

Biorreactores Airlift de lazo externo, una alternativa para la producción de bikaverina: una revisión

Diana Belem Alanís-Gutiérrez¹, María de la Luz Xochilt Negrete-Rodríguez², Ma. del Carmen Chávez-Parga^{1*}

¹*División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ingeniería Química, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Gral. Francisco J. Múgica S/N, C.U., 58030, Morelia, Michoacán, México*

²*Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Celaya, Departamento de Ingeniería Bioquímica y Ambiental, García Cubas 600, Fovissste, Celaya, Gto., 38010, México.*

**Autor de correspondencia
Correo electrónico: cparga@umich.mx*

Resumen

La bikaverina es un metabolito secundario producido principalmente por hongos filamentosos del género *Fusarium*. Este metabolito presenta una estructura de policétido tetracíclico, cuyas aplicaciones abarcan desde la industria farmacéutica, alimentaria, textil y cosmética. La producción de metabolitos secundarios provenientes de hongos filamentosos en sistemas cerrados, como sistemas de fermentación sumergida depende de múltiples variables fisicoquímicas y biológicas, la concentración y biodisponibilidad de nutrientes, pH, temperatura, agitación, solubilidad de oxígeno en el medio, la presión hidrostática de la fase líquida, la aireación y agitación. En particular, la agitación es una variable fundamental, debido a que los fenómenos de transferencia de masa se encuentran estrechamente relacionados. En esta revisión se analizan los efectos más relevantes sobre el rendimiento y la producción de la bikaverina al utilizar un biorreactor *Airlift* de lazo externo, al establecer una comparación con sistemas de fermentación sumergida convencionales. Además, se exploran las ventajas económicas, técnicas, ambientales y operativas de este tipo de biorreactor.

Palabras Claves: *Bikaverina, metabolitos secundarios, biorreactores, transferencia de masa, Airlift.*

Abstract

Bikaverin is a secondary metabolite produced mainly by filamentous fungi of the genus *Fusarium*. This metabolite has a tetracyclic polyketide structure, whose applications range from the pharmaceutical, food, textile, and cosmetic industries. The production of secondary metabolites from filamentous fungi in closed systems, such as submerged fermentation systems, depends on multiple physicochemical and biological variables, the concentration and bioavailability of nutrients, pH, temperature, agitation, oxygen solubility in the medium, hydrostatic pressure of the liquid phase, aeration, and agitation. In particular, the agitation is a fundamental variable because mass transfer phenomena are closely related. In this review, the most relevant effects on bikaverin yield and productivity using an external loop *Airlift* bioreactor are analyzed in comparison with conventional submerged fermentation systems. In addition, the economic, technical, environmental, and operational advantages of this type of bioreactor are explored.

Key Words: *Bikaverin, secondary metabolites, bioreactors, mass transfer, Airlift.*

Introducción

La bikaverina es un policétido compuesto por 20 átomos de carbono, 14 de hidrógeno y 8 de oxígeno (Figura 1). Este compuesto presenta un pigmento rojizo, lo que facilita su identificación inmediata durante una fermentación en cultivo sumergido. Debido a esta característica, ha tenido un notable impacto en los sectores alimenticio y textil. Además, se han llevado a cabo estudios sobre

sus posibles efectos terapéuticos; actividad antibiótica (Lu et al., 2025), actividad antitumoral (Hinojosa Ventura et al., 2019), actividad neuroprotectora (Nirmaladevi et al., 2014) y recientemente, se ha propuesto como un modelo potencial de acoplamiento molecular para el diseño de fármacos inhibidores del COVID-19, al utilizar simulaciones de bioinformática (Singh & Florez, 2020).

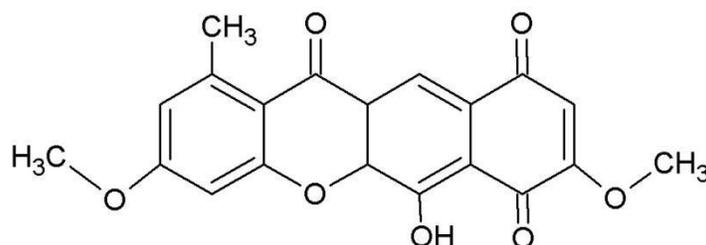


Figura 1. Estructura química de la bikaverina.

Algunos reportes muestran que la bikaverina está presente en microorganismos fúngicos del género *Fusarium*, entre ellos, *Gibberella fujikuroi* es una especie reconocida por su notable capacidad de biosintetizar una amplia diversidad de metabolitos secundarios. Dentro de las micotoxinas más investigadas se encuentran la moniliformina, las fusarinas, las fumonisinas, el ácido fusárico y la beauvericina, todas ellas con efectos tóxicos ampliamente documentados tanto en humanos como en animales. Paralelamente, este hongo también produce metabolitos no tóxicos de interés biotecnológico, entre los que destacan la neurosporaxantina, un carotenoide con propiedades antioxidantes, y la bikaverina, un pigmento policétido con potenciales aplicaciones en las áreas farmacológica y biomédica. La biosíntesis de bikaverina, al representar un efecto biológico significativo al inhibir la fosforilación oxidativa en las células, constituye una oportunidad clave para generar nuevos conocimientos y alternativas en posibles tratamientos, además de contribuir al avance tecnológico y científico, especialmente a través de su síntesis por vía fermentativa. Lo que conlleva al análisis de las variables físicas y fenomenológicas en biorreactores que inciden en la actividad metabólica, lo que enfatiza a la necesidad urgente de profundizar en esta línea de investigación, con el propósito de avanzar en la comprensión y mejora

continua de estos sistemas. En este contexto, proponer el análisis de las variables fisicoquímicas presentes en un biorreactor *Airlift* y su impacto en el metabolismo de *G. fujikuroi* para maximizar la producción de bikaverina representa una valiosa oportunidad de desarrollo e innovación tecnológica.

Los pigmentos fúngicos como la bikaverina están asociados con efectos antioxidantes o bien, con transmisión de señales o como fuente energética en las células (Socaciu, 2007). La presencia de pigmentos fúngicos representa una ventaja para la identificación analítica rápida y oportuna, debido a que las moléculas son capaces de absorber luz en la región visible (380-700 nm) (Muthumanickam et al., 2010). Los pigmentos fúngicos se han aplicado en múltiples áreas, desde la antigüedad en el teñido de textiles, predominando los colores café, rojo, amarillo, azules y naranjas. Hasta la época moderna con ciencia y tecnología avanzada en el tratamiento oportuno y preventivo de enfermedades degenerativas. Los metabolitos secundarios fúngicos como la bikaverina, presentan limitaciones en el escalamiento a nivel industrial, principalmente debido a que los procesos de producción y purificación implican costos energéticos y de insumos elevados, hoy en día la disponibilidad

comercial es únicamente como estándar químico extranjero, provisto por Sigma-Aldrich – Merck y su costo es de 296.33 dólares estadounidenses por mg de bikaverina, en 2025, por lo tanto, es fundamental implementar técnicas que maximicen su producción y recuperación para satisfacer las necesidades en aplicaciones e investigaciones *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Es importante analizar la viabilidad metabólica y explorar alternativas biológicas que afectan directamente el desarrollo celular para la producción de metabolitos secundarios fúngicos, especialmente en el diseño y selección de biorreactores, los cuales ofrecen un entorno controlado y optimizado para este propósito, una de las principales ventajas de una correcta selección de biorreactores, es que puede ser eficiente no solo en la producción de bikaverina, si no también puede ser aplicable a otros procesos de producción, cuyas condiciones permitan el control y monitoreo de variables de la misma forma. Los biorreactores permiten un mejor control de factores clave en procesos de fermentación sumergida, como biodisponibilidad de nutrientes, temperatura, presión hidrostática, pH, que son fundamentales para la generación y acumulación de metabolitos de interés. Además, es crucial validar una correlación de este conocimiento generado a lo largo de los años con variables físicas como la agitación neumática y mecánica, y su posible efecto en el rendimiento metabólico. Esta correlación se logra a través del estudio de los fenómenos de transporte que ocurren dentro de los biorreactores, los cuales influyen directamente en la transferencia de oxígeno, la distribución de nutrientes y la disminución de otros subproductos metabólicos. En este contexto, es fundamental considerar la composición del medio de cultivo, debido a que afectan significativamente este proceso, específicamente a la inducción para producir bikaverina mediante la limitación de nitrógeno (Linnemannstöns et al., 2002; Giordano et al., 1999), la adición de calcio favorece la biosíntesis de bikaverina, mientras que las fosfatos y sulfatos reprime su formación (Rodríguez-Ortiz et al., 2010), además de un pH ácido y un ambiente con aireación, de este último sin especificar un intervalo óptimo (Limón et al., 2010). Las investigaciones centradas en la producción de bikaverina mediante el uso de un

biorreactor como dispositivo de fermentación son limitadas, en su mayoría las investigaciones son realizadas en matraz agitado, debido a que la idea central de las investigaciones es sobre el hongo y su correlación con el medio de cultivo, efectos biológicos al ser modificados genéticamente. La Tabla 1 presenta la información recopilada sobre la producción máxima de bikaverina a escala de laboratorio en matraz agitado. Es importante destacar que las productividades máximas reportadas en este sistema fermentativo se encuentra principalmente en aquellas cepas modificadas genéticamente, es una opción viable para aportes y estudios en biología molecular, no obstante, para un proceso de escalamiento a nivel piloto o industrial, resulta en una desventaja financiera, debido a la inversión de una cepa modificada en comparación con una cepa silvestre, no obstante, en un sistema a nivel matraz, es evidente que existe una limitación importante en la transferencia de oxígeno. Por lo tanto, resulta interesante explorar las posibilidades de mejorar el rendimiento en la producción de bikaverina mediante el estudio físico de las variables de transformación durante el proceso de fermentación, en una escala aumentada con un biorreactor que permita controlar y monitorear distintas variables en tiempo real, lo cual podría contribuir a un avance significativo en biotecnología e ingeniería química.

Gibberella fujikuroi como productor de bikaverina

Gibberella fujikuroi actualmente denominado como *Fusarium moniliforme* (Klittich & Leslie, 1988; Giordano et al., 1999) es un hongo patógeno que incide principalmente en plántulas de arroz (Kvas et al., 2009). El hongo es responsable de causar la enfermedad *bakanae*, lo cual provoca graves pérdidas de cosechas en países productores de arroz. Los síntomas más comunes se asocian con plántulas de arroz con alargamiento inusual de tallos y con aparente clorosis (Janevska & Tudzynski, 2018). Otra característica importante en la detección de las plantas infectadas es que la infertilidad, y como consecuencia la producción de granos

Tabla 1. Máxima producción de bikaverina reportada en matraz agitado con diferentes medios de cultivo.

Microorganismo	Producción de bikaverina (mg/L)	Medio de cultivo	Enfoques de la investigación	Condiciones de operación	Referencia
<i>Fusarium oxysporum</i> CCT7620	320.5	Enriquecido con harina de arroz	Optimización de las condiciones de fermentación para la producción de bikaverina	28 °C, 250 rpm, sin control de pH	(Dos Santos <i>et al.</i> , 2020)
<i>Fusarium fujikuroi</i> (NCIM 1019)	6,300	Medio de cultivo basal enriquecido con sacarosa y harina de soja	Evaluar la producción de bikaverina en una cepa mutada	28 °C, 200 rpm, pH inicial = 6.5	(Lale & Gadre, 2016)
<i>Fusarium fujikuroi</i> IMI58289	120	Medio enriquecido con sacarosa y en ausencia de sales de fosfato y sulfato	Evaluar la producción de bikaverina en distintas fuentes de carbono	30 °C, 150 rpm, pH = 4-5	(Rodríguez-Ortiz <i>et al.</i> , 2010)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	202.75	Medio líquido SC-Ura con glucosa y galactosa	Recodificación enzimática para maximizar la producción de bikaverina en levaduras	30 °C durante 96 h	(Zhao <i>et al.</i> , 2020)

*npi = no presenta información.

comestibles es escasa (Sharma *et al.*, 2024). A veces, el hongo provoca el retraso del crecimiento de los brotes de arroz, probablemente debido a la producción de fumonisinas y ácido fusárico. Los efectos negativos del crecimiento, o bien, la hiperelongación y la gravedad de la enfermedad pueden estar asociados directamente por los niveles de resistencia del huésped (Fiyaz *et al.*, 2016) aunado al efecto de la presencia de fumonisinas. El uso más común que existe para este hongo es la producción de ácido giberélico, si se describe una producción a escala industrial, específicamente en el control de calidad de frutas, incluso se han reportado incidencias en el malteado de cebada para la producción de cerveza. Además de la síntesis de ácido Giberélico, *G. fujikuroi* es conocida por producir diversos metabolitos secundarios, entre ellos micotoxinas y pigmentos con potencial biotecnológico. En las últimas dos décadas, se han caracterizado varios pigmentos de interés, siendo los más destacados la neurosporaxantina, la bikaverina y las fusarubinas (Prado-Cabrero *et al.*, 2009; Linnemannstöns *et al.*, 2002; Studt *et al.*, 2012). Sin embargo, la capacidad biosintética para la producción de estos metabolitos secundarios y la ingeniería metabólica para producir estas sustancias, aún son

desconocidos para la mayoría de ellos y es una gran oportunidad para obtener una perspectiva clara en cuestión de escalamiento industrial.

Por las diversas aplicaciones en las que ha tenido auge la bikaverina, es importante, continuar con el estudio metabólico de la ruta biosintética, con esto se puede tener una respuesta acertada de la correlación física y biológica que contribuye a la mejora continua del proceso. De igual forma que el ácido giberélico, la bikaverina se sintetiza a partir de acetil-CoA (Avalos *et al.*, 1999) sigue la ruta de los policétidos, donde también participa malonil-CoA, catalizado por una enzima pre-bikaverina policétido sintasa que a su vez es activada por el gen *Bik1* para formar pre-bikaverina, luego actúa una enzima monooxigenasa activada por el gen *Bik2* que oxida la pre-bikaverina para formar oxo-pre-bikaverina, posteriormente se metila mediante una o-metiltransferasa activada por el gen *Bik3*, donde se forma un intermediario me-oxo-pre-bikaverina, que luego es hidroxilado a norbikaverina, finalmente se metila nuevamente por actividad regulada mediante el gen *Bik3* y se forma bikaverina, como se muestra en la Figura 2.

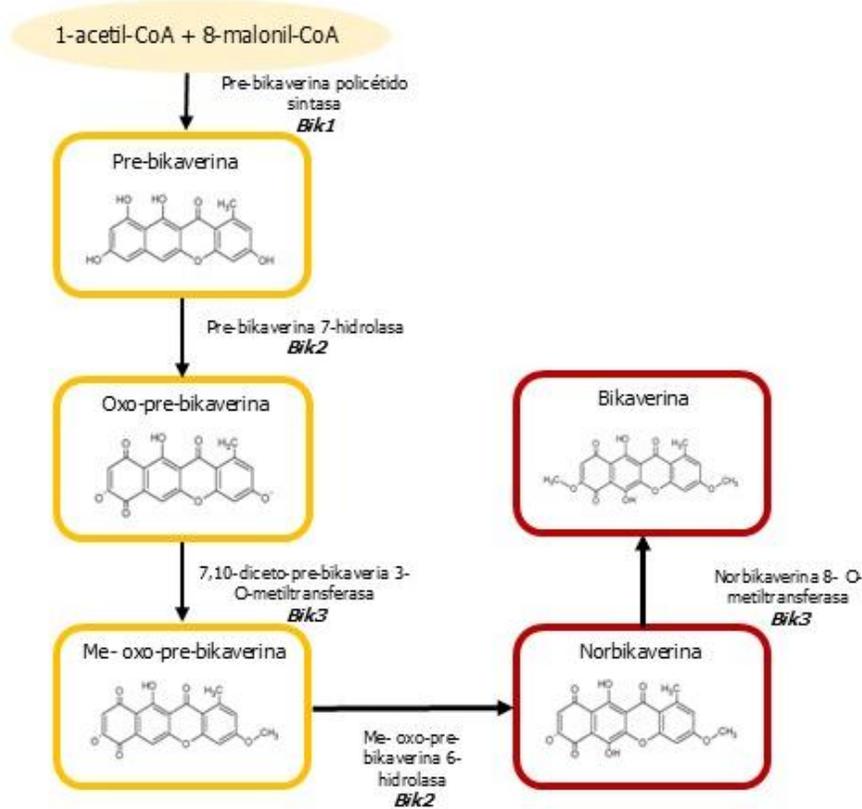


Figura 2. Ruta metabólica de la biosíntesis de bikaverina descrita para el género *Fusarium*. (Adaptado de Lebeau et al., 2019)

La bikaverina ha sido considerada en algunos estudios tempranos como una micotoxina (Kitagawa et al., 1997), aunque su grado de toxicidad muestra una marcada variación según el organismo y el contexto de exposición. En años recientes se han llevado a cabo evaluaciones toxicológicas adecuadas; de acuerdo con Beyzi et al. (2024) la bikaverina no presenta efectos mutagénicos según la prueba de Ames ni citotoxicidad relevante en células L929, con viabilidades superiores al 73% y un valor de IC₅₀ estimado en 1.79 µg/mL.

Aunque *G. fujikuroi* y otras especies productoras de bikaverina suelen ser fitopatógenas y capaces de generar micotoxinas como fumonisinas o beauvericina, no se ha documentado hasta ahora que la bikaverina produzca alteraciones sanitarias en consumidores humanos. Por el contrario, se considera un compuesto con potencial farmacológico, lo que lo diferencia de otras micotoxinas más nocivas presentes en el género *Fusarium*. ((Hasuda & Bracarense, 2023; Dos Santos et al., 2020)

Uno de los principales intereses en la purificación de la bikaverina radica en su potencial aplicación terapéutica, particularmente como agente antitumoral. Estudios han demostrado su efecto citotóxico frente a diversas líneas celulares, incluyendo linfoma, carcinoma y sarcoma (Zhan et al., 2007; Nirmaladevi et al., 2014). Investigaciones recientes han confirmado estos hallazgos; Haidar et al. (2019) reportaron una inhibición significativa del crecimiento en líneas celulares de adenocarcinoma mamario (MCF-7), carcinoma pulmonar (A427) y epidermoidales (A431), con reducciones de viabilidad superiores al 60% a concentraciones de 10 µM. Estos resultados fortalecen la evidencia sobre el potencial farmacológico de la bikaverina como compuesto antineoplásico. Dado que la estadística poblacional muestra un aumento en la incidencia y prevalencia del cáncer con el tiempo, es fundamental continuar con mejoras y desarrollo de los mecanismos de producción para obtener

bikaverina, debido a que es una alternativa potencial para tratamientos contra algunos tipos de cáncer. No obstante, en la década de los años 70s se demostró que la bikaverina presentó efectos antibióticos frente al protozoo *Leishmania brasiliensis*, el cual provoca *Leishmaniasis* enfermedad clasificada por la OMS como cutánea, mucocutánea y visceral, las personas mayormente afectadas son aquellas que viven en zonas remotas. Hasta el año 2020 se había reportado un aproximado de un millón de nuevos casos, dentro de los cuales el 85% se presentan en países de Latinoamérica, Brasil, Perú y Colombia presentan mayor prevalencia, actualmente este padecimiento se clasifica como enfermedad tropical desatendida (World Health Organization: WHO, 2023). Por lo tanto, al establecer un método eficiente de producción y purificación en países de América Latina, se abre la posibilidad de tratar esta enfermedad, especialmente considerando que desde hace décadas se ha demostrado el efecto antibiótico de la bikaverina frente al protozoo. Otro uso biomédico importante de la bikaverina fue el reportado por Springler et al. (2016), quienes realizaron estudios sobre su efecto en la alteración de la barrera intestinal en un modelo celular diferenciado de células porcinas. Los resultados mostraron una viabilidad celular favorable, lo que podría considerarse un parámetro de seguridad. Respecto a un planteamiento en el área de microbiología clínica, recientemente (Al-Sa'ady et al., 2023) reportó que bikaverina presenta actividad antimicrobiana y antifúngica frente a cultivos patógenos, presenta efecto antagonico frente a cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus typhi*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa*, para cepas fúngicas presentó efectos en *Candida albicans*. Además, desde el enfoque farmacológico y biomédico, la bikaverina ha adquirido aplicaciones en materiales textiles. Al ser un pigmento producido naturalmente por un organismo fúngico, se considera un material atractivo en el proceso de teñido (Velmurugan et al., 2010; Dos Santos et al., 2020). Otra aplicación en la que los policétidos fúngicos han tenido auge tanto en enfoque industrial, como en el campo de la investigación aplicada, ha sido en procesos de biocontrol agrícola. Puesto que se ha afirmado que *Fusarium* es un hongo fitopatogénico, algunos metabolitos secundarios aislados han presentado efectos

positivos sobre el tizón tardío del tomate, entre ellos bikaverina que redujo el efecto de la enfermedad un 71% aproximadamente (Kim et al., 2007). Puesto que el enfoque de biosíntesis se encuentra encaminado a mejorar el rendimiento de los cultivos fúngicos desde un punto de vista genético y molecular, es importante también explorar más a fondo los efectos de las variables físicas y dilucidar esta problemática desde una perspectiva de ingeniería química.

Dado que el género *Fusarium* es el más estudiado sobre la biosíntesis de bikaverina, es importante mencionar que se han reportado otras especies fúngicas capaces de producirla, aunque en menor proporción. El estudio y aislamiento de *F. moniliforme* incluyó determinaciones estructurales para validar su estructura química, por lo tanto, la especie *moniliforme* es un antecedente confiable para profundizar acerca de los cambios metabólicos que influyen en la biosíntesis de bikaverina. En la Tabla 2, se muestra una recopilación del género *Fusarium* donde se ha trabajado en la caracterización de bikaverina, con diversos aportes científicos.

Las aportaciones en tema de patentes acerca de la bikaverina, de acuerdo con la revisión actual, en la base de datos "Lens.org®" se han reportado 87 registros de patentes relacionadas a la producción de bikaverina, en cierta medida algunas de ellas difieren en aplicaciones y el acceso a la información precisa es limitada. En la Figura 3 se muestra una distribución de patentes en distintas áreas del conocimiento y que tienen relación directa con la producción de bikaverina, cabe mencionar que la jurisdicción a la que pertenecen es a algunos países del continente europeo, China y en su mayoría Estados Unidos, con 53 de las patentes registradas, además, existe un mayor porcentaje de invenciones enfocadas a hacia la industria farmacológica y microbiología, con 27 y 31 patentes respectivamente.

No obstante, la menor cantidad de patentes enfocadas a la industria textil, con una patente registrada (Lens.org, 2025). En el

Artículos

Tabla 2. Especies fúngicas que han sido registradas como productoras de bikaverina, encaminadas hacia diferentes perspectivas en aportes científicos.

Cepa	Área de interés científico	Referencia
<i>Fusarium fujikuroi</i>	Producción de Metabolitos secundarios	(Janevska & Tudzynski, 2018)
<i>Fusarium moniliforme</i> Sheldon	Producción de metabolitos secundarios	(Latus-Ziętkiewicz <i>et al.</i> , 2006)
<i>Fusarium oxysporum</i>	Producción de metabolitos secundarios y procesos de separación	(Mendonça <i>et al.</i> , 2021)
<i>Fusarium verticillioides</i>	Biología molecular	(Lazzaro <i>et al.</i> , 2012)
<i>Fusarium spp</i>	Biología molecular	(Deshmukh & Purohit, 2014)
<i>Fusarium proliferatum</i>	Biología molecular	(Kohut <i>et al.</i> , 2010)
<i>Fusarium lycopersici</i>	Cultivo celular	(Nirmaladevi <i>et al.</i> , 2014)
<i>Fusarium agapanthi</i>	Biología molecular	(Edwards <i>et al.</i> , 2016)
<i>Fusarium bulbigenum</i>	Producción de metabolitos secundarios	(Medentsev <i>et al.</i> , 2005)
<i>Fusarium graminearum</i>	Producción de metabolitos secundarios	
<i>Fusarium circinatum</i>	Biología molecular	(Phasha <i>et al.</i> , 2021)
<i>Cladobotryum varium</i>	Caracterización microbiológica	(Milic <i>et al.</i> , 2022)
<i>Botrytis cinerea</i>	Biología molecular	(Schumacher <i>et al.</i> , 2013)

área de microbiología comprenden los métodos de utilización y producción de “Biomats” provenientes de hongos filamentosos, entre ellos *Fusarium* (Kozubal *et al.*, 2019).

No obstante, la menor cantidad de patentes enfocadas a la industria textil, con una patente registrada (Lens.org, 2025). En el área de microbiología comprenden los métodos de utilización y producción de “Biomats” provenientes de hongos filamentosos, entre ellos *Fusarium* (Kozubal *et al.*, 2019).

Factores físicos que afectan la producción de bikaverina

La transformación del oxígeno y otros gases, y su transporte en una fase líquido es uno de los principales desafíos para la ingeniería de biorreactores (De Jesús *et al.*, 2017). Existen diversos procesos biológicos que ocurren en presencia de microorganismos aeróbicos, en los cuales el medio puede volverse altamente viscoso en función del tiempo, lo que genera

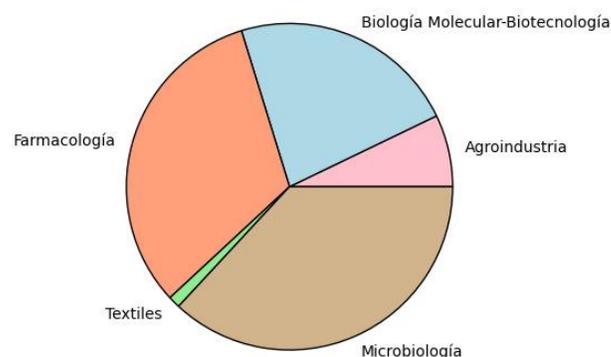


Figura 3. Relación de patentes recopiladas en relación con la producción de bikaverina con un enfoque en distintas áreas del conocimiento científico. (Elaboración propia)

limitaciones en los sistemas de aireación, agitación y mezclado, en cierto modo es importante mantener constante, o bien, lo más constante posible el suministro de oxígeno gaseoso en el seno del líquido

para el crecimiento y mantenimiento celular y así lograr un producto determinado. Generalmente en el caso de hongos filamentosos, la obtención de metabolitos secundarios y/o algunos intermediarios.

En la Figura 4, se muestra un esquema de la transferencia de oxígeno a través de las células.

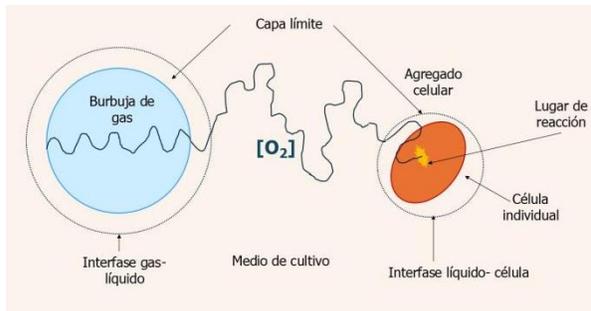


Figura 4. Mecanismo de transferencia de oxígeno desde su origen en la burbuja de gas, su trayectoria en el seno del líquido hasta llegar a la célula. (Adaptado de Bailey & Ollis, 1977)

La selección del biorreactor adecuado para obtener un producto final específico requiere que se tome en cuenta una serie de criterios y factores. Entre ellos se incluyen la geometría, el sistema de agitación y aireación, el tamaño y la forma del difusor, el material del biorreactor, la facilidad de operación y control, su capacidad para separar el producto del medio o los subproductos, el consumo de energía y, finalmente, la facilidad de limpieza y desinfección posterior al proceso, especialmente cuando es un proceso por lotes (Moucha *et al.*, 2003; Ju *et al.*, 2009). Estudiar los aspectos operacionales y optimizar las variables que influyen en el entorno de un biorreactor no es una actividad sencilla. Una alternativa viable para comenzar es comprender el comportamiento hidrodinámico del biorreactor, debido a que este conocimiento es esencial para entender los fenómenos de transporte involucrados en su operación. Entre las variables hidrodinámicas importantes se encuentran la velocidad de circulación del líquido, el tiempo de mezclado, la retención de gas, el diámetro de la burbuja, la transferencia de masa ($k_L a$) y la velocidad de corte (Guieysse *et al.*, 2011). Para que en una fermentación fúngica la transferencia de oxígeno de la fase gaseosa a la fase líquida sea eficiente, se debe evitar la generación de regiones de alto cizallamiento, dado que estas

afectan a las células y producen cambios morfológicos irreversibles en el microorganismo, por lo tanto, el efecto incide directamente en la regulación metabólica de los productos. Por esta razón, se debe evaluar cuidadosamente el efecto de la agitación sobre la morfología de los cultivos sumergidos. Por otro lado, la velocidad del agitador y la intensidad de la mezcla tienen un papel importante en la ruptura de las burbujas. Para crear una mayor turbulencia en el medio y romper las burbujas, muchos biorreactores utilizan un conjunto de deflectores, lo que también puede provocar una mayor velocidad de cizallamiento (García-Ochoa & Gómez, 2009). Por lo tanto, es imperativo entender que para algunos procesos fermentativos donde esté involucrado un microorganismo sensible a fuerzas mecánicas, como el caso de *G. fujikuroi* lo más conveniente en el caso es optar por la elección de un biorreactor de agitación neumática como es el caso de los biorreactores *Airlift*. La funcionalidad principal de este tipo de biorreactores es la recirculación de líquidos, característica que asegura un correcto mezclado, este efecto es dado por las cuatro secciones distintas; el tubo ascendente (*Raiser*), el tubo descendente (*Downcomer*), el separador de gas y el fondo. Además, estos biorreactores presentan un bajo consumo de energía, y que la manufactura y la construcción es relativamente simple y sin partes móviles (Chisti & Moo-Young, 1989). Además de los fenómenos de transporte es importante analizar otras variables físicas que pueden influir en el proceso, entre ellas; la temperatura, pH, agitación y presión.

Efecto de la temperatura

Son escasos los estudios enfocados a las relaciones de temperatura en cultivos agitados, de *G. fujikuroi*, específicamente en la producción de bikaverina. En su mayoría el enfoque principal es encaminado hacia otros metabolitos de interés, sin embargo, existen reportes sobre efecto de la temperatura en la tasa de crecimiento de hongos en estado sólido. Estudios recientes han establecido los rangos de temperatura óptimos para el crecimiento de *G. fujikuroi* (también identificado como *Fusarium moniliforme*).

Chen et al. (2020) evaluaron cepas infectantes en arroz y observaron un crecimiento radial efectivo dentro de un rango aproximado de 15 a 30 °C, con temperaturas óptimas en torno a 22 – 26 °C. Asimismo, Rodríguez et al. (2024) reportaron condiciones óptimas en sistemas de fermentación a 28 – 30 °C y pH cercano a 5, con rendimiento alto de ácido Giberélico y crecimiento vigoroso del hongo. Aun con los estudios realizados es difícil establecer las relaciones de temperatura de los parámetros obtenidos durante la fase de almacenamiento, operación y/o funcionamiento, en cada proceso puede variar no sólo con la temperatura durante la fase de almacenamiento, sino también con el tratamiento previo de las células. En otras palabras, la actividad potencial de las células no es necesariamente la misma en todas las fermentaciones, por lo tanto, al tener control total sobre su estado fisiológico, podrían mostrar un patrón diferente de relaciones de temperatura en las fermentaciones, así como en condiciones de incubación y almacenamiento.

Efecto del pH

Además de la temperatura, hay otras variables químicas que están directamente relacionadas con la regulación metabólica de los productos de interés, y que a su vez esta puede ser medida y/o controlada desde un sensor equipado en un biorreactor. El efecto del pH sobre la producción de bikaverina en un proceso fermentativo de *G. fujikuroi* ha sido analizado previamente. En algunas especies de hongos, la bikaverina se encuentra en menor concentración en comparación de la norbikaverina, y a su vez la formación de estos metabolitos por diferentes especies de hongos depende directamente de las condiciones del medio de cultivo, pero es afectada principalmente por la disponibilidad baja de nitrógeno y el pH ácido (Limón et al., 2010).

La regulación de las rutas metabólicas en *G. fujikuroi* ha sido ampliamente estudiada, especialmente en relación con la biosíntesis de ácido giberélico. No obstante, también se han reportado investigaciones centradas en otros metabolitos secundarios, como la bikaverina, en las cuales se ha identificado y caracterizado un conjunto específico de genes y enzimas clave involucrados en su producción. En *G. fujikuroi*, la formación de bikaverina es inducida por la ausencia de nitrógeno y el pH ácido principalmente, por lo tanto, es favorecida por

otras variables físicas, como la aireación, la escasez de algunas sales fosfatadas, o la disponibilidad de sacarosa, o bien, la relación entre ellos (Linnemannstöns et al., 2002). De acuerdo con la investigación presentada por Wiemann et al., (2009) en una fermentación inicial con un pH alcalino reprime fuertemente la expresión de genes que codifican para la producción de bikaverina, por lo tanto, lo ideal para este proceso fermentativo es acidificar el medio. A pH ácido los iones H⁺ predominan en el medio y en consecuencia afecta el transporte los mismos al interior de las células, lo cual implica una respuesta cualitativa con la presencia del cambio de coloración en el medio en función del tiempo.

Efecto de la agitación

Si bien la producción de algunos metabolitos secundarios producidos alcanzó niveles más altos en columnas de burbujeo, se logró una mayor productividad en un biorreactor de tanque agitado (Camara et al., 2020; Cerri & Badino, 2012). El aumento en el rendimiento probablemente esté relacionado con una aireación forzada y una agitación parcialmente homogénea, que proporciona la oxigenación y tiempo de mezclado en medio, sin embargo, esta característica puede diferir al operar en un biorreactor *Airlift* que por su composición geométrica, es posible que, al proveer un mecanismo de aireación forzada favorezca la transferencia de oxígeno, y minimice los esfuerzos de corte debió a que no existe una fuerza mecánica producida por propelas, por lo tanto, es proceso puede ser más eficiente (Mendoza-Martínez & Escamilla-Silva, 2013). La mayoría de los ensayos experimentales relacionados con la agitación y la producción de bikaverina se centran en la biosíntesis. Sin embargo, se puede afirmar que en una agitación en matraz resulta más complejo controlar el suministro de aire o cualquier otro gas. Por ello, para estudiar en profundidad el efecto directo sobre la producción de bikaverina, es crucial realizar una evaluación que contemple los aspectos geométricos de los biorreactores comerciales, como el *Airlift*, el tanque agitado y el lecho empacado. En este caso, la variable de respuesta debe

ser la producción de bikaverina, al utilizar un suministro de gas constante mediante un mecanismo de aireación forzada, y al analizar la geometría de los biorreactores mencionados, es posible que en el *Airlift* los rendimientos tanto de crecimiento celular,

como productividad de bikaverina sean más altos en comparación con los otros tipos de biorreactores. En la Tabla 3, se muestran algunos de los tipos de impulsores mecánicos y neumáticos que se han utilizado en la producción de bikaverina asociado a la geometría de este.

Tabla 3. Comparación de diferentes mecanismos de agitación, configuraciones geométricas de biorreactores, producción de bikaverina y el coeficiente volumétrico de transferencia de masa.

Biorreactor	Microorganismo	Capacidad (L)	Producción reportada (mg/L)	Coficiente Volumétrico de transferencia de masa global ($K_L a$) (h^{-1})	Configuración	Agitador/ Difusor	Referencia
Tanque agitado	<i>Fusarium oxysporum</i> CCT7620	1	300	20	Mecánica	Tipo oreja de elefante	(Dos Santos <i>et al.</i> , 2022)
<i>Airlift</i> de lazo interno	<i>Fusarium oxysporum</i> CCT7620	5	Absorción de pigmento (485 nm = 1.2)	*npi	Neumática	Cruceta perforada	(Dos Santos <i>et al.</i> , 2020)
Tanque agitado	<i>Gibberella fujikuroi</i> CDBB-H-984	3	106.29	41.42	Mecánica	Rushton	(Chávez-Parga <i>et al.</i> , 2014)
Biorreactor <i>Airlift</i> de lazo interno	<i>Gibberella fujikuroi</i> CDBB-H-984	3.5	14	*npi	Neumática	Cilíndrico	(Chávez-Parga <i>et al.</i> , 2008)
Biorreactor de lecho fluidizado	<i>Gibberella fujikuroi</i> CDBB-H-984	3.5	1200	*npi	Neumática	Cilíndrico	(Chávez-Parga <i>et al.</i> , 2005)
Biorreactor de lecho fluidizado	<i>Gibberella fujikuroi</i> CDBB-H-984	3.5	6830	*npi	Neumática	Cilíndrico	(Escamilla-Silva <i>et al.</i> , 2001)

*npi = no presenta información.

Como se presenta en la Tabla 3, la escala industrial no ha sido reportada hasta ahora, existen muchas posibilidades ante esta particular situación y potencialmente se debe a la limitada información acerca de modelos de escalamiento, por lo tanto, es ineludible continuar con una vía de desarrollo en ingeniería actual para obtener esta información y continuar el estudio de este policétido, y no solo la bikaverina, si no de muchos otros metabolitos secundarios fúngicos, cuyas características y propiedades permitan el desarrollo de productos innovadores en distintos sectores industriales.

Efecto de la presión hidrostática

La presión hidrostática dentro del biorreactor, desde el punto de vista físico no ha sido considerada un factor directamente involucrado en la regulación metabólica de *G. fujikuroi* para la producción de bikaverina. No

obstante, esta variable es importante desde el punto de vista del diseño y operación del sistema, especialmente en biorreactores *Airlift*. En estos sistemas, el gradiente de presión hidrostática generado entre la zona de ascenso y descenso promueve la circulación del líquido, mejora el mezclado y contribuye a minimizar zonas muertas, es decir, regiones transferencia de masa mínimas y movimiento deficiente, aunado también a los cambios reológicos del sistema en función del tiempo. Adicionalmente, un aumento en la presión hidrostática incrementa la solubilidad del oxígeno en el medio líquido, de acuerdo con la Ley de Henry, de esta manera se favorece la eficiencia de transferencia de oxígeno, el cual es un aspecto crítico en procesos aeróbicos fúngicos. En las últimas dos décadas, diversos estudios han reportado correlaciones entre la presión y

parámetros hidrodinámicos clave, como el tiempo de mezclado y el coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno (Chisti, 1998; Joshi et al., 1990; Petersen & Margaritis, 2001). Esto sugiere que, para un diseño exitoso, es fundamental comprender los parámetros de mezcla para facilitar un posible escalamiento industrial, no obstante, la presión es una variable que afecta directamente en los procesos de transferencia de masa, las reacciones en las cuales se encuentra involucrada una fase gas-líquido la presión juega un papel fundamental puesto que las velocidades de reacción están limitadas por la resistencia a la transferencia de masa en la fase líquida, y los biorreactores *Airlift* al constar principalmente por un suministro constante de gas, la tensión superficial está involucrada y por consecuencia la presión a un nivel micro molecular. Algunos estudios muestran el efecto de los cambios de presión sobre el coeficiente volumétrico de transferencia de masa en la interfaz líquido-gas en un intervalo de presión amplio al evaluar diferentes gases, al afirmar que los coeficientes de transferencia de masa en fase líquida no son afectados significativamente con algunos gases nobles, no obstante, el sistema de Helio p-xileno, exhibió una disminución en el coeficiente a una presión superior a 70 atm. Aunque es un método que ha aplicado durante años, es efectivo y preciso, este método tiene varias ventajas, como la rapidez en la respuesta del extensómetro, se pueden medir cambios de presión muy rápidos sin un retraso de tiempo significativo, como el que se produce cuando se utiliza un electrodo de membrana, sin embargo, la limitación se encuentra en el tamaño del extensómetro cuando se trata de un biorreactor de gran capacidad. Otra de las principales ventajas es que, aunque los electrodos de membrana sólo pueden usarse para determinar la concentración de unos pocos gases especiales como oxígeno y dióxido de carbono, el presente método puede aplicarse a cualquier sistema gas-líquido. Pero, este método no se puede utilizar para sistemas gas-líquido donde los gases son altamente solubles debido a que el volumen en ambas fases puede variar significativamente durante un experimento, lo que trae como consecuencia algunos falsos positivos.

En el análisis de la transferencia de oxígeno en sistemas gas-líquido, la presión hidrostática desempeña un papel relevante al influir

directamente en la solubilidad del oxígeno disuelto, de acuerdo con la Ley de Henry. En biorreactores *Airlift*, el aumento en presión parcial del oxígeno incrementa su concentración en la interfase gas-líquido, lo cual puede favorecer el rendimiento del coeficiente volumétrico de transferencia de masa $k_L a$.

La ecuación clásica basada en balances de masa, como la propuesta por Teramoto et al. (1974), permite estimar la concentración de oxígeno en fase líquida bajo condiciones donde la difusividad y viscosidad del sistema se consideran constantes (Ecuación 1), donde: C_L se refiere a la concentración de oxígeno en la fase líquida ($g\ mol/cm^3$); n_L número de moles en la fase líquida ($g\ mol$); V_L volumen de la fase líquida (cm^3); n_t número de moles totales ($g\ mol$); n_G número de moles en la fase gaseosa ($g\ mol$); P Presión del sistema (atm); V_G Volumen en la fase gaseosa (cm^3); z factor de compresibilidad, R constante de los gases ($cm^3 atm/g\ mol\ K$); T Temperatura (K).

$$C_L = n_L/V_L = (n_t - n_G)/V_L = (n_t - PV_G/zRT)/V_L$$

(Ecuación 1)

En esta expresión, la presión P se incorpora explícitamente, reflejando su influencia sobre la cantidad de oxígeno gaseoso transferido al líquido. No obstante, estudios recientes han señalado que, en condiciones reales, parámetros como la viscosidad del medio o la acumulación de biomasa pueden modificar significativamente la eficiencia de transferencia, incluso bajo presión elevada. Mast et al., (2023) observaron una disminución del rendimiento de $k_L a$ en medios viscosos, a pesar de mantener la presión y el régimen de agitación constantes.

En consecuencia, aunque la presión hidrostática puede mejorar la solubilidad del oxígeno, su efecto sobre la transferencia de masa real depende también de las condiciones reológicas del medio, la geometría del biorreactor y la interacción entre las fases, aspectos que deben ser considerados al estimar $k_L a$ de forma más

precisa en bioprocesos de cultivo sumergido. Expertos en fenómenos de transporte han optado por prevenir estas situaciones durante una etapa experimental a través de herramientas computacionales modernas, las cuales prevén pérdidas de tiempo, como lo que ofrecen los softwares enfocados en estudios de la fluidodinámica computacional. Recientemente, estudios reportados por (Al-Mashhadani et al., 2015), estudiaron un modelo simulado para dar una respuesta decisiva en el diseño de un biorreactor *Airlift*. Finalmente se dio una respuesta favorable para evitar zonas muertas asociada a las deficiencias de mezclado y determinar una mejora en la transferencia de masa en bioprocesos, por lo tanto, la presión se involucra el modelado de flujo de microburbujas al utilizar la ecuación de transporte de *momentum*, ecuación 2.

$$\phi_l \rho_l \frac{\partial u_l}{\partial t} + \phi_l \rho_l u_l * \nabla u_l = -\nabla P + \nabla * [\phi_l \eta_l (\nabla u_l + \nabla u_l^T)] + \phi_l \rho_l g \quad (\text{Ecuación 2})$$

En este análisis, se consideran varias propiedades físicas relevantes para la descripción del comportamiento hidrodinámico del sistema. La fracción de volumen de la fase líquida, representada por ϕ_l , se expresa en metros cúbicos de líquido por metro cúbico total del sistema (m^3/m^3), la densidad del líquido, ρ_l , se cuantifica en kilogramos por metro cúbico (Kg/m^3), mientras que su velocidad media, u_l , se expresa en metros por segundo (m/s), el tiempo de residencia o de operación se representa con la variable t en segundos (s) y la presión del sistema se denota como P , en pascales Pa . Por otro lado, la viscosidad dinámica del líquido, η_l , se mide en pascal-segundo ($Pa * s$) y la aceleración debida a la gravedad, g , se expresa en metros por segundo al cuadrado m/s^2 .

De manera similar, Marroquín-Fandiño et al., (2020) exploraron las herramientas de COMSOL Multiphysics® para evaluar la dinámica de fluidos computacional para la construcción de un biorreactor *Airlift* de lazo externo a escala milimétrica. Previo al establecer el diseño de un biorreactor con *Airlift*, es necesario realizar una simulación computacional para minimizar posibles errores operativos que puedan afectar directamente el proceso, y así, evitar pérdidas monetarias asociadas a un cambio estructural o de

materiales, además de validar el efecto de las variables fisicoquímicas que se discutieron en la presente revisión. Esto es importante, en virtud de que la calidad de las células podría ser significativamente alterada. A partir de este enfoque, es posible analizar diferentes perspectivas que incluyen áreas con impacto académico y científico. Un ejemplo de ello es el diseño asistido por computadora y herramientas de Dinámica de Fluidos Computacional, que permite simular la funcionalidad del biorreactor desde un enfoque microscópico, al estimar teóricamente los fenómenos de transferencia de masa.

Uso de biorreactores en la producción de bikaverina

Los biorreactores son dispositivos aislados, fundamentales en los bioprocesos, utilizados para cultivar organismos vivos, desde bacterias, levadura, hongos filamentosos, células vegetales, tejidos, entre otros. Estos sistemas permiten la producción de una amplia variedad de productos biotecnológicos, como fármacos, enzimas, alimentos funcionales, metabolitos secundarios, etc. Su importancia radica en que proporcionan un ambiente controlado para la proliferación de microorganismos o células. Uno de los desafíos más grandes en bioprocesos, es la selección y diseño de un biorreactor, debido a que es importante tomar en cuenta diferentes criterios operacionales en función de lo que se desea obtener como producto final. Para la producción de bikaverina a partir del hongo *G. fujikuroi* es importante tomar en cuenta diversos factores, esencialmente, lo que se ha reportado es la limitación de nitrógeno, el pH (Limón et al., 2010), aireación (Giordano & Domenech, 1999); en el caso de *G. fujikuroi*, es fundamental considerar la sensibilidad de sus estructuras miceliales frente a los cambios en el régimen de flujo dentro del sistema de cultivo, los cuales están dominados principalmente por el mecanismo de agitación. Los biorreactores de tanque agitado representan una alternativa viable para la producción de bikaverina, especialmente en términos de escalabilidad, dado que su diseño ha sido ampliamente estudiado y estandarizado a lo largo del tiempo. Sin embargo, esta

tecnología presenta limitaciones importantes. Entre ellas, destacan el elevado consumo energético asociado al motor de agitación y, sobre todo, el régimen de flujo turbulento generado por las hélices, que provoca esfuerzos de corte significativos, los cuales pueden dañar seriamente las estructuras fúngicas, en consecuencia, afecta negativamente el crecimiento y la productividad del hongo. Merchuk, (1990) menciona que algunos cultivos vegetales, incluidos los hongos filamentosos tienden a formar aglomerados en estructuras metálicas, al formar una capa superficial en la que incrementa el factor de ensuciamiento, tomando en cuenta esta información, el uso de un biorreactor de tanque agitado, es una alternativa limitada en este tipo de procesos, por lo que en esta revisión se propone analizar con mayor profundidad la alternativa del uso de un biorreactor con agitación neumática, este tipo de biorreactores garantizan una agitación homogénea y un mezclado eficiente sin exponer a las células a fuerzas de cizallamiento que puedan afectar a su proliferación y desarrollo, sin embargo, dentro de los biorreactores de agitación neumática existen diferentes configuraciones geométricas, desde una columna de burbujeo hasta biorreactores *Airlift*.

Los biorreactores de agitación neumática utilizan principalmente la inyección de una corriente gaseosa, generalmente aire, para garantizar el mezclado y facilitar la transferencia de sustancias gaseosas (como O₂ y CO₂) hacia la fase líquida. A diferencia de los reactores clásicos de agitación neumática con flujo aleatorio, como las columnas de burbujas, el diseño específico de los biorreactores *Airlift* permite que el líquido circule entre dos zonas interconectadas denominadas "*Raiser*" y "*Downcomer*" (Siegel & Robinson, 1992). Actualmente, la investigación y el desarrollo de los biorreactores *Airlift* se han centrado en demostrar el potencial de este sistema en nuevas aplicaciones, así como en modelar las complejas relaciones entre los parámetros de diseño, operación, dinámica de fluidos y transferencia de masa. Existen numerosos modelos experimentales capaces de describir el funcionamiento y el rendimiento de estos biorreactores (Guieysse et al., 2011). Sin embargo, la validez de dichos modelos suele estar limitada a aplicaciones y configuraciones

específicas del reactor. Por ello, en este trabajo se analizan los modelos más relevantes y ampliamente aceptados, con el objetivo de ilustrar cómo los parámetros de diseño, operación y funcionamiento afectan la dinámica de fluidos y las propiedades de transferencia de masa.

En los últimos 25 años se publicaron investigaciones relacionadas con la producción de bikaverina, con énfasis en distintas áreas de conocimiento. No obstante, la publicación acerca del uso de biorreactores *Airlift*, dado que la mayoría de ellas presentan un enfoque electrónico, y con directrices en instrumentación y control. Por lo tanto, se deduce que ambas áreas correlacionadas representan una oportunidad para realizar aportes significativos en los campos de la biotecnología y la bioingeniería. Ver Figura 5.

Los biorreactores *Airlift* se presentan en diversas configuraciones, las cuales se clasifican según su estructura física. Entre las más comunes se encuentran los de lazo interno y lazo externo. En ambos casos, los biorreactores están compuestos por compartimientos separados para la zona de ascenso y la zona de descenso, los cuales se interconectan mediante tubos horizontales. Sin embargo, en la configuración de lazo interno, ambas zonas se encuentran en el mismo recipiente y se separan únicamente por un deflector. Ambas configuraciones ofrecen ventajas frente a los biorreactores de agitación mecánica. Una de las principales diferencias entre los biorreactores *Airlift* de lazo interno y los de lazo externo radica en la disposición del conducto de la zona de descenso. En los sistemas de lazo interno, este se encuentra dentro del mismo cuerpo del biorreactor, lo que puede generar zonas de flujo menos definidas y dificultar la separación de fases. En contraste, los biorreactores de lazo externo presentan un *riser* y un *downcomer* físicamente separados mediante un circuito externo, lo que favorece el control de la circulación del medio y favorece la eficiencia de la transferencia de masa y el mezclado, en consecuencia, reduce la posibilidad de zonas muertas o cortocircuitos hidráulicos.

Artículos

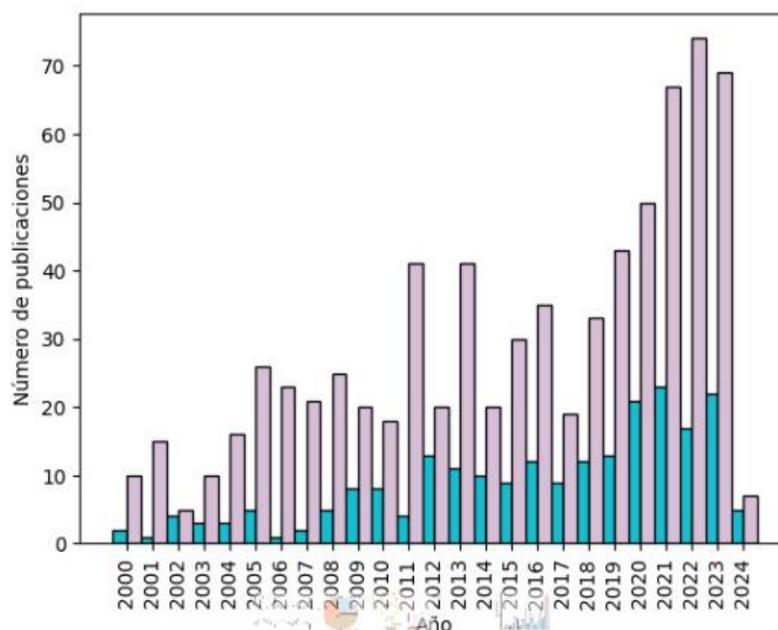


Figura 5. Publicaciones realizadas en los últimos 25 años. (barras azules) = acerca de la producción de bikaverina, (barras púrpuras) = acerca de biorreactores Airlift. (Elaboración propia)

Esta configuración resulta especialmente ventajosa para la producción de bikaverina mediante fermentación aeróbica con *G. fujikuroi*, dado que la máxima productividad se asocia con una distribución homogénea de nutrientes, bajos esfuerzos de corte y una adecuada disponibilidad de oxígeno disuelto.

Por lo tanto, el uso de un biorreactor *Airlift* de lazo externo representa una alternativa tecnológica prometedora para escalar este proceso de forma eficiente y sostenible, además el suministro limitado de oxígeno afecta la demanda basal de los microorganismos, por lo que, la baja solubilidad de la fase gaseosa provoca que la aireación sea un factor crítico en el escalamiento de procesos fermentativos (Amaral et al., 2008; Olsvik & Kristiansen, 1992). Además, Giordano & Domenech, (1999) reportaron que las tasas de aireación en cultivos sumergidos de *G. fujikuroi* promueve el crecimiento y la productividad de bikaverina y giberelinas, mientras que las tasas bajas estimulan la productividad de ácidos grasos y fusarina C. En este sentido, el uso de un biorreactor tipo *Airlift*, que permite un suministro continuo de aire sin componentes mecánicos de agitación, puede favorecer una transferencia de oxígeno más eficiente en comparación con otros sistemas,

especialmente en cultivos de hongos sensibles al esfuerzo de corte. Estas características lo posicionan como una alternativa prometedora para procesos de producción de bikaverina y para el desarrollo de estrategias de escalamiento industrial.

En cuanto a los estudios físicos y fenomenológicos que abordan los efectos de la difusión y transferencia de oxígeno en procesos biológicos, como la fermentación de *G. fujikuroi* para la producción de bikaverina, se observa que la información precisa sobre la correlación entre las variables fisicoquímicas y metabólicas del entorno de reacción permanece limitada. Sin embargo, es posible escalar este proceso a nivel industrial al establecer las bases teórico-prácticas de la ingeniería química y la biología. Además, es fundamental mejorar los aspectos físicos y operacionales relacionados con el rendimiento del proceso. Profundizar en este tema es crucial debido al impacto potencial en sectores como el alimentario, textil y farmacéutico, al desarrollar estrategias metodológicas para producir bikaverina a escala industrial.

Perspectivas hacia la producción industrial

Actualmente, no existen reportes sobre la producción de bikaverina a escala industrial. La mayoría de los desarrollos industriales en especies del género *Fusarium* han estado dirigidos principalmente a la obtención de giberelinas y otras micotoxinas de interés comercial. Un ejemplo destacado es el proceso patentado en Estados Unidos en 2010 (Rangaswamy & Balu, 2010), que describe la producción de ácido giberélico (GA_3) mediante fermentación en estado sólido con *Fusarium moniliforme*, alcanzando un rendimiento de hasta 225 g/kg, así como más de 15 g/L en sistemas de fermentación sumergida.

Estos antecedentes demuestran el potencial biotecnológico del género y abren la posibilidad de explorar estrategias similares para la bikaverina, un metabolito secundario con aplicaciones potenciales en las industrias farmacéutica, biomédica y cosmética. Sin embargo, las bases para su escalamiento aún requieren desarrollo y consolidación, tanto en términos de comprensión metabólica como de ingeniería del proceso.

A medida que se profundiza en la caracterización de *G. fujikuroi* y sus rutas biosintéticas, y considerando los beneficios potenciales de la bikaverina en aplicaciones biomédicas, su producción industrial se perfila como un objetivo alcanzable a mediano plazo.

Conclusiones y perspectivas finales

Existen numerosas variables que deben ser estudiadas y exploradas para mejorar continuamente los procesos de producción de metabolitos secundarios fúngicos, como la bikaverina. Estas variables abarcan aspectos multidisciplinarios, como biología molecular, microbiología, bioquímica y bioingeniería. La comprensión y optimización de variables fenomenológicas, como la eficiencia de mezclador y la transferencia de masa, son esenciales en procesos fermentativos por su influencia directa en el desempeño de diversos bioprocesos. En este contexto, la elección o el diseño del biorreactor debe alinearse con las características específicas del sistema. Para la producción de bikaverina al utilizar *G. fujikuroi*, factores como el pH, la limitación de nitrógeno, la ausencia de sales de fosfato y sulfato, una adecuada transferencia de oxígeno y bajos esfuerzos de corte resultan determinantes para maximizar su síntesis. Por lo tanto, el uso de n

biorreactor *Airlift* de lazo externo representa una alternativa prometedora para consolidar la producción de bikaverina a mayor escala.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca de Doctorado en Ciencias en Ingeniería Química, con número de CVU:1081080. Al laboratorio de Biotecnología y Bioingeniería de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por el apoyo en infraestructura para la realización del proyecto.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

- Al-Mashhadani, M. K. H., Wilkinson, S. J., & Zimmerman, W. B. (2015). Airlift bioreactor for biological applications with microbubble mediated transport processes. *Chemical Engineering Science*, 137, 243–253. <https://doi.org/10.1016/J.CES.2015.06.032>
- Al-Sa'ady, A. J., J Al-Obaidi, M., & Hanoon, A. Y. (2023). Study The Improvement Myco-manufacturing of Crud Bikaverin by *Fusarium oxysporum* with Evaluation the Antimicrobial Effectiveness. *University of Thi-Qar Journal of Science*, 10(1), 55–60. <https://doi.org/10.32792/utq/utjsci/v10i1.926>
- Amaral, P. F. F., Freire, M. G., Rocha-Leão, M. H. M., Marrucho, I. M., Coutinho, J. A. P., & Coelho, A. Z. (2008). Optimization of oxygen mass transfer in a multiphase bioreactor with perfluorodecalin as a second liquid phase. *Biotechnology and Bioengineering*, 99(3), 588–598. <https://doi.org/10.1002/bit.21640>
- Avalos, J., Fernández-Martín, R., Prado, M. N., Giordano, W., Domenech, C. E., & Cerda-Olmedo, (1999). Biosíntesis de giberelinas, bikaverina y carotenoides en *Gibberella fujikuroi*. IV Simposio Científico En Biología Celular y Molecular, 169–188.

- Bailey, J. E., & Ollis, D. F. (1977). *Biochemical Engineering Fundamentals* (McGraw-Hill, Ed.; 2nd ed.).
- Beyzi, E., Külahcı, M. B., & Çerçi, N. A. (2024). Investigation of the mutagenic, cytotoxic and antimicrobial effect of bikaverin mycotoxin. *Bioscience Journal*, 40, e40020. <https://doi.org/10.14393/bj-v40n0a2024-70910>
- Camara, M. C., Vandenberghe, L. P. S., Sextos, G. C., Tanobe, V. O. A., Magalhães Junior, A. I., & Soccol, C. R. (2020). Alternative methods for gibberellic acid production, recovery and formulation: A case study for product cost reduction. *Bioresource Technology*, 309, 123295. <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2020.123295>
- Cerri, M. O., & Badino, A. C. (2012). Shear conditions in clavulanic acid production by *Streptomyces clavuligerus* in stirred tank and airlift bioreactors. *Bioprocess And Biosystems Engineering*, 35(6), 977-984. <https://doi.org/10.1007/s00449-012-0682-8>
- Chávez-Parga, M. del C., Gonzalez-Ortega, O., Negrete-Rodríguez, M. de la L. X., Vallarino, I. G., Alatorre, G. G., & Escamilla-Silva, E. M. (2008). Kinetic of the gibberellic acid and bikaverin production in an airlift bioreactor. *Process Biochemistry*, 43(8), 855-860. <https://doi.org/10.1016/J.PROCBIO.2008.04.007>
- Chávez-Parga, M. del C., González-Ortega, O., Sánchez-Cornejo, G., Negrete-Rodríguez, M. D. L. X., González-Alatorre, G., & Escamilla-Silva, E. M. (2005). Mathematical description of bikaverin production in a fluidized bed bioreactor. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 21(5), 683-688. <https://doi.org/10.1007/s11274-004-3854-0>
- Chávez-Parga, M. del C., Maya-Yescas, R., & Hinojosa Ventura, G. (2014). Effect of rates of aeration and agitation on the volumetric coefficient of oxygen transfer in the production of bikaverin. *In Article in International Review of Chemical Engineering*. <https://www.researchgate.net/publication/363413563>
- Chen, C., Chen, S., Liu, C., Wu, D., Kuo, C., Lin, C., Chou, H., Wang, Y., Tsai, Y., Lai, M., & Chung, C. (2020). Invasion and Colonization Pattern of *Fusarium fujikuroi* in Rice. *Phytopathology*, 110(12), 1934-1945. <https://doi.org/10.1094/phyto-03-20-0068-r>
- Chisti, Y. (1998). Pneumatically Agitated Bioreactors in Industrial and Environmental Bioprocessing: Hydrodynamics, Hydraulics, and Transport Phenomena. *Applied Mechanics Reviews*, 51(1), 33-112. <https://doi.org/10.1115/1.3098989>
- Chisti, Y., & Moo-Young, M. (1989). On the calculation of shear rate and apparent viscosity in Airlift and bubble column bioreactors. *Biotechnology and Bioengineering*, 34(11), 1391-1392. <https://doi.org/10.1002/bit.260341107>
- De Jesús, S. S., Moreira Neto, J., & Maciel Filho, R. (2017). Hydrodynamics and mass transfer in bubble column, conventional Airlift, stirred airlift and stirred tank bioreactors, using viscous fluid: A comparative study. *Biochemical Engineering Journal*, 118, 70-81. <https://doi.org/10.1016/J.BEJ.2016.11.019>
- Deshmukh, R., & Purohit, H. J. (2014). siRNA mediated gene silencing in *Fusarium* sp. HKF15 for overproduction of bikaverin. *Bioresource Technology*, 157, 368-371. <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2014.02.057>
- Dos Santos, M. C., Cerri, M. O., & Bicas, J. L. (2022). Relation of shear stress and KLa on bikaverin production by *Fusarium oxysporum* CCT7620 in a bioreactor. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 45(4), 733-740. <https://doi.org/10.1007/s00449-022-02693-0>
- Dos Santos, M. C., da Silva, W. S., da Silva, B. F., Cerri, M. O., Ribeiro, M. P. de A., & Bicas, J. L. (2020). Comparison of Two Methods for Counting Molds in

- Fermentations Using the Production of Bikaverin by *Fusarium oxysporum* CCT7620 as a Model. *Current Microbiology*, 77(11), 3671–3679.
<https://doi.org/10.1007/s00284-020-02166-1>
- Dos Santos, M. C., Mendonça, M. de L., & Bicas, J. L. (2020). Modeling bikaverin production by *Fusarium oxysporum* CCT7620 in shake flask cultures. *Bioresources and Bioprocessing*, 7(1).
<https://doi.org/10.1186/s40643-020-0301-5>
- Dos Santos, M. C., & Bicas, J. L. (2020). Natural blue pigments and bikaverin. *Microbiological Research*, 244, 126653.
<https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126653>
- Edwards, J., Auer, D., de Alwis, S.-K., Summerell, B., Aoki, T., Proctor, R. H., Busman, M., & O'Donnell, K. (2016). *Fusarium agapanthi* sp. nov., a novel bikaverin and fusarubin-producing leaf and stem spot pathogen of *Agapanthus praecox* (African lily) from Australia and Italy. *Mycologia*, 108(5), 981–992.
<https://doi.org/10.3852/15-333>
- Escamilla-Silva, E., Poggi-Varaldo, H., De la Torre-Martínez, M. M., Sánchez Cornejo, M. A. H., & Dendooven, L. (2001). Selective production of bikaverin in a fluidized bioreactor with immobilized *Gibberella fujikuroi*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 17(5), 469–474.
<https://doi.org/10.1023/A:1011926316079>
- Fiyaz, R. A., Yadav, A. K., Krishnan, S. G., Ellur, R. K., Bashyal, B. M., Grover, N., Bhowmick, P. K., Nagarajan, M., Vinod, K. K., Singh, N. K., Prabhu, K. V., & Singh, A. K. (2016). Mapping quantitative trait loci responsible for resistance to *Bakanae* disease in rice. *Rice*, 9(1), 45.
<https://doi.org/10.1186/s12284-016-0117-2>
- García-Ochoa, F., & Gomez, E. (2009). Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: An overview. *Biotechnology Advances*, 27(2), 153–176.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2008.10.006>
- Giordano, W., & Domenech, C. E. (1999). Aeration affects acetate destination in *Gibberella fujikuroi*. *FEMS Microbiology Letters*, 180(1), 111–116.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1999.tb08784.x>
- Giordano, W., Avalos, J., Cerdá-Olmedo, E., & Domenech, C. (1999). Nitrogen availability and production of bikaverin and gibberellins in *Gibberella fujikuroi*. *FEMS Microbiology Letters*, 173(2), 389–393.
[https://doi.org/10.1016/s0378-1097\(99\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s0378-1097(99)00106-8)
- Guieysse, B., Quijano, G., & Muñoz, R. (2011). Airlift Bioreactors. In *Comprehensive Biotechnology* (pp. 199–212). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00095-7>
- Haidar, S., Aichele, D., Birus, R., Hielscher, J., Laitinen, T., Poso, A., & Jose, J. (2019). In Vitro and In Silico Evaluation of Bikaverin as a Potent Inhibitor of Human Protein Kinase CK2. *Molecules*, 24(7), 1380.
<https://doi.org/10.3390/molecules24071380>
- Hasuda, A. L., & Bracarense, A. P. F. L. (2023). Toxicity of the emerging mycotoxins beauvericin and enniatins: A mini-review. *Toxicon*, 239, 107534.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107534>
- Hinojosa Ventura, G., Puebla Pérez, A. M., Gallegos Arreola, M. P., Chávez Parga, M. del C., Romero Estrada, A., & Delgado Saucedo, J. I. (2019). Cytotoxic and Antitumoral Effects of Bikaverin from *Gibberella fujikuroi* on L5178Y Lymphoma Murine Model. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 63(4).
<https://doi.org/10.29356/jmcs.v63i4.729>

- Janevska, S., & Tudzynski, B. (2018). Secondary metabolism in *Fusarium fujikuroi*: strategies to unravel the function of biosynthetic pathways. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(2), 615–630.
<https://doi.org/10.1007/s00253-017-8679-5>
- Joshi, J. B., Ranade, V. V., Gharat, S. D., & Lele, S. S. (1990). Sparged loop reactors. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 68(5), 705–741.
<https://doi.org/10.1002/cjce.5450680501>
- Ju, F., Cheng, Z.-M., Chen, J.-H., Chu, X.H., Zhou, Z.-M., & Yuan, P.-Q. (2009). A novel design for a gas-inducing impeller at the lowest critical speed. *Chemical Engineering Research and Design*, 87(8), 1069–1074.
<https://doi.org/10.1016/j.cherd.2009.01.009>
- Kim, H.-Y., Choi, G. J., Lee, H. B., Lee, S.-W., Lim, H. K., Jang, K. S., Son, S. W., Lee, S. O., Cho, Y., Sung, N. D., & Kim, J.-C. (2007). Some fungal endophytes from vegetable crops and their anti-oomycete activities against tomato late blight. *Letters in Applied Microbiology*, 44(3), 332–337.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.02093.x>
- Kitagawa, A., Sugihara, Y., Okumura, M., Kawai, K., & Hamasaki, T. (1997). Reexamination of Respiration-Impairing Effect of Bikaverin on Isolated Mitochondria. *Cereal Research Communications*, 25(3), 451–452.
<https://doi.org/10.1007/BF03543751>
- Klittich, C., & Leslie, J. F. (1988). Nitrate reduction mutants of *Fusarium moniliforme* (*Gibberella fujikuroi*). *Genetics*, 118(3), 417–423.
<https://doi.org/10.1093/genetics/118.3.417>
- Kohut, G., Oláh, B., Ádám, A. L., García-Martínez, J., & Hornok, L. (2010). Adenylyl cyclase regulates heavy metal sensitivity, bikaverin production and plant tissue colonization in *Fusarium proliferatum*. *Journal of Basic Microbiology*, 50(1), 59–71.
<https://doi.org/10.1002/jobm.200900113>
- Kozubal, M. A., Macur, R. E., & Avniel, Y. C. (2019). Filamentous Fungal Biomats, Methods of Their Production and Methods of Their Use (Patent US 2019/0316078 A1).
- Kvas, M., Wingfield, B. D., Wingfield, M. J., Steenkamp, W. F. O., & Steenkamp, M. J. (2009). Diversity and evolution of *Fusarium* species in the *Gibberella fujikuroi* complex.
- Lale, G. J., & Gadre, R. V. (2016). Production of bikaverin by a *Fusarium fujikuroi* mutant in submerged cultures. *AMB Express*, 6(1).
<https://doi.org/10.1186/s13568-016-0205-0>
- Latus-Ziętkiewicz, D., Chełkowski, J., Foremska, E., Goliński, P., Grabarkiewicz-Szczesna, J., Kostecki, M., Lew, M., Perkowski, I., Piasecki, M., Wiewiórowska, M., & J. Szebiotko, K. (2006). Biosynthesis of gibberellic acid (GA3) and mycotoxins by *F. moniliforme* Sheldon and other species of *Liseola* section. *Natural Toxins*, 4(5), 228–233.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1996-4-5-228::A1-D-NT5>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1996-4-5-228::A1-D-NT5>3.0.CO;2-G)
- Lazzaro, I., Busman, M., Battilani, P., & Butchko, R. A. E. (2012). FUM and BIK gene expression contribute to describe fumonisin and bikaverin synthesis in *Fusarium verticillioides*. *International Journal of Food Microbiology*, 160(2), 94–98.
<https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2012.10.004>
- Lebeau, J., Petit, T., Dufossé, L., & Caro, Y. (2019). Putative metabolic pathway for the bioproduction of bikaverin and intermediates thereof in the wild *Fusarium oxysporum* LCP531 strain. *AMB Express*, 9(1), 186.
<https://doi.org/10.1186/s13568-019-0912-4>

- Lens.org. (2025). Patent Search Results «Bikaverin». Recuperado 28 de febrero de 2025, (<https://www.lens.org/lens/search/patent/list?q=Bikaverin>)
- Limón, M. C., Rodríguez-Ortiz, R., & Avalos, K. (2010). Bikaverin production and applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87(1), 21–29. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2551-1>
- Linnemannstöns, P., Schulte, J., Del Mar Prado, M., Proctor, R. H., Avalos, J., & Tudzynski, B. . The polyketide synthase gene pks4 from *Gibberella fujikuroi* encodes a key enzyme in the biosynthesis of the red pigment bikaverin. *Fungal Genetics and Biology*, 37(2), 134–148. [https://doi.org/10.1016/S1087-1845\(02\)00501-7](https://doi.org/10.1016/S1087-1845(02)00501-7)
- Lu, H., Guo, S., Yang, Y., Zhao, Z., Xie, Q., Wu, Q., Sun, C., Luo, H., An, B., & Wang, Q. (2025) . Bikaverin as a molecular weapon: enhancing *Fusarium oxysporum* pathogenicity in bananas via rhizosphere microbiome manipulation. *Microbiome*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02109-7>
- Marroquín-Fandiño, J. E., Ramírez-Acosta, C., Luna-Wandurraga, H. J., Valderrama-Rincón, J. A., Cruz, J. C., Reyes, L. H., & Valderrama-Rincon, J. D. (2020). Novel external-loop-airlift milliliter scale bioreactors for cell growth studies: Low-cost design, CFD analysis and experimental characterization. *Journal of Biotechnology*, 324, 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2020.09.022>
- Mast, Y., Wild, M., & Takors, R. (2023). Optimizing Mass Transfer in Multiphase Fermentation: The Role of Drag Models and Physical Conditions. *Processes*, 12(1), 45. <https://doi.org/10.3390/pr12010045>
- Medentsev, A. G., Arinbasarova, A. Yu., & Akimenko, V. K. (2005). Biosynthesis of Naphthoquinone Pigments by Fungi of the Genus *Fusarium*. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 41(5), 503–507. <https://doi.org/10.1007/s10438-005-0091-8>
- Mendoza-Martínez, A. M., & Escamilla-Silva, E. M. (2013). Airlift Bioreactors: Hydrodynamics and Rheology Application to Secondary Metabolites Production. En *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/53711>
- Mendonça, M., Santos, M. C. D., Pereira, A. K., Fill, T. P., Forte, M. B. S., & Bicas, J. L. (2021). Recovery and purification of bikaverin produced by *Fusarium oxysporum* CCT7620. *Food Chemistry X*, 12, 100136. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2021.100136>
- Merchuk, J. C. (1990). Why use air-lift bioreactors? *Trends in Biotechnology*, 8(C), 66–71. [https://doi.org/10.1016/0167-7799\(90\)90138-N](https://doi.org/10.1016/0167-7799(90)90138-N)
- Milic, N., Christinaki, A. C., Benaki, D., Stavrou, A. A., Tsafantakis, N., Fokialakis, N., Kouvelis, V. K., & Gonou-Zagou, Z. (2022). Polyphasic Systematics of the Fungicolous Genus *Cladobotryum* Based on Morphological, Molecular and Metabolomics Data. *Journal of Fungi*, 8(8), 877. <https://doi.org/10.3390/jof8080877>
- Moucha, T., Linek, V., & Prokopová, E. (2003). Gas hold-up, mixing time and gas–liquid volumetric mass transfer coefficient of various multiple-impeller configurations: Rushton turbine, pitched blade and techmix impeller and their combinations. *Chemical Engineering Science*, 58(9), 1839–1846. [https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(02\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(02)00682-6)
- Muthumanickam, A., Rao, K., Kumar, K., & Chetty, C. (2010). Medicinal importance of natural dyes-a review. In *Article in International Journal of PharmTech Research*. <https://www.researchgate.net/publication/265043367>

- Nirmaladevi, D., Venkataramana, M., Chandranayaka, S., Ramesha, A., Jameel, N. M., & Srinivas, C. (2014). Neuroprotective Effects of Bikaverin on H₂O₂-Induced Oxidative Stress Mediated Neuronal Damage in SH-SY5Y Cell Line. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 34(7), 973–985. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0073-6>
- Olsvik, E. S., & Kristiansen, B. (1992). Influence of oxygen tension, biomass concentration, and specific growth rate on the rheological properties of a filamentous fermentation broth. *Biotechnology And Bioengineering*, 40(11), 1293-1299. <https://doi.org/10.1002/bit.260401102>
- Petersen, E. E., & Margaritis, A. (2001). Hydrodynamic and Mass Transfer Characteristics of Three-Phase Gaslift Bioreactor Systems. *Critical Reviews in Biotechnology*, 21(4), 233–294. <https://doi.org/10.1080/07388550108984172>
- Phasha, M. M., Wingfield, B. D., Wingfield, N. J.A., Coetzee, M. P. A., Hammerbacher, A., & Steenkamp, E. T. (2021). Deciphering the effect of FUB1 disruption on fusaric acid production and pathogenicity in *Fusarium circinatum*. *Fungal Biology*, 125(12), 1036–1047. <https://doi.org/10.1016/J.FUNBIO.2021.07.002>
- Prado-Cabrero, A., Schaub, P., Díaz-Sánchez, F., Estrada, A. F., Al-Babili, S., & Avalos, J. (2009). Deviation of the neurosporaxanthin pathway towards β -carotene biosynthesis in *Fusarium fujikuroi* by a point mutation in the phytoene desaturase gene. *The FEBS Journal*, 276(16), 4582–4597. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07164.x>
- Rangaswamy, V., & Balu, G. (2010). Process from Gibberelic acid production with “*Fusarium moniliforme*” strains (Patent US7846699B2).
- Rodríguez, A. H., Pacheco, A. D., Tolibia, S. F. M., Xicohtencatl, Y. M., Balbuena, S. y. G., & López, C. E. L. Y. (2024). Bioprocess of Gibberellic Acid by *F*: The Challenge of Regulation, Raw Materials, and Product Yields. *Journal Of Fungi*, 10(6), 418. <https://doi.org/10.3390/jof10060418>
- Rodríguez-Ortiz, R., Mehta, B. J., Avalos, J., & Limón, M. C. (2010). Stimulation of bikaverin production by sucrose and by salt starvation in *Fusarium fujikuroi*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 85(6), 1991–2000. <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2282-3>
- Schumacher, J., Gautier, A., Morgant, G., Studt, L., Ducrot, P.-H., Le Pêcheur, P., Azeddine, S., Fillinger, S., Leroux, P., Tudzynski, B., & Viaud, M. (2013). A Functional Bikaverin Biosynthesis Gene Cluster in Rare Strains of *Botrytis cinerea* Is Positively Controlled by VELVET. *PLoS ONE*, 8(1), e53729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053729>
- Sharma, S., Yadav, G. K., Shakouka, M. A., Yadav, M. K., S, G. K., Saharan, M. S., Gupta, A. K., & Bashyal, B. M. (2024). Assessing the long-term survival of bakanae pathogen *Fusarium fujikuroi* in rice-wheat cropping system in Northern - India using advanced metagenomic and qPCR techniques. *Plant Stress*, 100690. <https://doi.org/10.1016/j.stress.2024.100690>
- Siegel, M. H., & Robinson, C. W. (1992). Application of airlift gas-liquid-solid reactors in biotechnology. *Chemical Engineering Science*, 47(13–14), 3215–3229. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(92\)85030-F](https://doi.org/10.1016/0009-2509(92)85030-F)
- Singh, S., & Florez, H. (2020). Coronavirus disease 2019 drug discovery through molecular docking. *F1000Research*, 9, 502. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24218>

Socaciu, C. (2007). Food Colorants (CRC Press, Ed.; 1 st). CRC Press.
<https://doi.org/10.1201/9781420009286>

Springler, A., Vrabel, G.-J., Mayer, E., Schatzmayr, G., & Novak, B. (2016). Effect of *Fusarium*-Derived Metabolites on the Barrier Integrity of Differentiated Intestinal Porcine Epithelial Cells (IPEC-J2). *Toxins*, 8(11), 345.
<https://doi.org/10.3390/toxins8110345>

Studt, L., Wiemann, P., Kleigrewe, K., Humpf, H.-U., & Tudzynski, B. (2012). Biosynthesis of Fusarubins Accounts for Pigmentation of *Fusarium fujikuroi* Perithecia. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(12), 4468–4480. <https://doi.org/10.1128/AEM.00823-12>

Teramoto, M., Tai, S., Nishii, K., & Teranishi, H. (1974). Effects of pressure on liquid-phase mass transfer coefficients. *The Chemical Engineering Journal*, 8(3), 223–226.
[https://doi.org/10.1016/0300-9467\(74\)85027-6](https://doi.org/10.1016/0300-9467(74)85027-6)

Velmurugan, P., Kamala-Kannan, S., Balachandar, V., Lakshmanaperumalsamy, P., Chae, J. C., & Oh, B. T. (2010). Natural pigment extraction from five filamentous fungi for industrial applications and dyeing of leather. *Carbohydrate Polymers*, 79(2), 262–268.

<https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2009.07.058>

Wiemann, P., Willmann, A., Straeten, M., Kleigrewe, K., Beyer, M., Humpf, H., & Tudzynski, B. (2009). Biosynthesis of the red pigment bikaverin in *Fusarium fujikuroi* genes, their function and regulation. *Molecular Microbiology*, 72(4), 931–946.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06695.x>

World Health Organization: WHO. (2023). Leishmaniasis.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

Zhan, J., Burns, A. M., Liu, M. X., Faeth, S. H., & Gunatilaka, A. A. L. (2007). Search for Cell Motility and Angiogenesis Inhibitors with Potential Anticancer Activity: Beauvericin and Other Constituents of Two Endophytic Strains of *Fusarium oxysporum*. *Journal of Natural Products*, 70(2), 227–232.
<https://doi.org/10.1021/np060394t>

Zhao, M., Zhao, Y., Yao, M., Iqbal, H., Hu, Q., Liu, H., Qiao, B., Li, C., Skovbjerg, C. A. S., Nielsen, J. C., Nielsen, J., Frandsen, R. J. N., Yuan, Y., & Boeke, J. D. (2020). Pathway engineering in yeast for synthesizing the complex polyketide bikaverin. *Nature Communications*, 11(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19984-3>