, versatilidad bioquímica y de adaptación a condiciones no favorables de crecimiento, mostrándose como excelentes substitutos en la obtención de colorantes por la vía de síntesis química (51). Por otro lado, a algunos compuestos que imparten color en diferentes tonalidades y de características hidrosolubles, se les ha atribuido además propiedades biológicas antibacteriales, anticancerígenas y antioxidantes. Entre las células productoras de estos compuestos se tiene a los integrantes del género *Monascus* sp. (52) y hongos del género *Aspergillus* sp. y *Penicillum* sp., que son considerados también productores de pigmentos (51, 53).

Algunas levaduras basidiomiceticas, principalmente de los géneros *Rhodotorula, Sporobolomyces, Sporidiobolus, Cryptococcus, y Rhodosporidium* son capaces de sintetizar como metabolitos secundarios pigmentos antioxidantes. Tal es el caso de carotenoides (? -caroteno, toruleno y torularrodina) y pigmentos de absorción como las micosporinas (compuestos con estructuras centrales de unidad cíclica aminociclohexenona unida a un aminoácido o amino-alcohol), todos ellos resultado de un mecanismo de fotoprotección hacia la radiación ultravioleta (RUV), mediante la desactivación de especies reactivas de oxígeno generadas por el propio

metabolismo o radiación UV y tolerando el estrés oxidativo, sobre todo en el envejecimiento de los cultivos, además de que se ha observado que la adición de ROS (especies reactivas de oxígeno) al medio durante el crecimiento de levaduras induce la producción y acumulación de estos compuestos fotoprotectores (54). Esta capacidad de la célula ante condiciones de estrés oxidativo puede ser utilizada como una alternativa de obtención de este tipo de aditivos principalmente para la industria alimentaria a partir de fuentes naturales, como es el caso de organismos fúngicos (Cuadro 8).

Cuadro 8.- Hongos productores de pigmentos antioxidantes.

Hongo	Carotenoides producidos
Sclerotium rolfsii	?-caroteno
Blakeslea trispora	? -caroteno
Thraustochytrium sp.	? -carotenos, astaxantina, fenocoxantina, cantanxantina, equinenona
Phycomyces sp.	? -carotenos
Epicoccum nigrum ***Phaffia rhodozyma***	Astaxantina

(46,13)

2.7.-Antibióticos.

Son los metabolitos secundarios más importantes desde el punto de vista farmacéutico, alimentos, salud, entre otros, ya sea previniendo o tratando enfermedades en el hombre, animales y plantas originadas por diversos microorganismos. Su producción es a su vez económica y comercialmente considerable, pues se llegan a generar utilidades millonarias para los laboratorios productores en el mercado de los anti infecciosos, siendo un tercio de este mercado el representado por los antibióticos ?-lactamicos (55). Estas moléculas biológicamente activas, son definidas como sustancias químicas producidas por organismos vivos (hongos y bacterias) o mediante derivatizaciones por síntesis química, con una marcada actividad antimicrobiana, es decir, pueden eliminar o evitar el crecimiento de diversos microorganismos alterando diferentes componentes y procesos celulares. Los antibióticos incluyen un amplio grupo de compuestos, siendo clasificados en base a factores como su estructura química, modo de acción, productores microbianos, espectro antimicrobiano y modo de producción. En años recientes la aparición de cada vez más microorganismos resistentes a antibióticos, la toxicidad y efectos secundarios en la administración de los mismos y las infecciones por patógenos oportunistas mayoritariamente de origen fúngico, son un problema de salud de gran importancia, principalmente en los pacientes inmunocomprometidos por infección de VIH, quimioterapias del cáncer, terapias inmunosupresoras o trasplantes, por lo que se han ido descubriendo y desarrollado compuestos con actividad antibiótica a partir de los generados por diversos organismos fúngicos como *Aspergillus nidulans*, productor de caspofungina, anidulafungina y micafungina derivados semisintéticos de metabolitos secundarios o *Verticillum hemipterigenum,* productor de sesquiterpenoides como ascoclorinas, las cuales presentan actividad antibiótica y antiparasitica in vitro inhibiendo la citocromo quinol oxidasa respiratoria y respiración mitocondrial (9,56,57). A continuación, en el cuadro 9 se muestran algunos de los antibióticos producidos por diferentes microorganismos fúngicos, así como su modo de acción.

Cuadro 9.- Hongos productores de antibióticos, modo de acción y clasificación en base a su estructura química.

Hongo productor	Tipo de antibiótico en base a su estructura química	Microorganismos diana	Modo o sitio de acción

Cephalosporium acremonium	Cefalosporinas	Gram + y Gram -	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)
Penicillium notatum/chrysogenum	Penicilinas	Gram +	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)
Botryosphaeria theobromae	Botrydiplodina	Gram + y Gram -	N.E.
Penicillium griseofulvum	Griseofulvina	Dermatofitos	Inhibición de Microtúbulos en la replicación
Fusidium coccineum	Ácido fusídico	Gram +	Inhibición de la Síntesis proteica
Trichoderma spp.	Enzimas líticas, y compuestos volátiles	*Fusarium subglutinans* *Fusarium oxysporum*	Daño componentes de pared celular
Gliocladium sp.	Enzimas líticas, y compuestos tóxicos	Sclerotinia sclerotiorum *Sclerotium rolfsii*	N.E.
Rhizopus oligosporus	Proteínas con alto contenido de cistinas	*Bacillus subtillis* y otras Gram +	N.E.
Neocosmospora vasinfecta	N.E	*Agrobacterium tumefaciens*	N.E.
Epidermophytum floccosum	Penicilinas	Gram + y Gram -	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)
Trichophyton mentagrophytes	Penicilinas Streptomicinas	Gram + y Gram -	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)
Microsporum cookei	Penicilinas	Gram +	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)
Spiroidium sp.	Cefalosporinas	Gram + y Gram -	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)
Scopulariopsis sp.	Penicilinas	Gram +	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano (Pared)

N.E. No especificado. (9, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67)

En los últimos años, el espectro de microorganismos resistentes a diferentes antibióticos comerciales se ha incremento debido a su uso indiscriminado, por lo que unos de los objetivos en este campo es encontrar nuevas cepas productoras, identificar los antibióticos generados y optimizar los bioprocesos, así como los procedimientos para obtener derivados por síntesis química. Es una ardua tarea, pero el beneficio puede ser retribuible, ya que desde el conocimiento de su síntesis y propiedades biológicas de dichos metabolitos se ha observado una contribución al mejoramiento de la calidad y expectativa de vida en el hombre.

3.-Conclusiones.

Los hongos son microorganismos de gran interés en el área farmacéutica, terapéutica y de alimentos. A partir de intermediarios del metabolismo primario y cuando el crecimiento de la célula se encuentra en un estado estacionario comienza su metabolismo secundario y la síntesis de diversos compuestos químicos como respuesta natural de supervivencia de la misma. Estos compuestos han mostrado propiedades potencialmente aplicables en diferentes campos de la biotecnología y desde el descubrimiento de la penicilina, por citar un ejemplo, han contribuido a mitigar los diferentes problemas que aquejan a la población en aspectos de salud, por lo que los científicos se encuentran en la búsqueda exhaustiva día a día de más y mejores microorganismos productores de metabolitos secundarios con infinidad de propiedades químico-biológicas por conocer, y aunque algunas veces se encuentre con ellos de manera azarosa, es aquí donde los hongos parecen ensalzarse como una fuente práctica, versátil, económica y renovable, que mitigue hoy en día los diferentes problemas inherentes al crecimiento gradual de la población humana en aspectos relacionados con la salud, alimentación, agricultura y ecología, con la finalidad de alcanzar un bienestar social sumado a un equilibrio ambiental que contribuya a mantener, así como mejorar la calidad y expectativa de vida.

Agradecimientos.

Al Dr. Ashutosh Sharma por su asistencia en la revisión del abstract. Este documento se realizó como parte de las actividades de investigación en el ITESM-CQ con apoyo de una beca otorgada por el CONACYT periodo 2012-2013.

4.-Referencias.

1. Campbell, N.A.; Reece, J.B.; Molles M.; Urry, L.; Heyden, R. (2007). Biology. 7 edition, Pearson education. Pp.608-625.

2. Wainwright, M. (1992): introducción a la biotecnología de los hongos. Ed. Acribia, S.A.

3. López-Ríos, C.A.; Zuluaga-Meneses, A.; Herrera-Penagos, S.N.; Ruiz-Colorado, A.A.; Medina de Pérez, V.I. (2006). Production of citric acid with *Aspergillus niger* NRRL 2270 from milk whey. *Dyna* 73:39-57.

4. Steiner, R.Y., Ingraham, J.L.; Wheelis, M. L.; Painter, R. P. (1992). Microbiología. 2da edición editorial Reverte.pp.724-725.

5. Tortora, G.J.; Funke, B.R.; Case, C.L. (2007). Introducción a la microbiología. 9na edición, Cap 12. Editorial medica panamericana. Pp.346-354.

6. Pares, F.R.; Juárez, G.A. (2002). Bioquímica de los microorganismos. 1ra reimpresión. Editorial Reverte.pp.326-338.

7. Rajni Gupta, K. G. Mukerji. (2001). Microbial Technology. APH Publishing- pp233.

8. Reinhard Renneberg, Arnold L. D. (2008). Biotechnology for beginners. Elsevier, academic press - pp349.

9. Marinelli, F.; Molinari, F. (2012). Las fermentaciones en la producción de metabolitos secundarios de interés farmacéutico. Monografías de la real academia nacional de farmacia, monografía XXXV in: biocatálisis aplicada a la obtención de fármacos y productos de alto valor añadido.

10. Hernández, A.; Alfaro I.; Arrieta, R. (2003). Microbiología industrial. 1ra edición. EUNED. pp.22.

11. Okafor, N. (2007). Modern industrial microbiology and biotechnology. USA: Enfield,NH : Science Publishers.pp.82-120.

12. Chan, Y.A.; Podevels A.M.; Kevany, B.M.; Thomas, M.G. (2009).Biosynthesis of polyketide synthase extender units. *Natural Product Reports* 26: 90–114

13. Chávez-Cabrera, C.; Flores-Bustamante, Z.R.; Flores-Cotera, L.B. (2010). Una Vista Integral de la Síntesis de Astaxantina en *Phaffia Rhodozyma. Biotecnología* 14:24-38.

14. Donald Voet, Judith G. Voet. (2006). Bioquímica. 3ra. edición, Ed. Médica Panamericana, pp.602 y 898.

15. Werner Müller E. (2008).Bioquímica: Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida. Reverte, pp. 596-597.

16. Owen, P.W.(1989). Biotecnologia de la fermentacion principios, procesos y productos. Editorial Acribia,S.A. pp35-41.

17. Gutiérrez, S.; Casqueiro, J.; Martín, J.F. (2000). Los hongos como factorías celulares biodiversidad de metabolitos secundarios. *Revista Iberoamericana de Micología* 17:S54-S60.

18. Monroy, L.M. (2011). Novedosos ingredientes activos para el control de insectos en la agricultura. *Tecnoagro* 12:40-44.

19. Borges, D.; Díaz, A.O.; San Juan, A.N.; Gómez, E. (2010). Metabolitos secundarios producidos por hongos entomopatógenos. *ICIDCA Sobre los derivados de la caña de azúcar* 44:49-55.

20. Krishnaswamy, M.; Subbuchettiar, G.; Thiengungal, K.R.; Panchaksharam, S. (2008). Biosurfactants: Properties, commercial production and application. *Current Science* 94:736-47.

21. Jiménez-Islas, D.; Medina-Moreno, S.A.; Gracida-Rodríguez, J.N. (2010). propiedades, aplicaciones y producción de biotensoactivos. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 26:65-84.

22. Laith Al-Araji, Raja Noor Zaliha Raja Abd. Rahman, Mahiran Basri.; Abu Baker Salleh (2007). Microbial Surfactant. *Asia Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology* 15:99-105.

23. Mnif, I.; Chaabouni-Ellouze, S.; Ghribi, D. (2012). Optimization of the Nutritional Parameters for Enhanced Production of *B. subtilis* SPB1 Biosurfactant in Submerged Culture Using Response Surface Methodology. *Biotechnology Research International* Article ID 795430, 8 pages doi:10.1155/2012/795430.

24. Cameron, D.R.; Cooper, D.G.; Neufeld, R.J. (1988). The mannoprotein of *Saccharomyces cerevisiae* is an effective bioemulsifier. *Applied and Environmental Microbiology* 54:1420?25.

25. Morita, T.; Yuki, O.; Masako, T.; Hirose, N.;Fukuoka, T.; Imura, T.;Kondo, Y.; Kitamoto, D. (2011).Isolation of *Pseudozyma churashimaensis* sp. nov., a novel ustilaginomycetous yeast species as a producer of glycolipid biosurfactants, mannosylerythritol lipids. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 112:137-144.

26. Tredwell, L.; N.J.Ashbolt.; Peter, L. Rogers. (2003). Evaluation of *Kluyveromyces marxianus* FII 510700 grown on a lactose-based medium as a source of a natural bioemulsifier. *Journal of Industrial Microbiology Biotechnology* 30:715-20. [My paper]

27. Nitschke, M.; Costa, S.G.V.A.O. (2007). Biosurfactants in food industry. *Trends in Food Science & Technology* 18: 252-259.

28. Ibrahim, M.B.; Andrea, F.; Isabella, G.; Giuseppina, B.; Maria, G. M.; Letizia, F.; Thomas, J. S.; Roger, M. (2010). Microbial biosurfactants production, applications and future potential. *Applied Microbiology and Biotechnology* 87:427–444.

29. Urrego, Novoa J.R.; Díaz, J. G. (2006). Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología del cáncer hepático celular. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad. Nacional de Colombia* 54:110-115.

30. Peraica, M.; Radic, B.; Lucic, A.; Pavlovic, M. (1999). Efectos tóxicos de las micotoxinas en el ser humano. *Bulletin of the world health organization* 77:754-766.

31. Mendez-Albores, A.; Moreno-Martinez, E. (2009). Las micotoxinas: contaminantes naturales de los alimentos. *Ciencia* pp.1-7. http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/online/619-Albores%20Micotoxinas.pdf

32. Bolet-Astoviza, M.; Socarras-Suarez, M.M. (2005). Micotoxinas y cáncer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas* 24:54-9.

33. Rivera, F. (2009). Micofenolato en la nefritis lupica. *Nefroplus* 2:17-23.

34. Borel, J.F. (2002). "History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development," Wien Klin Wochenschr 114/12: 433–437.

35. Sigrid Mennickent C.; Marisol Bravo D.;Carlos Calvo M.; Marcia Avello L. (2011). Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Revista Médica de Chile* 136: 775-782.

36. Narayanan, M.; Srinivasan, B.; P. Indumathi, Arunadevi, A.; Rangarajan, V. (2012). Production and Optimization of Mevastatin using *Penicillium citrinum* NCIM 768. *Journal of Microbial and Biochemical Technology* 4:001-004.

37. Praveen, V.K.; Savitha, J. (2012). Mini Review Solid state fermentation: An effective method for Lovastatin production by fungi over submerged fermentation. *Journal of Biotechnology and Pharmaceutical Research* 3: 15-21.

38. Casas-López, J.L.; Sánchez-Pérez, J.A.; Fernández-Sevilla, J.M.; Acién-Fernández, F.G.; Molina-Grima, E.; Chisti, Y. (2003). Production of lovastatin by *Aspergillus terreus*: effects of the C:N ratio and the principal nutrients on growth and metabolite production. *Enzyme and Microbial Technology* 33: 270–277.

39. Mann, J. (2001). Natural products as immunosuppressive agents. *Natural Product Reports* 18: 417-430.

40. Brizuela, M.A.; García, L.; Pérez, L.; Mansur, M. (1998). Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios. *Revista Iberoamericana de Micología* 15: 69-74.

41. Gowravaram, S.; Rangavajjula S.; Sukant, K. Das.; Jhillu, S. Y. (2010). Synthesis of (3*R*, 5*R*)-harzialactone A and its (3*R*,5*S*)-isomer Beilstein. *Journal of Organic Chemistry 6*, No. 8. doi:10.3762/bjoc.6.8

42. Ryan, K.M.; Phillips, A. C.;Vousden, K.H. (2001). Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Current Opinion in Cell Biology* 13:332–337

43. Kakeya, H.; Kageyama, S.; Lin N.; Onose, Rie.; Osada, H. (2001). Lucilactaene, a new anticancer drug produced by *Fusarium* sp. Symposium Papers. *Symposium on the Chemistry of Natural Products*. L0851A. 43: 359-364.

44. Shen, L.; Y.H. Ye.; X.T. Wang.; H.L. Zhu.; C. Xu.; Y.C. Song.; H. Li.; R.X. Tan. (2006a). Structure and total synthesis of aspernigerin: a novel cytotoxic endophyte metabolite. *Chemistry European Journal*. 12: 4393-4396.

45. Trigos, A.; Suárez-Medellín, J. (2011). Biologically active metabolites of the genus *Ganoderma*: Three decades of myco-chemistry research. *Revista Mexicana de Micología* 34:63-83.

46. Reyes-González, G.; Franco-Correa, M. (2006). Producción biotecnológica de sabores, pigmentos y aromas a partir de hongos miceliales y levaduras. *Universitas Scientiarum* 11:002. Pp.23-30.

47. Alexopoulos, C. J; Mims C.W. (1979). Introductory mycology. 30th edition, Editorial Wiley.

48. Janssens, L.; DePooter, HL.; Schamp NM.; Vandamme, EJ. (1992). Production of flavours by microorganisms. *Process Biochemistry* 27: 195-215.

49. Berger, R.G.; Neuhauser, K.; Drawert, F. (1986). Characterization of the odour principles of somes Basidiomycetes: *Bjerkandera adusta, Poria aurea, Tyromyces sambuceus*. *Flavour Fragrance Journal* 1:181-185.

50. Berger, R.G.; Neuhauser, K.; Drawert, F. (1987). Biotechnological production of flavour compounds: III. High productivity fermentation of volatile flavours using a strain of Ischnoderma benzoinum. *Biotechnology and Bioengineering* 30: 987-990.

51. Mendez-Zavala, A.; Contreras-Esquivel, J.C.; Victoriano-Lara, F.; Rodríguez-Herrera, R.; Aguilar, C.N. (2007).Producción fúngica de un pigmento rojo empleando la cepa xerofilica *Penicillium purpurogenum* GH-2. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* 6:267-273.

52. Teppei, A.; Kasumi, K.; Sara, U.; Ryo, K.; Jun, K.; Takafumi, K.; Jun, O. (2013). Importance of the ammonia assimilation by *Penicillium purpurogenum* in amino derivative Monascus pigment, PP-V, production. *AMB Express* 3:19.

53. Tomoo, H.; Nobuaki, M.; Kumi, K.; Takeshi I.; Takeshi Y.; Ken-ichi K. (2011). A new antifungal yellow pigment from *Aspergillus nishimurae*. The Journal of Antibiotics 64:211-212. doi:10.1038/ja.2010.132

54. Libkind, D.; Moline M.; van Broock M. (2004). Posibles mecanismos de fotoprotección en levaduras. *Radiobiologia* 4:84-88.

55. Britz, M.I.; Demain, A.I. (2012).Industrial revolution with microorganisms. *Microbiology Australia*. 33:91-96.

56. Istvan, M.; Donna M. G.; Stuart, B. K. (2010). Secondary metabolites from entomopathogenic hypocrealean fungi. *Natural Product Reports* 27:1241–1275.

57. Newman, D.J.; Cragg, G.M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products* 70: 461–477.

58. Aceves-Michel, A.C.; Otero-Sánchez, M.A.; Rebolledo-Domínguez, O.; Lezama-Gutiérrez, R.; Ochoa-Moreno, M.E. (2005). Producción y efecto antagonico de quitinasas y glucanasas por *Trichoderma* spp. En la inhibición de *Fusarium subglutinans* y *Fusarium oxysporum* in vitro. *Revista Chapingo Serie Horticultura* 11:273-278.

59. Larrondo-Muguercia, R.J.; González-Angulo, A.R.; Hernández-García, L.M. (2001). Micosis superficiales. Dermatofitosis. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 17:565-571.

60. Febrer-Bosch, M.I.; Mercader-García, P.; Pardo-Sánchez, J. (2003). Ácido fusídico y corticoides en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Piel* 18:526-8.

61. Valencia, J.; Arbelaez, G. (1999). Biological control of basal stem rot of chrysanthemum (Dendranthema grandiflorum) caused by *Sclerotinia sclerotiorum* whith some isolates of *Trichoderma* sp. and *Gliocladium* sp. *Agronomia Colombiana* 16:1-4

62. Kobayasi, S.; Okazaki, N.; Koseki, T. (1992). Purification and characterization of an antibiotic substance produced from Rhizopus oligosporus IFO 8631. Bioscience Biotechnology and Biochemistry 56:94-8.

63. Trigos, A.; Castellanos-Onorio O.; Salinas, A.; Espinoza, C.; Morales-Yañez, M.J. (2006). Antibiotic activity of several phytopathogenic fungi. *Micología Aplicada Internacional* 18:3-6.

64. Nagwan-Youssef, C.H.E.; Wyborn, G.H. (1978). Antibiotic Production by Dermatophyte Fungi. *Journal of General Microbiology* 105:105-11.

65. Kitano, K.; Kintaka, K.; Nakao, Y. (1977). Comparative Study of Methionine Effect on Cephalosporin Production by Various Fungi: Studies on the Production of ?-Lactam Antibiotics (VIII). *Journal of Fermentation Technology* 55: 27-36.

66. Saepudin, E. (1995). "The Biosynthesis of Antibiotic F-244 in Fusarium sp. ATCC 20788" *Open Access Dissertations and Theses*. Paper 3901.
http://digitalcommons.mcmaster.ca/opendissertations/3901

67. Eng, S.F. (2009). Jasmonatos: Compuestos de alto valor para la agricultura. Parte 2. Vías de producción. *ICIDCA. Sobre los Derivados de la Caña de Azúcar* XLIII: 3-9.

QuímicaViva

ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva
Volumen 12, Número 2, Agosto de 2013
ID artículo:F0172
Versión online