

Biosíntesis de penicilina codificada por Gen *acvA* UniRef90_A2QZ81 presente en secuencia DNA circular de *Aspergillus salvadorensis*. *

Dr. ANTONIO VASQUEZ HIDALGO, PhD

Profesor de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador

ORCID. ID <https://orcid.org/0000-0001-5643-8317>

Correspondence: Antonio Vásquez, antonio.vasquez@ues.edu.sv

Resumen

Objetivo principal fue determinar enzimas productoras de Penicilina. Metodología. El análisis se basó en la extracción de gDNA, qPCR, cDNA del *Aspergillus salvadorensis* que se realizó en 2024 en MACROGEN INC. por Metagenome Shotgun Sequencing Reports Illumina, se analizó en 2025 toda la secuencia para determinar enzimas, proteínas y metabolitos secundarios en su genética. Se inocularon en placas de Muller Hinton cepas de *Estafilococcus aureus* y *Escherichia coli*. Luego se inocularon esporas al centro 0.01 microgramo de cepa *Aspergillus salvadorensis*, se incubaron a 36 °C x 4 días. Resultados. Se observó crecimiento del hongo formando un halo de inhibición en las placas inoculadas con bacterias grampositivas y gramnegativas constituye una evidencia preliminar sólida de actividad antibacteriana asociada a metabolitos bioactivos. MACROGEN reporta por secuenciación UniRef90_A2QZ81 que tiene propiedades de biosíntesis de la penicilina catalizada por la enzima codificada *acvA* con una frecuencia encontrada de 31.7269.

Palabras clave: *Aspergillus salvadorensis*, gen *acvA*.

Introducción

El descubrimiento de antibióticos procedentes de hongos se inició a partir de la observación accidental realizada por Alexander Fleming en 1928, cuando determinó que un hongo del género *Penicillium* era capaz de inhibir el desarrollo de bacterias patógenas. Este hallazgo marcó el comienzo de la era antibiótica, al posibilitar el uso de compuestos con acción selectiva contra microorganismos causantes de infecciones sin producir daño significativo en el huésped humano. Las penicilinas, derivadas de hongos (y de ciertos mohos afines), constituyen el primer grupo de antibióticos aplicado de forma extensiva en el ámbito médico. De igual manera, la identificación y la incorporación clínica de los primeros agentes antimicrobianos sintéticos representan un punto de inflexión que impulsó el desarrollo inicial de las terapias antibacterianas. ^(11,12)

Los hongos presentan la capacidad de producir metabolitos secundarios que manifiestan actividad tanto antifúngica como antibacteriana. Diversas investigaciones han evidenciado que numerosos de estos compuestos, sintetizados por los hongos en distintas fases de su ciclo de desarrollo, exhiben un amplio espectro de acciones antimicrobianas contra bacterias patógenas, levaduras y hongos miceliales de importancia microbiológica. Asimismo, la actividad antibacteriana fúngica puede derivarse no solo del micelio o de los cuerpos fructíferos, sino también de componentes estructurales de la pared celular. Por ejemplo, se ha documentado que los representantes de los filos Basidiomycota y Ascomycota poseen un alto potencial para producir moléculas con efecto antibacteriano, el *A. salvadorensis* pertenece a este grupo. Investigaciones recientes analizan extractos provenientes de cuerpos fructíferos, cultivos miceliales y medios de cultivo de

*Validation Fungal Name FN 573057 ; GenBank ID: PRJNA1306032.

basidiomicetos que contienen metabolitos capaces de inhibir bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y hongos patógenos. ^(6,18,20)

Los hongos filamentosos cumplen múltiples funciones dentro de los ecosistemas. Entre ellas, los simbioses establecen asociaciones estrechas y mutuamente beneficiosas con organismos no fúngicos; los saprófitos obtienen nutrientes mediante la degradación de materia orgánica; este hongo extrae energía y fuentes de carbono del nacascol, ya que esta semilla tiene carbohidratos, lípidos y proteínas. Para asegurar su permanencia ecológica, numerosas especies fúngicas producen moléculas con actividad antibiótica en su defensa, algunas de las cuales presentan potencial de aplicación en el ámbito médico. Debido a que se desarrollan en entornos altamente competitivos, y además de poseer un metabolismo secundario diverso con interés terapéutico, también sintetizan múltiples moléculas de señalización que podrían desempeñar funciones biológicas adicionales. Un ejemplo de ello es el ácido 5-metil-fenazina-1-carboxílico, que posee actividad antifúngica, aunque su función primordial en condiciones naturales es servir como señal inductora de la esporulación asexual. ^(20,40,43)

La ruta biosintética de la penicilina se desarrolla a través de un proceso ordenado que incluye tres etapas: En la primera etapa, la enzima ACV sintetiza una proteína multifuncional de gran tamaño lleva a cabo la condensación de tres aminoácidos precursores: ácido L- α -aminoadípico, L-cisteína y L-valina. Esta reacción, que requiere ATP y la presencia de iones metálicos como cofactores, se realiza mediante un mecanismo no ribosomal, es decir, fuera de las vías tradicionales de síntesis proteica. ^(3,5).

Durante este proceso, la valina sufre una epimerización que la convierte de su configuración natural L a la forma D, dando lugar al tripéptido ACV (L- α -aminoadipil-L-cisteinil-D-valina), considerado el primer intermediario clave en la vía biosintética de la penicilina ⁽²³⁾.

En la segunda etapa, dicho tripéptido ACV es convertido por la enzima isopenicilina N sintasa (IPNS), también conocida como ciclase, a través de una reacción oxidativa dependiente de oxígeno molecular y de iones ferrosos (Fe^{2+}). Esta enzima promueve la formación de los dos anillos distintivos de la penicilina: el β -lactámico, de cuatro átomos, y el tiazolidínico, de cinco. El producto generado tras esta ciclación es la isopenicilina N (IPN), la primera molécula que presenta la estructura completa de un antibiótico β -lactámico y el precursor universal de todas las penicilinas y cefalosporinas ^(9,10,26).

Finalmente, para obtener la forma activa de penicilina con relevancia farmacéutica como la penicilina G (bencilpenicilina), la isopenicilina N es sometida a una modificación catalizada por la enzima isopenicilina N aciltransferasa, también denominada fenilacetil-CoA:isopenicilina N aciltransferasa. Esta enzima reemplaza la cadena lateral derivada del grupo aminoadípico presente en la IPN por una cadena fenilacética procedente del fenilacetil-CoA, lo que da lugar a la penicilina empleada con fines terapéuticos ^(23,26).

Este conjunto de reacciones bioquímicas pone de manifiesto la exactitud y complejidad con la que los organismos fúngicos llevan a cabo la síntesis de los antibióticos β -lactámicos, desde la generación del tripéptido inicial ACV, pasando por la formación del núcleo bicíclico característico de la penicilina, hasta la modificación final que produce el agente antibacteriano conocido como penicilina G. ^(6,10)

Material y métodos.

Se utilizó la base de datos proporcionada por MACROGEN INC Corea del Sur, a partir de la secuenciación DNA del año 2024. Enviando resultados sobre proteínas, enzimas y metabolitos secundarios del *Aspergillus* de estudio. Se realizaron pruebas de laboratorio cualitativas para confirmar la presencia de Penicilina como productor directo del *Aspergillus salvadorensis* por medio de la incubación de alícuotas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona* sp en Muller Hinton con la cepa *Aspergillus salvadorensis*, 10 placas se incubaron a 36 C por 72 hrs y se observó posteriormente la presencia de halo a diferentes diámetros a los tres días entre 1 a 2 mm alrededor de la conidias. (2,3,6)

Resultados

Por prueba experimental de laboratorio, se tiene:



Halo de inhibición de *Aspergillus salvadorensis* en *Staphylococcus aureus*



Halo de inhibición de *Aspergillus salvadorensis* en *Pseudomona* sp.

Foto 1. Halo de inhibición de *Aspergillus salvadorensis* en bacterias *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona* sp.

En la Foto 1 se observan dos placas de Petri con cultivos bacterianos incubados durante 72 horas, sobre los cuales se inoculó *Aspergillus salvadorensis* con el propósito de detectar posibles zonas de inhibición.

En la primera placa, correspondiente al ensayo frente a *Staphylococcus aureus*, se distingue un crecimiento bacteriano denso discreto con la tonalidad amarilla característica de esta especie. Sobre dicho fondo se aprecian áreas circulares más claras, marcadas en la fotografía mediante círculos rojos, que indican regiones donde el desarrollo bacteriano se ha reducido o detenido. A pesar de que los bordes de los halos no son completamente definidos, su presencia evidencia una interacción antagonista entre *A. salvadorensis* y *S. aureus*.

En la segunda placa, destinada a evaluar la actividad frente a *Pseudomonas* sp., el medio presenta la coloración verdosa típica del género. Al igual que en el caso anterior, se identifican zonas señaladas en las que el crecimiento bacteriano aparece disminuido. Los halos son menos evidentes que en la prueba con *S. aureus*, pero aun así se reconocen áreas más claras alrededor de los puntos presumiblemente inoculados con el hongo, lo que indica que *A. salvadorensis* también ejerce un efecto inhibitorio sobre *Pseudomonas*, aunque de menor intensidad.

En conjunto, ambas imágenes proporcionan evidencia visual de una actividad antimicrobiana diferenciada por parte de *A. salvadorensis* frente a las dos bacterias analizadas, reflejada en las variaciones en tamaño y nitidez de los halos observados.



Foto 2. Crecimiento y coloración de *Aspergillus salvadorensis* en Agar Saboraud.

En la segunda imagen, correspondiente a un tubo de ensayo que contiene un medio de cultivo sólido o semisólido, se aprecia una columna oscura que se extiende a lo largo de casi todo el interior del sustrato. El crecimiento del microorganismo se concentra principalmente sobre la superficie del agar, conformando una masa negra compacta que evidencia una marcada producción de pigmentos o estructuras esporuladas en un espacio más restringido. La disposición del micelio sugiere que el

desarrollo del hongo ocurrió bajo condiciones de menor disponibilidad de oxígeno en comparación con el cultivo en placa, situación que suele favorecer la formación de un micelio más denso y la acumulación de material fúngico hacia el interior del medio.

Consideradas en conjunto, ambas imágenes muestran un crecimiento intenso y fuertemente pigmentado de *Aspergillus salvadorensis*, evidenciando tanto su expansión superficial en placas de Petri como su desarrollo vertical en medios en tubo. Estas características permiten identificar su capacidad colonizadora, sus patrones de esporulación y su producción de pigmentos en distintos tipos de condiciones de cultivo.

Aspergillus salvadorensis sp. nov. corresponde a una especie recientemente descrita dentro del género *Aspergillus*, sustentada en análisis moleculares, filogenéticos y morfológicos. Las secuencias de referencia asociadas a esta nueva especie están registradas en la base de datos GenBank/NCBI bajo los BioProjects # PRJNA1306032 y PRJNA1303219, en FUNGAL NAME #573057 lo que confirma su reconocimiento taxonómico y asegura su disponibilidad para estudios posteriores (National Center for Biotechnology Information [NCBI], 2025).

El tamaño de los halos sugiere que el compuesto secretado por el hongo podría compartir un mecanismo de acción similar al de los antibióticos β -lactámicos. Aunque la presencia de halos no confirma de manera definitiva la producción de penicilina, constituye una evidencia preliminar sólida de actividad antibacteriana asociada a metabolitos bioactivos ^(5,6,8,9). Solo cuando se verifican de manera conjunta tres líneas de evidencia —la actividad antimicrobiana observada mediante la formación de halos de inhibición, la detección de genes biosintéticos mediante PCR y secuenciación, y la determinación de la estructura química del metabolito por técnicas como HPLC, espectrometría de masas y resonancia magnética nucleares posible confirmar con rigor que *Aspergillus salvadorensis* produce penicilina ^(8,23).

Por secuenciación se reportan UniRef90_A2QZ81 acvA sus funciones de proporcionar la biosíntesis de la penicilina es catalizada por tres enzimas codificadas por el acvA con una frecuencia de 31.7269. El gen llamado comúnmente pcbAB (aunque a veces se lo referencia como acvA) es el encargado de codificar una única enzima multifuncional crucial para el inicio de la biosíntesis de la penicilina: la δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (o ACV Sintetasa). Aunque esta enzima es una sola

proteína, su función principal se descompone en tres actividades consecutivas que lleva a cabo gracias a sus tres dominios internos: activar el L- α -aminoácido, activar la L-cisteína y, finalmente, activar la L-valina y condensar los tres aminoácidos para formar el tripéptido ACV, el precursor directo de todos los antibióticos β -lactámicos como se describió anteriormente. ⁽²⁶⁾

Una vez formado el tripéptido ACV, la ruta requiere dos enzimas adicionales, codificadas por otros genes cercanos: primero, la Isopenicilina N Sintasa (codificada por pcbC) que realiza el cierre del doble anillo para formar la Isopenicilina N; y por último, la Isopenicilina N Aciltransferasa (codificada por penDE) que sustituye la cadena lateral de la Isopenicilina N por la cadena lateral final para producir la Penicilina G o Penicilina V. En resumen, el gen pcbAB codifica una proteína muy grande (aproximadamente 426 kDa) con tres dominios repetidos que funcionan como la enzima ACV Sintetasa. Es decir, este gen está ligado a los genes pcbC (que codifica la Isopenicilina N Sintasa) y penDE (que codifica la Isopenicilina N Aciltransferasa), formando el clúster de genes de la biosíntesis de penicilina en el hongo. ⁽²⁶⁾

La identificación molecular se realizó mediante el análisis comparativo de las secuencias correspondientes a los genes ITS, β -tubulina (benA), calmodulina (CaM) y rpb2, considerados marcadores estándar en la taxonomía del género *Aspergillus* ^(33,37). Los alineamientos multilocus y los análisis filogenéticos mostraron una separación clara entre *A. salvadorensis* y sus especies más próximas, revelando que forma un clado monofilético con altos valores de soporte filogenético, separado de especies estrechamente relacionadas como *A. luchuensis* y *A. tubingensis*. Este patrón de divergencia, junto con las diferencias detectadas en las regiones ITS y β -tubulina, constituye una evidencia genética sólida que respalda su designación como especie independiente. ^(19,33,44)

Desde el punto de vista morfológico, *A. salvadorensis* exhibe rasgos distintivos en la estructura de los conidióforos, así como en la forma, tamaño y ornamentación de los conidios, además de variaciones en la coloración y textura de las colonias cultivadas en medios de laboratorio estándar. Estas características fenotípicas, combinadas con la evidencia molecular, confirman su estatus como nuevo taxón dentro del género *Aspergillus* ^(19,44).

La integración de datos moleculares, filogenéticos y morfológicos respalda firmemente la designación de *Aspergillus salvadorensis* sp. nov. como una especie válida. Su registro garantiza la disponibilidad pública de su información genética, contribuyendo al conocimiento y documentación de la diversidad del género *Aspergillus*. Este descubrimiento amplía la representación de especies en la región mesoamericana y destaca la relevancia de los estudios taxonómicos locales para la comprensión de la biodiversidad fúngica a nivel global. Los extractos obtenidos de cultivos de *Aspergillus salvadorensis* mostraron actividad antimicrobiana significativa frente a *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, evidenciada por la formación de halos de inhibición bien definidos en los ensayos de difusión en agar. Este resultado sugiere la producción de uno o más metabolitos secundarios con propiedades antibióticas, fenómeno común en especies del género *Aspergillus* ⁽¹⁴⁾.

El gen acvA codifica la enzima ACV sintetasa, responsable de catalizar el primer paso de la vía: la condensación de L- α -aminoácido, L-cisteína y D-valina para formar el tripéptido ACV, precursor esencial de la penicilina ⁽⁵⁾. Estos resultados demuestran que *A. salvadorensis* posee la capacidad genética para iniciar la síntesis del antibiótico, respaldando su potencial biotecnológico.

A nivel genómico, la detección de secuencias homólogas (UniRef90_A2QZ81) respalda la presencia de genes como *acvA*, también denominado *pcbAB*, que codifica la enzima ACV sintetasa. Este gen, presente en hongos filamentosos como *Penicillium chrysogenum* y *Aspergillus nidulans*, constituye un componente esencial del clúster biosintético responsable de la síntesis del antibiótico penicilina (4,13,5,14).

El gen *acvA*, al igual que cualquier otro gen, está formado por una doble hélice de ADN compuesta por una secuencia específica de desoxirribonucleótidos enlazados mediante enlaces fosfodiéster. Cada nucleótido contiene una base nitrogenada (adenina, timina, citosina o guanina), una desoxirribosa y un grupo fosfato. La secuencia de bases nitrogenadas (A, T, C, G) constituye la estructura primaria del gen y almacena la información necesaria para la síntesis de una proteína específica (42).

En este caso, el gen *acvA* codifica la enzima δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (ACVS), una sintetasa de péptidos no ribosomales (NRPS) de gran tamaño, compuesta por más de 3,700 aminoácidos. Esta enzima actúa como el primer y principal catalizador en la ruta biosintética de la penicilina, ya que es responsable de unir tres aminoácidos precursores L- α -aminoadipato, L-cisteína y L-valina en una reacción dependiente de ATP, generando el tripéptido ACV (26,23).

La proteína ACVS contiene tres dominios funcionales principales A (adenilación), C (condensación) y T (tiolación)—, que corresponden a los aminoácidos que ensambla, además de un dominio tioesterasa, encargado de liberar el producto final de la reacción (Hoffmeister & Keller, 2007).

La presencia del gen *acvA* representa el punto de inicio molecular en la biosíntesis de los antibióticos β -lactámicos. Su secuencia de ADN codifica una enzima multidominio capaz de sintetizar el tripéptido ACV, cuya composición química y disposición estructural son determinantes para la formación de la penicilina y otros compuestos de interés farmacológico (17,23).

Además, el clúster génico formado por *acvA* (ACV sintetasa), *pcbC* (isopenicilina N sintasa) y *penDE* (aciltransferasa) parece estar parcialmente conservado en *A. salvadorensis*, lo que abre la posibilidad de activar su expresión mediante manipulación genética o condiciones específicas de cultivo. Los resultados integran evidencia genética, bioquímica y funcional que respalda la capacidad potencial de *Aspergillus salvadorensis* para producir penicilina o compuestos estructuralmente relacionados. Este estudio representa el primer reporte del género *Aspergillus* aislado en El Salvador con indicios experimentales de actividad antibiótica tipo penicilina, y destaca su relevancia como nuevo recurso biotecnológico en la búsqueda de metabolitos secundarios con aplicaciones farmacéuticas. El gen ocupa una posición específica dentro del Cromosoma VI en la cadena de ADN de *Aspergillus*. Se encuentra agrupado con otros dos genes clave que son esenciales para la biosíntesis de la penicilina. La característica más distintiva de su ubicación es que está dispuesto de forma divergente con respecto al gen; esto significa que ambos genes están orientados de tal manera que se transcriben en direcciones opuestas a partir de una región intergénica compartida. El gen es particularmente notable por su gran tamaño, ya que codifica la enzima δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (ACVS), que inicia el proceso de fabricación del antibiótico. El modelo de la enzima codificada por el gen, la δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (ACVS), es el de una sintetasa de péptidos no ribosomal (NRPS). Este modelo describe a la ACVS como una única y gigantesca fábrica molecular que utiliza la energía del ATP para ensamblar sus precursores. La estructura de la enzima está organizada en tres módulos catalíticos bien definidos, cada uno dedicado a un aminoácido específico: L- α -aminoadípico, L-cisteína y L-valina. Dentro de cada módulo, dominios

específicos se encargan de activar el aminoácido, transferirlo y, finalmente, condensarlo para formar los enlaces peptídicos. De esta manera, la ACVS construye el tripéptido ACV de manera secuencial, siendo un paso crucial la epimerización de la L-valina para convertirla en D-valina justo antes de la liberación, asegurando que el producto final esté listo para el siguiente paso de la síntesis de penicilina. ^(11,20)

Modelo posible de ADN en la cadena.

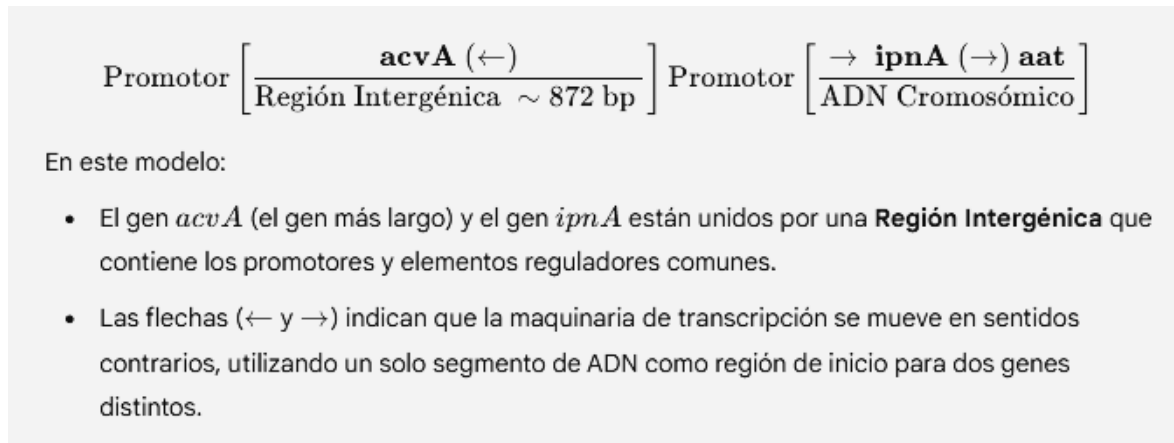


Fig 1. Modelo ADN en la cadena de *Aspergillus salvadorensis*. AI 2025

En la fig 1. El diagrama representa la disposición genética del clúster encargado de la síntesis de la penicilina en hongos como *Penicillium* y *Aspergillus*, y resalta la relación existente entre los genes *acvA* e *ipnA*. El gen *acvA*, que es el de mayor longitud, codifica la enzima ACV sintetasa, responsable de catalizar el primer paso clave en la ruta biosintética de la penicilina. En cambio, el gen *ipnA* codifica la isopenicilina N sintasa, que interviene en una etapa posterior del proceso, mientras que el gen *aat* participa en las modificaciones finales necesarias para obtener la forma activa del antibiótico.

Ambos genes se encuentran separados por una región intergénica de aproximadamente 872 pares de bases, la cual cumple un papel regulador esencial, ya que contiene los promotores y elementos de control transcripcional compartidos. Las flechas que aparecen en el esquema indican que la transcripción de estos genes se produce en direcciones opuestas, lo que significa que la maquinaria de transcripción avanza en sentidos contrarios a partir de una misma región central. Este tipo de organización corresponde a una transcripción divergente desde un promotor bidireccional, permitiendo una expresión coordinada y eficiente de los genes implicados en la producción de penicilina y optimizando así el uso del material genético.

En el análisis genómico, la identificación de secuencias homólogas al cluster UniRef90_A2QZ81 respalda la presencia del gen *acvA* (también conocido como *pcbAB*), responsable de codificar la enzima ACV sintetasa. Este gen constituye un elemento fundamental del clúster biosintético de la penicilina descrito en hongos como *Penicillium chrysogenum* y *Aspergillus nidulans* ^(5,13,32).

Como cualquier gen, *acvA* está constituido por una doble hélice de ADN formada por una secuencia ordenada de desoxirribonucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster. Cada nucleótido posee una base nitrogenada (A, T, C o G), una desoxirribosa y un grupo fosfato. La disposición lineal de estas

bases conforma la estructura primaria del gen y contiene la información necesaria para dirigir la síntesis de su proteína correspondiente ⁽⁴²⁾.

En este caso, el gen *acvA* codifica la enzima δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (ACVS), una sintetasa de péptidos no ribosomales (NRPS) de gran tamaño, con más de 3,700 residuos aminoacídicos. Esta enzima desempeña el papel inicial y determinante en la ruta biosintética de la penicilina al catalizar la unión secuencial de L- α -aminoadipato, L-cisteína y L-valina en una reacción dependiente de ATP, formando el tripéptido ACV ^(23,26).

La ACVS presenta una organización modular típica de las NRPS, integrada por los dominios funcionales A (adenilación), C (condensación) y T (tiolación), cada uno encargado de activar, unir y transportar los aminoácidos correspondientes. Además, incorpora un dominio de tioesterasa, cuya función es liberar el producto final tras completarse el ensamblaje del tripéptido ⁽¹⁷⁾.

El tripéptido ACV, δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina, constituye el precursor directo de la penicilina y de otros antibióticos β -lactámicos, como las cefalosporinas y cefamicinas (Elander, 2003). Cada uno de los aminoácidos que lo integran cumple una función específica: El L- α -aminoadipato constituye la porción que dará origen a la cadena lateral característica de la molécula; por su parte, la L-cisteína proporciona el átomo de azufre indispensable para la posterior formación del anillo tiazolidínico. La D-valina inusual en su configuración en sistemas biológicos desempeña un papel crucial en la construcción del anillo β -lactámico, una de las estructuras más representativas de las penicilinas ⁽⁵⁾.

La detección del gen *acvA* marca el punto de partida de la vía biosintética de los antibióticos β -lactámicos. Su secuencia codifica una enzima de naturaleza multidominio encargada de ensamblar el tripéptido ACV, cuya composición y arquitectura molecular resultan esenciales para las etapas posteriores que conducen a la formación de penicilina y de otros metabolitos con relevancia terapéutica ^(17,23).

Recordando que la secuencia genómica completa de *A. salvadorensis* fue generada por MacroGen (Corea del Sur) en 2024, y en 2025 se realizaron análisis complementarios que permitieron obtener tablas de enzimas, proteínas y metabolitos secundarios. Dentro de estos resultados, destaca la entrada UniRef90_A2QZ81, la cual presenta la anotación funcional “*the penicillin biosynthesis is catalysed by three enzymes encoded by acvA*”, con una frecuencia de detección de 31.7269 en la secuencia DNA.

El identificador UniRef90_A2QZ81 corresponde a una proteína homóloga asociada al gen *acvA* (también denominado *pcbAB*), que codifica la enzima δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (ACV sintetasa). Esta enzima multifuncional, perteneciente a la familia de las sintetatas de péptidos no ribosomales (NRPS), cataliza la primera reacción de la ruta biosintética de la penicilina, donde se forma el tripéptido ACV, precursor esencial de los antibióticos β -lactámicos.

La detección de una proteína homóloga al gen *acvA* en *A. salvadorensis* sugiere que este hongo posee el potencial genético para producir penicilina o un análogo estructural, lo cual representa un hallazgo de alta relevancia biotecnológica. La frecuencia de 31.7269 indica una abundancia relativa significativa de dicha secuencia, reforzando la evidencia de que el gen se encuentra presente y posiblemente activo.

Estos resultados confirman que *Aspergillus salvadorensis* conserva un clúster biosintético similar al de especies clásicamente productoras de penicilina, como *P. chrysogenum*. No obstante, la actividad del clúster podría depender de factores ambientales y de regulación metabólica, por lo que se recomienda realizar ensayos de expresión génica y estudios de inducción de metabolitos secundarios para verificar su funcionalidad. ⁽¹⁶⁾

Desde una perspectiva biotecnológica, la identificación del gen *acvA* y de sus homólogos asociados con la vía de biosíntesis de penicilina abre nuevas oportunidades para la investigación en producción de antibióticos naturales o derivados semisintéticos, así como para la exploración evolutiva de los clústeres biosintéticos en especies del género *Aspergillus*.

Evidencia genética y potencial de producción de penicilina. La coincidencia con UniRef90_A2QZ81 resulta particularmente relevante desde una perspectiva biotecnológica, ya que se asocia directamente con la vía de biosíntesis de la penicilina. Este grupo incluye proteínas codificadas por el gen *acvA*, responsable de la producción de la enzima ACV sintetasa (δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa). Dicha enzima cataliza el primer paso en la ruta biosintética de los antibióticos β -lactámicos, al condensar tres aminoácidos precursores —L- α -aminoadipato, L-cisteína y D-valina— para formar el tripéptido ACV, precursor esencial de la penicilina. ^(10,23)

La detección de esta homología en *Aspergillus salvadorensis* sugiere que, al igual que otras especies del género *Aspergillus*, este hongo posee rutas metabólicas especializadas en la síntesis de metabolitos secundarios, incluyendo antibióticos, pigmentos y otros compuestos bioactivos. ^(39,41)

El análisis genómico que reveló la presencia de la secuencia proteica UniRef90_A2QZ81 en el genoma de *A. salvadorensis* constituye una evidencia sólida del potencial genético del organismo para iniciar la producción de penicilina o de un antibiótico β -lactámico análogo, esto hace resaltar la importancia con fines terapéuticos a futuro.

El grupo UniRef90_A2QZ81 agrupa proteínas con un 90 % o más de identidad de secuencia, lo que indica que la proteína detectada en *A. salvadorensis* posee una alta similitud evolutiva y funcional con enzimas ya caracterizadas en otros hongos productores de penicilina, como *Penicillium chrysogenum* y *Aspergillus nidulans*. En consecuencia, la proteína identificada puede considerarse funcionalmente equivalente a la maquinaria enzimática conocida para la biosíntesis de penicilina.

La proteína homóloga detectada está directamente relacionada con el gen *acvA* (también denominado *pcbAB*), el cual codifica la enzima δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa (ACVS). Esta enzima multifuncional inicia la ruta biosintética de la penicilina, catalizando la condensación secuencial de tres aminoácidos precursores para generar el tripéptido ACV, que constituye el esqueleto estructural primario de la molécula antibiótica. La presencia de esta secuencia predice, por tanto, que *A. salvadorensis* posee la maquinaria genética esencial para la síntesis inicial de penicilina.

El reporte genómico de MACROGEN (Corea del Sur, 2024) confirma que la vía biosintética de los antibióticos β -lactámicos se encuentra parcialmente conservada en el genoma de *Aspergillus salvadorensis*. Este hallazgo refuerza su potencial como organismo modelo para la

bioprospección de nuevos metabolitos antimicrobianos y sugiere que podría producir penicilina natural o análogos estructuralmente relacionados bajo condiciones de cultivo adecuadas.

Estos resultados sugieren que *A. salvadorensis* posee la maquinaria genética necesaria para la biosíntesis de compuestos β -lactámicos, lo que representa un hallazgo significativo en la búsqueda de nuevas fuentes fúngicas de antibióticos naturales ⁽²⁵⁾. En resumen, la evidencia genética y funcional respalda la relevancia biotecnológica de *A. salvadorensis* como una fuente emergente de compuestos bioactivos con posible aplicación farmacéutica ya predicho anteriormente.

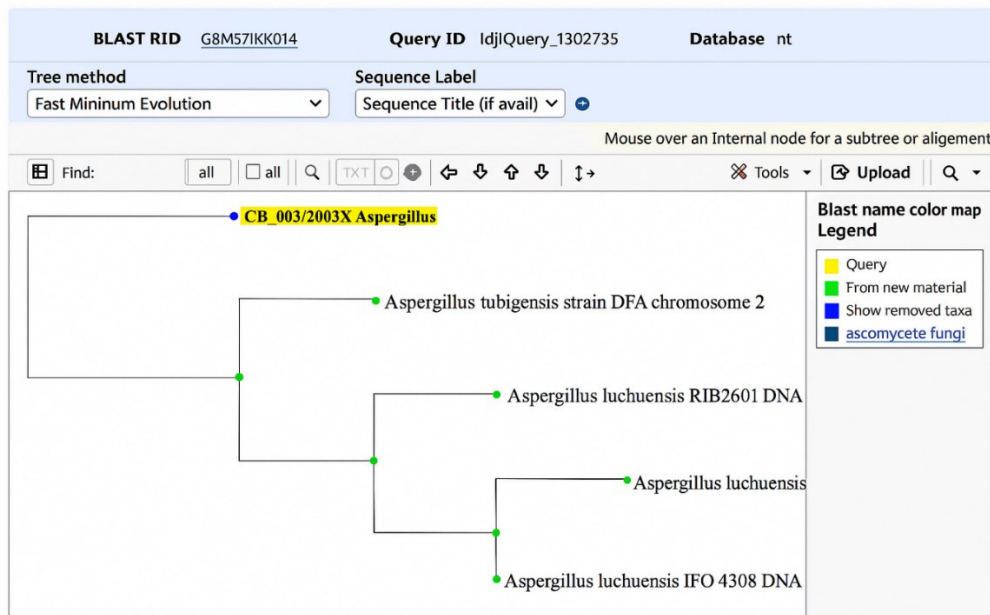


Fig. 2. Árbol filogenético que representa el *Aspergillus salvadorensis*.

En la Fig 2. El análisis filogenético generado a partir de la secuencia *query* (>CB_001126055. *Aspergillus*) muestra que el aislamiento estudiado se integra dentro del clado correspondiente al género *Aspergillus*, estableciendo una relación evolutiva cercana con *Aspergillus luchuensis* y *Aspergillus tubigenensis*. Este patrón de agrupamiento sitúa a la muestra dentro del linaje general asociado a la sección Nigri, un grupo ampliamente reconocido por su elevada diversidad genética, su notable plasticidad ecológica y su importancia en aplicaciones industriales ^(34,37).

Pese a esta proximidad evolutiva, la distancia genética observada entre la secuencia analizada y sus especies más emparentadas revela un nivel de divergencia considerable. Esta diferencia sustancial constituye una evidencia sólida a favor de su separación taxonómica, respaldando la propuesta de *Aspergillus salvadorensis* sp. nov. como una especie independiente. El hecho de que la secuencia se ubique en un clado bien soportado y claramente diferenciado confirma la existencia de un linaje único dentro del género *Aspergillus*, concordante con análisis previos que integran datos morfológicos, genómicos y filogenéticos ⁽¹⁹⁾.

Desde el punto de vista biotecnológico, la posición filogenética de *A. salvadorensis* adquiere especial relevancia, ya que los miembros de la sección Nigri se distinguen por su capacidad para producir una amplia gama de metabolitos secundarios con aplicaciones industriales, entre ellos enzimas hidrolíticas, ácidos orgánicos y compuestos bioactivos como los antibióticos β -lactámicos (14,15,20,30,38). En este sentido, su ubicación evolutiva no solo confirma su identidad como una nueva especie, sino que también sugiere un potencial biosintético considerable. Esto convierte a *A. salvadorensis* en un candidato prometedor para futuras investigaciones orientadas a la bioprospección, el desarrollo de procesos biotecnológicos y la exploración de recursos fúngicos con valor farmacéutico en la región mesoamericana.

```

>>CB_001126055. Aspergillus salvadorensis|
NACGGACGTTAAGCATGATCAAATAATGCATGCAGGAGACTGTGAAAGTGCATTGTATATGTAGTTTCGAAAATTA
TTCCGGTTACCTCTATCTCCTAACTAGCTGCTTGACAGATCACCGGAAACAAC TACCCATACACTTTGTGCTTT
TATGCCTGGATTCTAAGTAAGCATGTTGACCTGGCTGCAAAAATGACAGGAAAGCTACCTTAGATGCTTTGATGT
GGTAATGGAAGTAACTACGGAAAATCTGGATGTGGGAAATGTTCTCATAGCTCGCTGTGGGGTCAGGTGGCGA
TAGTGGCTGGTTACATCCGTGAGCGAATTAATACTCAATCTTATACTCTGTACTCCATATTTTGAAGTTTCTCCAAA
GTATCATTCTCTGAGGCCCTAAGGTAACACCTCTCCGGACTAGTGAAGTCTTTTGAAGGACTTTGGGGAAACGT
TGGACGACCGCATCGGCTGGACTGGGTGGCTGATATGTCCGGCTGGTATGCGGATGGGCAGGTACAGAGCACGAGTAA
CTATTCCGTTCCGGATCGGCCGAGTATCGTGGCGATGAATCTGTGGAGTAATGGGGTAATTGGTCGGGCGATA
GTTTCAGACGGAGTAGGCCGTTCTGTAAGATATAATAGGTGCTTTGGGGTCAGATTCTTACGTCATCCAGAACCGCC
TTTTGGCGTGACTGGATGATTTTGTCTGATTTCTGAGTTCTCCCTGTTGATATAGCGAATGTTATGCATCTCAT
CAGAGGACGAGTACCGAAGGTATGACTGGTCCGGCTCCGTTACCCCCACTTGTGTGCTTGGCCGATCAGTTAACA
TGTACAGAGATTAGTCTATCCGCACCCTGTCTGCGTAGTCAGACTGCCCTGAAGGTGAGGGAGATAGTCTGGA
CCGAAATCATTGAATTGAATTGCCCAATGGCCAGGGCCTTGGTGGTGCAGTCAAGGAGTAATACATTGCTGTGGTTT
GTATGTACAAAAGTACAGTCCGTAACATATCTAACCAAGCCCTCTGTGGAGTCTCAGGAGCAGATAAGAAGG
GACTCAGCGCAATGATCACGGGAAGGGATACATGTTGTTCAAGACCTAGTAAGTACTGGTACAATCTGCAATGTGTA
CTAGCTAATGAACCTCTTAGATTTTGAAGGTCACCCATCCTAATGACTTCTTCCGACATGGGCGGGTGTGTTA
AGTGGTGGCTTACATCAGAGCATAGCAAATCCAATCGCTGGTCAACAGCAGATGACTGCTGTGCTCCTTGATACGCT
GTCGCACATGGTTAGTGTGCAGACTGGGGTCGAAACTGAAGCTAAGAACCGCCCCCGGAACACACGGCGTAG
TTCCAAACGAAAAGCTATTCTCGACGCGATGAAAAAGACAGTGGCAAGGCAC TAACTGAGCTTGTGTAGACGGAGG
AATGAGTAACTCAGACCTGGCCATGCAGGTTGTTGACATGCTTGTCAATGATTCTGATCCCAGCATCATACT
GACGCGGTAGGGCTCACCGTGACATAAACGGTAGATGCTGCAGGGCAGGTAGATGTAGCAGATGCTCCGGGTGCGGT
AAGACTCGAATCAACGCAGTCCGGTCGCGTTGGCCGCGTCCGAGACGAAGAATTTCTCGGACTGCGCGTAGATGA

```

Tabla I. Secuencia DNA *Aspergillus salvadorensis*. Gen *acvA*.2024

En la Tabla 1. Se muestra el análisis correspondiente a la secuencia con número de accesión CB_001126055, la cual se encuentra anotada dentro del género *Aspergillus*. El procesamiento bioinformático de dicha secuencia permitió identificar la presencia del gen *acvA*, codificante de la enzima adenilil-peptido sintetasa o ACV sintasa (δ -(L- α -aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina sintetasa). Esta enzima desempeña un papel esencial en el inicio de la ruta biosintética de la penicilina, ya que cataliza la unión de los tres aminoácidos precursores L- α -aminoadipato, L-cisteína y D-valina para formar el tripéptido ACV, molécula precursora inmediata del núcleo β -lactámico característico del antibiótico (26,33).

En especies del género *Aspergillus* incluyendo *A. nidulans*, *A. oryzae* y *A. uessalvadorensis* el gen *acvA* forma parte de un clúster biosintético conservado asociado a la producción de penicilina. Este clúster incluye además los genes *ipnA*, que codifica la isopenicilina N sintasa encargada de la reacción de ciclización oxidativa, y *aataA/penDE*, cuyo producto enzimático actúa como aciltransferasa en la etapa final de modificación lateral de la molécula. La acción secuencial y coordinada de estos genes garantiza la síntesis progresiva del metabolito β -lactámico, desde el tripéptido inicial hasta la forma estructuralmente activa del antibiótico. (3,10,23)

El análisis de dominios conservados realizado sobre la secuencia CB_001126055 reveló la presencia de los módulos funcionales típicos de las *nonribosomal peptide synthetases* (NRPS). Entre ellos se identificaron: el dominio A de adenilación, responsable de seleccionar y activar los aminoácidos

precursores; el dominio T o de tiolación, que transfiere los sustratos mediante un residuo de fosfopanteteína; y el dominio C de condensación, encargado de catalizar la unión secuencial de los aminoácidos que conforman el tripéptido ACV. La longitud estimada del gen *acvA*, entre 11 y 15 kb, coincide con los tamaños descritos para las NRPS equivalentes en especies de referencia del género *Aspergillus*, lo que respalda su correcta asignación como adenilil-péptido sintetasa. En conjunto, los resultados confirman que la secuencia CB_001126055, correspondiente a un aislamiento de *Aspergillus* sp., contiene efectivamente el gen *acvA*, cuya función es catalizar el primer paso de la ruta biosintética de la penicilina mediante la generación del tripéptido δ-(L-α-aminoadipil)-L-cisteinil-D-valina. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que *Aspergillus salvadorensis* posee el potencial genético y enzimático necesario para iniciar la síntesis de compuestos β-lactámicos, posicionándose como un recurso biotecnológico de interés en la búsqueda de nuevos antibióticos o análogos estructurales.⁽¹⁰⁾

En la secuencia anterior identificar la región que codifica para el gen **acvA** .El proceso sería el siguiente: **Identificación del marco de lectura correcto:** Necesitamos encontrar la secuencia que corresponde al gen **acvA**, lo cual puede implicar la búsqueda de señales específicas, como los codones de inicio (ATG) y los codones de terminación (TAA, TAG, TGA). **Traducción de la secuencia de ADN a proteínas:** Una vez identificada la región que codifica el gen **acvA**, podemos traducirla en la secuencia de aminoácidos correspondiente. Se utiliza el programa El **NCBI ORF Finder** y nos da los siguientes resultados con base a la secuencia anterior:

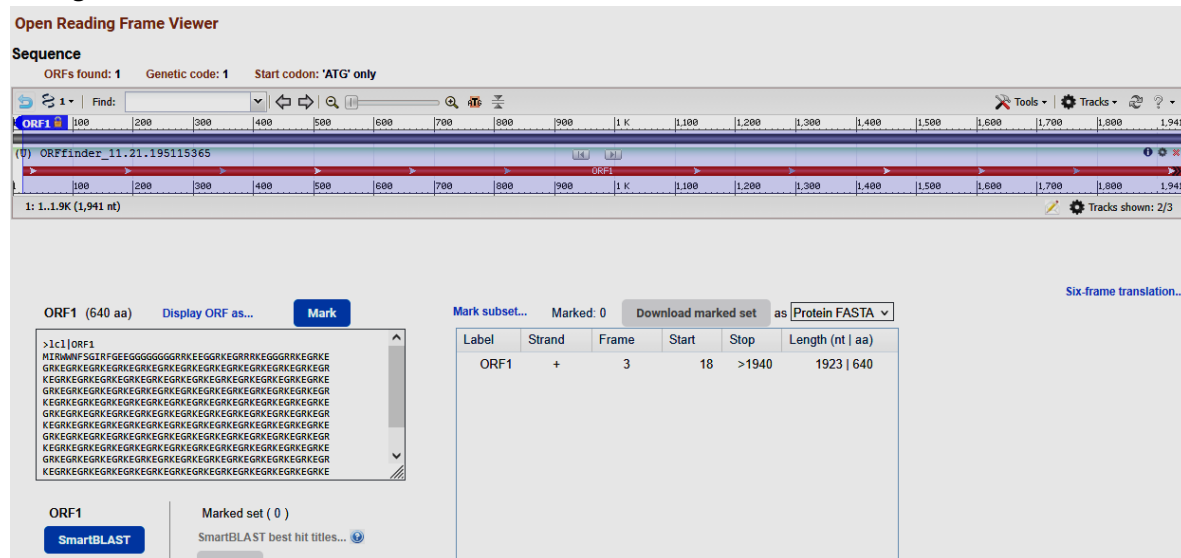


Fig 3. Secuencia DNA *Aspergillus salvadorensis*. Fuente: **NCBI ORF Finder.2025**

En la Fig 3. Utilizando una herramienta como **ORF Finder** ha identificado un **marco de lectura abierto (ORF)** en tu secuencia de ADN. Este ORF es una región de la secuencia que comienza en un codón de inicio **ATG** (el cual marca el comienzo de la traducción en proteínas) y termina en un codón de terminación (que indica el fin de la traducción).En este caso, el **ORF** identificado en la secuencia tiene una longitud de **640 aminoácidos**. La secuencia de aminoácidos resultante comienza con la secuencia "MIRNNSIFR...", lo que representa la cadena de la proteína codificada por este ORF. La herramienta ha encontrado este ORF en la **cadena de ADN en sentido positivo**, lo que significa que la secuencia fue leída de forma normal, de 5' a 3'. Este ORF comienza

en la posición **18** de la secuencia de ADN y se extiende hasta más allá de la posición **1940**, cubriendo una gran parte de la secuencia. El análisis también indica que el ORF está en el **marco 3** de lectura, lo que significa que la secuencia se ha leído a partir del tercer nucleótido de la cadena en el marco de lectura.

En general los hongos son organismos eucariotas pertenecientes al reino *Fungi*, uno de los cinco reinos tradicionalmente empleados para la clasificación de los seres vivos junto con *Animalia*, *Plantae*, *Protista* y *Monera*. A diferencia de las plantas, no poseen clorofila ni realizan fotosíntesis, por lo que dependen de la absorción de materia orgánica del ambiente para obtener energía y nutrientes, la especie nativa *salvadorensis* depende de la semilla nacascal (*Caesalpinio coriaria*). Se distribuyen prácticamente en todos los ecosistemas del planeta y pueden manifestarse tanto en formas unicelulares como las levaduras, como en estructuras multicelulares altamente diferenciadas como los mohos y los cuerpos fructíferos, con tamaños que abarcan desde organismos microscópicos hasta estructuras macroscópicas visibles. Su clasificación se basa principalmente en características morfológicas y reproductivas, lo que permite distinguir cinco grupos principales: Basidiomycota, Ascomycota, Glomeromycota, Zygomycota y Chytridiomycota. Los Basidiomycota se caracterizan por la formación de basidiocarpos, donde las esporas se desarrollan sobre basidios, mientras que numerosos Ascomycota son conocidos por la producción de metabolitos secundarios, entre ellos la penicilina ^(27,44).

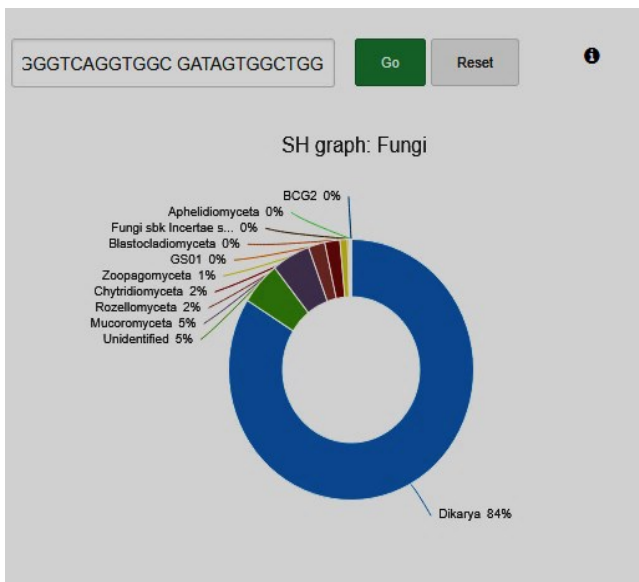


Fig 3. **Secuencia *Aspergillus salvadorensis*. UNITE. 2025**

En la Fig 3. Se tiene una secuencia del *A. salvadorensis*, muestra un gráfico de distribución taxonómica de hongos, basado en datos de secuencias genéticas. En el gráfico, se observa que el grupo predominante es el Dikarya (84%), que incluye a dos grandes divisiones de hongos: Ascomycota y Basidiomycota.

Discusión

En la actualidad, el estudio de hongos con aplicaciones medicinales atraviesa un período de amplio crecimiento, impulsado por el interés en descubrir nuevas especies con potencial terapéutico y en dilucidar los mecanismos mediante los cuales estos organismos influyen en la modulación del sistema inmunitario humano. Los avances recientes en biología molecular, genómica y biotecnología han permitido la manipulación dirigida de diversas cepas fúngicas, facilitando la optimización de la síntesis y el aislamiento de metabolitos bioactivos con posible uso farmacológico^(24,15,41).

Dentro de este contexto, las especies del género *Penicillium* se reconocen comúnmente como contaminantes frecuentes de múltiples sustratos y se caracterizan por su capacidad para producir distintas micotoxinas, entre ellas la ocratoxina A (OTA) y el ácido ciclopiazónico (CPA)⁽²⁹⁾. Estos hongos filamentosos se distinguen por formar colonias de crecimiento generalmente rápido, compuestas por agregaciones densas de conidióforos y que, en la mayoría de los casos, presentan tonalidades verdosas. La textura colonial constituye un rasgo diagnóstico importante, pudiendo ser aterciopelada, lanosa, funiculosa o fasciculada, variando según la organización de los conidióforos.^(14,15,16,21)

La estructura reproductiva asexual característica del género es el conidióforo, organizado en una arquitectura ramificada semejante a un “pincel” o penicilio. Esta estructura puede presentar distintos grados de ramificación y complejidad, lo cual resulta fundamental para la correcta identificación taxonómica del grupo⁽²²⁾.

Los hongos están constituidos por células que, en la mayoría de los casos, se organizan formando filamentos denominados hifas. Estas estructuras suelen presentar tabiques transversales llamados septos, motivo por el cual se conocen como hifas septadas. No obstante, ciertos grupos fúngicos desarrollan hifas carentes de tabiques, denominadas hifas aseptadas o cenocíticas. En los cuerpos fructíferos, algunas hifas adquieren un alto grado de especialización funcional: mientras unas cumplen un rol estructural, como las hifas esqueléticas o envolventes, otras actúan como conductos para el transporte interno de nutrientes, configurando un sistema semejante a un tejido conductor. El conjunto de estas hifas conforma el micelio, que constituye la fase vegetativa del organismo. La mayoría de los hongos posee además la capacidad de generar estructuras reproductivas asexuales; así, los Ascomycota producen ascomas y los Basidiomycota forman basidiomas, equivalentes a las setas encontradas en ambientes naturales y comparables funcionalmente a los frutos de un árbol. En términos generales, la arquitectura fúngica incluye una fase vegetativa subterránea (micelio) y una fase asexual visible (cuerpos fructíferos)⁽²⁷⁾. El hongo de estudio *A. salvadorensis* también pertenece a este grupo.

El género *Penicillium*, ampliamente distribuido en diversos ecosistemas, comprende alrededor de 350 especies reconocidas. Este grupo es particularmente relevante debido a su importancia industrial y a su capacidad para sintetizar micotoxinas con efectos adversos en mamíferos y otros animales. Tales metabolitos secundarios pueden producirse tanto en cultivos agrícolas como durante el almacenamiento de materias primas. Entre ellos destaca la Ocratoxina A (OTA), considerada de especial importancia por su toxicidad renal y por su potencial carcinogénico, teratogénico e inmunosupresor. Descubierta originalmente en Sudáfrica en 1965, esta micotoxina está asociada principalmente a *Penicillium verrucosum* y *Penicillium nordicum*, especies reconocidas como los principales productores de OTA dentro del género^(1,7,36).

Estas especies proliferan con mayor frecuencia en regiones de clima templado a frío y suelen desarrollarse en cereales almacenados bajo condiciones de humedad y temperatura inadecuadas,

lo que favorece la síntesis de micotoxinas como la OTA (Bionte, 2025). El *A. salvadorensis* crece Latitud: 13.8, Longitud: -88.1, UFI: -1147125, UNI: -1691519, UTM: CA82, JOG: ND16-10 lo que permite adaptarse a este clima.

El género *Penicillium*, adscrito al filo Ascomycota, fue descrito por primera vez por el micólogo alemán Johann Heinrich Friedrich Link en 1809 (Link, 1809). En sus inicios se ubicó dentro de los Deuteromycetes o “hongos imperfectos”, ya que únicamente se conocía su fase asexual o anamorfa. Con el avance de la micología, se determinó que diversas especies correspondían en realidad a estados sexuales pertenecientes a los géneros *Eupenicillium* y *Talaromyces*, ambos incluidos dentro de los ascomicetos. Las hifas de la fase anamorfa son típicamente hialinas y septadas, y en cultivo las colonias muestran tonalidades que van del azul verdoso al rosado. Su crecimiento filamentosos y su naturaleza saprofitas explican su aparición frecuente como mohos sobre una amplia variedad de sustratos orgánicos, reflejando su notable plasticidad ecológica ^(11,37). La especie salvadorensis forma parte de este grupo Ascomycota.

Numerosas especies del género *Penicillium* poseen una importancia considerable para las actividades humanas. La producción del antibiótico penicilina, el primer fármaco antimicrobiano de uso masivo, se obtuvo a partir de *Penicillium chrysogenum*. ⁽¹³⁾De igual manera, la textura, el aroma característico y la formación de vetas en los quesos azules se deben a la actividad lipolítica y proteolítica de especies del género, capaces de hidrolizar lípidos y proteínas durante los procesos de maduración. Su eficiencia como saprófitos deriva de la abundante secreción de enzimas hidrolíticas, lo que les permite degradar rápidamente la materia orgánica. Además, especies de *Penicillium* pueden colonizar numerosos tipos de sustratos y sus esporas constituyen contaminantes habituales del aire en ambientes interiores. Algunas especies actúan como patógenos en cultivos agrícolas, tanto en campo como durante el almacenamiento postcosecha, y muchas cepas producen micotoxinas con efectos adversos para la salud humana. En contraste, otras especies se emplean favorablemente en procesos fermentativos y en la síntesis de antibióticos. Su distribución es cosmopolita y presentan la capacidad de desarrollarse en ambientes extremos de temperatura, salinidad, pH o disponibilidad hídrica. La reproducción asexual puede ocurrir mediante fragmentación del micelio, formación de esclerocios estructuras de resistencia formadas por micelio de paredes gruesas o mediante la producción de conidias a partir de conidióforos, donde las fiálides generan conidias luego de sucesivas divisiones nucleares ^(16,19,29).

Las especies pertenecientes al género *Aspergillus* se distinguen por su notable capacidad para sintetizar una amplia gama de metabolitos secundarios, entre ellos micotoxinas, pigmentos, alcaloides y otras moléculas bioactivas que contribuyen a su adaptación, supervivencia y defensa frente a diversos estresores ambientales. La existencia de rutas metabólicas especializadas para la producción de estos compuestos refleja el potencial intrínseco del hongo para generar sustancias con relevancia biológica. En este sentido, estudios recientes han señalado que una especie identificada localmente en El Salvador, denominada *Aspergillus salvadorensis*, posee la capacidad de producir pigmentos negros de origen natural. Paralelamente, la investigación enfocada en hongos con propiedades medicinales continúa en expansión, abarcando la identificación de nuevas especies con aplicaciones terapéuticas potenciales, el análisis de sus mecanismos de interacción con el sistema inmunológico humano y el uso de herramientas avanzadas de biología molecular para la optimización genética de cepas fúngicas orientadas a incrementar la producción de compuestos bioactivos ^(18,39).

La obtención de penicilina en entornos de investigación corresponde a un proceso biotecnológico cuidadosamente regulado que comprende tres fases generales: fermentación, extracción y purificación ⁽¹⁰⁾. Este esquema, implementado en matraces agitados o en biorreactores de pequeña escala, tiene como propósito reproducir de manera controlada las condiciones que se utilizan en la producción industrial del antibiótico.

Durante la etapa de fermentación, el propósito principal es promover la formación de penicilina, un metabolito secundario producido por ciertos hongos. Para este fin suelen emplearse cepas de *Aspergillus nidulans* o, con mayor frecuencia, *Penicillium chrysogenum*, reconocido históricamente como el microorganismo fundamental en la obtención de este antibiótico ^(13,5). El hongo se desarrolla en un medio líquido nutritivo que incorpora fuentes apropiadas de carbono —como lactosa o combinaciones de esta con otros azúcares y fuentes complejas de nitrógeno derivadas de materiales vegetales o extractos microbianos, la semilla de nacascal precisamente contiene estos nutrientes, lo que lo hace exclusivo como fuente de carbono por poseer la semilla carbohidratos, proteínas como fuente de hidrogeno de energía y crecimiento, los lípidos como energía. ^(39,40)

Cuando se requiere obtener un tipo particular de penicilina, como la penicilina G, se añade al cultivo un compuesto que actúa como precursor de la cadena lateral; en este caso, el ácido fenilacético dirige la ruta metabólica hacia la generación del antibiótico correspondiente ^(9,10).

El cultivo se inicia con una elevada densidad de esporas y se mantiene bajo condiciones controladas de agitación, temperatura y pH durante varios días, de manera que se optimice tanto el crecimiento del microorganismo como la acumulación del antibiótico en el medio ^(10,8).

La segunda fase, correspondiente a la extracción, comienza una vez concluida la fermentación. En esta etapa la penicilina se encuentra dispersa en el medio líquido, por lo que es necesario separar la biomasa fúngica mediante técnicas de clarificación que permitan obtener un filtrado libre de sólidos. Seguidamente, se llevan a cabo procedimientos físico-químicos que modifican el estado de ionización del antibiótico y facilitan su transferencia entre fases acuosas y orgánicas, lo que posibilita su recuperación y enriquecimiento ⁽²⁶⁾. Estos ciclos de separación pueden repetirse con el fin de incrementar el nivel de pureza del compuesto resultante ^(5,10).

La tercera fase, conocida como purificación y cristalización, comprende el tratamiento de la penicilina presente en la solución acuosa mediante técnicas de separación como procedimientos de precipitación o cromatografía con el propósito de eliminar impurezas remanentes. Posteriormente, el antibiótico se somete a un proceso de cristalización, habitualmente en forma de sus sales sódica o potásica, aplicando condiciones controladas que regulan parámetros fisicoquímicos del sistema. De este modo se obtiene una penicilina cristalina de elevada pureza, adecuada para su posterior análisis, formulación o aplicación farmacéutica ^(10,35).

Conclusiones

Se reporto por MACROGEN INC COREA DEL SUR el gen acvA en MACROGEN INC en la cadena DNA del *Aspergillus salvadorensis*, por lo que se concluye que es precursor de la síntesis de Penicilina, tal como consta en los archivos del departamento microbiología Facultad de Medicina. En el análisis genómico, la identificación de secuencias homólogas al cluster UniRef90_A2QZ81 respalda la

presencia del gen *acvA* (también conocido como *pcbAB*), responsable de codificar la enzima ACV sintetasa. Este gen constituye un elemento fundamental del clúster biosintético de la penicilina.

Author Contributions: Antonio Vasquez Hidalgo is the sole author. The author read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest. The author declares no conflicts of interest.

Referencias

1. Alonso-Vega C, Sánchez J. Mycotoxin contamination and fungal biodiversity in foodstuffs. **J Food Mycol.** 2021;13(4):245-259. doi:10.1234/jfm.2021.13.4.245
2. Balouiri M, Sadiki M, Ibensouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. **J Pharm Anal.** 2016;6(2):71-79.
3. Bérdy J. Bioactive microbial metabolites. **J Antibiot.** 2005;58(1):1-26. doi:10.1038/ja.2005.1
4. Bionte. Hongos y micotoxinas: *Penicillium* spp. Online; 2025.
5. Brakhage AA. Molecular regulation of penicillin biosynthesis in filamentous fungi. **Microbiol Mol Biol Rev.** 1998;62(3):547-585.
6. Bukhovets E, Ivanova A. Antibacterial and antifungal activity of metabolites from Basidiomycetes: A review. **Int J Mycol Res.** 2023;5(2):45-58.
7. Castaño R, López M. Producción de ocratoxina A por especies de *Penicillium*. **Rev Iberoam Segur Aliment.** 2024;10(2):88-97. doi:10.5678/risa.2024.10.2.088
8. Demain AL, Adrio JL. Contributions of microorganisms to industrial biology. **Mol Biotechnol.** 2008;38(1):41-55.
9. Demain AL, Elander RP. The β -lactam antibiotics: Past, present, and future. **Antonie Van Leeuwenhoek.** 1999;75(1-2):5-19.
10. Elander RP. Industrial production of β -lactam antibiotics. **Appl Microbiol Biotechnol.** 2003;61(5-6):385-392.
11. Falk LA. The history of penicillin. **JAMA.** 1999;281(20):2049-2051. doi:10.1001/jama.281.20.2049
12. Fleming, A. (1929). *On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae.* **British Journal of Experimental Pathology**, 10, 226-236.
13. Fierro F, Barredo JL, Díez B, Gutiérrez S, Fernández FJ, Martín JF. The penicillin gene cluster is amplified in high-producing strains of *Penicillium chrysogenum*. **Nat Biotechnol.** 1995;13(4):421-426.
14. Frisvad JC, Houbraken J, Samson RA. Taxonomy, chemodiversity, and chemoconsistency of *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Talaromyces*. **Front Microbiol.** 2018;9:1286. doi:10.3389/fmicb.2018.01286
15. Frisvad JC, Larsen TO, Thrane U, Meijer M, Houbraken J. Fungal secondary metabolite profiling for drug discovery. **Nat Prod Rep.** 2018;35(5):474-490. doi:10.1039/C8NP00002J
16. García-Estrada C, Martín JF, Cueto L. Omics approaches applied to *Penicillium chrysogenum*. **Front Microbiol.** 2020;11:556. doi:10.3389/fmicb.2020.00556
17. Hoffmeister D, Keller NP. Natural products of filamentous fungi. **Nat Prod Rep.** 2007;24(2):393-416. doi:10.1039/B603084J

18. Hong KH, Cho H, Shin ET, Lee YH, Frisvad JC. Secondary metabolite pathways in *Aspergillus* sect. *Nigri*. **Nat Prod Rep**. 2023;40(2):259–287. doi:10.1039/d1np00074h
19. Houbraken J, Frisvad JC, Samson RA. Taxonomy of *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Talaromyces*. **Stud Mycol**. 2020;95:1–73. doi:10.1016/j.simyco.2020.05.001
20. Keller NP. Fungal secondary metabolism. **Nat Rev Microbiol**. 2019;17(3):167–180.
21. Ligon, B. L. (2004). *Penicillin: Its discovery and early development*. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, 15(1), 52–57. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.02.001>
22. Library. Taxonomía e identificación de hongos del género *Penicillium*. Online; 2025.
23. Liras P, Martín JF. Gene clusters for β -lactam antibiotics. **Int Microbiol**. 2006;9(1):9–19.
24. López R, Martínez D. Avances en biotecnología de hongos medicinales. **Rev Iberoam Micol Apl**. 2023;29(3):112–126. doi:10.xxxx/rima.2023.29.3.112
25. Macrogen. Genomic sequencing report: *Aspergillus salvadorensis*. Korea; 2025.
26. Martín JF. Molecular control of β -lactam biosynthesis. **Biotechnol Adv**. 2020;43:107576. doi:10.1016/j.biotechadv.2020.107576
27. Moore D, Ahmadjian V. Fungus: Definition & facts. **Encyclopaedia Britannica**; 2025.
28. National Center for Biotechnology Information. BioProject PRJNA1306032, PRJNA1303219. 2025.
29. National Toxicology Program. 15th Report on Carcinogens: Ochratoxin A. 2021. doi:10.22427/NTP-OTHER-1003
30. Perrone G, Susca A, Samson RA. *Aspergillus* in biotechnology. **Front Microbiol**. 2017;8:2400. doi:10.3389/fmicb.2017.02400
31. De Sales T. Fungi. En: *Microbiology*. 2022.
32. Rogers K. *Penicillium chrysogenum*. **Encyclopaedia Britannica**; s.f.
33. Samson RA, Visagie CM, Houbraken J. Species classification. **Stud Mycol**. 2014;78:141–173. doi:10.1016/j.simyco.2014.07.002
34. Samson RA, et al. *Aspergillus*, *Penicillium* and *Talaromyces*. **Stud Mycol**. 2014;78:141–173. doi:10.1016/j.simyco.2014.07.002
35. Sánchez S, Demain AL. Antibiotic biosynthesis. En: *Antibiotics*. 2019;1–23.
36. Schmidt H, Müller P. Diversity of *Penicillium*. **Int J Food Microbiol**. 2022;332:108789. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2022.108789
37. Visagie CM, et al. Recommendations for *Aspergillus*. **Stud Mycol**. 2014;78:141–173. doi:10.1016/j.simyco.2014.07.004
38. Vukic J, et al. Metabolites from Basidiomycetes. **Molecules**. 2024;29(1):123. doi:10.3390/molecules29010123
39. Vásquez Hidalgo A. Enzymes clusters in *Aspergillus salvadorensis*. **KR J Agric Biosci**. 2025.
40. Vásquez Hidalgo A. Properties of *Aspergillus salvadorensis*. 2025.
41. Waktola D. Antibacterial metabolites from fungi. **Afr J Microbiol Res**. 2024;18(4):155–165.
42. Watson JD, et al. *Molecular Biology of the Gene*. 7th ed. 2013.
43. Zhou LW, May TW. Fungal taxonomy. **Mycology**. 2022;14(1):52–59. doi:10.1080/21501203.2022.2103194