

DOI: <https://doi.org/10.18359/rfcb.5610>



Género *Aspergillus*: fuente potencial de péptidos bioactivos*

Marcela Patricia Gómez Rojas^a ■ Jorge William Arboleda Valencia^b ■ Oscar Marino Mosquera Martínez^c

Resumen: los hongos del género *Aspergillus* son mohos filamentosos de distribución cosmopolita que participan en diferentes procesos en la naturaleza. Se ha reportado el uso de este género en fermentaciones con diversos sustratos para producir péptidos bioactivos u obtener otro tipo de metabolitos benéficos. En la salud humana, los péptidos son utilizados por las diferentes actividades biológicas que estos exhiben y su fácil absorción intestinal. Por lo anterior, se realizó una revisión bibliográfica siguiendo el método Prisma, utilizando la ecuación de búsqueda "bioactive peptides" AND "*Aspergillus*" en las bases de datos Scopus, Web of Science y Lens, con el fin de consolidar la información relacionada con el género y su producción de péptidos. La búsqueda arrojó 113 artículos, de los cuales se seleccionaron once, que indicaban que tan solo cinco especies del género *Aspergillus* han sido analizadas con respecto a sus péptidos bioactivos, obtenidos en fermentaciones. *Aspergillus niger* y *Aspergillus oryzae* son los más estudiados. Se concluye que el género *Aspergillus* es una fuente potencial de péptidos bioactivos. Por otro lado, el artículo es uno de los primeros en sintetizar y analizar la información sobre péptidos bioactivos derivados de fermentaciones con este hongo, por lo que abre perspectivas para llevar a cabo investigaciones similares y acompañar los avances en esta área.

Palabras clave: actividades bioquímicas; *Aspergillus*; metabolismo; péptidos

Recibido: 09 de febrero de 2019

Aceptado: 10 de junio de 2021

Disponible en línea: 19 de noviembre de 2021

Cómo citar: M. P. Gómez Rojas, J. W. Arboleda Valencia, y O. M. Mosquera Martínez, «Género *Aspergillus*: fuente potencial de péptidos bioactivos», Rev. Fac. Cienc. Básicas, vol. 17, n.º 1, pp. 73-89, nov. 2021.

* Artículo de revisión.

- a Química Industrial, Tecnóloga Química. Grupo de Biotecnología-Productos Naturales, Escuela de Tecnología Química, Facultad de Tecnología, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia. Correo electrónico: mpgomez@utp.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2299-9823>
- b Ph. D. Ciencias Básicas, Ingeniero Agrónomo, Profesor Asociado, Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Biología, Medellín, Colombia. Correo electrónico: jwilliam.arboleda@udea.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-978X>
- c M. Sc. Agroquímica, Químico. Grupo de Biotecnología-Productos Naturales, Escuela de Tecnología Química, Facultad de Tecnología, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia. Correo electrónico: omosquer@utp.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-0842>

Aspergillus Genus: Potential Source of Bioactive Peptides

Summary: *Aspergillus* genus fungi are cosmopolitan distribution filamentous molds, which take part in different processes in the nature. The use of this genus has been reported in fermentations with various substrates to produce bioactive peptides or obtain other types of beneficial metabolites. In human health, peptides are used for the different biological activities they exhibit, and their easy intestinal absorption. Therefore, a bibliographic review was carried out following the Prism method, using the search equation "bioactive peptides" AND "*Aspergillus*" in the Scopus, Web of Science and Lens databases, in order to consolidate the information related to the genus and its peptide production. The search yielded 113 articles, from which 11 articles were selected, which indicated that only five species of the *Aspergillus* genus have been analyzed regarding their bioactive peptides obtained in fermentations. *Aspergillus niger* and *Aspergillus oryzae* are the most studied. It was concluded that the *Aspergillus* genus is a potential source of bioactive peptides. On the other hand, the article is one of the first to synthesize and analyze information on bioactive peptides derived from fermentations with this fungus, so it opens up prospects to carry out similar research and accompany advances in this area.

Keywords: biochemical activities; *Aspergillus*; metabolism; peptides

Gênero Aspergillus: fonte potencial de peptídeos bioativos

Resumo: os fungos do gênero *Aspergillus* são moldes filamentosos de distribuição cosmopolita, que participam de diferentes processos na natureza. O uso deste gênero tem sido relatado em fermentações com vários substratos, para produzir peptídeos bioativos ou obter outros tipos de metabólitos benéficos. Na saúde humana, os peptídeos são usados devido às diferentes atividades biológicas que exibem e sua fácil absorção intestinal. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica seguindo o método de Prisma, utilizando a equação de busca "*bioactive peptides*" AND "*Aspergillus*" nas bases de dados Scopus, Web of Science e Lens, a fim de consolidar informações relacionadas ao gênero e sua produção de peptídeos. A busca resultou em 113 artigos, dos quais 11 artigos foram selecionados, indicando que apenas cinco espécies do gênero *Aspergillus* foram analisadas em relação aos seus peptídeos bioativos obtidos na fermentação. *Aspergillus niger* e *Aspergillus oryzae* são os mais estudados. Conclui-se que o gênero *Aspergillus* é uma fonte potencial de peptídeos bioativos. Por sua vez, o artigo foi um dos primeiros a sintetizar e analisar informações sobre peptídeos bioativos derivados da fermentação com este fungo, abrindo perspectivas para a realização de pesquisas semelhantes e acompanhando os avanços nessa área.

Palavras-chave: atividades bioquímicas; *Aspergillus*; metabolismo; peptídeos

Introducción

Los hongos del género *Aspergillus* son mohos filamentosos [1]; que se caracterizan de esta forma, debido a que su estructura está formada por cadenas celulares parecidas a filamentos, denominadas *hifas*. El género de estos hongos fue nombrado así en 1729 por el sacerdote y botánico italiano Pier Antonio Micheli, debido a la similitud de la vesícula y esporas conidiales que presenta este hongo con el instrumento *aspergillum*, utilizado para rociar agua bendita en las celebraciones litúrgicas [2].

Inicialmente, se creía que el hongo solo crecía como una contaminación de laboratorio y afección de los vegetales, pero en 1856 el biólogo Virchow estableció, por primera vez, la relación de este con enfermedades respiratorias [3]. De este género, se conocen alrededor de 900 especies, que Rapper y Fennell clasificaron en dieciocho grupos, de los que solo doce se relacionan con enfermedades humanas: *A. fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%), *A. terreus* (2-3%), *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus* [4]. Los otros seis grupos no poseen reportes que los relacionen con enfermedades humanas y corresponden a *A. ornatu*, *A. restrictus*, *A. ochraceous*, *A. wentii*, *A. cremeus* y *A. sparsus*.

Este género se considera patógeno, debido a que libera toxinas fúngicas denominadas aflatoxinas, causantes de enfermedades respiratorias como la aspergilosis [5]. Por ello, numerosos estudios se concentraban en buscar tratamientos para combatir la infección por aflatoxinas, por lo que se encuentran reportes de sustancias antifúngicas para combatir la proliferación de los diferentes *Aspergillus*. No obstante, a través de los años, el paradigma de combatirlos ha cambiado, a raíz de los metabolitos que estos liberan en diferentes matrices a las cuales se expone su metabolismo y las potenciales actividades biológicas e industriales que estas nuevas sustancias exhiben.

Por ejemplo, a partir de la fermentación de azúcares, el género *A. niger* da paso a la formación de ácido cítrico, un metabolito utilizado como aditivo alimentario [6]. Otros ejemplos, reportan a *A. fumigatus* como una especie útil para la obtención de

alcohol [7]; y la especie *A. sojae*, para la obtención de salsa de soja [8]. Lo anterior, corrobora que la búsqueda de nuevas fuentes de sustancias químicas es necesaria, con el fin de evaluar y caracterizar su potencial benéfico en los seres humanos y su posible aprovechamiento en la industria.

Otro aspecto de estos hongos filamentosos es su capacidad de secretar una amplia gama de proteínas, como hacen *A. niger* y *A. oryzae*. Estos liberan proteínas únicas en diferentes procesos metabólicos, no encontradas en otros hongos del género [9]. Por ello, han sido empleados como fuente de enzimas industriales, tales como α -amilasas, celulasas y pectinasas, usadas en la industria alimenticia desde la década de 1960 [10]. Ello ha conducido al estudio de las diferentes enzimas y péptidos extracelulares liberados en los procesos de fermentación.

Debido a las múltiples enzimas liberadas por estos hongos y sus aplicaciones en fermentaciones, también es interesante la búsqueda y el estudio de los péptidos generados durante las fragmentaciones o reacciones en estos procesos, al igual que sus actividades biológicas. Por esta razón, la investigación propuesta aquí indaga por el estado del arte de los péptidos bioactivos, liberados por las diferentes especies, con diversos sustratos de fermentación, a fin de determinar la capacidad del género *Aspergillus* como fuente potencial de péptidos bioactivos.

Compuestos con carácter peptídico

Dentro de los compuestos con carácter peptídico producidos por el género *Aspergillus*, se encuentran las enzimas y los péptidos. De estos últimos, han estudiado diversos tipos, entre los que se registran los lipopéptidos (híbridos policétido-péptido), los ciclopéptidos, la diquetopiperazina y los sideróforos. Es de resaltar que las enzimas se caracterizan por poseer una función dinámica y cadenas de más de cincuenta aminoácidos; mientras que los péptidos, derivados de las primeras, tienen varias funciones, entre la que se destaca la función estructural; además son de cadenas cortas, de menos de cincuenta aminoácidos.

Enzimas extracelulares

El género *Aspergillus* es conocido por su capacidad para secretar un alto nivel de enzimas al medioambiente. Estas enzimas son de importancia comercial, debido que su obtención es económicamente viable [11] y son utilizadas a nivel industrial como suplementos y aditivos alimentarios, entre otros usos. Dentro de las enzimas extracelulares reportadas, se pueden encontrar: tanasa, α -amilasa, oxidasa, catalasa, deshidrogenasa, hidrolasa, celulasa y pectinasa (tabla 1). Esta recopilación de información viene dada de los estudios realizados los últimos cuatro años.

Péptidos

Los péptidos reportados de los procesos metabólicos del género *Aspergillus* son generados, en su gran mayoría, por rutas metabólicas mediadas por sintetetasas de péptidos no ribosomales (NRPS) [51],

ensamblajes híbridos de NRPS con policétidos sintetetasas (PKS) o péptidos sintetizados ribosómicamente y modificadas postraduccionalmente (RIPP) [52]. Inicialmente, se consideraba que los péptidos eran producidos exclusivamente por las NRPS, hasta que describieron los grupos de genes biosintéticos ribosomales del *A. flavus*, los cuales son los responsables de la ciclación de los peptidilos cíclicos de metabolitos secundarios [53]. Lo anterior se debe a que los RIPP son rara vez identificados porque, a menudo, sus rendimientos de aislamiento son nulos o bajos [54]. Su ruta biosintética se aprecia en la figura 1.

La síntesis comienza con un precursor de origen proteico, que contiene un péptido líder (LP) seguido de un péptido central (CP). Estos últimos, son modificados (MP) según la guía de los péptidos líderes, que interactúan con las enzimas de procesamiento. La liberación proteolítica de los péptidos líderes da lugar a RIPP maduras [54].

Tabla 1. Enzimas extracelulares de las diferentes especies de *Aspergillus*

Género y especie	Tipo de enzima extracelular	Referencia
<i>Aspergillus flavus</i>	Peptidasa, fitasa, proteasa, lipasa, DNasa, elastasa, keratinasa, quitinasa, amilasa, poligalacturonasa	[12]-[16]
<i>Aspergillus oryzae</i>	Hidrolasa, amilasa, tanasa, proteasa, fitasa, lipasa, transferasa, xylanasa, hexosaminidasa, naranginasa, peptidasa	[12], [17]-[25]
<i>Aspergillus tamarii</i>	Proteasa, keratinasa, lipasa, DNasa, elastasa, xylanasa, tanasa	[11], [13], [26], [27]
<i>Aspergillus nidulans</i>	Oxidasa, xylanasa	[28], [29]
<i>Aspergillus clavatus</i>	Amilasa, celulasa	[30]
<i>Aspergillus niger</i>	Proteasa, lipasa, peptinasa, amilasa, fitasa, keratinasa, DNasa, elastasa, OTasa, α -galactosidasa, nucleasa, hidrolasa, β -glucosidasa, xylanasa, tirosinasa	[13], [17], [19], [31]-[41]
<i>Aspergillus ficuum</i>	Fitasa	[19]
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Fitasa, keratinasa, lipasa, proteasa, DNasa, elastasa, amilasa, tanasa, xylanasa	[13], [19], [42]-[44]
<i>Aspergillus carbonarius</i>	Fitasa	[19]
<i>Aspergillus tubingensis</i>	Fitasa, amilasa	[19], [45]
<i>Aspergillus terreus</i>	Keratinasa, lipasa, proteasa, DNasa, elastasa	[13]
<i>Aspergillus japonicus</i>	Fitasa	[19]
<i>Aspergillus flavipes</i>	Hidrolasa, peptinasa	[46], [47]
<i>Aspergillus ochraceus</i>	Tanasa	[48]
<i>Aspergillus thermomutatus</i>	Invertasa	[49]
<i>Aspergillus allahabadii</i>	Dextrinasa	[50]

Fuente: elaboración propia.

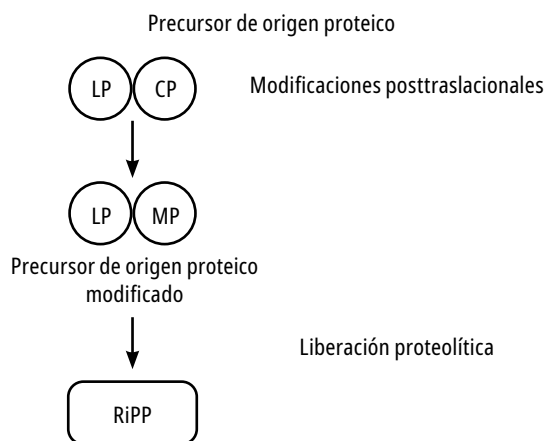


Figura 1. Biosíntesis de RiPP.

Fuente: elaboración propia.

Por otro lado, las NRPS se caracterizan por poseer una estructura modular al menos de tres dominios: de adenilación (A), condensación (C) y proteína portadora de peptidilo (PCP), también conocida como tiolación (T) [55]. En la figura 2, se evidencia la síntesis de péptidos mediados por esta ruta metabólica.

El primer paso de esta síntesis viene dado por la activación de un aminoácido, a través del dominio A, utilizando trifosfato de adenosina (ATP), para

cargarlo después al dominio T, a fin de realizar la condensación de otros módulos de aminoácidos. Las características estructurales de los péptidos dependen de la enzima tioesterasa, la cual da lugar a péptidos lineales o ciclados.

Otra ruta sintética ya mencionada es la de ensamblaje de PKS-NRPS híbrida, que producen moléculas híbridas de policétido-aminoácido, es decir péptidos estructuralmente complejos, que incorporan bloques de construcción de acilo y aminoácido en sus productos (figura 3). Esto confiere gran diversidad de actividades biológicas a dichas moléculas [56].

El dominio A de la NRPS activa un aminoácido para cargarlo luego al dominio CP. Este dominio cataliza la formación de un enlace amida, transfiriendo el grupo aminoácido o el peptidilo de su dominio CP (donante), en el grupo amino del grupo aminoácido, unido al dominio CP del PKS (aceptor). Finalmente, una reductasa (R) o ciclasa de Dieckmann (D) cataliza la liberación del producto peptídico de la línea de montaje de NRPS [56].

Dentro de los diferentes tipos de síntesis se genera un sinfín de productos, con características estructurales diversas, consecuencia de la diversidad de enzimas que acompañan estas biosíntesis.

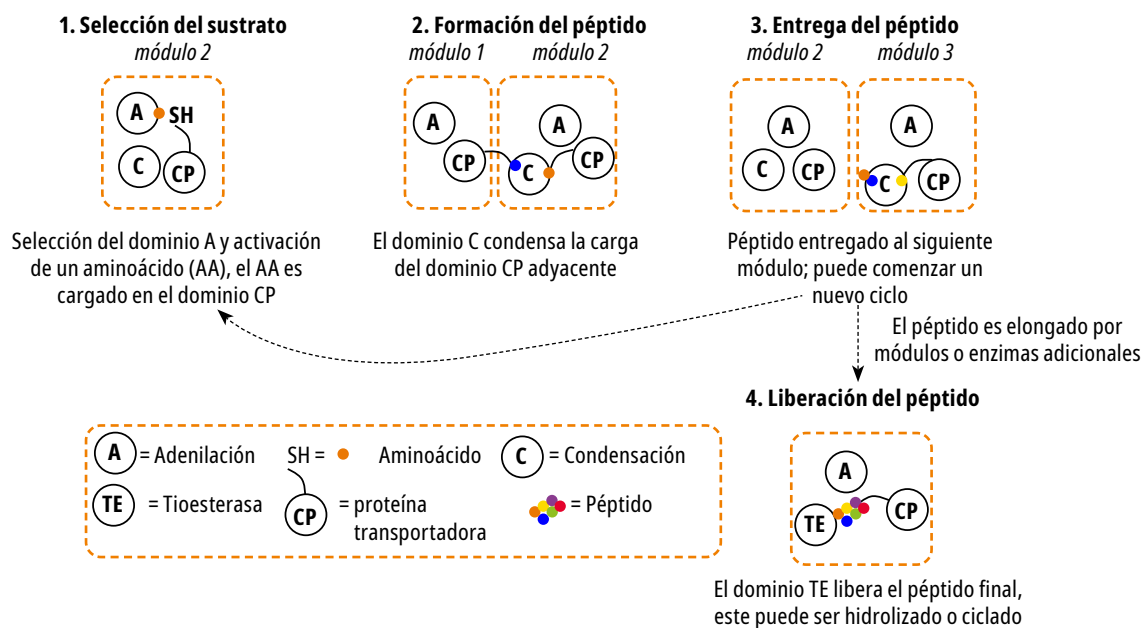


Figura 2. Biosíntesis lineal de NRPS.

Fuente: T. Kittilä *et al.* [56]

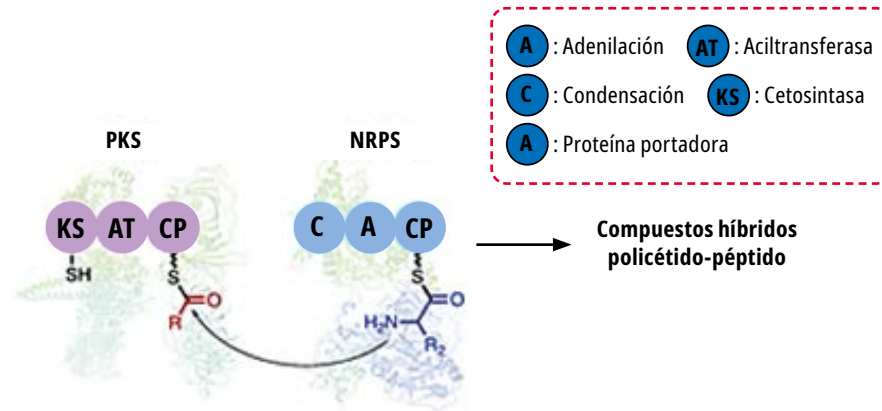


Figura 3. Biosíntesis de ensamblaje proteína híbrida PKS-NRPS.

Fuente: adaptado de A. Miyanaga, F. Kudo y T. Eguchi [58].

A continuación se enuncian algunos ejemplos de péptidos, referenciados en la literatura.

1. *Lipopéptidos*, también nombrados equinocandinas. Los miembros más representativos de este grupo son: caspofungina, micafungina y anidulafungina [57], [58], utilizadas en los tratamientos micóticos [59].
2. *Ciclopéptidos*. Se han encontrado diversas actividades benéficas o perjudiciales, por ejemplo, los derivados del *A. niger*, denominados malforminas, debido a que inducen malformaciones en las plantas de frijol y en la curvatura de las raíces del maíz [60]. Otros ejemplos son las
3. *Diquetopiperazinas*; poseen gran diversidad tanto en las estructuras químicas como en las actividades biológicas, entre la cuales están antioxidante, antiviral y citotóxica, entre otras. Algunos hongos de los cuales se han reportado producción y estudio de diquetopiperazina son *A. niger* [62], *A. aculeatus* [63], *A. puniceus* [64], *A. versicolor* [65], *A. ochraceus* [66], *A. sydowii* [67], *A. taichungensis* [68], [69] y *A. oryzae* [70].
4. *Sideróforos*: son compuestos quelantes de hierro de bajo peso molecular [71], entre las

producidas por *A. versicolor*, denominadas versicolactonas A, B y C [61].

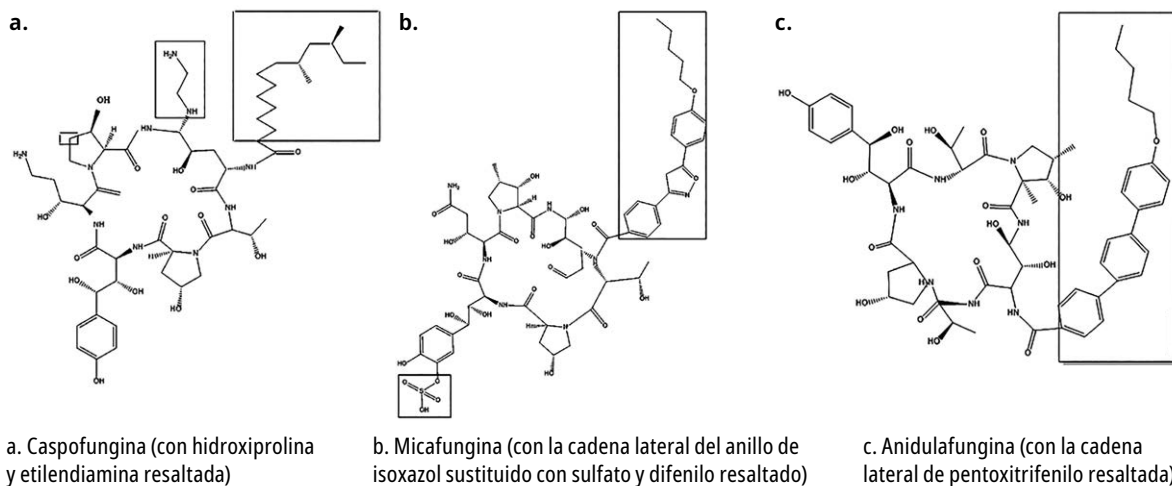


Figura 4. Estructura de los lipopéptidos de los *Aspergillus*.

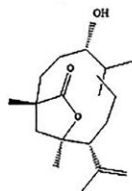
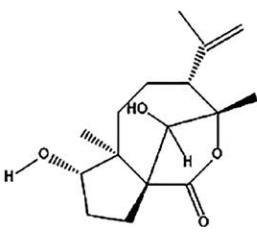
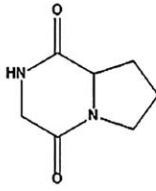
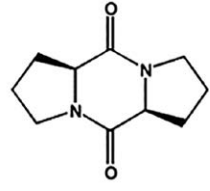
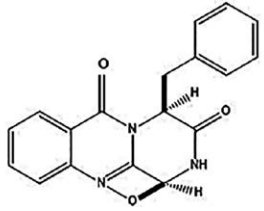
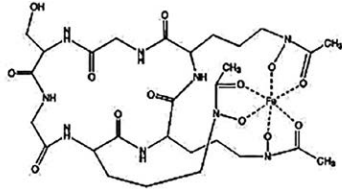
Fuente: elaboración propia.

especies con reportes de producción de sideróforos se encuentran *A. fumigatus*, *A. nidulans* y *A. oryzae* [72], este tipo de péptidos han sido utilizados en biocontrol; contra ciertos patógenos de plantas transmitidos por el suelo [73], en medicina; para la terapia de hemocromatosis secundaria, también ha sido empleado como

transportador de fármacos a la célula mediante la preparación de conjugados entre el sideróforo y los agentes antimicrobianos [74].

En la figura 4 y tabla 2 se observan algunas estructuras de los péptidos reportados en diferentes trabajos de investigación.

Tabla 2. Péptidos bioactivos y sus fuentes fúngicas

Péptido	Tipo de Péptido	Fuente fúngica	Referencia
 <p><i>Versicolactona B</i></p>	Ciclopéptido	<i>A. versicolor</i>	[65]
 <p><i>Versicolactona C</i></p>	Ciclopéptido	<i>A. versicolor</i>	[65]
 <p><i>Ciclo(-Gly-Pro)</i></p>	Diqueterpiperazina	<i>A. fumigatus</i>	[75]
 <p><i>Ciclo(-Pro-Val)</i></p>	Diqueterpiperazina	<i>A. fumigatus</i>	[75]
 <p><i>(+)-asпамide D</i></p>	Diqueterpiperazina	<i>A. versicolor</i>	[76]
 <p><i>Ferricrocina</i></p>	Sideróforo	<i>A. fumigatus</i>	[72]

Fuente: elaboración propia.

Análisis de los resultados

El estudio relacionado con péptidos fúngicos reportados por las bases de datos utilizadas indica que este ha tenido un crecimiento desde su primer reporte en 1947. El de 2016 fue el año con más publicaciones, según las curvas de tendencia exhibidas en las bases de datos Scopus, Web of Science y Lens, en las que se concentró esta revisión.

Conjuntamente, se identifica que, desde 2016, los estudios se han enfocado en purificación y actividades biológicas; especialmente la antioxidante. A la par, el análisis también indicó que el país con más reportes y estudios sobre la temática fue Estados Unidos. Por otro lado, alrededor de 2010 y desde 2016, quienes han aportado más estudios en esta área de investigación han sido Alemania y países árabes como Arabia Saudí y Egipto (figuras 5-6),

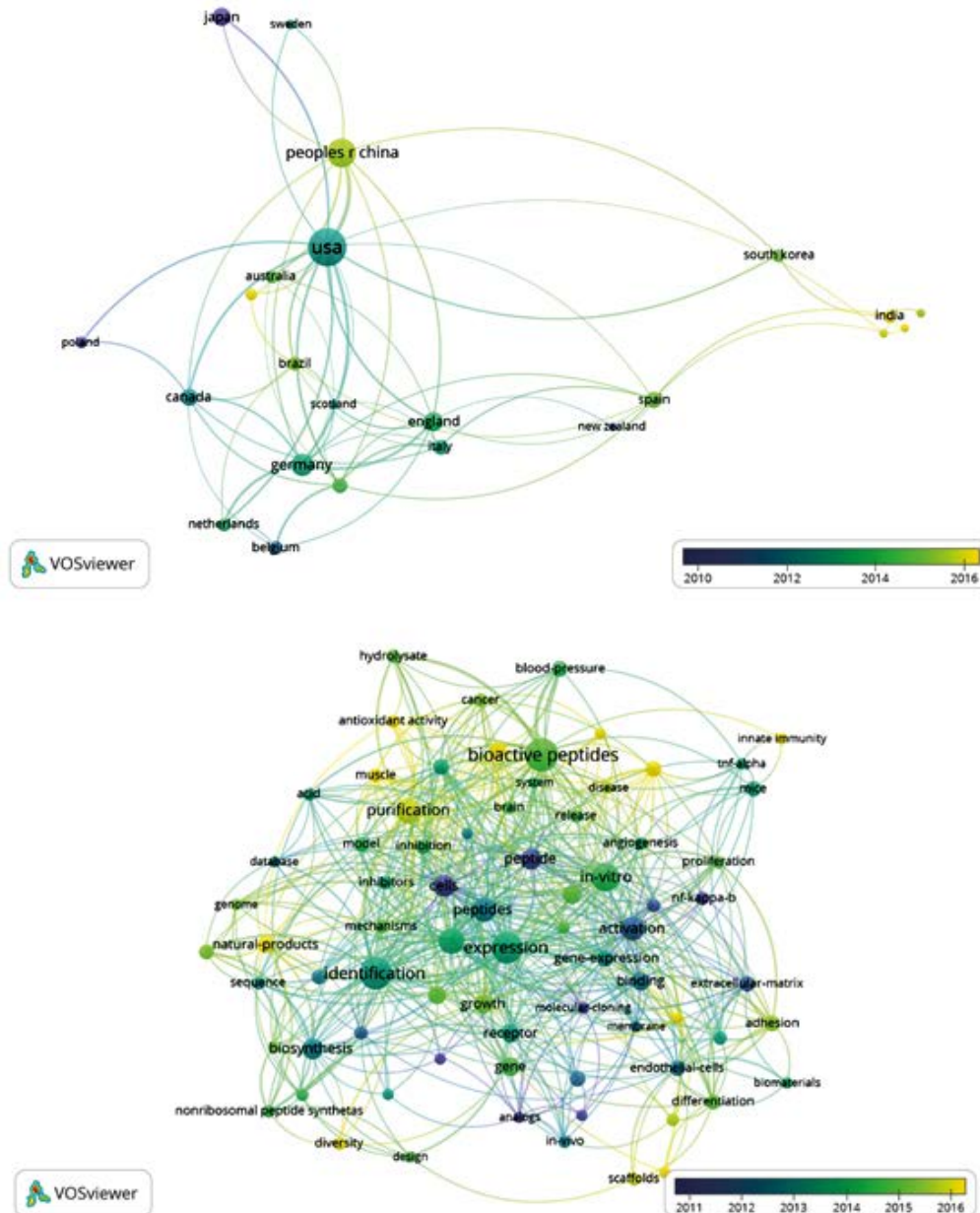


Figura 5. Países y énfasis de estudio de los péptidos derivados del género *Aspergillus*, hasta 2016.

Fuente: elaboración propia con VosViwer (2020).

según se deduce del análisis realizado a través del software VosViewer y la plantilla de artículos generada en Web of Science, con la ecuación de búsqueda “bioactive peptides” AND “*Aspergillus*”.

Otra contribución del análisis es el enfoque durante 2013, el cual se fundamentó en la expresión e identificación de estos metabolitos. Pero a medida que avanza el tiempo, se encuentra que, desde 2016, el enfoque cambió hacia las técnicas

de purificación y el estudio de actividades antioxidantes e inmunología. En contraste, el análisis de los artículos seleccionados según la metodología Prisma [77] permitió evidenciar los enfoques de estudio de acuerdo con la información de las figuras 5 y 6.

Por otro lado, en la figura 7 se resumen los pasos llevados a cabo para el análisis y exclusión de la información, la cual se desarrolla en los siguientes

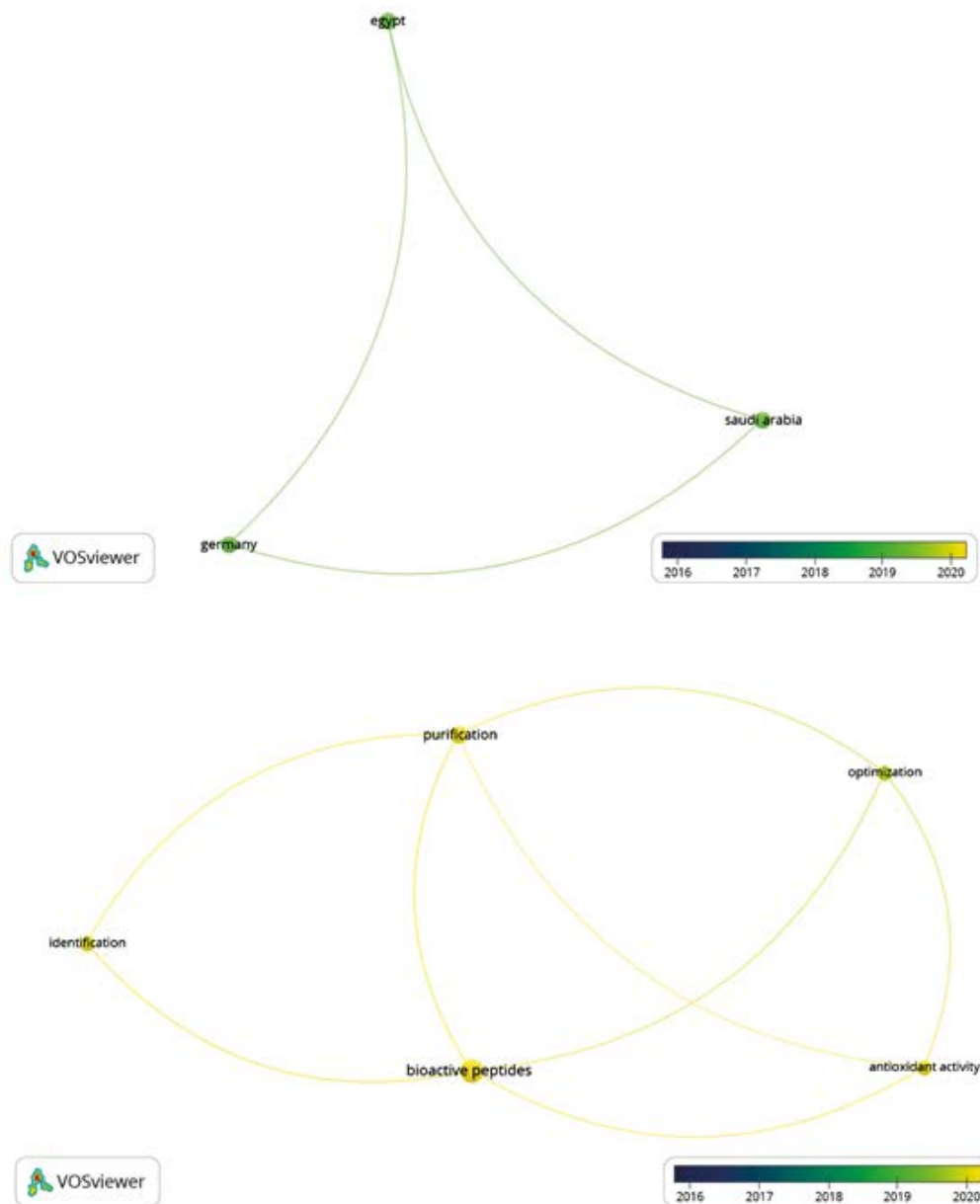


Figura 6. Países y énfasis de estudio de los péptidos derivados del género *Aspergillus*, 2016-2020.

Fuente: elaboración propia con VosViewer (2020).

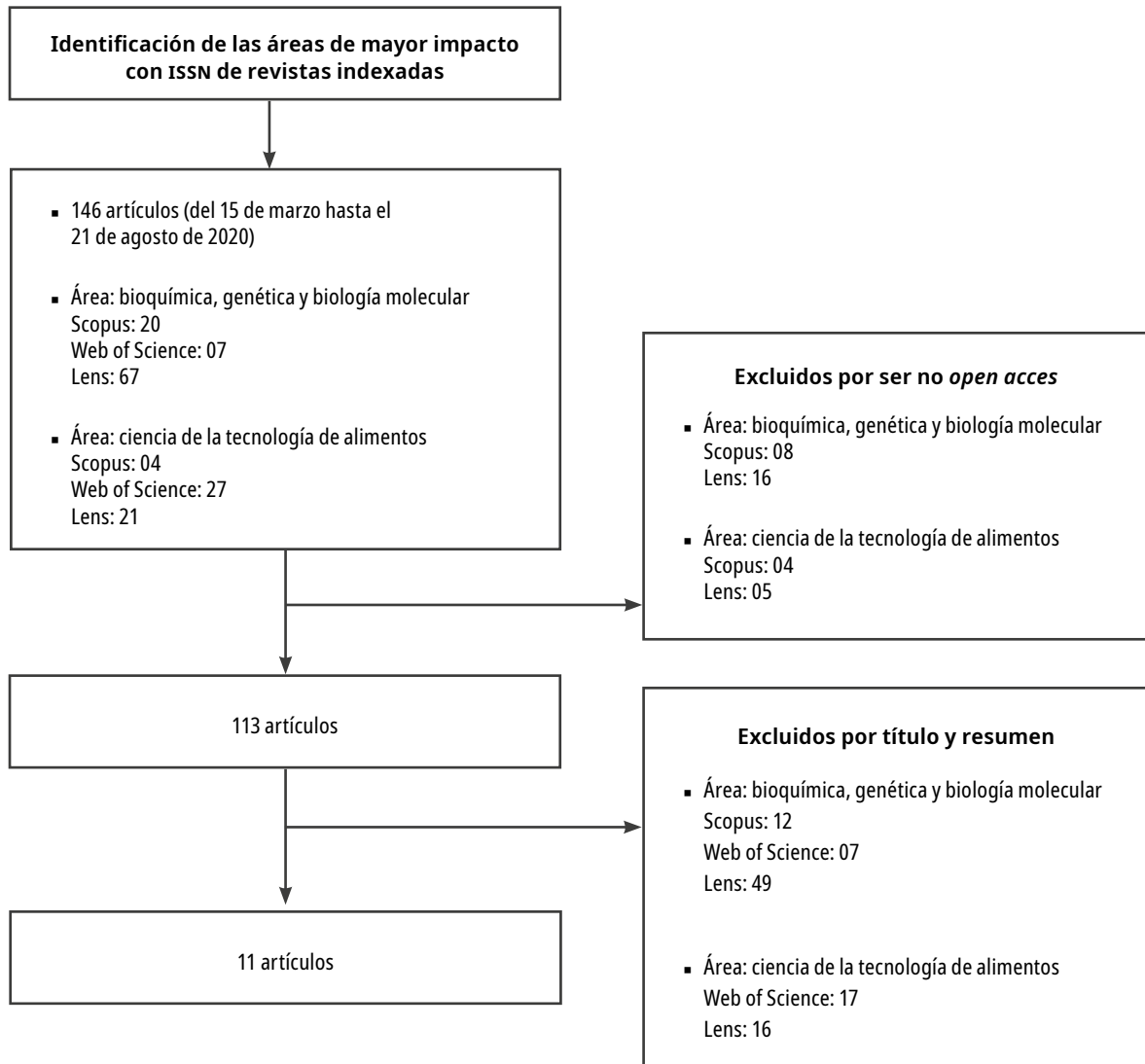


Figura 7. Análisis y exclusión de artículos relacionados con la ecuación de búsqueda “bioactive peptides” AND “Aspergillus”.

Fuente: elaboración propia.

acápites, los cuales se refieren a los hallazgos y enfoques mencionados.

Obtención de péptidos fúngicos

Para explorar y obtener enzimas y metabolitos proteicos, se han utilizado históricamente las fermentaciones, cuyo principio es someter un microorganismo a un medio que genere estrés en su metabolismo. De esta manera, se liberan las diversas enzimas extracelulares y tiene lugar la obtención de productos de orden proteico. Por ello, los estudios publicados referentes a estas sustancias

están ligadas a las fermentaciones. También es importante mencionar que hay dos tipos de sistemas de fermentación: en estado sólido (SSF) y sumergida o líquida, se diferencian en el tipo de sustrato; el primer sistema utiliza sustratos con bajo contenido de agua y el segundo posee grandes cantidades de agua libre.

Se plantea que las fermentaciones en estado sólido proveen mayores rendimientos que las fermentaciones en estado líquido, además de la baja contaminación por la ausencia de humedad [78]. Sin embargo, el sistema de fermentación es un

parámetro que debe evaluar el investigador, según las necesidades y objetivos de estudio.

Purificación de péptidos fúngicos

Existen diversas técnicas de purificación para el estudio de las propiedades físicas y químicas de los compuestos con carácter peptídico; su elección depende de la pureza que se requiera. Sin embargo, es importante reconocer que, cuanto mayor sea el porcentaje de purificación, mayores serán las pérdidas de proteínas durante el proceso. Entre los métodos encontrados, en los estudios aportados por la revisión sistemática, se tienen las técnicas de filtración por columna en gel (HPLC); fraccionamiento por diálisis; fraccionamiento por salazón; y ultracentrifugación.

Actividades biológicas de péptidos bioactivos, productos de fermentaciones con *Aspergillus*

En el grupo de los artículos analizados y registrados en la búsqueda sistemática realizada, se determinó que los géneros con mayor estudio en cuanto a fermentaciones han sido *A. niger* y *A. oryzae*. Conviene resaltar que *A. niger* no se ha empleado directamente, en cambio, se ha utilizado una de

sus proteasas de manera comercial, en concreto, se trata de la prolil-endoproteasa [84]. Además, los sustratos de fermentación pueden ser tanto de origen animal como vegetal, y cabe resaltar que las actividades de mayor estudio según nuestro análisis han sido de tipo antioxidante y antidiabético. Estos estudios reportan actividades prometedoras frente a la evaluación *in vitro* (tabla 3).

Actividad antidiabética

El control o restablecimiento del azúcar en la sangre, a partir de diversos metabolitos, está asociado con la actividad inhibitoria de enzimas. Por ejemplo, las proteínas tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) y la dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), o bien las enzimas α -glucosidasa y α -amilasa. Esta actividad está presente en *A. oryzae*, *A. awamori* y *A. niger* según los artículos analizados (tabla 4).

Tabla 4. Tipo de actividad antidiabética

Tipo de actividad antidiabética	Tipo de <i>Aspergillus</i>	Referencia
Inhibición de DPPIV, α -glucosidasa y α -amilasa	<i>A. oryzae</i>	[79]
α -glucosidasa	<i>A. awamori</i>	[89]
α -glucosidasa y α -amilasa	<i>A. niger</i>	[82]

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Actividad biológica relacionada con el tipo de *Aspergillus*, sustrato utilizado y técnica de purificación.

Género y especie	Actividad biológica	Sustrato de fermentación	Técnica de purificación	Referencia
<i>Aspergillus oryzae</i>	Antidiabética	Natto	Columnas de filtración en gel	[79]
<i>Aspergillus oryzae</i> y <i>Aspergillus flavipes</i>	Actividad antioxidante y antimicrobiana	Leche de cabra y bovina	Fraccionamiento según el método de salazón y diálisis	[80]
<i>Aspergillus niger</i>	Actividad hipertensiva	Gelatina porcina	Liofilización	[81]
<i>Aspergillus niger</i> y <i>Aspergillus oryzae</i>	Antioxidante y antidiabética	Lenteja	Filtración por membrana	[82]
<i>Aspergillus oryzae</i>	Antioxidante	Quinoa	Liofilización	[83]
<i>Aspergillus niger</i>	No reporta	Leche bovina	Ultrafiltración	[84]
<i>Aspergillus oryzae</i>	Antioxidante	Huevo blanco	Centrifugación	[85]
<i>Aspergillus niger</i>	Inmunológico y antioxidante	Placenta de cabra	Fraccionamiento	[86]
<i>Aspergillus niger</i>	inhibidores de la ECA	β -caseína bovina	Liofilización	[87]
<i>Aspergillus egyptiacus</i>	inhibidores de la ECA	Douchi o haba de soya	Ultrafiltración	[88]
<i>Aspergillus awamori</i>	Antidiabética	<i>Acacia nilotica</i>	Columnas de filtración en gel	[89]

Fuente: elaboración propia.

Actividad antioxidante

Los antioxidantes, de gran relevancia científica debido a sus beneficios en la salud, se definen como cualquier sustancia que desacelera o inhibe significativamente la oxidación de un sustrato, causada por altas concentraciones de radicales libres. Las principales técnicas de identificación de actividad antioxidantes se conocen por nombres en inglés: oxygen radical absorbance capacity (ORAC), oxidation of 2,20-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS), ferric reducing antioxidant power (FRAP), y ensayo con 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Esta actividad es atribuida a los péptidos derivados de *A. oryzae*, *A. niger* y *A. flavipes* (tabla 5).

Tabla 5. Tipo de actividad antioxidante

Tipo de actividad antioxidante	Tipo de <i>Aspergillus</i>	Referencia
ABTS, DPPH, FRAP, ORAC	<i>A. oryzae</i>	[80], [85]
DPPH, ORAC	<i>A. flavipes</i>	[80]
ABTS, DPPH, FRAP	<i>A. niger</i>	[86]

Fuente: elaboración propia

Actividad de inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Los medicamentos con actividad ECA son utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedad que hace parte de la lista de las principales enfermedades causantes de muertes en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [90], entre las especies de *Aspergillus* que presentan esta actividad se tienen el *A. niger* y el *A. egyptiacus*.

Conclusión

Los estudios realizados durante los últimos seis años con respecto a péptidos bioactivos, producto del metabolismo de hongos filamentosos del género *Aspergillus*, han demostrado que estos hongos poseen un potencial alto en la producción de dichas sustancias, con diversas actividades biológicas.

Por ello, se destaca el potencial biotecnológico del género *Aspergillus* como un microorganismo de gran importancia en la producción de moléculas y enzimas de interés científico, farmacéutico, y para la industria en general y de alimentos en particular.

De los once estudios tomados como base de la revisión sistemática de péptidos generados por *Aspergillus*, se encontró que las especies más estudiadas en este campo son *A. oryzae* y *A. niger*, con mayor énfasis en ensayos de actividad biológica de tipo antioxidante, antidiabética y actividad de inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Cabe resaltar que los estudios reportados requieren de ampliación, tales como secuenciación para la determinación de los tipos de péptidos hallados, estructuras químicas que los soporten e identificación de sus rutas metabólicas, mediante la integración a otros estudios del grupo de las ómicas. No obstante, este campo aún requiere mayor desarrollo y que se realicen estudios más profundos, como pruebas anticancerígenas, nuevos sustratos de fermentación, exploración de los otros trece grupos de *Aspergillus* descritos, más pruebas *in vivo*, estudios de mecanismo de acción subyacente, rutas metabólicas, transcriptómica, análisis de dinámica molecular y química computacional, entre otras.

Finalmente, el aporte del presente artículo se centra en evidenciar nuevas perspectivas con respecto al estado de este campo de investigación, mediante la búsqueda de estudios sobre péptidos bioactivos derivados de fermentaciones con el hongo filamentosos del género *Aspergillus* que permitan acelerar investigaciones en este campo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés de interés de ningún tipo.

Agradecimientos

A la Vicerrectoría de investigaciones de la Universidad Tecnológica de Pereira, por la financiación del Proyecto E9-20-3.

Referencias

- [1] F. Lamoth, P. R. Juvvadi y W. J. Steinbach, "Editorial. Advances in *Aspergillus fumigatus* pathobiology", *Frontiers in Microbiology*, vol. 7, 2016. Doi: <https://www.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00043>
- [2] A. M. Abdel-Azeem, M. A. Abdel-Azeem, S. Y. Abdul-Hadi y A. G. Darwish, "*Aspergillus*. Biodiversity, ecological significances, and industrial applications". En A. N. Yadav *et al.* (Eds.), *Recent advancement in white biotechnology through fungi*, Springer, 2019, pp. 121-179.
- [3] S. L. Bahna, R. D'Mello y S. Kilaikode, "Allergic bronchopulmonary aspergillosis", *Int. J. Immunorehabil.*, vol. 21, n.º 1, pp. 3-7, 2019.
- [4] L. Alcalá, P. Muñoz, T. Peláez y E. Bouza, "*Aspergillus* y *aspergilosis*", 2018 [en línea]. Disponible en <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/asperguillus.pdf> [Accedido: 20-junio-2021].
- [5] R. J. Lee *et al.*, "Fungal aflatoxins reduce respiratory mucosal ciliary function", *Sci. Rep.*, vol. 6, n.º 1, pp. 1-13, 2016. Doi: <https://www.doi.org/10.1038/srep33221>
- [6] P. L. Show, K. O. Oladele, Q. Y. Siew, F. A. Aziz Zakry, J. C.-W. Lan y T. C. Ling, "Overview of citric acid production from *Aspergillus niger*", *Front. Life Sci.*, vol. 8, n.º 3, pp. 271-283, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/21553769.2015.1033653>
- [7] P. Hahn, A. Kasprzycka y W. Szeja, "Synthesis of 2-deoxygalactopyranoside derivatives of benzyl alcohols with β -galactosidase from *Aspergillus oryzae*", *Biocatal. Biotransformation*, vol. 32, n.º 5-6, pp. 290-294, 2014. Doi: <https://www.doi.org/10.3109/10242422.2014.975216>
- [8] K. M. Kim, J. Lim, J. J. Lee, B. S. Hurh y I. Lee, "Characterization of *Aspergillus sojae* isolated from meju, korean traditional fermented soybean brick", *J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 27, n.º 2, pp. 251-261, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.4014/jmb.1610.10013>
- [9] M. A. Lima, M. D. de Oliveira, A. T. Pimenta y P. K. Uchôa, "*Aspergillus Niger*. A hundred years of contribution to the natural products chemistry", *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 30, n.º 10, pp. 2029-2059, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.21577/0103-5053.20190080>
- [10] K. F. Nielsen, J. M. Mogensen, M. Johansen, T. O. Larsen y J. C. Frisvad, "Review of secondary metabolites and mycotoxins from the *Aspergillus niger* group", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 395, n.º 5, pp. 1225-1242, 2009. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s00216-009-3081-5>
- [11] B. Dhandapani, S. Mahadevan y S. Muthiah, "Conversion of agro by-products to an alkaline protease by *Aspergillus tamaritii* and the usefulness of its metabolic heat for better process understanding", *Waste and Biomass Valorization*, vol. 11, n.º 6, pp. 2623-2629, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s12649-019-00608-x>
- [12] N. Gonsales, A. C. Rodrigues, V. N. Hirano, A. Rodrigues y H. Cabral, "Amino acid supplementation improves the production of extracellular peptidases by *Aspergillus Section Flavi* and their ionic immobilization Benevides Costa Pessela 3", *Brazilian Arch. Biol. Technol.*, vol. 63, p. 2020, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1590/1678-4324-2020190127>
- [13] A. Balakrishnan *et al.*, "Evaluation of *in vitro* activities of extracellular enzymes from *Aspergillus* species isolated from corneal ulcer/keratitis", *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 27, n.º 2, pp. 701-705, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.11.023>
- [14] E. A. Beltagy, M. Rawway, U. M. Abdul-Raouf, M. A. Elshenawy y M. S. Kelany, "Purification and characterization of thermohalophilic chitinase producing by halophilic *Aspergillus flavus* isolated from Suez Gulf", *Egypt. J. Aquat. Res.*, vol. 44, n.º 3, pp. 227-232, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ejar.2018.08.002>
- [15] A. O. Adejuwon, V. A. Tsygankova y O. Alonge, "Effect of cultivation conditions on activity of α -amylase from a tropical strain *Aspergillus flavus* link", *J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci.*, vol. 7, n.º 6, pp. 571-575, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.15414/jmbfs.2018.7.6.571-575>
- [16] G. Anand, S. Yadav y D. Yadav, "Purification and biochemical characterization of an exo-polygalacturonase from *Aspergillus flavus* MTCC 7589", *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 10, pp. 264-269, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.bcab.2017.03.018>
- [17] J. Tang *et al.*, "Improved protease activity of pixian broad bean paste with cocultivation of *Aspergillus oryzae* QM-6 and *Aspergillus niger* QH-3", *Electron. J. Biotechnol.*, vol. 44, pp. 33-40, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ejbt.2020.01.001>
- [18] K. Ichikawa *et al.*, "Efficient production of recombinant tannase in *Aspergillus oryzae* using an improved glucoamylase gene promoter", *J. Biosci. Bioeng.*, vol. 129, n.º 2, pp. 150-154, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jbiosc.2019.08.002>
- [19] K. Jatuwong, N. Suwannarach, J. Kumla, W. Penkhrue, P. Kakumyan y S. Lumyong, "Bioprocess for production, characteristics y biotechnological applications of fungal phytases", *Frontiers in Microbiology*, vol. 11, pp. 1-18, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.3389/fmicb.2020.00188>

- [20] A. Ahmed, R. Badar y N. Khalique, "Screening and optimization of submerged fermentation of lipolytic *Aspergillus oryzae*", *BioResources*, vol. 14, n.º 4, pp. 7664-7674, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.15376/biores.14.4.7664-7674>
- [21] J. S. Cunha, C. A. Ottoni, S. A. Morales, E. S. Silva, A. E. Maiorano y R. F. Perna, "Synthesis and characterization of fructosyltransferase from *Aspergillus oryzae* IPT-301 for high fructooligosaccharides production", *Brazilian J. Chem. Eng.*, vol. 36, n.º 2, pp. 657-668, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1590/0104-6632.20190362s20180572>
- [22] N. Bhardwaj, B. Kumar, K. Agarwal, V. Chaturvedi y P. Verma, "Purification and characterization of a thermo-acid/alkali stable xylanases from *Aspergillus oryzae* LC1 and its application in Xylo-oligosaccharides production from lignocellulosic agricultural wastes", *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 122, pp. 1191-1202, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.070>
- [23] J. Škerlová *et al.*, "Crystal structure of native β -N-acetylhexosaminidase isolated from *Aspergillus oryzae* sheds light onto its substrate specificity, high stability y regulation by propeptide", *FEBS J.*, vol. 285, n.º 3, pp. 580-598, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1111/febs.14360>
- [24] Y. Zhu, H. Jia, M. Xi, J. Li, L. Yang y X. Li, "Characterization of a naringinase from *Aspergillus oryzae* 11250 and its application in the debitterization of orange juice", *Process Biochem.*, vol. 62, pp. 114-121, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.procbio.2017.07.012>
- [25] K. D. Wang, K. H. Wang, N. Di Zhou y Y. P. Tian, "Secretory expression, purification, characterization y application of an *Aspergillus oryzae* prolyl aminopeptidase in bacillus subtilis", *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 181, n.º 4, pp. 1611-1623, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s12010-016-2305-3>
- [26] P. R. Heinen *et al.*, "GH11 xylanase from *Aspergillus tamarii* Kita. Purification by one-step chromatography and xylooligosaccharides hydrolysis monitored in real-time by mass spectrometry", *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 108, pp. 291-299, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.150>
- [27] A. R. de Sena *et al.*, "Kinetic, thermodynamic parameters and in vitro digestion of tannase from *Aspergillus tamarii* URM 7115", *Chem. Eng. Commun.*, vol. 205, n.º 10, pp. 1415-1431, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/00986445.2018.1452201>
- [28] E. Liu, M. Li, A. Abdella y M. R. Wilkins, "Development of a cost-effective medium for submerged production of fungal aryl alcohol oxidase using a genetically modified *Aspergillus nidulans* strain", *Bio-resour. Technol.*, vol. 305, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123038>
- [29] Y. Khambhaty, R. Akshaya, C. Rama Suganya, K. J. Sreeram y J. Raghava Rao, "A logical and sustainable approach towards bamboo pulp bleaching using xylanase from *Aspergillus nidulans*", *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 118, pp. 452-459, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.100>
- [30] B. R. Shruthi, R. N. Achur y T. Nayaka, "Optimized solid-state fermentation medium enhances the multi-enzymes production from *Penicillium citrinum* and *Aspergillus clavatus*", *Curr. Microbiol.*, vol. 1, p. 3, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s00284-020-02036-w>
- [31] D. N. Putri, A. Khoutama, M. S. Perdani, T. S. Utami y H. Hermansyah, "Optimization of *Aspergillus niger* lipase production by solid state fermentation of agroindustrial waste", *Energy Reports*, vol. 6, pp. 331-335, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.egy.2019.08.064>
- [32] S. Xing, R. Zhu, C. Li, L. He, X. Zeng y Q. Zhang, "Gene cloning, expression, purification and characterization of a sn-1,3 extracellular lipase from *Aspergillus niger* GZUF36", *J. Food Sci. Technol.*, vol. 57, n.º 7, pp. 2669-2680, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s13197-020-04303-x>
- [33] A. Kaur, V. Rishi, S. Kumar Soni y P. Rishi, "A novel multi-enzyme preparation produced from *Aspergillus niger* using biodegradable waste: a possible option to combat heterogeneous biofilms", *AMB Express*, vol. 10, n.º 36, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1186/s13568-020-00970-3>
- [34] M. Zhao, X. Y. Wang, S. H. Xu, G. Q. Yuan, X. J. Shi y Z. H. Liang, "Degradation of ochratoxin A by supernatant and ochratoxinase of *Aspergillus niger* W-35 isolated from cereals", *World Mycotoxin J.*, vol. 13, n.º 2, pp. 287-298, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.3920/wmj2019.2446>
- [35] M. Germec y I. Turhan, "Evaluation of carbon sources for the production of inulinase by *Aspergillus niger* A42 and its characterization", *Bioprocess Biosyst. Eng.*, vol. 42, n.º 12, pp. 1993-2005, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s00449-019-02192-9>
- [36] R. D. Martarello *et al.*, "Optimization and partial purification of beta-galactosidase production by *Aspergillus niger* isolated from Brazilian soils using soybean residue", *AMB Express*, vol. 9, n.º 1, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1186/s13568-019-0805-6>
- [37] X. Chen, B. Wang y L. Pan, "Heterologous expression and characterization of *Penicillium citrinum* nuclease P1 in *Aspergillus niger* and its application in the pro-

- duction of nucleotides”, *Protein Expr. Purif.*, vol. 156, pp. 36-43, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.pep.2018.12.004>
- [38] D. E. Nayab, M. Z. Haider, S. Shahid, y T. Iftikhar, “In silico phylogenetic analysis of fungal lipase genes and harnessing the inherent potential of *Aspergillus niger* IBP2013 for extracellular triglycerol acyl-hydrolase production under solid state fermentation”, *Pakistan Journal of Botany*, vol. 50, n.º 5, pp. 2019-2029, 2018.
- [39] M. R. Javed, M. H. Rashid, M. Riaz, H. Nadeem, M. Qasim y N. Ashiq, “Physiochemical and thermodynamic characterization of highly active mutated *Aspergillus niger* β -glucosidase for lignocellulose hydrolysis”, *Protein Pept. Lett.*, vol. 25, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.2174/0929866525666180130161504>
- [40] U. S. P. Uday *et al.*, “Isolation, screening and characterization of a novel extracellular xylanase from *Aspergillus niger* (KP874102.1) and its application in orange peel hydrolysis”, *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 105, pp. 401-409, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.066>
- [41] P. Agarwal, J. Singh y R. P. Singh, “Molecular cloning and characteristic features of a novel extracellular tyrosinase from *Aspergillus niger* PA2”, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 182, n.º 1, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s12010-016-2306-2>
- [42] M. M. El-Metwally y Y. M. M. Mohammed, “Production and application of thermostable glucoamylase from thermotolerant *Aspergillus fumigatus* via semi-solid state fermentation”, *Egypt. J. Bot.*, vol. 59, n.º 3, pp. 811-826, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.21608/ejbo.2019.5661.1228>
- [43] R. M. F. Cavalcanti, J. A. Jorge y L. H. Guimarães, “Characterization of *Aspergillus fumigatus* CAS-21 tannase with potential for propyl gallate synthesis and treatment of tannery effluent from leather industry”, *3 Biotech*, vol. 8, n.º 6, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s13205-018-1294-z>
- [44] C. Lin, Z. Shen y W. Qin, “Characterization of xylanase and cellulase produced by a newly isolated *Aspergillus fumigatus* N2 and its efficient saccharification of barley straw”, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 182, n.º 2, pp. 559-569, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s12010-016-2344-9>
- [45] C. Elena, P. Ravasi, M. E. Castelli, S. Peirú y H. G. Menzella, “Expression of codon optimized genes in microbial systems. Current industrial applications and perspectives”, *Frontiers in Microbiology*, vol. 5, pp. 1-21, 2014. Doi: <https://www.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00021>
- [46] L. R. Torres, M. T. Álvarez, G. Mendoza y G. Aguilar, “Analysis of polysaccharide hydrolases secreted by *Aspergillus flavipes* FP-500 on corn cobs and wheat bran as complex carbon sources”, *Prep. Biochem. Biotechnol.*, vol. 50, n.º 4, pp. 390-400, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/10826068.2019.1700518>
- [47] V. E. Wolf-Márquez *et al.*, “Scaling-up and ionic liquid-based extraction of pectinases from *Aspergillus flavipes* cultures”, *Bioresour. Technol.*, vol. 225, pp. 326-335, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.067>
- [48] F. M. Aracri, R. M. F. Cavalcanti y L. H. S. Guimarães, “Extracellular tannase from *Aspergillus ochraceus*. Influence of the culture conditions on biofilm formation, enzyme production y application”, *J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 29, n.º 11, pp. 1749-1759, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.4014/jmb.1909.09042>
- [49] L. M. Tódero, C. G. Rechia y L. H. Guimarães, “Production of short-chain fructooligosaccharides (scFOS) using extracellular β -D-fructofuranosidase produced by *Aspergillus thermomutatus*”, *J. Food Biochem.*, vol. 43, n.º 8, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1111/jfbc.12937>
- [50] S. Netsopa, S. Niamsanit, T. Araki, M. B. Kongkeitkajorn y N. Milintawisamai, “Purification and characterization including dextran hydrolysis of dextranase from *Aspergillus allahabadii* X26”, *Sugar Tech*, vol. 21, n.º 2, pp. 329-340, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1007/s12355-018-0652-9>
- [51] D. Stack, C. Neville y S. Doyle, “Nonribosomal peptide synthesis in *Aspergillus fumigatus* and other fungi”, *Microbiology*, vol. 153, n.º 5. Microbiology Society, pp. 1297-1306, 2007. Doi: <https://www.doi.org/10.1099/mic.0.2006/006908-0>
- [52] J. Soltani, “Secondary metabolite diversity of the genus *Aspergillus*: Recent Advances”. En V. K. Gupta (Ed) *New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering: Aspergillus system properties and applications*, V. K. Gupta, Ed. Amsterdam: Elsevier, 2016, pp. 275-292. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-444-63505-1.00035-X>
- [53] N. Nagano *et al.*, “Class of cyclic ribosomal peptide synthetic genes in filamentous fungi”, *Fungal Genet. Biol.*, vol. 86, pp. 58-70, 2016. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.fgb.2015.12.010>
- [54] Y. Zhang, M. Chen, S. D. Bruner y Y. Ding, “Heterologous production of microbial ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides”, *Frontiers in Microbiology*, vol. 9, p. 1801, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.3389/fmicb.2018.01801>

- [55] Y. Le Govic, N. Papon, S. Le Gal, J.-P. Bouchara y P. Vandeputte, “Non-ribosomal peptide synthetase gene clusters in the human pathogenic fungus *Scedosporium apiospermum*”, *Front. Microbiol.*, vol. 10, p. 2062, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.3389/fmicb.2019.02062>
- [56] A. Miyanaga, F. Kudo y T. Eguchi, “Protein-protein interactions in polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase hybrid assembly lines”, *Natural Product Reports*, vol. 35, n.º 11, pp. 1185-1209, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1039/c8np00022k>
- [57] J. A. Cortés y J. A. Russi N, “Equinocandinas”, *Rev. Chil. infectología*, vol. 28, n.º 6, pp. 529-536, Dec. 2011. Doi: <https://www.doi.org/10.4067/S0716-10182011000700004>
- [58] A. P. Majumdar, “Echinocandins in antifungal pharmacotherapy”, *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 69, n.º 12, p. 12, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1111/jphp.12780>
- [59] J. A. Cortés y J. A. Russi, “Equinocandinas”, *Revista Chilena de Infectología*, vol. 28, n.º 6, pp. 529-536, 2011. Doi: <https://www.doi.org/10.4067/S0716-10182011000700004>
- [60] M. A. Lima, M. D. de Oliveira, A. T. Pimenta y P. K. Uchôa, “*Aspergillus niger*. A hundred years of contribution to the natural products chemistry”, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 30, n.º 10, pp. 2029-2059, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.21577/0103-5053.20190080>
- [61] Y. Zhuang *et al.*, “Cyclopeptides and polyketides from coral-associated fungus, *Aspergillus versicolor* LCJ-5-4”, *Tetrahedron*, vol. 67, n.º 37, pp. 7085-7089, 2011. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.003>
- [62] X. Bin Li, Y. L. Li, J. C. Zhou, H. Q. Yuan, X. N. Wang y H. X. Lou, “A new diketopiperazine heterodimer from an endophytic fungus *Aspergillus Niger*”, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, vol. 17, n.º 2, pp. 182-187, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/10286020.2014.959939>
- [63] H. Ma *et al.*, “A new diketopiperazine from an endophytic fungus *Aspergillus aculeatus* F027”, *Nat. Prod. Res.*, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/14786419.2019.1677652>
- [64] X. Liang, X. Zhang, X. Lu, Z. Zheng, X. Ma y S. Qi, “Diketopiperazine-type alkaloids from a deep-sea-derived *Aspergillus puniceus* fungus and their effects on liver X receptor α ”, *J. Nat. Prod.*, vol. 82, n.º 6, pp. 1558-1564, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00055>
- [65] X. Luo *et al.*, “Structurally diverse diketopiperazine alkaloids from the marine-derived fungus: *Aspergillus versicolor* SCSIO 41016”, *Org. Chem. Front.*, vol. 6, n.º 6, pp. 736-740, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1039/c8qo01147h>
- [66] H. Wen *et al.*, “Three new indole diketopiperazine alkaloids from *Aspergillus ochraceus*”, *Chem. Biodivers.*, vol. 15, n.º 4, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1002/cbdv.201700550>
- [67] A. Kaur *et al.*, “New diketopiperazine dimer from a filamentous fungal isolate of *Aspergillus sydowii*”, *Magn. Reson. Chem.*, vol. 53, n.º 8, pp. 616-619, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1002/mrc.4254>
- [68] S. Cai *et al.*, “Okaramines S-U, three new indole diketopiperazine alkaloids from *Aspergillus taichungensis* ZHN-7-07”, *Tetrahedron*, vol. 71, n.º 22, pp. 3715-3719, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.019>
- [69] S. Cai *et al.*, “Erratum. Aspergilazine A, a diketopiperazine dimer with a Rare N-1 to C-6 linkage, from a marine-derived fungus *Aspergillus taichungensis* (Tetrahedron Letters (2012) 53 (2615-2617))”, *Tetrahedron Letters*, vol. 55, n.º 39, p. 5404, 2014. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.001>
- [70] M. Shaaban, M. M. El-Metwally y H. Nasr, “A new diketopiperazine alkaloid from *Aspergillus oryzae*”, *Nat. Prod. Res.*, vol. 28, n.º 2, pp. 86-94, 2014. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/14786419.2013.841687>
- [71] H. Drechsel y G. Jung, “Peptide siderophores”, *Journal of Peptide Science*, vol. 4, n.º 3, pp. 147-181, 1998. Doi: [https://www.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1387\(199805\)4:3<147::aid-psc136>3.0.co;2-c](https://www.doi.org/10.1002/(sici)1099-1387(199805)4:3<147::aid-psc136>3.0.co;2-c)
- [72] A. H. Hissen, A. N. Wan, M. L. Warwas, L. J. Pinto y M. M. Moore, “The *Aspergillus fumigatus* siderophore biosynthetic gene sidA, encoding L-ornithine N5-oxygenase, is required for virulence”, *Infect. Immun.*, vol. 73, n.º 9, pp. 5493-5503, 2005. Doi: <https://www.doi.org/10.1128/IAI.73.9.5493-5503.2005>
- [73] A. Beneduzi, A. Ambrosini y L. M. Passaglia, “Plant growth-promoting rhizobacteria (PGPR): Their potential as antagonists and biocontrol agents”, 2012 [en línea]. Disponible en <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/87984?locale-attribute=es> [accedido: 20-junio-2021].
- [74] S. S. ALI and V. NN, “Evaluation of siderophore produced by different clinical pseudomonas aeruginosa”, *Int. J. Microbiol. Res.*, vol. 3, n.º 3, pp. 131-135, 2011. Doi: <https://www.doi.org/10.9735/0975-5276.3.3.131-135>
- [75] N. A. Furtado, M. T. Pupo, I. Carvalho, V. L. Campo, M. C. Duarte y J. K. Bastos, “Diketopiperazines produced by an *Aspergillus fumigatus* Brazilian strain”, *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 16, n.º 6B, pp. 1448-1453, 2005. Doi: <https://www.doi.org/10.1590/S0103-50532005000800026>

- [76] Y. Ding, X. Zhu, L. Hao, M. Zhao, Q. Hua y F. An, “Bioactive indolyl diketopiperazines from the marine derived endophytic *Aspergillus versicolor* DY180635”, *Mar. Drugs*, vol. 18, n.º 7, 2020. Doi: <https://www.doi.org/10.3390/md18070338>
- [77] M. Rethlefsen *et al.*, “PRISMA-S: An Extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews”. OSF Preprints, 20, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.31219/osf.io/sfc3810.31219/osf.io/sfc38>
- [78] L. Pastrana, “Fundamentos de la fermentación en estado sólido y aplicación a la industria alimentaria”, *Cienc. y Tecnol. Aliment.*, vol. 1, n.º 3, pp. 4-12, 1996. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/11358129609487556>
- [79] K. Sato, S. Miyasaka, A. Tsuji y H. Tachi, “Isolation and characterization of peptides with dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitory activity from natto using DPPIV from *Aspergillus oryzae*”, *Food Chem.*, vol. 261, pp. 51-56, 2018. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.04.029>
- [80] M. R. Zanutto-Elgui *et al.*, “Production of milk peptides with antimicrobial and antioxidant properties through fungal proteases”, *Food Chem.*, vol. 278, pp. 823-831, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.119>
- [81] M. B. O’Keeffe, R. Norris, M. A. Alashi, R. E. Aluko y R. J. FitzGerald, “Peptide identification in a porcine gelatin prolyl endoproteinase hydrolysate with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory and hypotensive activity”, *J. Funct. Foods*, vol. 34, pp. 77-88, 2017. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jff.2017.04.018>
- [82] A. E. Alves, L. Carvalho, G. Boscaroli y R. J. Soares, “Solid-state fermentation as an efficient strategy for the biotransformation of lentils: enhancing their antioxidant and antidiabetic potentials”, *Bioresour. Bioprocess.*, vol. 6, n.º 1, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1186/s40643-019-0273-5>
- [83] A. Starzyńska, B. Stodolak, A. M. Gómez, B. Mickowska, B. Martín y Ł. Byczyński, “Mould starter selection for extended solid-state fermentation of quinoa”, *LWT*, vol. 99, pp. 231-237, 2019. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.lwt.2018.09.055>
- [84] M. B. O’Keeffe and R. J. Fitzgerald, “Identification of short peptide sequences in complex milk protein hydrolysates”, *Food Chem.*, vol. 184, pp. 140-146, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.03.077>
- [85] R. J. de Castro y H. H. Sato, “A response surface approach on optimization of hydrolysis parameters for the production of egg white protein hydrolysates with antioxidant activities”, *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 4, n.º 1, pp. 55-62, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.bcab.2014.07.001>
- [86] Y. Hou, W. Liu, Y. Cheng, J. Zhou, L. Wu y G. Yang, “Production optimization and characterization of immunomodulatory peptides obtained from fermented goat placenta”, *Food Sci. Technol.*, vol. 34, n.º 4, pp. 723-729, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1590/1678-457x.6448>
- [87] R. Norris, A. Poyarkov, M. B. O’Keeffe y R. J. Fitzgerald, “Characterisation of the hydrolytic specificity of *Aspergillus niger* derived prolyl endoproteinase on bovine β -casein and determination of ACE inhibitory activity”, *Food Chem.*, vol. 156, pp. 29-36, 2014. Doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.056>
- [88] Y. Wang, F. Li, M. Chen, Z. Li, W. Liu y C. Wang, “Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activities of Chinese traditional soy-fermented Douchi and Soypaste. Effects of processing and simulated gastrointestinal digestion”, *Int. J. Food Prop.*, vol. 18, n.º 4, pp. 934-944, 2015. Doi: <https://www.doi.org/10.1080/10942912.2014.913180>
- [89] B. Singh and A. Kaur, “Antidiabetic potential of a peptide isolated from an endophytic *Aspergillus awamori*”, *J. Appl. Microbiol.*, vol. 120, n.º 2, pp. 301-311, 2016. Doi: <https://www.doi.org/10.1111/jam.12998>
- [90] “Hypertension” *World Health Organization (WHO)* [en línea]. Disponible en https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1 [accedido: 04-sept-2020].