



***Mortierella alpina* como fuente de metabolitos con potencial aplicación en la industria**

***Mortierella alpina* as a source of metabolites with potential application in the food industry**

Martha Lizeth Quintana-Burciaga^{1,2}, Nathiely Ramírez-Guzmán^{2*}, Ayerim Yedid Hernández-Almanza^{2*}, Nagamani Balagurusamy², Miriam P. Luevanos-Escareño², Erika Flores-Loyola², Cristian Torres-Leon³

¹ Center for Interdisciplinary Studies and Research (CEII), Universidad Autónoma de Coahuila, Arteaga, 25350, Coahuila, Mexico.

² School of Biological Sciences, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón, Torreón, 27276, Coahuila, Mexico.

³ Research Center and Ethnobiological Garden, Universidad Autónoma de Coahuila, Viesca 27480, Coahuila, Mexico.

*Corresponding authors

E-mail addresses: nathiely.ramirez@uadec.edu.mx (N. Ramírez-Guzmán),
ayerim_hernandez@uadec.edu.mx (A. Y. Hernández-Almanza)

Article history:

Received: 19 March 2025 / Received in revised form: 20 June 2025 / Accepted: 7 July 2025
/ Published online: 18 July 2025.

<https://doi.org/10.29267/mxjb.2025.10.3.66-94>

ABSTRACT

Given the growing demand for safe food additives by industry, it is necessary to cover the crucial needs of the population. Looking for new forms of additives production that are efficient and environment-friendly, oilseed microorganisms such as *Mortierella alpina*, promise to be an efficient and low-cost production alternative. *M. alpina* is a basal fungus that has the ability to produce high amounts of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) such as ARA, EPA, and DHA, among the most important, which are used in the prevention of chronic non-communicable diseases. These PUFAs can be synthesized by the fungus up to 50 % based on their dry weight. In addition, *M. alpina* also generates biosurfactants, compounds that help decrease surface tension and can act as emulsifiers. These are used as antivirals, with antiproliferative properties, anti-cancer activities, and immunomodulatory effects, as

well as therapeutic capabilities in combating immunological disorders. Therefore, fungal metabolites have gained importance in medical fields, cosmetology, and the food industry.

Keywords: *Mortierella alpina*, polyunsaturated fatty acids, biosurfactants.

RESUMEN

Ante la creciente demanda de aditivos por la industria, se busca cubrir necesidades importantes de la población, por lo cual se buscan nuevas técnicas y fuentes en la producción de aditivos que sean eficientes y amigables con el medio ambiente, donde los microorganismos oleaginosos como *Mortierella alpina*, promete ser una alternativa eficiente de producción y de bajo costo. *M. alpina* es un hongo basal que tiene la capacidad de producir altas cantidades de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) tales como ARA, EPA, DHA entre los más importantes, los cuales son utilizados en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles, estos PUFAs, pueden ser sintetizados hasta el 50 % en base a su peso seco, *M. alpina* también genera biosurfactantes, compuestos que ayudan a disminuir la tensión superficial, fungiendo como emulsificantes los cuales poseen propiedades de interés como son las actividades: antivirales, antiproliferativa, anticancerígenas, inmunomoduladoras con capacidades terapéuticas combatiendo trastornos inmunológica. Por lo tanto *M. alpina* es un microorganismo excelente para generar aditivos que se pueden emplear en diversas áreas tales como: alimenticias, farmacológicas, cosmetológicas, etc.

Palabras clave: *Mortierella alpina*, ácidos grasos poliinsaturados, biosurfactantes.

1. Introducción

Mortierella alpina es un Zigomiceto oleaginoso, perteneciente a la familia *Mortierellaceae* que consta de 79 especies en cinco géneros (Benny *et al.*, 2014), este género es utilizado ampliamente a nivel industrial en el área alimenticia debido a los metabolitos que produce (Ye *et al.*, 2015; Sonnabend *et al.*, 2022). *M. alpina* tiene la capacidad de generar metabolitos secundarios los cuales se pueden acumular en grandes cantidades entre los que se encuentran los lípidos (Sohedein *et al.*, 2023; Yu *et al.*, 2018), como los glicerolípidos, fosfolípidos, esfingolípidos, esteroides (Wang *et al.*, 2020), malpininas, oligopéptidos tensoactivos, los cuales son utilizados como emulsificantes que pueden llegar a presentar actividades de interés como es la antimicrobiana (Sonnabend *et al.*, 2022). *M. alpina* se considera una fuente sustentable en la producción de lípidos a nivel industrial (Mamani *et al.*, 2019); este hongo es relevante en la producción de lípidos debido a su corto ciclo de crecimiento, gran cantidad de biomasa y alto rendimiento en la obtención de lípidos (Zhang *et al.*, 2022). La concentración de los lípidos en el hongo puede alcanzar hasta el 50 % de biomasa con niveles de ácidos grasos de cadena larga (LC-PUFA) de alto valor, como el ácido araquidónico aproximadamente del 30% y el 70% de los ácidos grasos totales (Mamani *et al.*, 2019; Chang *et al.*, 2022). Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFAs), son generados de forma intracelular como es el caso del ácido araquidónico (ARA; 20:4 n-6), gracias a su sistema enzimático constituido por enlogasas y desaturasas

que pueden generar ácidos grasos omega 3 y 6 (Wang *et al.*, 2018). *M. alpina* tiene la capacidad de formar C16:0 (ácido palmítico), C18:0 (ácido esteárico), C18:1 (ácido oleico, OA), C18:2 (ácido linoléico ω -6, LA), C18:3 (ácido ω -6 γ -linolénico, GLA; ácido ω -3 α -linolénico, ALA), C20:3 (ácido ω -6 dihomo- γ -linolénico, DGLA), C20:5 (ácido eicosapentaenoico ω -3 EPA) que suelen estar presente en pequeñas cantidades en *M. alpina* a bajas temperaturas (normalmente por debajo de 12 °C) (Ge *et al.*, 2018).

M. alpina es reconocido como seguro (GRAS) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (Ferreira *et al.*, 2020) ya que se emplean sus metabolitos en áreas como alimenticias, cosmetológicas entre otras (Mamani *et al.*, 2019). La producción del EPA y el DHA es indispensable que sea por vía microbiológica, debido a que no se pueden ser sintetizados de forma *novo* en mamíferos ya que presentan carencias en enzimas importantes como: desaturasas $\Delta 5$ y $\Delta 6$, enzimas que juegan una pieza clave para la síntesis *de novo* de estos ácidos en los organismos, por lo que es necesario obtenerlas directamente a través de fuentes dietéticas o indirectamente a través de la desaturación y elongación adicionales de otros PUFAs disponibles en la dieta (Ge *et al.*, 2018; Cerone y Smith, 2022). Sin embargo, la ingesta de los PUFAs es importante gracias a que estos compuestos son esenciales para las membranas celulares, así como la señalización celular (Wang *et al.*, 2017). Estos PUFAs, además participan en la prevención de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, además de presentar beneficios para la salud de los huesos y los músculos (Qin *et al.*, 2023). Por otra parte, el ARA (n-6), es importante debido a que actúa como precursor en procesos fundamentales al participar en la modulación de la inflamación, liberando de citoquinas, también actúa como segundo mensajero en el sistema nervioso central y participa en la potenciación a largo plazo (Wang *et al.*, 2017). Debido a la importancia de estos PUFAs, los ácidos grasos como el ARA el cual es comúnmente utilizado en formulaciones alimenticias para infantes y geriátricas, gracias a que sus nutrientes son fundamentales para el desarrollo de la retina y del cerebro (Zhang *et al.*, 2017). El ARA también es utilizado en conjunto con el DHA, específicamente para ayudar al sistema vascular y nervioso, ya que representan un 90 % de los ácidos grasos en el cerebro, por lo que se adicionan para mejorar la salud visual, el desarrollo cognitivo y la presión arterial normal. Debido a la participación de los PUFAs en el organismo es necesario cubrir una ingesta diaria de 500 mg para un adulto (Finco *et al.*, 2017), debido a la incapacidad del cuerpo humano para sintetizarlos se ha requerido la necesidad de la ingesta dietética de productos alimenticios que los contengan (Qin *et al.*, 2023).

M. alpina es una herramienta biológica considerada como fuente potencial de producción de PUFAs, ya que puede llegar a producir altas concentraciones de lípidos con un cierto perfil de ácidos grasos que puede ser modulado por la manipulación del medio de crecimiento (Ferreira *et al.*, 2020), este hongo es una alternativa de producción, al suplir a las diversas fuentes tradicionales como fuentes animales y vegetales ante la creciente demanda por el aumento de la población, además el mayor conocimiento sobre los beneficios de los PUFAs, ha impactado también en una creciente demanda de alimentos y suplementos que promuevan la salud.

M. alpina es una fuente de producción de ácidos grasos poliinsaturados bien conocida, pero en las últimas décadas Baldeweg *et al.*, (2019), estudiaron una familia de hexapéptidos anfífilicos y (malpininas) y ciclopentapéptidos (malpibaldinas) generados también por *M.*

alpina utilizando estudios de RMN, estos hexapéptidos, son considerados como emulsionantes lipídicos de origen fúngico, por lo cual se ha considerado a *M. alpina* como una cepa prometedora para la producción de estas moléculas con estructuras químicas únicas. Estas moléculas son considerados como biosurfactantes (emulsionantes) y funcionan como biomoléculas antivirales, con potencia antiproliferativa, actividades anticancerígenas, actividades inmunomoduladoras y como con capacidades terapéuticas combatiendo trastornos inmunológicos (Markande *et al.*, 2021).

La industria requiere cubrir necesidades de la población que busca nuevas formas de producción de aditivos, que sean eficientes y amigables con el medio ambiente (Sonnabend *et al.*, 2022), donde los microorganismos oleaginosos se han utilizado como una fuente alternativa de producción, y los esfuerzos de investigación se han centrado en reducir costos de fermentación en la producción de aceites y biosurfactantes.

El presente documento describe información sobre la producción de los metabolitos secundarios por *M. alpina*, así como su producción, biosíntesis, incluyendo aplicaciones e innovaciones importantes en diversas industrias.

2. Morfología de *Mortierella alpina*

El género *Mortierella* fue descrito por Coemans (1863) como la especie tipo *Mortierella polycephala* Coem. *Mortierella* es un género de la subclase *Mortierellomycotina*. La *Mortierellomycotina* contiene un orden único, *Mortierellales* con una sola familia *Mortierellaceae*, que en una descripción taxonómica reciente se describieron 136 especies en catorce géneros. Los géneros comprenden organismos acumuladores de lípidos, como *M. alpina* (Sigera *et al.*, 2022), el cual es un microorganismo oleaginoso saprofito del suelo (Da Silva *et al.*, 2021) temprano divergente. Filogenéticamente este género está estrechamente relacionado con los hongos micorrízicos arbusculares (*Glomeromycotina*) y *Mucoromycotina*, y se encuentran entre los primeros linajes divergentes de hongos que han evolucionado independientemente en su estructuras corporales fructíferas macroscópicas diferenciadas (Sigera *et al.*, 2022).

Según Corpas *et al.*, 2019 describen a los hongos pertenecientes a la familia *Mortierellaceae*, como hongos filamentosos eucarióticos, pluricelulares que pueden crecer como elementos hifales dispersos o como gránulos que son aglomerados geométricos de varios elementos hifales o, a veces, como una mezcla de elementos de hifas y bolitas redondeadas con hifas enredadas. La mayoría de las especies dentro de *Mortierellaceae* tienen patrones de crecimiento macromorfológicos distintos en un medio de agar, por ejemplo sus colonias forman “pétalos” en roseta redondeados a ligeramente puntiagudos (Fig. 1), aunque algunas especies crecen en anillos simples y otras carecen completamente de anillos de crecimiento visibles (Vandepol *et al.*, 2020).



Fig. 1. Morfología de *Mortierella alpina* aislada en PDA.

3. Metabolitos producidos por *Mortierella alpina*

M. alpina es un hongo basal que genera como parte de su metabolismo: triacilglicéridos (C20) como ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) (Kikukawa *et al.*, 2018), glicerolípidos, fosfolípidos, esfingolípidos y esteroides (Wang *et al.*, 2020). También puede llegar a producir malpininas, oligopéptidos tensoactivos y antimicrobianos, estos metabolitos actualmente han cobrado mucha importancia debido a los beneficios que aportan a la salud (Sonnabend *et al.*, 2022).

3.1. Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos insaturados (AGI) se agrupan dependiendo del número de los dobles enlaces en la cadena (Kapoor *et al.*, 2021). Los ácidos grasos insaturados pueden presentar un doble enlace (monoinsaturados) o ≥ 2 dobles enlaces (poliinsaturados) (Christophe *et al.*, 2019). Dentro de los ácidos grasos monoinsaturados se encuentra el omega 9, de los más comunes se encuentran: el ácido hipogeico, el ácido oleico, el ácido elaídico, el ácido erúxico y el ácido nervioso, entre otros tipos. Los omega 9 no se consideran como esenciales, debido a que son sintetizados por el organismo animal gracias a la participación del ácido oleico el cual funge como precursor de estos (Rivas *et al.*, 2023). Por su parte los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), se agrupan en omega 3 y omega 6 dependiendo de la posición del grupo metilo en uno de los extremos de la cadena, así como un ácido carboxílico en el otro extremo.

Dentro de los omegas 3 (n-3) el doble enlace (a partir del metilo terminal) se encuentra en el carbono 3 (C3-C4). Dentro de este grupo se encuentran el ácido α -linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Estos omegas se clasifican como esenciales debido a que no son sintetizados por el cuerpo, debido a la limitación de la enzima responsable de insertar dobles enlaces cis, por lo cual es necesario consumirlo de diversas fuentes como animales y/o vegetales (Shahidi y Ambigaipalan, 2018).

Los omega-6 presentan el doble enlace (a partir del metilo terminal) en el carbono 6 (C6-C7), dentro de esta clasificación se encuentran el ácido linoléico (LA), ácido dihomo- γ -linolénico (DGLA) y el ácido araquidónico (AA). Por otra parte, el principal precursor de los AG Omega-6 es el ácido linoleico (C18:2), el cual tiene como derivado más importante al ácido araquidónico (C20:4, AA) (Mariamenatu *et al.*, 2021a).

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) como: el ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido araquidónico (ARA), son ácidos grasos esenciales para los humanos por que exhiben varios efectos de regulación, actividades fisiológicas además juegan un papel crucial en la alimentación infantil (Malaiwong *et al.*, 2016; Kikukawa *et al.*, 2018; Heggeset *et al.*, 2019; Mariamenatu *et al.*, 2021b).

Los ácidos grasos poliinsaturados se encuentran comúnmente en alimentos de origen animal como: carnes rojas, blancas, aves, mariscos, entre otros (Kikukawa *et al.*, 2018; Tallima *et al.*, 2018). En especial, los peces son la principal fuente animal de PUFAs, específicamente de omega 3 (ω -3), en forma de ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) (Bedregal *et al.*, 2022). Los ácidos grasos poliinsaturados, también se encuentran en fuentes de origen vegetal como en frutos secos, por ejemplo: nueces, maní, almendras, nueces de macadamia (Gustavo *et al.*, 2016), semillas como la chía (Mosquera *et al.*, 2017), la linaza (Gustavo *et al.*, 2016). Marco *et al.*, (2019) mencionan que el aceite de chía constituye la fuente vegetal con el mayor contenido de ácidos grasos poliinsaturados, principalmente como el ácido α -linolénico (omega-3 ~65%).

En la tabla 1, se muestran los alimentos que contienen los PUFAs. Estas fuentes son importantes debido a que aportan el 70-80% de ácidos grasos poliinsaturados respecto al contenido total de ácidos grasos presentes en los alimentos (Toscano *et al.*, 2020).

Tabla 1. Tipos de ácidos grasos poliinsaturados y fuentes.

Ácidos grasos poliinsaturados			
	Omega 3		Omega 6
EPA/DHA	α-Linolénico	Linoleico	Ácido Araquidónico
Anchoas	Semillas o aceite de lino	Aceite de girasol	Grasa de animales
Atún	Linaza	Aceite de maíz	Yema de huevo
Arenque	Chía	Aceite de soja	Vísceras
Salmón	Aceite de canola	Aceite de algodón	Carne roja
Caballa	Semillas de calabaza	Germen de trigo	Aceites unicelulares de <i>Mortierella alpina</i>
Sardina	Nueces	Nueces	
Aceites de pescado		Piñones	
Algas marinas			
Aceites unicelulares de <i>Mortierella alpina</i>			

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO 2010), sugiere una ingesta entre 0,5% y 0,6% de ALA por día. Los adultos presentan una deficiencia de estos con una ingesta total de PUFA ω -3 de entre 0,5% y 2% (Shahidi y Ambigaipalan, 2018). La ingesta diaria por persona se recomienda sea de 500 mg, motivo por el cual se buscan nuevas fuentes que aporten las cantidades exigidas en la dieta. Actualmente estos ácidos grasos son obtenidos de fuentes tradicionales principalmente de peces lo cual afecta a los ecosistemas marinos ya que genera una sobre explotación de estos especímenes, lo cual repercute negativamente en la adquisición de estos lípidos de las fuentes tradicionales como del aceite de pescado (Finco *et al.*, 2017) al impactar en la reducción de las poblaciones de peces en todo el mundo (Leite *et al.*, 2021) ocasionando una vulnerabilidad en los ecosistemas.

La obtención de los PUFAs de origen vegetal y animal, repercute en los ecosistemas debido al impacto en las especies, en la estructura física y biológica del ecosistema (Porobic *et al.*, 2019). El aumento de la población, así como la contaminación oceánica, ocasiona problemas para obtener estos ácidos grasos poliinsaturados como el EPA y DHA de fuentes animales (del pescado) (Tang *et al.*, 2018). Aun con estas metodologías estas fuentes convencionales siguen siendo insuficientes para la producción práctica a escala industrial, por lo tanto es necesario producir ácidos grasos poliinsaturados por medio de la biotecnología, mediante el uso de cepas altamente productoras y que sean de bajo costo, además de poder utilizar para su producción sustratos de carbono que sean renovables como la soya, salvado de trigo, entre otros (Dedyukhina *et al.*, 2015), además de la facilidad

el escaldo de procesos de la producción de PUFAs a nivel industrial, así como la estabilidad del proceso ya que no se ve afectado por la estación geográfica ni por la época de cosecha (Mhlongo *et al.*, 2021) ya que no depende de todas las condiciones de cultivo como la ubicación, el clima, suelo, etc.

Es importante resaltar que la obtención por medios biotecnológicos abre la posibilidad de utilizar diferentes fuentes de carbono renovables, incluso la valorización de residuos agroindustriales desechados por diversas industrias (Sala *et al.*, 2021). Además, permite la reducción de costos mediante la transformación de materiales de bajo costo en componentes de mayor valor agregado (Rodríguez *et al.*, 2025).

Otra fuente para producir lípidos es por medio de la biotecnología, los cuales son llamados aceites unicelulares (SCO) (Corpas, *et al.*, 2019), estos lípidos son producidos por la activación de las enzimas desaturasas así como la alteración de las condiciones de crecimiento e incubación a baja temperatura a niveles subóptimos (Vadivelan *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017). Estos aceites unicelulares son similares en cuanto a la composición de los aceites vegetales y grasas animales, los cuales presentan una estructura similar a los ácidos grasos esenciales como del aceite de pescado (Bharathiraja *et al.*, 2017; Finco *et al.*, 2017), los cuales tienen la ventaja de producirse igual o en mayor cantidad que las fuentes tradicionales como se observa en la Fig. 2.

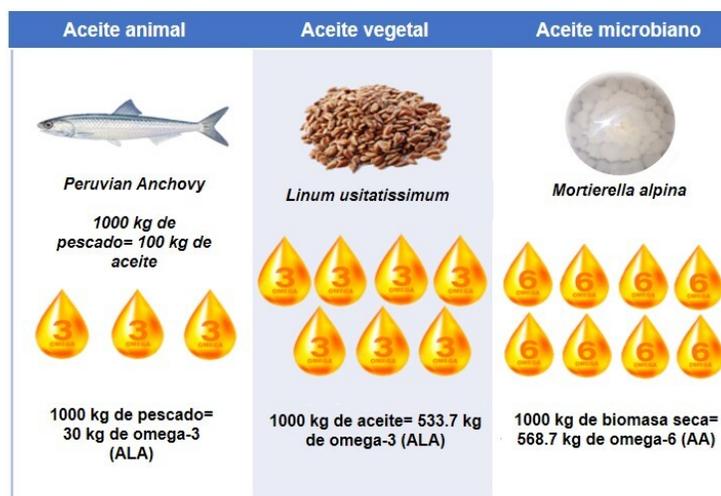


Fig. 2. Producción de omegas 3 y 6 por fuentes animales, vegetales y microbiológicas (Finco *et al.*, 2017).

Los aceites unicelulares son generados por microorganismos oleaginosos que incluyen a las levaduras, hongos filamentosos y algas, los cuales tienen la capacidad de acumular lípidos en cantidades aproximadamente del 20% al 50% de su peso celular seco

(Bharathiraja *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2021). Los hongos oleaginosos, son microorganismos eficientes en la producción de lípidos debido a su corto ciclo de crecimiento, gran cantidad de biomasa y alto rendimiento de lípidos (Zhang *et al.*, 2022). Los lípidos son generados para crear una reserva energética además de proteger al microorganismo ante factores ambientales y de estrés (Chang *et al.*, 2019; Donot *et al.*, 2014), por lo que los aceites microbianos son acumulados en el interior de la célula proporcionando además de ácidos grasos, esteroides para el anabolismo del microorganismo (Bharathiraja *et al.*, 2017). Los lípidos producidos intracelularmente son secretados al medio por inducción usando tensoactivos o por mutación (Mamani *et al.*, 2019), almacenándose en pequeñas gotitas de triacilglicérol, mientras que otros están presentes en forma de fosfolípidos como parte estructural de las membranas (Sakamoto *et al.*, 2017).

3.1.1. Biosíntesis y generación de ácidos grasos poliinsaturados

M. alpina es un hongo utilizado como uno de los modelos fúngicos para investigaciones tanto fundamentales como aplicativas sobre la biosíntesis de ácidos grasos de origen microbiano, gracias a que produce aproximadamente 600 mg/g de micelio seco (Sakamoto *et al.*, 2017). Por lo cual es necesario el desarrollo de cepas con características deseables con la ayuda de mutación y crianza molecular para optimizar de la fermentación en la producción a gran escala de PUFAs específicos (Chang *et al.*, 2022).

Los lípidos de origen microbiano se producen en bajas cantidades, para realizar funciones estructurales así como su participación en las membranas (Nunes *et al.*, 2024) estos compuestos se generan en microorganismos como *M. alpina*, al presentar tres fases: crecimiento celular, acumulación de ácidos grasos y recambio de ácidos grasos de reserva, los cuales funcionan como un almacén de energía en forma de exceso de alta energía (Chang *et al.*, 2019; Nunes *et al.*, 2024). La acumulación de los ácidos grasos se cree que es una respuesta al estrés o por una adaptación a los cambios de nutrientes debido que a niveles bajos de nitrógeno, el crecimiento celular se inhibe y la fuente de carbono intracelular se dirige a la ruta de generación de ácidos grasos (Chang *et al.*, 2019).

Las grandes cantidades de lípidos, se incentiva bajo altas cantidades de carbono combinado con bajos niveles de nitrógeno, lo cual propicia la transformación de la fuente de carbono en lípidos (Nunes *et al.*, 2024). Diversas fuentes de carbono pueden ingresar directa o indirectamente en la ruta metabólica para generar ácidos grasos tales como: glucosa, glicerol, acetato, xilosa entre otros. La glucosa se degrada a glucosa-6-fosfato (G6P), mientras que la G6P generada durante la glucólisis entra en la vía de las pentosas fosfato (PP) y convierte el NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) + en NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido), el NADPH suministra un electrón para la formación de ácidos grasos como portador de electrones. A continuación, en la glucólisis, parte del G6P se transforma en acetil-CoA. El acetil-CoA también puede dirigirse al ciclo del ciclo de los ácidos tricarbónicos (TCA) para la producción de energía dentro de la mitocondria, que es indispensable para la supervivencia de la célula y otras funciones (Qin *et al.*, 2023). El acetil-CoA se suministra generalmente a través de la división del citrato, que se acumula en el citosol, como resultado de la limitación de nitrógeno. La limitación de nitrógeno en los medios de crecimiento es responsable de la activación de la AMPC (adenosin monofosfato cíclico) deaminasa que suministra amonio a las células sin

nitrógeno. En consecuencia, la concentración de AMP (adenosin monofosfato) en la mitocondria disminuye y provoca una reducción de la actividad del isocitrato deshidrogenasa, bloqueando el ciclo TCA a nivel del isocitrato. Cuando la mitocondria alcanza niveles críticos de ácido cítrico, el citrato ingresa en el citoplasma de la célula a cambio de malato y el ácido cítrico es dividido por la ATP-citrato liasa (ATP-CL) para generar acetil-CoA y oxaloacetato. Además, las acetil-CoA carboxilasas (ACC) condensan una unidad de acetil-CoA con bicarbonato para producir malonil-CoA en el citosol. El NADH es indispensable en el citosol para la función β -cetoacil-ACP reductasa y enoil-ACP reductasa (EAR) de la FA sintasa (FAS) porque cada paso de elongación requiere dos moléculas de NADPH. El PPP y el ciclo de la trans- hidrogenasa, que utilizan piruvato carboxilasa (PC), malato deshidrogenasa (MDH) y enzima málica (ME) para formar NADPH a NADH (nicotinamida adenina dinucleotido), son las dos fuentes principales de NADPH en el citosol (Nunes *et al.*, 2024).

Recientemente Chang *et al.*, (2019) señalaron que la producción de lípidos se ve favorecida por la presencia de varias enzimas clave, incluidas la adenosina monofosfato desaminasa (AMPD), ATP-citrato liasa (ACL), enzimas málicas (ME) y acetil CoA carboxilasa 1 (ACC1), las cuales unidas desvían la actividad del carbono intracelular formando ácidos grasos. Estas enzimas se presentan en los organismos oleaginosos como *M. alpina*, el cual produce una gran variedad de ácidos grasos, gracias a que tiene una gran diversidad de enzimas desaturadas y muchas de estas enzimas contienen isoenzimas, lo que genera varios PUFAs en este tipo de microorganismo (Chang *et al.*, 2022).

La introducción regio y estereo-selectiva de un enlace insaturado por estas enzimas es notable, dada la falta de características estructurales o químicas únicas a lo largo de la cadena alifática. Los genes de las desaturadas 6 y 3 se han perdido en los mamíferos durante la evolución. Como tal, los productos clave de esta vía, el ácido linoléico (LA; 18: 2 n-6) y el ácido α -linoléico (ALA; 18: 3 n-3), son ácidos grasos esenciales necesarios para la salud. *M. alpina*, ha sido identificado como una fuente importante de EPA, el cual se forma a partir de AA mediante al ácido graso ω -3 catalizado por desaturada deshidrogenasa (Ge *et al.*, 2018). La biosíntesis y acumulación de lípidos en este tipo de microorganismos oleaginosos depende de la habilidad para generar acetil-CoA a partir de varios sustratos, (precursores de la sintetasa de ácidos grasos - FAS) y NADPH así como el consumo de nitrógeno propicia la formación de acetil-CoA a través de la división del citrato en el citosol por la ATP: citrato liasas (Christophe *et al.*, 2019).

La síntesis de ácidos grasos en células microbianas requiere acetil-CoA como precursor de los ácidos grasos y un suministro suficiente de NADPH para proporcionar capacidad de reducción para la síntesis (Zhang *et al.*, (2021).

La generación de ácidos grasos es el efecto de un complejo multienzimático denominado FAS. La acetil-CoA se carboxila en malonil-CoA por medio de un ACC (acetil CoA carboxilasa). Luego malonil-CoA y la Acetil-CoA está unida gracias a una Proteína Transportadora de Acilo (ACP) por una malonil-CoA transacetilasa y una acil-CoA transacetilasa, con la liberación de 2 CoA. Una unidad de C2 luego se adiciona mediante una β -cetoacil sintasa para generar un acetoacetil-ACP. Un β -cetoacilo reductasa, conduce a la regeneración β -hidroxibutiril-ACP de NADP (Nicotinamida-Adenina Dinucleótido fosfato)

+ a partir de NADPH (Nicotiamida-Adenina Dinucleótido fosfato reducido) + H⁺. La deshidratación de β-hidroxi-butiril-ACP por una β-cetoacil deshidratasa (DH), produce un crotonil-ACP que se reduce por medio de una enoil-ACP reductasa a butiril-ACP, con regeneración de un NAD⁺ (Nicotin Adenin Dinucleótido). El alargamiento de la cadena de ácidos grasos continuará ciclando adicionando a la cadena acilo de una unidad C2 de malonil-ACP (Fig. 3) (Christophe *et al.*, 2019).

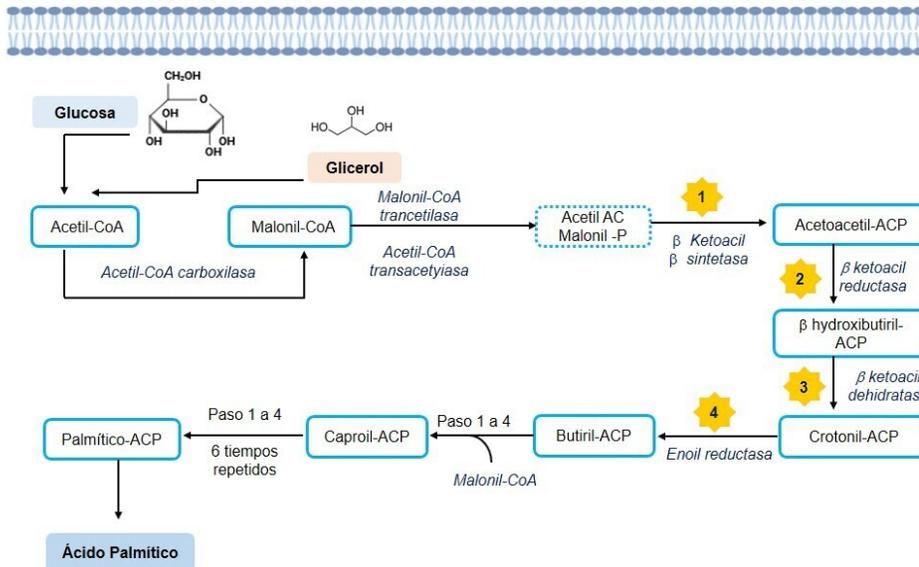


Fig. 3. Conversión de acetil-CoA en ácido palmítico durante la lipogénesis (Christophe *et al.*, 2019).

La ecuación general es:



En microorganismos oleaginosos, la biosíntesis de PUFA se procesa a través de dos vías bioquímicas no relacionadas: la vía de desaturasa/elongasa aeróbica y la vía anaeróbica policetido sintasa (PKS). En *M. alpina*, la vía de desaturasa/elongasa aeróbica es responsable de la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs). Las desaturasas de ácidos grasos realizan reacciones de deshidrogenación e introducen enlaces dobles en una posición específica de la cadena acilo. En *M. alpina*, la vía de síntesis de PUFA consiste en una desaturasa Δ5 (FADS 5) y una desaturasa Δ12 (FADS 12), y desaturasa ω-3 (FADS 15); dos genes que codifican para desaturasas Δ6 (FADS 6); y tanto FADS 9 como las elongasas de ácidos grasos (ELO) tienen tres genes codificadores. La generación de ácidos grasos insaturados en *M. alpina* inicia con la introducción de un enlace doble en el ácido esteárico (C18:0) para producir el ácido graso monoinsaturado OA (C18:1), lo cual es realizado por FADS 9 que juega un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio entre los

ácidos grasos saturados e insaturados, y proporciona sustratos para la posterior vía de desaturación y elongación. La síntesis de PUFA en *M. alpina* comienza con la desaturación de OA por FADS 12 para producir el primer PUFA, LA (C18:2), seguida de las vías sintéticas de PUFA ω -3 y ω -6. La desaturasa ω -3 FADS 15 es la enzima crítica para distinguir estas dos series de ácidos grasos. El diagrama esquemático de las vías sintéticas de PUFA procesadas por desaturasas y elongasas se muestra en la Fig. 4 (Chang *et al.*, 2022).

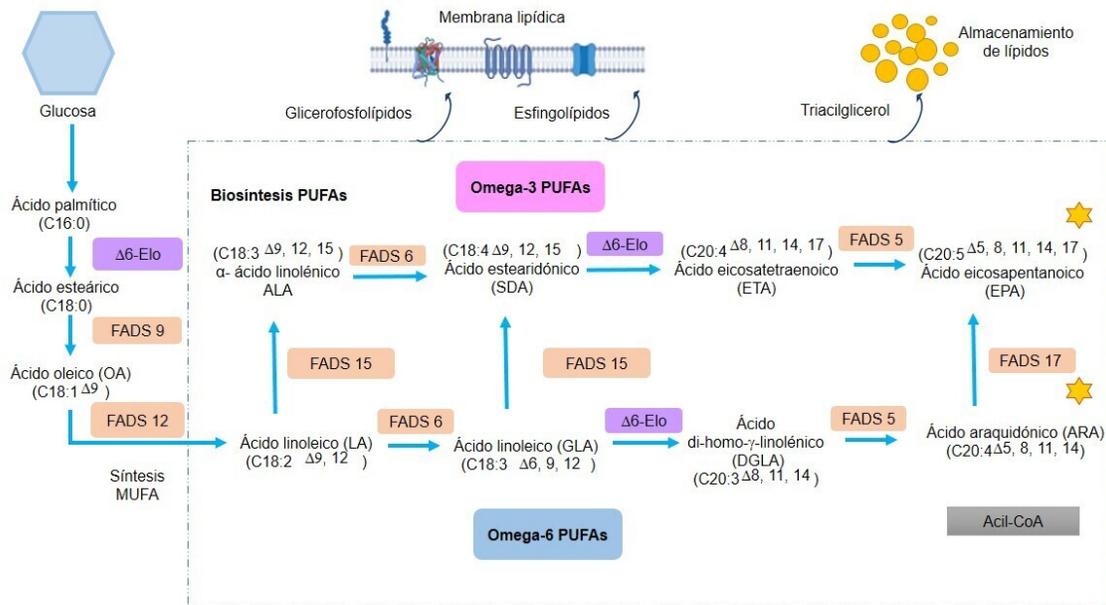


Fig. 4. Vías de producción de ácidos grasos poliinsaturados por *M. alpina* (Chang *et al.*, 2022).

3.1.2. Factores que influyen en la producción y perfil lipídico de *Mortierella alpina*

Los parámetros intrínsecos juegan un rol importante en la producción de los lípidos; las condiciones experimentales comúnmente incluyen factores intrínsecos como la fuente de carbono, nitrógeno para el suministro de la coenzima NADPH y nutrientes. Por lo tanto, es necesario aumentar el suministro de NADPH durante la biosíntesis de los lípidos a partir de la enzima málica, la cual convierte el malato en piruvato en el ciclo de las deshidrogenasas, para su posterior creación de triacilgliceridos (Heggeset *et al.*, 2019), por lo que son dos sucesos importantes durante la generación de ácidos grasos. NADPH es específicamente importante, debido a que funge como la única fuente del poder reductor para la producción de los lípidos microbianos en los hongos oleaginosos (Hao *et al.*, 2014).

Dentro de los factores intrínsecos, los nutrientes son indispensables para la supervivencia de los microorganismos por lo que Finco *et al.*, (2017) mencionan a la glucosa como fuente de carbono limitante. De acuerdo con Bellou *et al.*, (2016), la naturaleza de la fuente de carbono así como la concentración de la misma deben elegirse con cuidado debido a la

tasa de absorción de la fuente y a la acumulación de lípidos, los cuales están relacionados de manera positiva. Qin *et al.*, (2022) menciona que existen varias fuentes de carbono, que pueden ingresar directa o indirectamente a la vía metabólica para la síntesis de PUFAs, tal como la glucosa, la cual es la fuente de carbono más frecuente para la síntesis de lípidos (Sohedein *et al.*, 2023). Zhang *et al.*, (2021) mencionan que la glucosa genera una biomasa de 40 g/L y una producción lipídica de 22.2 g/L; Soheiden *et al.*, (2023) señalan que además de la glucosa, la fructosa es una fuente prometedora para la producción de lípidos específicamente en *M. isabelina*.

Por otra parte, las fuentes de carbono como materiales vegetales como lignocelulósicos, por ejemplo el uso de residuos de la industria de papas fritas donde presentaron una acumulación eficiente de lípidos empleando *M. alpina*, al obtener 40 % de lípidos totales, y un contenido de ácido araquidónico del 35 % en la fracción lipídica (Goyzueta *et al.*, 2021).

En el proceso de la lipogénesis, es importante tener en cuenta la disponibilidad de ciertos nutrientes como el nitrógeno, el cual puede obtenerse de fuentes naturales como el extracto de levadura, harina de gluten, harina de soja entre otros, estos nutrientes son importantes debido a que afectan el desarrollo de la morfología filamentosa y al disminuir este elemento aumenta la relación C/N (Bellou *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2021) por lo que al presentarse la limitación de nitrógeno, las vías de biosíntesis están reguladas negativamente, mientras que el reciclaje de nutrientes y las vías de degradación de proteínas y aminoácidos están reguladas positivamente. Esta alternancia metabólica global asegura la supervivencia celular y la homeostasis energética en respuesta al estrés nutricional. Al mismo tiempo, los productos de estos procesos de degradación proporcionan el esqueleto de carbono y la energía necesarios para la síntesis de ácidos grasos (Lu *et al.*, 2022). Yu *et al.*, (2018), comentan que cierta cantidad de estas fuentes de nitrógeno son sumamente importantes para el buen funcionamiento de la enzima málica, la cual provee NADPH (Niacin Adenin Dinucleótido fosfato reducido), el cual participa en la generación del ARA. Por ejemplo Koizumi *et al.*, (2006) demostraron que al utilizar un medio rico con el aminoácido alanina, los gránulos de lípidos generados intracelularmente eran de mayor tamaño (1-5 mm) en contraste al utilizar un medio con valina (0- 5 mm) (Bellou *et al.*, 2016). Zhang *et al.*, (2021) señalan que la alanina y valina estimulan la elongación del micelio lo cual incide indirectamente en la acumulación de los ácidos grasos como el ARA.

El pH es otro factor de suma importancia, puesto que Zhang *et al.*, (2022) recomiendan un pH cercano a neutro para favorecer la producción de lípidos. Sin embargo, el proceso de fermentación se sugiere llevarlo a cabo en dos etapas: primeramente, se necesita favorecer un crecimiento de biomasa a un pH 5,5 con la finalidad de lograr una alta cantidad de biomasa alrededor de 28 g / L durante 48 h, para posteriormente inducir la producción de los ácidos grasos poliinsaturados el cual se ajustan las condiciones a un pH de 6,5.

Recientemente Lu *et al.*, (2021) mencionan la importancia de los factores extrínsecos, tales como el control de la concentración de oxígeno, así como la temperatura, influyen en gran medida en el tipo y concentración de los PUFAs como se muestra en la tabla 1.

La temperatura, es un parámetro que afecta la biosíntesis de PUFAs, al controlar las actividades de la desaturasa de los ácidos grasos, la disminución de la temperatura conlleva

al aumento del nivel de insaturación de los lípidos; éste fenómeno se observa tanto en microorganismos oleaginosos como no oleaginosos y está asociado con una respuesta adaptativa de la membrana a la disminución de la temperatura para mantener fluidez de la membrana al aumentar la cantidad de ácidos grasos insaturados como se observa al emplear una temperatura de 28 °C, donde se produce ARA y a una temperatura de 20 °C se genera EPA (Christophe *et al.*, 2019). Por lo tanto, para mejorar la producción de lípidos por vía microbiológica es importante considerar estos factores, los cuales no solo influyen en la acumulación de los ácidos grasos poliinsaturados sino además influyen en el crecimiento microbiano (Laoteng *et al.*, 2011). La temperatura óptima de crecimiento varía entre 12 a 28 °C, mientras que la temperatura óptima para la acumulación de lípidos como el ARA oscila entre 20 a 25 °C; por ejemplo *M. alpina* produce el 41,5 % de ARA, en condiciones óptimas de temperatura, el ARA es un metabolito intracelular, donde su concentración se asocia con el crecimiento celular de *M. alpina*. Se ha observado que la producción del ARA disminuye lentamente en condiciones de cultivo prologados como resultado de la lisis celular. Otras Investigaciones mencionan que los hongos oleaginosos como *M. alpina* presentaron un alto crecimiento al usar temperaturas entre 15 y 25 °C (Zhang *et al.*, 2021).

Por lo tanto, la fuente de carbono en conjunto con la disminución de la temperatura genera un aumento significativo de ácidos grasos poliinsaturados. Se observó que, al adicionar una mezcla de aceite de linaza y berro en comparación con la suplementación de aceite simple, provocó un cambio en la composición de los ácidos grasos generados (Vadivelan *et al.*, 2017). Además de la importancia de la temperatura en la generación de biomasa micelial, y la acumulación de ácidos grasos en *M. alpina*, es importante considerar la concentración de oxígeno ya que participa como aceptor terminal de electrones en la desaturación de los ácidos grasos, así como el efecto de la luz en la síntesis de lípidos, como se muestra en la tabla 1 (Heggeset *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2021).

Algunos estudios mostraron que el oxígeno también influye en la expresión de las desaturasas ya que participa en mayor medida en la desaturación que en el crecimiento celular y la producción de los ácidos grasos. También se ha observado que participa en la fase de crecimiento celular donde se utiliza entre un 50-60 % de oxígeno disuelto para producir porcentajes mayores de lípidos, Por lo tanto, Zhang *et al.*, (2021) sugieren utilizar metodologías tradicionales para aumentar la cantidad de oxígeno disuelto en la fermentación y con ello mejorar la velocidad de agitación. Estudios recientes revelan que la disminución de los niveles de OD, incrementaron la generación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Heggeset *et al.*, (2019) indicaron que el DHA se genera con bajos niveles de OD para fines prácticos en la producción de los PUFAs en *Aurantiochytrium sp*; (Lu *et al.*, 2021). Por otra parte Kothri *et al.*, (2020) explican una situación diferente para la biosíntesis de PUFAs mejorando la captación y utilización de oxígeno en el micelio fúngico, debido a la disponibilidad de oxígeno el cual es un punto crítico para el crecimiento celular, la lipogénesis y la biosíntesis de AGPI en heterótrofos oleaginosos.

Tabla 2. Condiciones de cultivo para la producción de PUFAs por *Mortierella alpina*.

Nutrientes	Tipo de Fermentación	Condiciones de cultivo				PUFAs
		pH	T (°C)	Tiempo (días)	Agitación (rpm)	
Almidón, KH ₂ PO ₄ , MgSO ₄ , CaCl ₂ , Extracto de Levadura, Oligoelementos, FeSO ₄ , MnsO ₄ , ZnSO ₄ Y CuSO ₄ (Vadivelan <i>et al.</i> , 2017)	Líquida	6.5	28	7	210	EPA Y DHA
Glucosa, Extracto de Levadura, KH ₂ PO ₄ , NaNO ₃ Y MgSO ₄ (Zhang <i>et al.</i> , 2017)	Líquida	6	25	3	200	ARA
Almidón, Extracto de Levadura, KNO ₃ , KH ₂ PO ₄ , Mgso ₄ , Aceites Crudos (Mostaza, Salvado De Arroz, Soja, Girasol, Linaza Y Semilla De Berro De Jardín) Incorporados A Un Medio Sym A (2% adicional) (Vadivelan <i>et al.</i> , 2017)	Líquida	6	28	7	210	EPA Y DHA
K ₂ HPO ₄ , MgSO ₄ ·7H ₂ O, CaCl ₂ ·2H ₂ O, Torta de Semilla de Linaza (Ferreira <i>et al.</i> , 2020)	Sólida	6	25 y 16	3 y 4	Agitación cada 24 h	ALA, LA Y DHA
PUF, Glucosa, Extracto de Levadura, Aceite de Linaza, K ₂ HPO ₄ , MgSO ₄ *7 H ₂ O, CaCl ₂ *2H ₂ O (Ferreira <i>et al.</i> , 2021)	Sólida	6.5	25 y 26	3 y 4		ALA, LA, EPA y DHA

*PUFA (ácidos grasos piliinsaturados), EPA (ácido icosapentaenoico), DHA (ácido docosahexaenoico), ARA (ácido araquidónico), ALA (ácido α-linolénico), LA (ácido linoleico).

3.1.3 Alternativas empleadas para mejorar la producción de PUFAs.

El NADPH es un requisito importante en la biosíntesis de *nov*o de los ácidos grasos como en los omega-3, los cuales necesitan entre 21 y 26 unidades de NADPH para la biosíntesis de EPA y DHA, respectivamente, a partir de acetil-CoA a través de la vía FAS. Estudios revelaron que un suministro limitado de NADPH restringe la lipogénesis (Qin *et al.*, 2023).

Para la formación de ácidos grasos cada vía participa en conjunto. Algunas vías generan metabolitos intermediarios importantes como NADPH y acetil-CoA pero algunas vías pueden consumir demasiado carbono para producir subproductos como etanol, acetato y citrato. La función del Acetil Co-A es que sirve como fuente de carbono para formar la cadena de ácidos grasos omega-3, el Acetil Co-A puede ingresar a la vía SFAS, cuando se transforma en ácidos grasos de cadena corta a cadena media por medio de los UFAS (ácidos grasos insaturados), estos ácidos grasos ingresan al retículo endoplasmático (RE) y se desaturan para crear ácidos grasos omega-3 de cadena larga. Los ácidos grasos formados por medio de la síntesis *de novo* comparten una gran semejanza con otros ácidos grasos oleaginosos producidos por medio de hongos y tienen la ventaja de sintetizarse a través de LC-PUFA debido a una serie de desaturasas de ácidos grasos (Qin *et al.*, 2023). Qin *et al.*, (2023), demostraron que la generación elevada de NADPH, es el principal paso limitante durante la conversión de ácidos grasos dentro de la célula, por lo tanto el NADPH es un requisito importante en la biosíntesis *de novo* de ácidos grasos omega-3, que requieren entre 21 y 26 unidades de NADPH para la biosíntesis de EPA y DHA a partir de acetil-CoA por medio de la vía FAS (Zhang *et al.*, 2022).

Aunque los hongos oleaginosos son altamente eficaces para la producción de ARA, estudios recientes utilizan la modificación genética para mejorar la producción de lípidos (Zhang *et al.*, 2021). Por ejemplo este microorganismo ha sido manipulado genéticamente para producir altas cantidades de ácidos grasos en forma de triaglicéridos aproximadamente del 50 % de en base a su peso seco (Lu *et al.*, 2021).

Una de las nuevas tendencias de la producción de lípidos por hongos oleaginosos, es mediante la generación a gran escala de estos aceites microbianos por empresas como Dupont, DSM, COBIO, mediante la modificación de cepas para mejorar la generación de los PUFAS, gracias a la sobreexpresión de genes implicados en la acumulación de lípidos (Bellou *et al.*, 2016), para incrementar los PUFAS, se ha visto que el uso de la sobreexpresión simultánea de G6PD2 y ME2 influye en el aumento de la producción de los ácidos grasos específicamente en *M. alpina*. Otra manera para aumentar la cantidad de ácidos grasos es debido a la ingeniería de uno o más genes que codifican enzimas lipogénicas, es decir, ACC (Acetil-CoA carboxilasa), ACS, ACL (ATP-citrato liasa), ME (enzima málica), FAS (ácido graso sintetasa) y DGAT (diacilglicerol aciltransferasa), da como resultado una alta acumulación de lípidos. Cuando estas modificaciones se combinan con la represión de los genes implicados en el recambio de lípidos, se incrementa la acumulación de lípidos. *M. alpina* se ha diseñado metabólicamente para mejorar la producción de ARA utilizando una estrategia basada en mejorar el suministro de NADPH, además la sobreexpresión simultánea de G6PD2 y ME2 se ha observado como un mecanismo eficaz para incrementar la producción de ARA en *M. alpina* (Hao *et al.*, 2016).

La composición de ácidos grasos del aceite acumulado puede modificarse adecuadamente (es decir, enriquecerse en PUFA) expresando desaturasas y elongasas específicas en organismos hospedadores (Bellou *et al.*, 2016). Zhang *et al.*, (2021), mencionan que se puede elevar la producción del ARA hasta un 66.7 % y un 18 % de ácidos grasos totales al sobreexpresar con $\Delta 12$ desaturasa la cepa de *M. alpina* JT-180.

Por lo tanto, para elevar la producción de los PUFAs, se realiza por medio de la eliminación de genes clave de vías competitivas incluyendo la selección de cepas con características deseables con la participación de la mutación y crianza molecular en la fermentación. La reproducción por mutaciones es la mejora genética de organismos cultivados utilizando la selección humana con la participación de mutaciones. Las mutaciones obtenidas pueden convertirse en nuevos cultivares o usarse como fundadores de la reproducción adicional, específicamente en *M. alpina*, la reproducción por mutación se utiliza principalmente para producir cepas con grandes contenidos de lípidos y para obtener PUFAs específicos, así como también para identificar las funciones de las enzimas necesarias para formación de lípidos (Chang *et al.*, 2022).

Además, de la cantidad y composición de los lípidos producidos por los hongos oleaginosos, los cuales están determinadas básicamente por la constitución genética de especies individuales, estos también son grandemente influenciados por la composición del sustrato, así como factores físico-ambientales (Sancholle *et al.*, 2004).

Por otra parte para la producción industrial de PUFAs, el método más comúnmente utilizado es el cultivo en estado líquido pero estudios avalan la eficiencia de la fermentación en estado sólido (SSF), los hongos oleaginosos pueden producir PUFAs a través de SSF en un medio de fermentación de bajo costo, utilizando desechos agroindustriales o subproductos industriales como el uso de las tortas de semillas oleaginosas, subproductos sólidos obtenidos de la extracción de los aceites de las semillas, estas fuentes mostraron ser un medio eficiente en el crecimiento *M. alpina*, lo cual generó un incremento significativo del contenido total de PUFAs y más específicamente LA, ALA y DHA (Ferreira *et al.*, 2020). Goyzueta *et al.*, (2021), estudiaron la producción de ARA y lípidos totales por *M. alpina* CBS 528.72, con un medio de cultivo alternativo a base de hidrolizado de residuos de papa, obteniendo 20 g/L de DCW (g/L), donde el 40% son lípidos totales y 35% de ARA (% en lípidos); por lo tanto esta fuente de carbono, demostró tener el potencial utilizar los desechos agroindustriales, como los residuos amiláceos, como una fuente prometedora de carbono al impactar en la reducción de costos hasta un 7% así como en el medio ambiente. Además, para optimizar los procesos de fermentación se han empleado mutaciones combinadas con el mejoramiento genético, así como técnicas de envejecimiento micelial, repercutiendo en un aumento en la producción de lípidos por vía microbiológica (Chang *et al.*, 2021).

Otra alternativa importante para obtener una acumulación mayor de lípidos intracelulares en forma de triacilglicéridos, es que el medio de cultivo además de contener la fuente de carbono en exceso, contenga cantidades limitadas de nutrientes importantes como N, P, Mg, Zn, Ca, o vitaminas (Mamani *et al.*, 2019). Estos nutrientes son pieza clave en los procesos enzimáticos de la lipogénesis, incluyendo ATP:citrato liasa (ACL), acetil-CoA carboxilasa (ACC) así como la enzima málica (ME). Además, tienen un papel crucial en

el comienzo de la generación de los lípidos donde participan en la actividad enzimática de la AMP diaminasa y NAD⁺: isocitrato liasa. (Zhang *et al.*, 2022). Para mejorar la diversidad de la producción de los PUFAs, se han implementado nuevas fuentes de carbono específicamente en la cepa *M. alpina* S14, al adicionarle aceites que contienen ácido α -linolénico (18: 3n-3), como el aceite de linaza para producir EPA (aproximadamente el 10% del total de ácidos grasos) lo cual presenta un aumento en la producción de EPA (Kikukawa *et al.*, 2018), por lo que al adicionarle algún lípido de origen vegetal como fuente de carbono ocasionará que un precursor de ácido graso particular producirá el ácido graso poliinsaturado de cadena muy larga, por lo que la adición de lípidos vegetales no solamente modificarán la estructura del lípido sino también la longitud y el grado de desaturación de las cadenas de acilo (Vadivelan *et al.*, 2017).

Actualmente estudios indican la participación de dos citoquinonas (KT1 y BA15) son (fitohormonas) las cuales son sustancias activas que pueden controlar procesos fisiológicos. Específicamente en la producción de lípidos actúan sobre el rendimiento de los lípidos y del ARA donde los niveles de del ARA y de los lípidos, los cuales se elevaron entre un 18,29 % y un 20,69 %, respectivamente. Estos resultados se deben al aumento de la actividad enzimática G6PD hasta un 14.48 %, debido a que el NADPH se suplementa con G6PD, lo cual fue mejorada por la participación de las fitohormonas. En *M. alpina* se encontró que el porcentaje de cada tipo de ácido graso cambió después, el ARA incremento de 2,08 al 7,39 %, así como también el ácido palmítico (C16:0), el ácido esteárico (C18:0) y el ácido oleico (C18:1), se reportaron entre 9 y 10 %, 17-18 % y 7-8 %. Además cuando se adicionaron dos citoquininas (KT y BA), el ARA también se elevó, mientras que la proporción C18:0 decreció, así como también cuando se agregaron citoquininas (KT o BA) y auxinas (IAA), se presentó una disminución en el contenido del grandemente ARA presentándose valores del 23 % (Zhang *et al.*, 2019).

3.2 Biosurfactantes (ciclopéptidos)

Por el contrario, los hongos basales como *Mortierella sp.* tradicionalmente se han utilizado como productores de ácidos grasos poliinsaturados en la industria alimentaria, pero recientemente se han considerado como productores de péptidos no ribosómicos (NRP) (Wurlitzer *et al.*, 2022) llamados biosurfactantes los cuales son metabolitos secundarios extracelulares o asociados a la membrana celular y juegan un rol crucial en la regulación de membranas. Sin embargo, algunos autores mencionan que la biosíntesis de biosurfactantes está asociada con el crecimiento microbiano cuando se utilizan sustratos hidrofóbicos (Da Silva *et al.*, 2021).

Se han identificado específicamente dos metabolitos secundarios, estos son compuestos no polares, como malpininas los cuales son hexapéptidos lineales acetilados en el extremo N constituidos por Ac-D-Leu-D-Arg-D-Leu-L-Phe-DBA-D-Trp (Fig. 5) En la cepa de *M. alpina* ATCC 32222, se caracterizaron extractos butanólicos de micelio en gran cantidad de una serie de masas, éste compuesto designado preliminarmente, como MBJ-0173, es un terminal N lineal hexapéptido acetilado (Ac-D-Leu-D-Arg-D-Leu-L-Phe-DBA-D Trp) con dos características estructurales notables: (1) un aminoácido no canónico, (Z)-dehidrobutirina (Dhb), en la posición 5, y (2) un aminoácido D-terminal, D-triptófano, que puede ser oxidado a quinurenina (Wurlitzer *et al.*, 2022), se descubrió que representaba un compuesto de una

serie de metabolitos y, por lo tanto, se denominó malpinina A (Baldeweg *et al.*, 2019). Específicamente, en los hongos se presentan altos valores de producción de malpininas, hasta el 10% de la biomasa fúngica seca, por lo que proporcionan una alternativa ambiental sostenible en la biosíntesis de péptidos en fase sólida (Wurlitzer *et al.*, 2022). Esta familia se identificó químicamente y se observó que fungen como emulsionantes naturales durante la secreción de los lípidos (Baldeweg *et al.*, 2019), debido a que participan disminuyendo la tensión superficial, con un efecto crítico en la concentración micelar (CMC) de 14 mM que es 580 veces menor que el del detergente aniónico de sodio comúnmente utilizado llamado sulfato de dodecil (SDS) (Wurlitzer *et al.*, 2022).

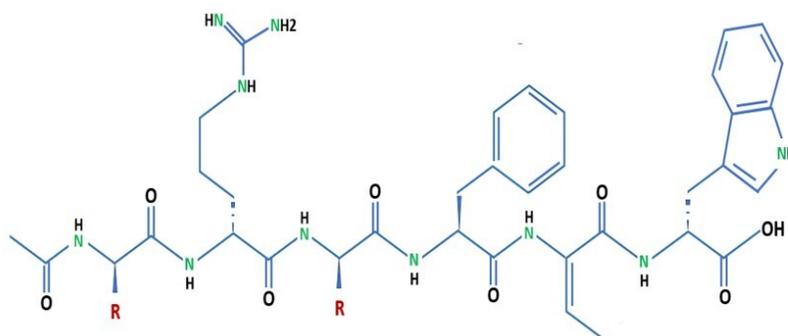


Fig. 5. Estructura química de Malpinina

3.3. Aplicaciones de los metabolitos generados por *Mortierella alpina* en la industria

En la actualidad los lípidos microbianos, son utilizados como aceites puros o en forma de emulsiones estables, los cuales pueden ser usados en todo el mundo para elaborar varios productos alimenticios y nutracéuticos los cuales contienen PUFAS como ingredientes o aditivos (Kosa *et al.*, 2018; Mamani *et al.*, 2019) así como en áreas de investigación bioenergética (Tsakona *et al.*, 2014; Vandepol *et al.*, 2020), por lo que *M. alpina*, es un microorganismo valioso, debido a que es considerado como una fuente importante de producción compuestos que son base de algunos suplementos nutricionales específicos, como lo son los ácidos grasos poliinsaturados (Wu *et al.*, 2017) tales como el ácido araquidónico (ARA; 20: 4 n-6) en un valor promedio de 30-70 %, ácido eicosapentaenoico (EPA; 20: 5 n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA; 22: 6 n-3), y otros PUFA como ácido linoléico (LA), ácido gamma-linolénico (GLA) y ácido dihomo-gamma-linolénico (DHGLA) en cantidades significativas (Vadivelan *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017).

La generación de aceites unicelulares representa una importante área importante de investigación, debido a la utilización de estos lípidos en su forma de ácidos grasos esenciales (AGE) en la dieta humana como suplementos nutricionales en animales y humanos adquiriendo mayor auge en las últimas décadas (Mamani *et al.*, 2019).

La producción de estos aceites unicelulares (PUFAs), por hongos oleaginosos los hace accesible para la población, debido a su bajo costo impactando en su salud. Debido a que estos ácidos grasos esenciales no pueden sintetizarse por los mamíferos y por lo tanto deben ser aportados por la dieta (Béligon *et al.*, 2016). Una gran aplicación de los lípidos generados por medio de *M. alpina* se realiza en alimentos que presentan niveles bajos de los PUFAs, por lo tanto es necesario adicionar estos compuestos para mejorar la composición nutricional de los productos alimenticios (Bharathiraja *et al.*, 2017). Además, los ácidos grasos, son ampliamente utilizados en diversas áreas como en el área de la salud, debido a que los PUFAS participan en la composición de las membranas celulares las cuales son ricas en fosfolípidos que contienen PUFAS, dichos lípidos son importantes para la actividad de la membrana, así como la interacción con otras moléculas (Bellou *et al.*, 2016).

Se ha observado que los aceites unicelulares producidos (Tabla 1) por hongos oleaginosos, tienen diversas aplicaciones debido a su gran impacto en la prevención (Hao *et al.*, 2016) de enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, obesidad, diabetes así como en el Alzheimer, arterioesclerosis, por lo que son utilizados como suplementos alimenticios así como también en la elaboración de fórmulas infantiles y geriátricas (Béligon *et al.*, 2016; Bellou *et al.*, 2016; Bharathiraja *et al.*, 2017; Finco *et al.*, 2017; Mamani *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2022), además de una gran aplicación en el área de medicina, cosmética, farmacológica, esto se debe a que los lípidos producidos a partir de *M. alpina*, han sido declarados como seguros (GRAS) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (Mamani *et al.*, 2019), el cual fue certificado en 2006 como "generalmente considerado seguro" (GRN No 94) (Wang *et al.*, 2018).

Estos lípidos contienen ácidos grasos poliinsaturados los cuales son usados como aditivos, gracias a que son empleados para sustituir parcialmente los aceites y grasas vegetales como manteca de cacao, aceite de palma y ácidos grasos de interés industrial. Por lo que son empleados en los procesos alimentarios, como agentes estabilizantes, agentes espesantes, agentes aglutinantes de agua, emulsionantes y emulsificantes, entre otros (Bharathiraja *et al.*, 2017).

Estos compuestos son especialmente adicionados en fórmulas para recién nacidos debido a que participan en numerosos canales iónicos, así como la actividad de varias enzimas como la PI3-quinasa (Engelbrecht *et al.*, 2008) además de estar involucrados en la apoptosis celular, necrosis y muerte, eventos sumamente críticos durante la embriogénesis, por lo que tienen un efecto fisiológico y farmacológico importante en la salud de los recién nacidos (Tallima y Ridi., 2018). La farmacología es otra área donde se usan ampliamente los PUFAs debido a su impacto en la salud, esto se debe a los beneficios que presentan al contrarrestar ciertas enfermedades tales como: coronarias, cáncer, inflamatorias, entre otros. Además, también se emplean como retardadores de fraguado para cementos dentales y para la preparación de demulcentes, emolientes, laxantes y otras formulaciones

farmacéuticas, como la alimentación enteral y parenteral, entre otros (Bharathiraja *et al.*, 2017). Además de la aplicación de los PUFAs en industrias como: alimenticias, cosmetológica, farmacéutica (medicamentos), también son empleados en la agricultura (Malaiwong *et al.*, 2016). Otra aplicación de estos compuestos como lo son el EPA y DHA, es en el área de la acuicultura, así como en industrias nutraceuticas y farmacológicas (Wang *et al.*, 2018; Karageorgou *et al.*, 2023).

Por otra parte, se ha visto que el ARA, es sumamente importante, debido a su acción tumoricida así como en propiedades antimicrobianas, las cuales son sumamente importantes para hacer frente a las infecciones. Actualmente se ha propuesto que el ARA puede inhibir la proliferación y provocar la muerte de células tumorales por medio de su impacto activador sobre la esfingomielinasa neutra asociada a la membrana celular (nSMasa) entre otros (El Ridi y Das, 2018).

Las aplicaciones de los PUFAs son muy diversas por lo que varias empresas han incursionado en el desarrollo de patentes para la producción de estos ácidos grasos, como como se muestra en la tabla 3, donde se incluyen las cepas de *M. Alpina* productoras de ARA. Por otra parte debido a las aplicaciones de los PUFAs y a las recomendaciones nutricionales del ARA el cual se requiere una ingesta de 150 mg/día, se estima que para el 2025 se requerirá 1.17 millones de toneladas/año de producción de ARA, lo cual impacta en la disminución del consumo de las fuentes tradicionales, al adoptar estrategias biotecnológicas para la producción de estos aditivos de origen microbiano (Mamani *et al.*, 2019).

Tabla 3. Patentes desarrolladas para la producción industrial de ARA.

Compañía	Cepa	Producción de ARA (g/L)
Corporación Lion	M. alpina IFO 8568	5.7
Universidad Politécnica Wuan	M. alpina 200012201-12-2-2	15.1
Universidad Xiamen (UYXI-C)	M. alpina LU166	6.2
Corporación Martek	M. alpina ATCC42430	5.29

Por otra parte, la aplicación de biosurfactantes es de gran importancia para el área médica, donde se incluyen a los antibióticos, fármacos anticancerígenos o inmunomodulares debido a su baja citotoxicidad, los hace que sean candidatos valiosos para aplicaciones farmacéuticas. Estos biosurfactantes como las malpininas presentan grandes alternativas en el área farmacéutica debido a que se estudió el tráfico de estos compuestos en las células humanas, donde se observó que las malpininas permiten la absorción de compuestos de interés acoplados a ellas, lo cual permite que ingresen a las membranas de

las células de los mamíferos a través de un mecanismo mediado por fagocitosis (Markande *et al.*, 2021), lo que sugiere a los oligopéptidos de *M. alpina* como péptidos portadores para el direccionamiento celular dirigido, por lo tanto las malpininas representan péptidos portadores potenciales de fármacos en enfermedades asociadas a macrófagos (Baldeweg *et al.*, 2019).

Se ha observado que los biosurfactantes de origen fúngico como de *M. alpina* presentan estructuras químicas versátiles y sus propiedades facilitan su uso en una amplia gama de aplicaciones, como en el área de alimentos, agricultura, productos farmacéuticos, biomedicina, remediación ambiental, bioenergías e ingeniería de materiales (Da Silva *et al.*, 2021).

4. Perspectivas futuras

Uno de los factores cruciales para mejorar la producción de aceites de microbianos: aumentar la disponibilidad de NADPH, como reciclar NADH a NADPH para la síntesis de lípidos NADPH es un requisito importante en la biosíntesis de *novoo* de ácidos grasos omega-3, que necesitan 21 y 26 unidades de NADPH para la biosíntesis de EPA y DHA, respectivamente, a partir de acetyl-CoA a través de la vía FAS (Qin *et al.*, 2023). Los avances en la tecnología óhmica y la ingeniería genética han expuesto varios aspectos críticos, factores que regulan el rendimiento de lípidos y la producción de PUFA en *M. alpina*, utilizando modificación genética y el desarrollo de técnicas de fermentación para el aumento de la producción de los lípidos (Mohamed *et al.*, 2021). Dichas innovaciones por ejemplo, en *M. alpina* ATCC32222, se realizó la sobreexpresión de la enzima málica aumentando con ello el contenido de ácidos grasos (Kikukawa *et al.*, 2018). Las enzimas son esenciales para el mejoramiento y la ingeniería genética. En la actualidad, la transformación genética sistemática de *M. alpina* se ha realizado con éxito.

Por otra parte, en el campo de la nanomedicina, el uso de los biosurfactantes generados por *M. alpina*, promete grandes beneficios en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos autoensamblables o estabilizadores para dispersiones de nanopartículas, aplicaciones prometedoras para superar muchas limitaciones terapéuticas, específicamente para la formulación de fármacos altamente lipófilos. Además los efectos citotóxicos comparados con los tensoactivos sintéticos hacen que las malpininas, un tipo de biosurfactantes sean candidatos excelentes para ser utilizados también en la sustitución de surfactantes químicos los cuales la mayoría se elaboran a partir de productos petroquímicos por surfactantes verdes de origen microbiano los cuales son eficientes y amigables con el medio ambiente así como con el consumidor, esto se debe a la capacidad para formar emulsiones estables, además los biosurfactantes pueden ser empleados como agentes humectantes así como ayudar en la mezcla de materiales alimentarios, pueden usarse como aditivos y conservantes alimentarios debido a sus actividades antimicrobianas.

Por lo tanto, las especies de la familia *Mortierellaceae*, son excelentes fuentes productoras de ácidos grasos polinsaturados, así como de biosurfactantes, por lo que hoy en día, estas cepas son de gran impacto en la producción de metabolitos de origen natural, con nuevas propiedades fisicoquímicas, así como aplicaciones.

5. Consideraciones finales

M. alpina es un microorganismo oleaginoso de gran importancia en la actualidad, debido principalmente a los metabolitos secundarios que produce como los ácidos grasos poliinsaturados, los cuales aportan beneficios en enfermedades crónicas no transmisibles así como el cáncer, entre otras, lo cual impacta positivamente en la salud así como en el medio ambiente, la ingesta de estas moléculas es tradicionalmente por medio de fuentes naturales de origen vegetal y animal, las cuales proveen estos PUFAs. Hoy en día *M. alpina*, es una alternativa de producción por vía microbiológica, la cual está cobrando suma importancia, gracias a la generación de los PUFAs así como también de otros metabolitos secundarios como los oligopéptidos o biosurfactantes llamados malpininas y malpibaldinas, los cuales son péptidos portadores con direccionamiento celular. Por lo tanto, estos biosurfactantes tienen un futuro muy prometedor en el campo de la nanomedicina, para el desarrollo de sistemas de administración de fármacos autoensamblados o como estabilizadores para dispersiones de nanopartículas, generando aplicaciones que pueden superar muchas limitaciones terapéuticas, especialmente para la formulación de fármacos altamente lipófilos. Además, las malpininas pueden tener un gran potencial en diferentes áreas como farmacia, alimentos, cosméticos o textiles, debido a que generan una alternativa altamente biocompatible y biodegradable lo cual impacta en gran medida en el medio ambiente. Por lo tanto, *Mortierella alpina*, es una fuente prometedora tanto de PUFAs como biosurfactantes, los cuales se estima que el mercado mundial aumentará la demanda de surfactantes aproximadamente un 35% anual, gracias al conocimiento de la población de los beneficios de los surfactantes.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por el Centro de Estudios e Investigaciones Interdisciplinarios y por la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Coahuila.

Contribución del autor

Contribuciones de los autores: Conceptualización, M.Q., A.H. y N.R.; metodología, M.Q.N.B. y N.R.; análisis formal, N.R., N.B., A.H. C.T.; investigación, L.R., G.M.; redacción y preparación del borrador original, M.Q., A.H. y N.R. redacción y revisión y edición, E.F., A.H., C.T. y N.R.; visualización y supervisión, M.L., N.R.; investigación, M.Q., A.H. y N.R.; financiación, E.F., N.R., y N.B. y A.H.; metodología, M.L. y M.Q., Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflictos de intereses de ningún tipo.

Referencias

- Baldeweg, F., Warncke, P., Fischer, D., Gressler, M., 2019. Fungal biosurfactants from *Mortierella alpina*. *Org. Lett.* 21(5), 1444-1448. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00193>.
- Béligon, V., Christophe, G., Fontanille, P., Larroche, C., 2016. Microbial lipids as potential source to food supplements. *Curr. Opin. Food Sci.* 7, 35-42. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.cofs.2015.10.002>
- Bharathiraja, B., Sridharan, S., Sowmya, V., Yuvaraj, D., Praveenkumar, R., 2017. Microbial oil-A plausible alternate resource for food and application. *Bioresour. Technol.* 223, 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.03.006>.
- Bredegal, S. V. H. A., Mollinedo, P. P., 2022. Perfil lípidico de truchas, una breve revisión bibliográfica. *Rev. Boliv. Quim.* 39(2), 37-43. <https://doi.org/10.34098/2078-3949.39.2.2>
- Bellou, S., Triantaphyllidou, I. E., Aggeli, D., Elazzazy, A. M., Baeshen, M. N., Aggelis, G., 2016. Microbial oils as food additives: Recent approaches for improving microbial oil production and its polyunsaturated fatty acid content. *Curr. Opin. Biotechnol.* 37, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.09.005>.
- Benny, G. L., Humber, R. A., Voigt, K., 2014. Zygomycetous Fungi: Phylum *Entomophthoromycota* and Subphyla *Kickxellomycotina*, *Mortierellomycotina*, *Mucoromycotina* and *Zoopagomycotina*. Springer. Alemania, pp 209-250.
- Cerone, M., Smith, T. K., 2022. Desaturases: structural and mechanistic insights into the biosynthesis of unsaturated fatty acids. *IUBMB LIFE.* 74 (11), 1036-1051. <https://doi.org/10.1002/iub.2671>
- Chang, L., Tang, X., Lu, H., Chen, Y. Q., Chen, H., Chen, W., 2019. Role of adenosine monophosphate deaminase during fatty acid accumulation in oleaginous fungus *Mortierella alpina*. *J. Agric. Food Chem.* 67, 9551-9559. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03603>
- Chang, L., Lu, H., Chen, H., Tang, X., Zhao, J., Zhang, H., Chen, Y. Q., Chen W., 2022. Lipid metabolism research in oleaginous fungus *Mortierella alpina*: current progress and future prospects. *Biotechnol. Adv.* 54, 1-30. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107794>
- Christophe, G., Fontanille, P., Larroche, C., 2019. Research and production of microbial polyunsaturated fatty acids. *Bioprocess. Biomol. Prod.* 167-194. <https://doi.org/10.1002/9781119434436.ch8>
- Corpas, R. N., Gálvez, C. L., Morell, N. G., Córdova, L. J. A., Ramos, S. L. B., Julián, R., 2019. Aspectos claves en la producción de aceite microbiano. *Afinidad IQS J. Chem. Eng. Theor. Appl. Chem.* 77(589), 63-73

Da Silva, A. F., Banat, I. M., Giachini, A. J., Robl, D., 2021. Fungal biosurfactants from nature to biotechnological product: bioprospection, production and potencial aplicaciones. Biol. Eng. Springer Berlin Heidelberg. 44 (10), 2003-2034. <https://doi.org/10.1007/s00449-021-02597-5>

Dedyukhina, E. G., Chistyakova, T. I., Mironov, A. A., Kamzolova, S. V., Minkevich, I. G.,

Donot F., Fontana A., Baccou J. C., Strub C., Schorr-Galindo S., 2014. Single cell oils (SCOs) from oleaginous yeasts and moulds: production and gemetics. Biomass Bioenerg. 68, 135-150. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2014.06.016>

Engelbrecht, A. M., Du, J. L., Beverly, T. K., Thomas, M., Nell T., Smith, R., 2008. Differential induction of apoptosis and inhibition of the PI3-kinase pathway by saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in a colon cancer cell model. Apoptosis. 13, 1368-1377. <https://doi.org/10.1007/s10495-008-0260-3>

Ferreira, M., Fernandes, H., Peres, H., Oliva-Teles A., Belo, I., Salgado, J. M., 2020. Bio-enrichment of oilseed cakes by *Mortierella alpina* under solid-state fermentatgation. LWT. 134, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109981>

Finco, A. M. de O., Mamani, L. D. G., Carvalho, J. C., de Melo Pereira, G. V., Thomaz-Soccol V., Soccol, C. R., 2017. Technological trends and market perspectives for production of microbial oils rich in omega-3. Crit. Rev. Biotechnol. 37 (5), 656-671. <https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1213221>

Ge, C., Chen, H., Mei, T., Tang, X., Chang, L., Gu, Z., Zhang, H., Chen, W., Chen, Y. Q. 2018. Aplication of a ω -3 desaturase with an arachidonic acid preference to eicosapentaenoic acid production in *Mortierella alpina*. Front. Bioeng. Biotechnol. 5(89), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00089>

Goyzueta, M. L. D., de Carvalho, J. C., Magalhães, A. I., Soccol, C. R., 2021. Production of arachidonic acid by *Mortierella alpina* using wastes from potato chips industry. J. Appl. Microbiol. 130 (5), 1592-1601. <https://doi.org/10.1111/jam.14864>

Gustavo, G. C. F., Caballero, G. L., Gonzáles, C. F., 2016. Acta Médica Peruana AMP Alimentos con efecto anti-inflamatorio Foods with anti-inflammatory effect. Acta Med Peru. 33 (1), 50-64. <https://doi.org/10.35663/amp.2016.331.18>

Hao, G., Chen, H., Wang, L., Gu, Z., Song, Y., Zhang, H., Chen, W., Chen, Y. Q., 2014. Role of Malic Enzyme during Fatty Acid Synthesis in the Oleaginous Fungus *Mortierella alpina*. AEM. 80 (9), 2672-2678. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00140-14>.

Hao, G., Chen, H., Gu, Z., Zhang, H., Chen, W., Chen, Y., 2016. Metabolic Engineering of *Mortierella alpina* for Enhanced ArachidonicAcid Production through the NADPH-Supplying Strategy. AEM. 82 (11), 3280-3288. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00572-16>

Heggeset, T. M. B., Ertesvåg, H., Liu, B., Ellingsen, T. E., Vadstein, O., Aasen, I. M., 2019.

Lipid and DHA-production in *Aurantiochytrium sp.* Responses to nitrogen starvation and oxygen limitation revealed by analyses of production kinetics and global transcriptomes. *Sci. Rep.* 9(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55902-4>

Kapoor, B., Kapoor, D., Gautam, S., Singh, R., Bhardwaj, S., 2021. Dietary Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Uses and Potential Health Benefits. *Cardiovasc. Dis.* 10(3), 232-242. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00363-3>

Karageorgou, D., Rova, U., Christakopoulos, P., Matsakas, L., Patel, A., 2023. Benefits of supplementation with microbial omega-3 fatty acids on human health and the current market scenario for fish-free omega-3 fatty acid. *Trends Food Sci. Technol.* 136 (4),169-180. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.04.018>

Kikukawa, H., Sakuradani, E., Ando, A., Shimizu, S., Ogawa, J., 2018. Arachidonic acid production by the oleaginous fungus *Mortierella alpina* 1S-4: A review. *J. Adv. Res.* 11, 15-22. <https://doi.org/10.1015/j.jare.2018.02.003>

Koizumi, K., Higashiyama, K., Park, E. Y., 2006. Effects of amino acid on morphological development and nucleus formation of arachidonic acid-producing filamentous microorganism, *Mortierella alpina*. *J. Appl. Microbiol.* 100, 885-892. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02820.x>

Kosa, G., Vuoristo, K., Horn, S. J., Zimmermann, B., Afseth, N. K., Kohler, A., Shapaval, V., 2018. Assessment of the scalability of a microtiter plate system for screening of oleaginous microorganisms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8920-x>

Kothri, M., Mavrommati, M., Elazzazy, A. M., Baeshen, M. N., Moussa, T. A. A., Aggelis, G., 2020. Microbial sources of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and the prospect of organic residues and wastes as growth media for PUFA-producing microorganisms. *FEMS Microbiol. Lett.* 367 (5), 1-11. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaa028>

Laoteng, K., Çertik, M., Cheevadhanark, S., 2011. Mechanisms controlling lipid accumulation and polyunsaturated fatty acid synthesis in oleaginous fungi. *Chem. Pap.* 65 (2), 97-103. <https://doi.org/10.2478/s11696-010-0097-4>

Leite, P., Sousa D., Fernandes, H., Ferreira, M., Costa A. R. Filipe, D., Gonçalves, M., Peres, H., Belo, I., Salgado, J. M., 2021. Recent advances in production of lignocellulolytic enzymes by solid-state fermentation of agro-industrial wastes. *Sci. Direct.* 27:100407, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2020.100407>

Lu, H., Chen, H., Tang, X., Yang, Q., Zhang, H., Chen, Y. Q., Chen, W., 2021. Metabolomics analysis reveals the role of oxygen control in the nitrogen limitation induced lipid accumulation in *Mortierella alpina*. *J. Biotechnol.* 325, 325-333. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2020.10.004>

Lu, H., Chen H., Tang, X., Yang, Q., Zhang H., Chen, Y. Q., Chen, W., 2022. Autophagy Improves ARA-Rich TAG Accumulation in *Mortierella alpina* by Regulating Resource

Allocation Microbiology Spectrum. 10 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01300-21>

Malaiwong, N., Yongmanitchai, W., Chonudomkul, D., 2016. Optimization of arachidonic acid production from *Mortierella alpina* PRAO7-10 by response surface methodology. Agric. Nat. Res. 50 (3), 162-172. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2016.06.003>

Mamani, L. D. G., Magalhães, A. I., Ruan, Z., Carvalho, J. C., Soccol, C. R., 2019. Industrial production patent landscape and market trends of arachidonic acid-rich oil of *Mortierella alpina*. Biotechnol. Res. Innov. 3 (1), 103-119. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.02.002>

Marco, A. E. Di, Ixtaina V. Y., Tomás M. C., 2019. Microencapsulación de ácidos grasos esenciales del aceite de chía mediante complejación por inclusión. Libro trabajos completos CyTAL-ALACCTA. Parte I. 20-22

Mariamenatu, A. H., Adbu, E. M., 2021. Overconsumption of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) versus deficiency of omega-3 PUFAs in modern-day diets: the disturbing factor for their “balanced antagonistic metabolic functions in the human body”. J. Lipids. 2021,1-15. <https://doi.org/10.1155/2021/8848161>

Markande, A. R., Patel, D., Varjani, S., 2021. A review on biosurfactants: properties applications and current developments. Biosour. Technol. 330 (2021), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124963>

Mhlongo, S. I., Ezeokoli, O. T., Roopnarain, A., Ndaba, B., Sekoai, P. T., Habimana, O., Pohl, C. H., 2021. The potencial of single-cell oils derived from filamentous fungi as alternative feedstock sources for biodiesel production. Front. Microbiol. 12(637381): 1-27. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.637381>

Mosquera, Quelal M., Reinoso, García, M., Vásquez, C. W., 2017. Composición lípica y caracterización de los ácidos grasos de la semilla de chía (*Salvia hispánica L.*). Ind. Data. 20 (2), 15-20. <https://doi.org/10.15381/idata.v20i2.13952>

Nunes, D. D., Pillay, V. L., Van Rensburg, E., Pott, R. W. M., 2024. Oleaginous microorganisms as a sustainable oil source with a focus on downstream processing and cost-lowering production strategies: A review. Bioresour. Technol. Rep. 26 (8), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2024.101871>

Porobic, J., Fulton, E. A., Parada, C., Frusher, S., Ernst, B., Manríquez, P., 2019. The impact of fishing on a highly vulnerable ecosystem, the case of Juan Fernández Ridge ecosystem. In PLoS ONE. 14 (2), 1-32. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212485>

Qin, J., Kurt, E., Lbassi, T., Sa L., Xie D., 2023. Biotechnological production of omega-3 fatty acids: current status and future perspectives. Front. Microbiol. 14: 1280296, 1-26. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280296>

Rivas, H. L. Y., Ruíz, N. R. G., Fontes, F., Ríos, C. I., 2023. Ingesta dietética de ácidos grasos omega 3, 6 y 9 en adultos de Panamá. Revista de Iniciación Científica. 9 (1), 45-54.

<https://doi.org/10.33412/revric.v9.1.3524>

Rodríguez, G. L., Martínez, M. G., Torres, L. C., Chávez, G. M., Lafuente R. D., Rodríguez, G. J., Flores, L. E., Aguilar C., Ramírez, G. K., 2025. Agroindustrial residues exploration to maximize metabolites production in fungal biocontrol co-culture. *Mex. J. Biotechnol.* 10 (2), 64-88. <https://doi.org/10.29267/mxjb.2025.10.2.64-88>

Sala, M. A., Sánchez, F. A., Barrena, G. R., Artola, C. A. 2021. Producción de biopesticidas fúngicos una alternativa para la valorización de residuos agroindustriales. *Revista industriambiente.* 24-30

Sancholle, M., Lösel, D. M., Laruelle, F., 2004. *Lipids in Fungal Biotechnology.* Springer. Berlín, pp. 391-423.

Sakamoto, T., Sakuradani, E., Okuda, T., Kikukawa, H., Ando A., Kishino, A., Izumi, Y., Bamba, T., Shima J., Ogawa, J., 2017. Metabolic engineering of oleaginous fungus *Mortierella alpina* for high production of oleic and linoleic acids. *Bioresour Technol.* 245b, 1610-1615. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.06.089>

Shahidi, F., Ambigaipalan, P., 2018. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 9, 345-381. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>

Sigera, L. S. M., Ahmed, S. A., Al-hatmi, A. M. S., Welagedara, P. G. R. U. M., Jayasekera, P. I., Hoog, S. D., 2022. Medical mycology case reports *Actinomortierella wolffi*: Identity and pathology. *Med Micol Case Rep.* 38 (2022), 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2022.10.005>

Sohedein, M. N. A., Ilham, Z., Wan-Mohtar, W. A. A. Q. I., Taufek, N. M., 2023. Upstream and downstream processing of essential fatty acids from microbial biomass. *Front. Food Sci. Technol.* 3,1-9. <https://doi.org/10.3389/frfst.2023.1258087>

Sonnabend, R., Seiler, L., Gressler, M., 2022. Regulation of leucine metabolism in *Mortierella alpina*. *J. Fungi.* 8(2), 1-20. <https://doi.org/10.3390/jof8020196>

Tallima, H., El Ridi, R., 2018. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – A review. *J. Adv. Res.* 11, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.11.004>

Tang. X., Chen, H., Ge, C., Dong, S., Si, s., Liu, J., Gu, Z., Zhang, H., Chgen, Y. Q., Chen, W., 2018. Application of high EPA-producing *Mortierella alpina* in laying hen feed for egg DHA accumulation. *RSC Advances.* 8, 39005-39012. <https://doi.org/10.1039/c8ra06525j>

Tsakona, S., Kopsahelis, N., Chatzifragkou, A., Papanikolaou, S., Kookos, L., Koutinas, A. A., 2014. Formulation of fermentation media from flour-rich waste streams formicrobial lipid production by *Lipomyces starkeyi*. *J. Biotechnol.* 1-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.08.011>

Toscano, P. L., García, G. G., Gómez, P. F. J., Beltrán, G. G., Valenzuela, E. I. G., Armenta

G. J. M., 2020. Analysis of the physical-chemical and sensorial properties of nutritional bars based on seeds and nuts without components of animal origin. *Rev. Esp. Nutr. Hum. Diet.* 24 (2),143-153. <https://doi.org/10.14306/renhyd.24.2.963>

Vandepol, N., Liber, J., Desirò, A., Na, H., Kennedy, M., Barry, K., Grigoriev, I. V., Miller, A. N., O'Donnell, K., Stajich, J. E., Bonito, B., 2020. Resolving the *Mortierellaceae* phylogeny through synthesis of multi-gene phylogenetics and phylogenomics. *Fungal Divers.* 104, 267–289. <https://doi.org/10.1007/s13225-020-00455-5>

Vadivelan, G., Rao, P. P., Venkateswaran, G., 2017. Influence of supplementation of vegetable oil blends on omega 3 fatty acid production in *Mortierella alpina* CFR-GV15. *BioMed Res. Int.* 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/1432970>

Wang, M., Chen, H., Ailati, A., Chen, W., Chilton, F. H., Todd, L. W., Chen, Y. Q., 2017. Substrate specificity and membrane topologies of the iron-containing ω 3 and ω 6 desaturases from *Mortierella alpina*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102 (1), 211-223. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8585-x>

Wu, W. J., Zhang, A. H., Peng, Ch., Ren, L. J., Song, P., Yu, Y. D., Huang, H., 2017. An efficient multi-stage fermentation strategy for the production of microbial oil rich in arachidonic acid in *Mortierella alpina*. *Bioresour. Bioprocess.* 4 (8), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40643-017-0138-8>

Wurlitzer, J. M., Stanišić, A., Ziethe, S., Jordán, P. M., Günther, K., Werz, O., Kries, H., Gressler, M., 2022. Macrophage-targeting oligopeptides from *Mortierella alpina*. *Chem. Sci.* 13 (31), 9091-9101. <https://doi.org/10.1039/d2sc00860b>

Ye, C., Xu, N., Chen, H., Chen, Y. Q., Chen, W., Liu, L., 2015. Reconstruction and analysis of a genome-scale metabolic model of the oleaginous fungus *Mortierella alpina*. *BMC Syst. Biol.* 9 (1),1-11. <https://doi.org/10.1186/s12918-014-0137-8>

Yu, Y., Zhang, L., Li, T., Wu, N., Jiang, L., Ji, X., Huang, H., 2018. How nitrogen sources influence *Mortierella alpina* aging: from the lipid droplet proteome to the whole-cell proteome and metabolome. *J. Proteomics.* 179, 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.03.014>

Zhang, H., Cui, Q., Song, X., 2021. Research advances on arachidonic acid production by fermentation and genetic modification of *Mortierella alpina*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 37 (1),1-9. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02984-2>

Zhang, X. Y., Li, B., Huang, B. C., Wang, F. B., Zhang, Y. Q., Zhao, S. G., Li, M., Wang, H. Y., Yu, X. J., Liu, X. Y., Jiang, J., Wang, Z. P., 2022. Production, biosynthesis and commercial applications of fatty acids from oleaginous fungi. *Front. Nutr.* 9, 1-15. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.873657>