



***Gliocladium* spp. ORGANISMO FÚNGICO PRODUCTOR DE DIFERENTES
METABOLITOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS CON UN INTERÉS
BIOTECNOLÓGICO CON CAPACIDAD EN BIOCONTROL**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ, ABRIL DE 2023**



***Gliocladium* spp. ORGANISMO FÚNGICO PRODUCTOR DE DIFERENTES
METABOLITOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS CON UN INTERÉS
BIOTECNOLÓGICO CON CAPACIDAD EN BIOCONTROL**

HELEN ANDREA GONZÁLEZ ESPINOSA

Asesor Interno:

MSC. LIGIA CONSUELO SÁNCHEZ LEAL

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
BOGOTÁ, ABRIL DE 2023**



***Gliocladium* spp. ORGANISMO FÚNGICO PRODUCTOR DE DIFERENTES
METABOLITOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS CON UN INTERÉS
BIOTECNOLÓGICO CON CAPACIDAD EN BIOCONTROL**

APROBADA: _____

JURADOS: _____

ASESORES: _____

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
BOGOTÁ, ABRIL DE 2023**

AGRADECIMIENTOS

“Solo puedo agradecer a Dios por darme el tiempo, la fuerza y la tenacidad de haber culminado este trabajo, doy gracias a Él, por darme salud y por obrar en mi vida, además de por poner a mi lado a personas tan especiales que de una u otra forma me ayudaron a que este capítulo en mi vida se construyera de la mejor forma, agradezco a la vida por su infinita grandeza, por siempre brindarnos una esperanza para poder construir nuestros sueños y para recordarnos que todo en la vida es posible”

DEDICATORIA

Este trabajo fruto de mi esfuerzo y constancia se lo dedico con mucho amor a la memoria de mi Tío Dagoberto Espinosa Duran, quien fue como un padre para mi y un gran apoyo en todo mi desarrollo académico, del mismo modo se lo dedico a mi Mama, hija y Esposo, quienes han sido mi gran motivación para la culminación de mi proyecto de tesis y de mi carrera profesional.

Contenido

INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	12
1. ANTECEDENTES.....	13
2. MARCO REFERENCIAL	20
2.1. <i>Gliocladium</i> spp.....	20
2.1.2. Taxonomía	20
2.1.3. Características Macroscópicas.....	21
2.1.4 Morfología microscópica.....	21
2.2 Control biológico.....	23
2.2.1 Mecanismo de acción (biocontrolador).....	25
2.2.2. Metabolitos secundarios producidos por <i>Gliocladium</i> spp como biocontrolador.....	27
2.3 Metabolismo de los hongos.....	27
2.3.1 Mecanismos comunes de regulación de la biosíntesis en los metabolitos secundarios.....	27
2.4. Algunos usos de los metabolitos secundarios que produce <i>Gliocladium</i> spp. que son de interés en la biotecnología	29
2.4.1 <i>Gliocladium</i> spp como biorremediador	30
2.4.2 <i>Gliocladium</i> spp y su utilidad en el ámbito farmacéutico	31
3. DISEÑO METODOLÓGICO.....	32
3.1. Tipo de investigación	32
3.2. Universo	32
3.3. Población en estudio.....	32
3.4 Muestra.....	32
3.5 Métodos.....	32
3.5.1. Revisión de la información seleccionada.....	32
3.5.2. Selección del material bibliográfico de acuerdo a la temática a tratar.....	33
3.5.3. Definición de criterios para unificación de conceptos.....	33
3.5.4. Estructuración coherente del documento	33
4. RESULTADOS	34
ETAPA 1. Indagación y revisión de la información.....	34
ETAPA 2. Selección de material bibliográfico.....	35
ETAPA 3. Organización documental.....	36

5. DISCUSIÓN.....	41
6. CONCLUSIONES.....	46
Referencias bibliográficas.....	47

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Taxonomía <i>Gliocladium sp.</i>	p. 22
Tabla 2. Descripción de los mecanismos de regulación de la síntesis de metabolitos secundarios en hongos.	p. 30
Tabla 3. Metabolitos aislados a través de cepas de <i>Gliocladium</i> en procesos de Biocontrol por medio de GC/MS	p. 39
Tabla 4. Metabolitos asociados a la antibiosis del autor	p. 41
Tabla 5. Enzimas que interactúan en procesos del control de fitopatógenos del autor.	p. 42

Lista de figuras

Figura 1.	p. 23
Figura 2.	p. 24
Figura 3.	p. 24
Figura 4.	p. 25
Figura 5.	p. 26
Figura 6.	p. 36
Figura 7.	p. 37
Figura 8.	p. 37



RESUMEN

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA.**

***Gliocladium* spp. ORGANISMO FÚNGICO PRODUCTOR DE DIFERENTES
METABOLITOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS CON UN INTERÉS
BIOTECNOLÓGICO CON CAPACIDAD EN BIOCONTROL**

El sector agropecuario de Colombia es uno de los principales sectores que impulsan el crecimiento económico y favorecen la salud alimentaria. Según menciona la FAO (Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), Colombia tiene el potencial de convertirse en una de las despensas del mundo, esto debido a que es un país de Latinoamérica para el desarrollo de áreas cultivables. Por otra parte, según DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística), el sector agropecuario tuvo un mayor crecimiento en 2020, y la agricultura es la actividad indispensable para el desarrollo de nuestro país en, una agricultura sostenible y duradera. Sin embargo, la propagación de enfermedades en los cultivos es una amenaza permanente en la agricultura colombiana, por lo que los productores acuden al uso indiscriminado de agroquímicos, que son productos que impactan negativamente al suelo, el ecosistema en general y la salud de los seres humanos, lo que ha llevado a la búsqueda de técnicas y alternativas que contribuyan a mejorar la

inocuidad de los alimentos como también los costos de la producción. El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión sobre los metabolitos que produce *Gliocladium* spp, que son productos de excreción del metabolismo propio de este hongo, que prometen ser una de las alternativas sustentables para el manejo de cultivos contra diferentes fitopatógenos por su uso en biotecnología como controladores biológicos.

PALABRAS CLAVES: *Control biológico, metabolitos secundarios, Gliocladium, potencial biocontrolador.*

Estudiantes: Helen Andrea González Espinosa

Docente: Ligia Consuelo Sánchez Leal

Institución: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Abril 2023

INTRODUCCIÓN

La agricultura hace referencia a un ejercicio importante en el desarrollo de un país, ya que esta contribuye con el progreso ambiental, social y económico del mundo. Por lo tanto, se estima que el 80% de los alimentos que se consumen son naturales, producto de esta actividad. Sin embargo, aproximadamente entre el 20 al 30% de la producción al año se ve afectada por plagas y enfermedades, siendo los hongos, bacterias, nematodos, virus e insectos los principales microorganismos causantes de dichas enfermedades, por lo cual se ha llevado a combatir las enfermedades en los cultivos agrícolas mediante la implementación y uso de diversos compuestos químicos tales como insecticidas, fungicidas y nematocidas (1,2).

Cuando se empezaron a introducir estos productos, se consideraban como la solución adecuada en el control de los daños que causaban las plagas en los cultivos y así aumentar dicha producción. Sin embargo, el aumento en la producción a partir del uso de los plaguicidas químicos implica un costo económico, social y ambiental elevado. El inadecuado uso en el manejo de plaguicidas químicos causa diferentes situaciones que afectan la biodiversidad, la economía, el confort y el linaje de vida humana puesto que producen daños irreparables tras la exposición como alteraciones en el sistema nervioso, alteraciones hormonales, con una fuerte predisposición a desarrollar anemia aplasia, esterilidad y algunos trastornos heredables como mutagenesis, teratogénesis entre otros como el cáncer.

Bajo estas premisas, surge la necesidad de disminuir el uso de estos contaminantes que alteran el equilibrio de los ecosistemas y de la salud humana. El hombre ha hallado alternativas eco-sustentables para el manejo integral y control de plagas por medio del desarrollo de técnicas basadas en el biocontrol. Esto es gracias a la capacidad bioquímica de los microorganismos, quienes cuentan con mecanismos como: **a)** De contacto, hiperparasitismo; **b)** Producción de compuestos de bajo peso

molecular con efecto directo sobre el crecimiento del patógeno, entre otros, antibióticos (fenazinas, 2,4-diacetilfloroglucinol, lipopéptidos cíclicos), enzimas líticas (quitinasas, glucanasas, proteasas) y productos de residuos no regulados (amoníaco, dióxido de carbono, cianuro de hidróxido); **c)** Mecanismos colaterales mediados por competencia de nutrientes y espacio (consumo de lixiviados-exudados, producción de sideróforos y estimulación a la respuesta sistémica en plantas mediante la producción de fitohormonas y patrones moleculares por medio del fenómeno biológico alelopatía)(1).

De esta manera, es de gran importancia conocer lo relacionado con microorganismos efectivos con potencial biocontrolador, como el hongo que se presenta en esta monografía, *Gliocladium* spp, que produce una serie de metabolitos secundarios útiles para el manejo integrado de plagas, y mediante el desarrollo del tema, se consiguió comprobar que estos presentan una pequeña contribución en la biotecnología (3).

El presente documento busca realizar una revisión detallada acerca del hongo *Gliocladium* spp en artículos, trabajos en repositorio, libros, ponencias, manuales y documentos web relacionados con esta temática, organizados cronológicamente, para demostrar que el género *Gliocladium* spp es un agente controlador y que porta diferentes metabolitos de interés biotecnológico. El desarrollo de este trabajo permitirá conocer mejor el potencial biocontrolador del hongo con la identificación de los metabolitos que se producen en esta especie, y así, contribuir en el manejo integrado de plagas y patógenos mediante técnicas biológicas sustentables. No obstante, se hace necesario realizar estudios en campo para establecer un manejo integrado en el cultivo y así mitigar el impacto ambiental y económico.

OBJETIVOS

General

Realizar una revisión documental sobre *Gliocladium* spp. como organismo fúngico con capacidad de generar metabolitos secundarios de importancia biotecnológica con capacidad de biocontrol.

Específicos

- Recopilar información acerca del uso del género *Gliocladium* spp. como agente biocontrolador.
- Identificar las características de posibles metabolitos que se generan en un control biológico utilizando el género *Gliocladium* spp.
- Analizar la importancia del uso de este microorganismo fúngico en el desarrollo de la biotecnología con capacidad de biocontrol.

1. ANTECEDENTES

En el transcurso de los últimos años, la aplicación de diversos microorganismos para el control biológico ha estado en procesos de investigación, especialmente de hongos fitopatógenos, de los cuales se han destacado notablemente las especies de *Trichoderma*, al que se le han atribuido importantes procesos gracias a su potencial biocontrolador. No obstante, en la diversidad del reino Fungi, existen otros hongos con este mismo potencial, entre los que se encuentra el género *Gliocladium* sp. De hecho, el estudio de estas especies ha encontrado que tiene algo en común; su capacidad de producir un amplio rango de antibióticos debido a su gran capacidad enzimática.

Valencia, en 1999, informa acerca de las pérdidas ocasionadas en los cultivos de flores y hortalizas por el fitopatógeno *Sclerotinia Sclerotiorum* como el causante de grandes pérdidas de los cultivos de clavel y crisantemo en la sabana de Bogotá. Esta problemática ha incrementado los costos de producción. De esta manera nace la obligación por investigar y estimar la capacidad antagónica de aislamientos de *Gliocladium* y *Trichoderma* tanto *in vitro* como en plántulas de crisantemo. Dicha investigación tuvo lugar en el Laboratorio de Fitopatología en invernadero de la Facultad de Agronomía de la Universidad Nacional de Colombia. El aislamiento de *S. sclerotiorum* se obtuvo de plantas de crisantemo de un cultivo comercial para exportación. Este se realiza mediante los tallos que presentan los esclerocios. Posteriormente, se llevaron a agar PDA. Para la investigación, también se escogieron cuatro aislamientos de *Trichoderma* y dos de *Gliocladium* sp., los cuales habían demostrado un buen comportamiento como antagonistas. Esta capacidad se evaluó mediante la inhibición alrededor de la colonia del patógeno *Sclerotinia sclerotiorum*. Aquí se demostró que el biocontrolador *Gliocladium* sp. fue más efectivo que

Trichoderma sp. gracias a su crecimiento micelial rápido y a su capacidad de hiperparasitismo. En cuanto a las pruebas de invernadero, se realizaron en materas con 800g de suelo franco limosa previamente esterilizados con vapor de agua. Para este ensayo, se utilizaron cuatro aislamientos de *Trichoderma* y dos de *Gliocladium*, además de utilizarse un producto comercial, *GlioGard*, el cual contiene 10^6 UFC por gramo. Como variables a considerar se evaluaron el número de plantas afectadas y la altura de estas. El número de plantas enfermas se evaluó por la presencia de los síntomas de la enfermedad cada 3 días, con un total de 20 evaluaciones, donde se determinó que ha una dosis de 48g de antagonista responden mejor las plantas ante el fitopatógeno, concluyendo así que los aislamientos de *Trichoderma* como de *Gliocladium* tienen buenas posibilidades en el control biológico de las enfermedades causadas por el fitopatógeno *Sclerotinia Sclerotiorum* en plantas de crisantemo y en otros tipos de plantas (4)

Stinson, en 2003, encuentra en su trabajo un aislamiento endófito de *Gliocladium* spp. Este lo obtuvo del árbol patagónico Eucryphiacean—*Eucryphia cordifolia*, conocido como “Ulmo”-. El hongo fue identificado según su morfología y su biología molecular. En este estudio se describe que este hongo produce una mezcla de compuestos orgánicos volátiles (COV) letales para hongos fitopatógenos como *Pythium ultimum* y *Verticillium dahliae*, e identificó algunos de los mismos compuestos bioactivos volátiles exudados por *Gliocladium* Sp. como el ácido acético, 1-butanol, 3-metil-, alcohol feniletílico y ester 2-feniletílico, así como varios ésteres de ácido propanoico. Estos últimos también son producidos por *Muscodor albus*, un tipo de hongo que también produce compuestos volátiles, y este hongo fue una herramienta en esta investigación ya que *Gliocladium* sp. es resistente a los COV producidos por este hongo. Lo que se determinó en esta investigación fue el compuesto primario volátil del hongo *Gliocladium* sp; mediante cromatografía de gases y espectrofotometría de masas, se identificó 1,3,5,7-ciclooctatetraeno o 8 anuleno, que por sí mismo, fue el inhibidor del crecimiento fúngico (5)

El antagonismo de los hongos fitopatógenos por hongos endofíticos es un fenómeno bien conocido en la actualidad. En los ensayos en placa, el antagonismo podría deberse a micoparasitismo, competencia por el espacio o antibiosis, que implica un difuso químico o un compuesto orgánico volátil (COV). En este estudio, Utermark en

2006 (6) observa y documenta que *Gliocladium roseum* tiene una actividad de lactonasa que puede hidrolizar la zearalenona micotoxina, que es producida por varias especies de *Fusarium* sp. La zearalenona no inhibió el crecimiento de *G. roseum*, y la lactonasa puede proteger a *G. roseum* de los efectos tóxicos de esta micotoxina. Por ende, se realizaron estudios los cuales consistieron en la desactivación de *zes2*, el gen que codifica la lactonasa de zearalenona en *G. roseum*, mediante la inserción de un casete de resistencia a la higromicina en la secuencia codificante del gen mediante transformación genética mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Las especies mutadas de disrupción *zes2* no pudieron hidrolizar el enlace lactona de la zearalenona, y fueron más sensibles a la zearalenona. lo que permite afirmar que las lactonas de ácido resorcílico ejemplificadas por la zearalenona actúan para reducir la competencia del crecimiento al evitar que los hongos que compiten colonicen los sustratos ocupados por los productores de zearalenona, y sugieren que pueden desempeñar un papel en la defensa fúngica contra los micoparásitos.

Ren *et al.* (2006) en su investigación informó por primera vez sobre el aislamiento del principal metabolito secundario del hongo derivado de líquenes marinos *Gliocladium* sp. T31 de SAD (ácido secalónico D), analizado mediante HPLC con columna de ODS, así como su efecto inhibitorio sobre el ciclo celular K562 y su citotoxicidad contra varias líneas de células tumorales *in vitro*, documentado por medio de citometría de flujo (7).

Bertinetti (2010) nuevamente menciona que *Gliocladium* spp es un género conocido por su producción de metabolitos secundarios bioactivos, entre los cuales se destacan los terpenos, 1,2 dicetopiperazinas azufradas y los policétidos. La investigación que realizó se enfocó en la cepa de *Gliocladium catenulatum*, la cual se aisló de sedimentos de suelo vértico de una plantación de lechuga en Buenos Aires, Argentina. Se usó un cultivo inclinado de agar de *G. catenulatum* para inocular cinco matraces Erlenmeyer de 250 ml que contenían 75 ml de medio de extracto de malta. Después de una semana, se transfirió el contenido de un matraz Erlenmeyer para inocular 1 litro del mismo medio en cada uno de los cinco matraces Erlenmeyer de 5 litros. La fermentación se llevó a cabo a 25°C durante 20 días en condiciones estáticas de oscuridad. Posteriormente, los caldos de fermentación se filtraron, y el micelio se

extrajo con etanol y acetato de etilo. El extracto crudo de micelio se sometió a cromatografía, donde se encontró que el extracto micelial de este hongo contiene un metabolito biindol no descrito anteriormente. Posterior a esto, se realizan pruebas en donde se demostró la actividad antimicrobiana contra *P. larvae*, una bacteria entomopatógena que ataca a las larvas de la abeja melífera *Apis mellifera*. Esta bacteria causa la enfermedad de la loque americana, que reduce seriamente la producción de miel, y para la cual existen muy pocos antibióticos. Por tal motivo, es importante el estudio de dichos metabolitos capaces de actuar naturalmente como antimicrobianos para mejorar la inocuidad de los alimentos. ((8)

Ahamed (2011), en su artículo, retoma y demuestra la importancia de los hongos endófitos pertenecientes al género *Gliocladium* sp., que son máquinas enzimáticas capaces de degradar la celulosa vegetal y sintetizar hidrocarburos complejos en condiciones microaerófilas. Además, considera que el género *Gliocladium* sp podrían utilizarse para producir biocombustibles a partir de celulosa sin necesidad de pretratamientos hidrolíticos (9).

Castillo (2016), en su artículo denota la importancia del género *Gliocladium* sp. como microorganismo endófito, capaz no sólo de adaptarse a vivir dentro de la planta, sino de imitar con éxito su perfil químico y producir algunos de sus metabolitos. De esta manera la investigación ha demostrado que este microorganismo ha abarcado varias áreas como por ejemplo la elaboración de compuestos gracias a su suficiencia en enzimas, dichos compuestos son de interés farmacéutico. Además, se ha demostrado que tiene la facultad de generar lípidos necesarios en los biocombustibles y la capacidad de bioadsorción de metales pesados como, por ejemplo, el cobre. Dicho organismo nos da un panorama amplio acerca de los hongos, puesto que gracias a estas cualidades intrínsecas, se les ha dado importancia como mecanismos bióticos para las industrias, además se plantea un futuro prometedor dentro de la biotecnología progresista (3)

Saobin en (2018) informó en su artículo, la biocatálisis del ácido ursólico como la transformación microbiana que generó cuatro nuevos productos de ácido ursólico, donde se produjo una reacción oxidativa de Baeyer-Villiger que fue catalizada por *G. roseum* CGMCC 3.3657. Se propuso una vía de transformación. Además, se probó la

actividad antiviral de la Hepatitis C de ácido ursólico y los productos derivados. De los cultivos se aislaron cuatro metabolitos y se identificaron sus estructuras como:

- 1) 21-oxo, A-homo-3 a -oxa-urs-12-en-3-one-28-oic acid, 2) 21-oxo-3, ácido
- 2) 4-seco-ursan-4(23), 12-dien-3, 28-dioico
- 3) 21 β -hidroxil-A-homo-3 a -oxa-urs-12-en-3-one-28- ácido oico
- 4) ácido 21 β -hidroxil-3, 4-seco-ursan-4(23), 12-dien-3, 28-dioico I

demostrando que los Compuestos **2** y **3** denotaron una pequeña mejora en la actividad en comparación con el sustrato(10)

Continuando con la investigación de este hongo Bande L (2018) plantea que el objetivo de esta investigación fue buscar la inhibición de los pesticidas sobre el aumento de micelio *Trichoderma* sp. y *Gliocladium* sp. por método in vitro, donde demostró que la concentración de pesticidas botánicos al 2,5% podría minimizar el micelio de *Trichoderma* sp. 22.73% y *Gliocladium* sp. 21.04%. El extracto con una concentración de 2,5% fue la concentración recomendada para el control de enfermedades de pudrición de la fruta no obstante Los resultados demostraron que la utilización descontrolada de los pesticidas podría verse afectada por la disminución de crecimiento de *Trichoderma* sp. y *Gliocladium* sp.(11)

En efecto, las plantas que son susceptibles a enfermedades por hongos fitopatógenos representan una gran población, esto hace que el hombre busque alternativas para controlar las enfermedades poscosecha y es la biofumigación, una forma respetuosa ambientalmente y menos tóxica para la salud, y así poder controlar estos patógenos.

Uc-Cachón (2019) estudió la evaluación de la actividad anti-Tuberculosa del extracto del hongo *Gliocladium* spp. MR41, y se realizó fraccionamiento guiado por bioensayo e identificación de compuestos mayoritarios. El cultivo de la cepa fúngica se liofilizó y se extrajo mediante maceración en acetato de etilo (EtOAc). Este extracto fue fraccionado por partición líquido-líquido y técnicas cromatográficas, y los compuestos fueron identificados por sus datos espectroscópicos. Las fracciones y los compuestos puros se probaron en *Mycobacterium tuberculosis* donde se hallaron 4 compuestos:

- 1) ergosterol
- 2) ergosterol-5, 8-peróxido
- 3) 1, 6-di- O - acetil -2,3,4,5-tetrahidroxi-hexano

4) alitol

Solo 2 exhibieron actividades potentes contra *M. tuberculosis* (MIC = 0,78 µg/mL)(12).

Fathy (2020) en su artículo describe como *Gliocladium* spp es un coadyuvante para evaluar la contaminación microbiana de esponjas domésticas, donde bio-sintetizar nanopartículas de plata (NP de Ag) con sobrenadante libre de células de *Gliocladium deliquescens* y estimar la eficiencia de las NP de Ag como desinfectante aceptable. Se utilizaron 200 muestras de esponjas de diferentes muebles domésticos y cocinas egipcios que estaban altamente contaminadas por varios microorganismos, incluidos *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., bacterias coliformes, bacterias Gram-negativas, levaduras y mohos, donde Ag NPs mostró actividad antimicrobiana funcional contra todos los contaminantes microbianos; *Salmonella* spp. fue completamente inhibida por el tratamiento con Ag NP (50.0 µg/mL). Las Ag NPs tienen la máxima zona de inhibición frente a *Salmonella* spp. La concentración inhibitoria mínima (MIC) de Ag NP contra *Salmonella* spp. y *Staphylococcus* spp. fueron 6,25 µg/mL y 12,5 µg/mL, respectivamente (13).

Una contaminación del suelo puede estar dado por compuestos derivados del petróleo, conocido como hidrocarburos monoaromáticos y se encuentran entre los contaminantes más importantes el estudio de Usmma (2020) se centró en aprovechar las capacidades enzimáticas de los hongos filamentosos *Gliocladium* sp. y *Aspergillus terreus*, habitando en un suelo contaminado con petróleo para degradar compuestos de benceno, tolueno, etilbenceno y xileno (BTEX). El experimento de degradación se llevó a cabo utilizando los hongos individualmente, y en consorcio con un cultivo discontinuo que contenía medio de sales minerales suplementado con BTEX al 1% v/v. para que los hongos *Gliocladium* spp y *Aspergillus* spp, utilizaran estos compuestos como fuente de carbono. Las cepas de *Gliocladium* sp. y *Aspergillus terreus* mostraron una alta capacidad para la degradación de BTEX, por lo que son candidatos potenciales para la biorremediación de suelos contaminados con hidrocarburos monoaromáticos. En buena medida, restituye suelos, lo que beneficia el ambiente y los recursos naturales y permite que suelos deteriorados puedan volver a utilizarse para la agricultura(14)

Retomando el uso como biocontrolador, en este artículo Hassine (2022) habla acerca de la antracnosis es una enfermedad del tomate (*Solanum lycopersicum* L.) transmitida por el suelo, causada por *Colletotrichum coccodes* y asociada con la pudrición de los frutos después de la cosecha, lo que conduce a pérdidas significativas de rendimiento. Se realizó un ensayo de biocontrol utilizando *Penicillium* sp. y *Gliocladium* spp., aislamientos recuperados de suelo y compost para la evaluación de su potencial antifúngico contra el patógeno objetivo, donde se demostró la participación de compuestos bioactivos en los filtrados de cultivos y extractos orgánicos probados. Estos agentes microbianos pueden explorarse como una herramienta alternativa para la protección de los frutos de tomate de la descomposición asociada a hongos(15).

2. MARCO REFERENCIAL

2.1. *Gliocladium* spp

Clasificado como hongo endófito, fue descrito por primera vez por Corda en 1840, *Gliocladium* sp. ha sido aislado a partir de una gran variedad de suelos. Además, se ha encontrado invadiendo troncos caídos, al mismo tiempo que en la capa superior del suelo compuesto por restos de hojas, plantas o césped, en raíces de plantas de habichuelas, tubérculos de papa, y en los estolones que presentan las plántulas de maní, en igual forma que en la superficie de una importante variedad de plantas y en cultivos tropicales. Su riqueza disminuye conforme aumenta la profundidad del suelo. Su capacidad de crecimiento depende de un pH que oscile entre 3 y 8,2. La cifra óptima es de 5,6. (16,17)

2.1.2. Taxonomía

Esta clasificación holomorfo sitúa al hongo *Gliocladium* en el reino de los hongos, división Deuteromycotina, en la clase Hyphomycetes, en la orden Hyphomycetales y familia Moniliaceae (17,18). Asimismo, *Gliocladium* sp. cuenta con otra clasificación taxonómica en base a su telemorfismo descrito así:

Tabla 1. Taxonomía *Gliocladium* sp. (19)

Reino: Fungi

Filo: Ascomycota

Orden: Hypocreales

Familia: Hypocreaceae

Géneros: *penicilloides, roseum, virens, deliquescens*(19)

2.1.3. Características Macroscópicas

En este género en su morfología colonial tiene una característica muy importante, ya que este tipo de hongos crecen muy rápido y posteriormente su colonia cambia de algodonosas a esponjosa, cubriendo todo el espacio de la placa, inicialmente las colonias son blancas y pueden cambiar de rosa a verde(20)



Figura 1. Características macroscópicas. Tomada de: *Atlas of Clinically Important Fungi*, John Wiley & Sons, Incorporated, 2017.

2.1.4 Morfología microscópica: En este género de hongos, se presentan hifas septadas hialinas. Los conidióforos penicilizados y residen en conidióforos erectos que producen fiálidas primarias y secundarias. Los conidios se producen mayoritariamente en los ápices y se agrupan en una bola en lugar de formar cadenas como en *Penicillium*.

Los conidios son unicelulares, viscosos, con paredes lisas y de color verde o amarillo. Además de las cabezas fructíferas penicilizadas, puede estar presente la producción

verticilada de conidios. Por tal motivo, este género *Gliocladium* spp. a veces se puede confundir con los géneros *Verticillium* spp. o *Trichoderma* spp.

En cuanto a la producción de clamidosporas, no se describe mucho, y es rara vez vista(20–22).

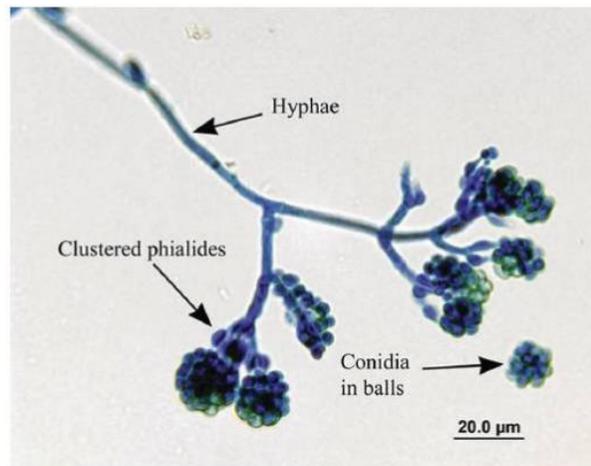
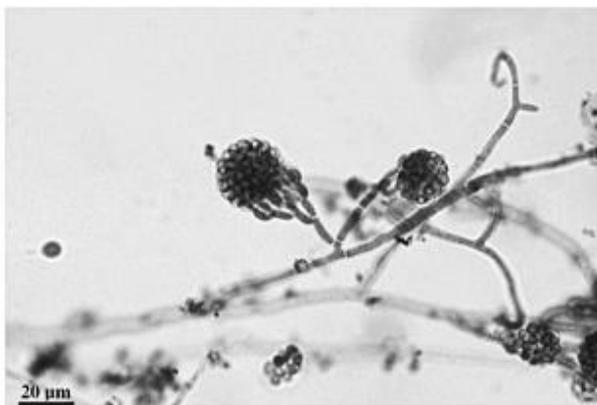


Figura 2. Tomada de: *Atlas of Clinically Important Fungi*, John Wiley & Sons, Incorporated, 2017.

A.



B.

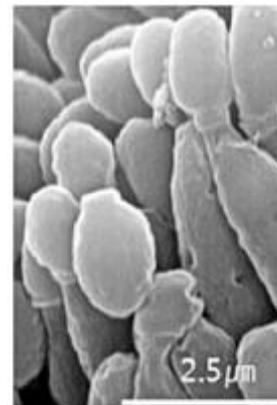


Figura 3. Morfología microscópica del *Gliocladium* sp. A. Conidióforo con conidios, a partir de Ellis (2015).

B. Conidios, a partir Kim et al. (2010).(3)

2.2 Control biológico

El control biológico ha tenido etapas a lo largo de la historia así mismo como sus definiciones, para efectos de este documento exponemos la definición más reciente, aplicada en la rama de la fitopatología al igual que en entomología, donde establece que el control biológico es “el uso de organismos vivos para suprimir una plaga, para reducir su población o el impacto de esta, haciéndola menos abundante o dañina” (23).

Teniendo en cuenta la definición y haciendo uso de los microorganismos como agentes de biocontrol, podremos inferir de esto como una técnica aplicable mediante una estrategia, a continuación, se muestran las diferentes estrategias dispuestas para el control biológico

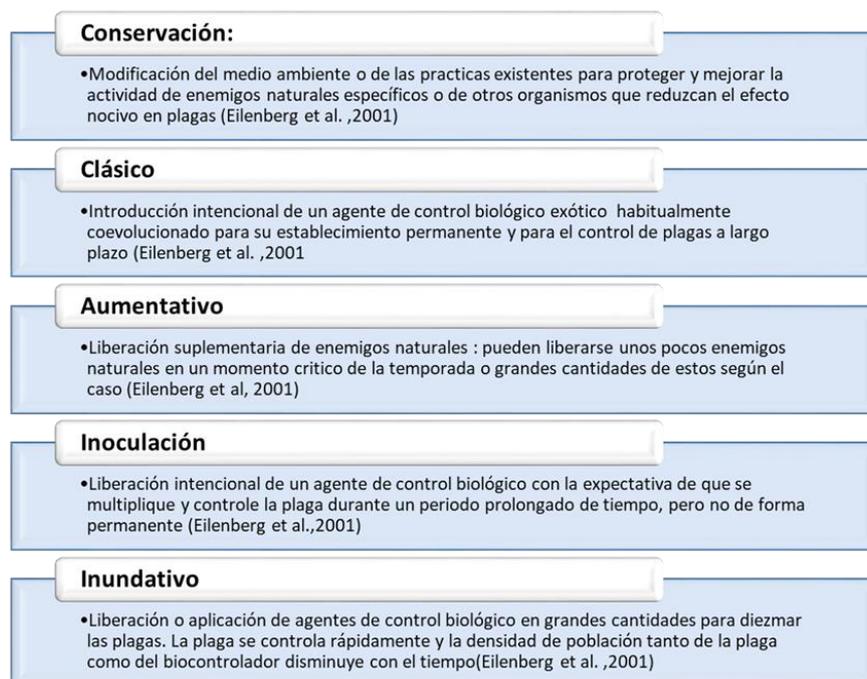


Figura 4 Estrategias del control biológico (23)

Teniendo en cuenta las estrategias dispuestas por el control biológico, cuando hablamos de controlar la plaga, se realiza mediante ciertos mecanismos o

herramientas que poseen dichos microorganismos. En la siguiente figura se denotan los que han sido hasta ahora descubiertos.

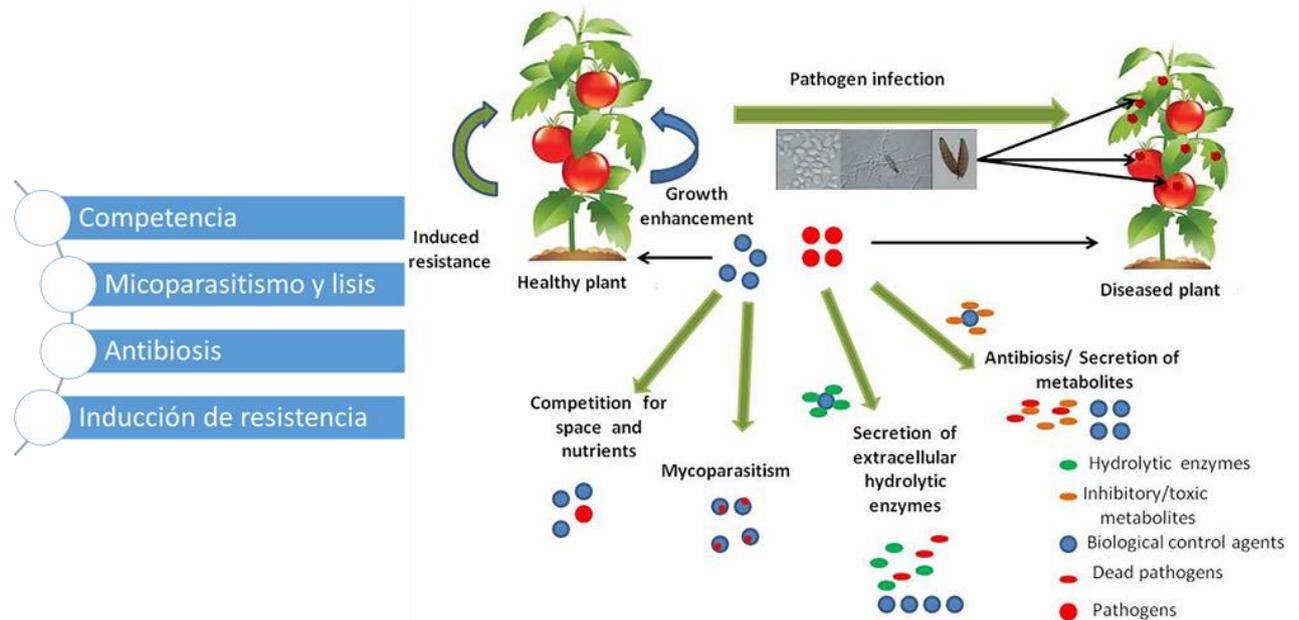


Figura 5 Mecanismos de biocontrol

Fuente de la imagen <https://bit.ly/3osiaxd> (Thambugala et al., 2020)

En la lucha contra los fitopatógenos, las disputas por los nutrientes han dado varios resultados significativos, especialmente en contra de los hongos necrotróficos, cuyo control se puede lograr en su fase saprofita, cuando son sensibles a la deficiencia de nutrientes, lo que limita su desarrollo y la producción de las enzimas requeridas en la invasión de los tejidos (24).

En cuanto al micoparasitismo, este es un mecanismo de ataque directo del antagonista hacia un hongo fitopatógeno. Este rasgo ocurre concomitantemente con la lisis debido a la producción de metabolitos con efecto tóxico, además de la participación de enzimas como celulasas, quitinasas y β 1-3 glucanasas, que se encargan de la degradación de la pared celular de una amplia gama de fitopatógenos (24,25).

Por otra parte, hablando de la antibiosis, se describe como el proceso mediante el cual se realiza la producción natural de antibióticos fúngicos similares a la interacción de moléculas pequeñas y antibióticos producidos por un hongo antagonista para afectar negativamente a otro microorganismo. Las acciones de estos antibióticos

están asociadas con el daño a las membranas celulares, lo que lleva a su disociación produciendo en sus esporas o conidios permeabilización e inhibición de la germinación, causando disrupción y vacuolización en el micelio.(24).

Por último, la inducción de la resistencia nos obliga a pensar en las interacciones que dichos metabolitos o productos antimicrobianos que son producidos por el antagonista. Estos a su vez le suministran estímulos químicos e inducir las defensas de las plantas a través de variaciones bioquímicas que fortalecen o median la resistencia en la planta contra posteriores infecciones por diferentes fitopatógenos, aquí es importante aclarar qué tipo de resistencia puede presentar, estas pueden ser de tipo local, denominadas resistencia sistémica adquirida (SAR en inglés) o resistencia sistémica inducida (ISR en inglés), según el tipo y la cantidad de estimulación. SAR está mediada por el ácido salicílico, compuesto producido después de la infección con un patógeno que causa la expresión o activación de varios genes responsables de la síntesis de proteínas involucradas en la patogénesis, incluidas enzimas como peroxidasas, quitinasas, proteasas y β -1,3 glucanasas que pueden destruir directamente las células del patógeno (24,26).

2.2.1 Mecanismo de acción (biocontrolador)

Entre los mecanismos de acción de los agentes de biocontrol, es indispensable saber que existen diferentes grupos de microorganismos y dependiendo de las características de cada uno podemos encontrar diferentes mecanismos de biocontrol, entre los más comunes encontramos la producción de enzimas quitinolíticas y algunos antibióticos, los cuales inhiben el crecimiento o desarrollo de patógenos. Por otro lado también pueden verse inmersos en la competencia por el espacio o nutrientes (2,24).

En cuanto a los nutrientes, al igual que otros hongos filamentosos, *Gliocladium* sp no puede utilizar carbono inorgánico, de acuerdo con esto, en la literatura menciona a la glucosa como el compuesto más sencillo y de preferencia como fuente de energía, pero también es capaz de utilizar fructosa, manosa y galactosa. Además, se requiere una importante fuente de nitrógeno, ya sea nitrato y/o amonio.

En el género *Gliocladium* han destacado dos especies como importantes agentes en el control biológico, y se han registrado con la categoría de biofungicidas comerciales, entre los cuales están *G. catenulatum* (cepa j1446) y *G. virens* (cepa GL-21)(3).

La germinación de esporas por parte de *Gliocladium* spp. produce hifas finas, vellosas y de rápido crecimiento que pueden entrar en contacto con hongos patógenos. Estas estructuras fúngicas pueden actuar de dos formas: por actividad enzimática o mediante la acción física, como lo indica la aparición de haustorios en las puntas de las hifas presentes en el hongo *Rhizoctonia solani* (3).

Por esta razón, el primer mecanismo de acción que se observa es el enrollamiento de las hifas alrededor de aquellas del huésped. Está documentado científicamente que esta forma una fuerte relación con las raíces sanas de las plantas, generando así protección contra ataques provenientes de hongos patógenos. Esto explica por qué se ha utilizado para combatir patógenos que causan enfermedades en las plantas, siendo un ejemplo de ello la podredumbre de raíz (22).

La cepa TNC73, presente en el *Gliocladium* spp. principalmente fue aislada para actuar como agente de control hacia *Phytophthora capsici*, que produce la descomposición de fruto del chile. Además de quitinasas, produce algunos metabolitos secundarios que poseen propiedades antimicrobianas, especialmente contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*. Su capacidad en la inhibición de bacterias Gram negativas, tales como la *Erwinia carotovora* pv. *carotovora*, que son agentes causales de la descomposición blanda en los cultivos de papa. Estas propiedades hacen que este hongo sea un organismo utilizado en las actividades agrícolas sustentables que permitan reemplazar químicos sintéticos (11).

Diferentes estudios han comprobado que posee potencial como agente que inhibe el crecimiento de los patógenos asociados a las leguminosas (garbanzos, lentejas y frijol negro), entre los que se contemplan *Chaetomium* spp., *Alternaria alternata*, *Penicillium citrinum*, *A. flavus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* y *Rhizopus nigricans*. Por otra parte, *Gliocladium virens* inhibe significativamente el crecimiento radial de dichos hongos patógenos (27). También controla a *Rhizoctonia solani*, al igual que *G. catenulatum* y *G. roseum*, especies que se encuentran aisladas de los

esclerocios causantes de podredumbres y la enfermedad de costras negras en una significativa variedad de cultivos, tales como el tomate, la papa, el kiwi y la soya (28).

2.2.2. Metabolitos secundarios producidos por *Gliocladium* spp como biocontrolador.

Ramos (1999) menciona que coexisten a nivel del suelo una variedad extensa de microorganismos tales como hongos, bacterias, algas, protozoos. Además denota que cualquier modificación en la cantidad o proporciones relativas de grupos individuales de microorganismos, afecta a la planta mediante la transformación de materia orgánica y los derivados minerales, así como mediante metabolitos secundarios, los cuales son liberados gracias a los microorganismos biocontroladores (29).

2.3 Metabolismo de los hongos.

Dentro de la célula existen procesos metabólicos centrados en el crecimiento celular y la proliferación, conocido como metabolismo primario, incluye rutas bioquímicas y varios intermediarios primarios para obtener energía, renovación de células y la viabilidad. Dichos intermediarios son productos que se originan en la etapa exponencial en la curva de crecimiento microbiano, en los que se incluyen algunas vitaminas, aminoácidos, ácidos orgánicos, entre otros (30).

Sin embargo, existen procesos que integran al metabolismo secundario. Durante este, se forman compuestos que son excretados naturalmente al medio de crecimiento de la célula y que no poseen importancia significativa, obteniéndose mediante la energía, intermediarios o productos del metabolismo primario. Esto ocurre principalmente debido a condiciones de agotamiento de nutrientes, esporulación y diferenciación (30).

2.3.1 Mecanismos comunes de regulación de la biosíntesis en los metabolitos secundarios.

Se conocen diferentes procesos que regulan la síntesis de los metabolitos secundarios abreviados en la siguiente tabla.

Tabla 2. Descripción de los mecanismos de regulación de la síntesis de metabolitos secundarios en hongos.

MECANISMO		REGULACIÓN
1.	Síntesis y producción de enzimas	Las proteínas intracelulares son renovadas constantemente, por lo que la tasa de síntesis debe ser mayor a la tasa de su degradación.
2.	Inducción, (sustrato)	Este compuesto llamado sustrato están presentes durante la fase de crecimiento y deben ser precursores e inductores de enzimas para la biosíntesis
3.	Regulación catabólica	suprime la síntesis de las enzimas necesarias para extraer metabolitos, al mismo tiempo que promueve el nitrógeno casi en totalidad y, de esta manera, iniciar con la elaboración del compuesto de interés
4.	Feedback	En dicho proceso, el metabolito secundario inhibe su proceso de síntesis debido a la alta concentración de este, la sobreproducción o sus análogos.
5.	Regulación de energía	En esta regulación las concentraciones de fósforo elevadas no son toleradas por el metabolismo secundario.

Fuente: Elaboración propia a partir de (30).

Algunos modelos de metabolitos secundarios originados en estos contextos incluyen toxinas, antibióticos, alcaloides, entre otros, con propiedades comunes (antimicrobianos, inmunomodulador, toxoide, antitumoral, antiviral, etc.)

Las enzimas y compuestos de interés pertenecientes al género *Gliocladium* spp, Fianna et al (2013) en su ensayo experimental menciona a la enzima glucoamilasa con la cual obtuvo un rendimiento de 24,22 unidades /ml mediante la fermentación en sustrato en fase sólida, haciendo uso de *Gliocladium* KE, Estas enzimas mejoran la concentración de nitrato de calcio añadido, se ha documentado que estas enzimas son muy importantes en la degradación de almidón(31).

Otra de las enzimas que se han identificado es la uricasa esta enzima es producida por el género *Gliocladium viride*, que se encuentra involucrada en la descomposición del ácido úrico, y ha presentado un alto valor en la descomposición de purinas(32).

Gliocladium virens en el estudio de Batista et al. (2012) produce fructooligosacáridos entre los cuales 6-Kestosa, esta sustancia puede utilizarse como suplemento alimenticio por su acción como prebiótico (33)

En el 2003 Stinson et al. denota que en su trabajo un aislamiento endófito de *Gliocladium* spp. por medio del árbol Eucryphiacean—*Eucryphia cordifolia*, mediante este estudio pudo determinar la producción de varios compuestos orgánicos volátiles para los hongos fitopatógenos como *Pythium ultimum* y *Verticillium dahliae*, y logró la identificación de algunos compuestos como: ácido acético, 1-butanol, 3-metil, feniletil alcohol, 2-feniletil éster, algunos ésteres de ácido propanoico. No obstante, el compuesto volátil de mayor importancia terminó siendo el 1,3,5,7- ciclooctatetrano u 8-anuleno, un fuerte inhibidor de crecimiento en los hongos (5).

2.4. Algunos usos de los metabolitos secundarios que produce *Gliocladium* spp. que son de interés en la biotecnología

Los hongos endófitos que pertenecen al género *Gliocladium* spp son capaces de degradar la celulosa vegetal y sintetizar hidrocarburos complejos en condiciones microaerófilas. Dichos hongos podrían utilizarse para producir biocombustibles a partir de celulosa sin necesidad de pretratamientos hidrolíticos(9).

Por medio del estudio realizado por Ahamed (2011), a través de (GC-MS-SPME), como la cromatografía de gases-espectrometría de masas-microextracción en fase sólida de cultivos de *Gliocladium* spp, se demostró la producción de hidrocarburos C6-C19, incluidos hexano, benceno, heptano, 3,4-dimetilhexano, 1-octeno, m-xileno, 3-metilnonano, dodecano, tridecano, hexadecano y nonadecano directamente de la biomasa celulósica. Cabe aclarar que la producción de hidrocarburos fue 100 veces mayor en los cocultivos de *Gliocladium* spp y *Escherichia coli* que en cultivos de *Gliocladium* spp puro (9). De acuerdo con estos estudios determinaron que el género

Gliocladium spp podrían potencialmente convertirse en biocatalizadores rentables para la producción de biocombustibles.

Un estudio realizado por Strodel (2008) habla de las posibles sustancias introducidas por el género *Gliocladium* sp. incluyendo su uso en la producción de hidrocarburos y biocombustible. El perfil de la especie de *Gliocladium roseum*, extraído del árbol *Eucryphia cordifolia*, genera compuestos orgánicos volátiles, que son también de cadena media y notablemente ramificados que pueden usarse como combustible. Sus características más destacadas son que encuentra su capacidad de utilizar celulosa a manera de sustrato, lo que hace que la celulosa sea más atractiva por su potencial. El perfil de los hidrocarburos producidos por *G. roseum* tiene parecido al número de compuestos que comúnmente asociados con el combustible Diesel. Por esta razón, han sido catalogados “mico-Diesel”. La extracción del cultivo líquido reveló la existencia de una importante cantidad de ácidos grasos y otros lípidos. Todos estos hallazgos tienen implicaciones en la producción y el uso de la energía (34).

2.4.1 *Gliocladium* spp como biorremediador

Tras el paso de los años, se ha demostrado que *Gliocladium* spp es un hongo con altas capacidades de biocontrol que son útiles en otras ciencias aplicadas, como por ejemplo Thair (2012) identificó por medio de ensayos de fitotoxicidad con aguas residuales tratadas y no tratadas contra *Pisum sativum* (planta de chícharo) para proporcionar una evaluación preliminar de la idoneidad del efluente tratado para su aplicación en la tierra, su tratamiento consistió en la aplicación de *Gliocladium viride* en biomasa y los resultados sugirieron que la toxicidad de Cr contra *Pisum sativum* se redujo al 75 % después del tratamiento del efluente con *Gliocladium viride*, debido a que los hongos pueden tolerar altas concentraciones de iones metálicos, se determinó que elementos de la pared celular fueron aquellos que participaron en la absorción de dicho metal y su capacidad de biosorción aumenta en proporción a la concentración (35).

2.4.2 *Gliocladium* spp y su utilidad en el ámbito farmacéutico

Como se ha descrito anteriormente el género *Gliocladium* spp al igual que el de *Trichoderma* spp son atractivos debido a la producción de antibióticos y metabolitos para la producción de fármacos, se ha demostrado la capacidad que tiene el género *Gliocladium* spp para producir Taxol , este es un fármaco anticanceroso derivado del metabolito (paclitaxel) producido por este organismo fúngico (36).

En la actualidad, este fármaco es extraído de un árbol que madura alrededor de los 20 años, para luego ser sacrificado y extraer el metabolito para la producción del fármaco. Debido a esto, el ser humano ha buscado otras alternativas más eco sustentables para extraer este compuesto. Los estudios evidencian que algunas bacterias, hongos y actinomicetos pueden producir este compuesto. En la actualidad se demostró que los hongos del género *Gliocladium* spp, que es un hongo endófito, es capaz de imitar la actividad química del hospedero por lo tanto las interacciones que tiene estos más la transferencia de genes cumplen un papel importante en el desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de fármacos (3,36).

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de investigación

La investigación realizada fue cualitativa, documental, donde se realizó una selección de información mediante revisión de artículos, manuales técnicos y varios estudios de *Gliocladium* spp como un organismo fúngico con propiedades eficientes en el biocontrol, destacando la producción de metabolitos de interés en la biotecnología

3.2. Universo

Diferentes fuentes bibliográficas acerca del potencial biocontrolador y los metabolitos producidos por el género *Gliocladium* spp, que sean de interés en la biotecnología.

3.3. Población en estudio

Literatura científica, bases de datos, artículos científicos que soporten la información de *Gliocladium* spp como un organismo fúngico, biocontrolador y productor de diversos metabolitos secundarios de interés en la biotecnología.

3.4 Muestra

Literatura científica acerca del hongo, *Gliocladium* spp como agente biocontrolador, con producción de metabolitos de interés biotecnológico.

3.5 Métodos

3.5.1. Revisión de la información seleccionada

Se realizó a partir de fuentes bibliográficas que aportaron la información presentada en el actual documento sobre *Gliocladium* spp, como agente biocontrolador y productor de metabolitos de interés biotecnológico. Se revisaron investigaciones en las bases de datos dispuestas por la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, artículos científicos, manuales técnicos, bases de datos e información en la web.

3.5.2. Selección del material bibliográfico de acuerdo con la temática a tratar

Se tomó como prioridad en el documento la investigación del organismo fúngico, *Gliocladium* spp. filtrando dicha información por su potencial biocontrolador. Posteriormente, la búsqueda se concentró en los metabolitos que se puede producir ante la presencia de un hongo patógeno, determinando de esta manera los temas principales y secundarios, el tipo de información obtenida y aquella faltante.

3.5.3. Definición de criterios para unificación de conceptos

Después de haber obtenido toda la información, se interpretan las coincidencias y las posibles discrepancias del material seleccionado, se plasma un juicio propio, desarrollando la temática. Después se dio estilo y forma al documento organizado en tablas y figuras identificando a estas como de relevancia que sustente la revisión sistemática.

3.5.4. Estructuración coherente del documento

Se llevó de manera cronológica para así reportar los avances en biocontrol y biotecnología que ha tenido el organismo *Gliocladium* spp, el tema y la trascendencia de este a través de las nuevas investigaciones.

4. RESULTADOS

ETAPA 1. Indagación y revisión de la información.

Se revisaron aproximadamente 50 publicaciones en la base de datos asociadas a DANE, ELSEVIER, y SciELO. Consultas a la Biblioteca Digital Agropecuaria de Colombia - Agrosavia, además de una revisión en Atlas, libros, guías técnicas del género *Gliocladium* spp dispuestas y tomadas de la base de datos disponible por la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, enfocado en el uso de este microorganismo como un agente biocontrolador, y la producción de metabolitos de interés. Se consultó diferentes revistas disponibles en la web, además se adiciona una cronología donde se establece la búsqueda de dichos artículos que inicia el primer artículo en el año 1999 hasta el último citado en este documento en el presente año 2023, en la siguiente figura se muestra gráficamente los documentos consultados.

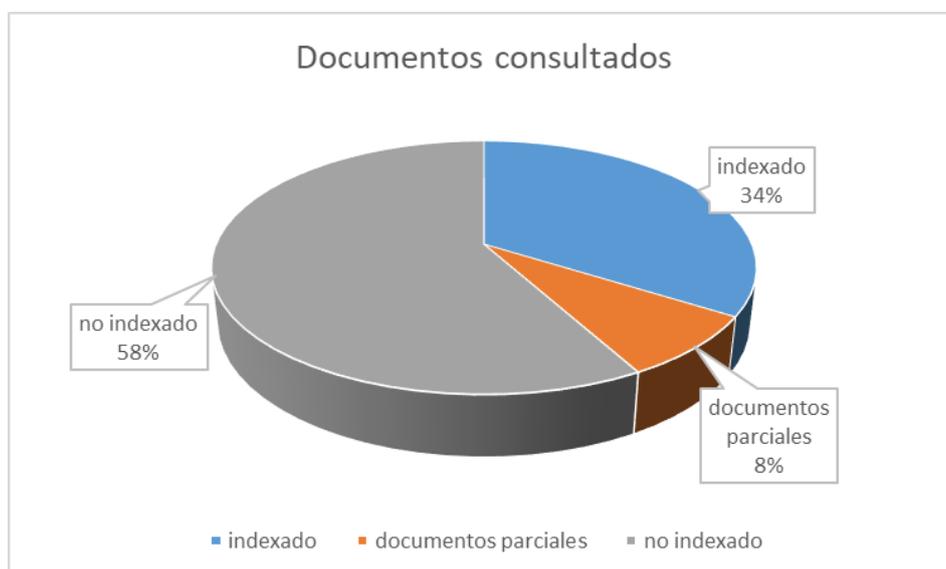


Figura 6. Selección de los documentos consultados para la realización del documento.

Cronología de los documentos consultados.



Figura 7. Cronología

Fuente: Zotero

ETAPA 2. Selección de material bibliográfico.

En esta etapa de los documentos investigados en su totalidad se tamizan en aquellos que describen y explican la morfología del hongo endófito *Gliocladium* sp., así como también los temas relacionados con el control biológico y la producción de metabolitos. Además de establecer los metabolitos con la biotecnología, se realiza una carpeta en la herramienta Zotero para la creación de la biblioteca completa del tema con el fin de facilitar la lectura y organización del documento así como también la citación de esta información de manera correcta según la norma de Vancouver. En la figura se muestran los principales temas relacionados con los objetivos de esta monografía.

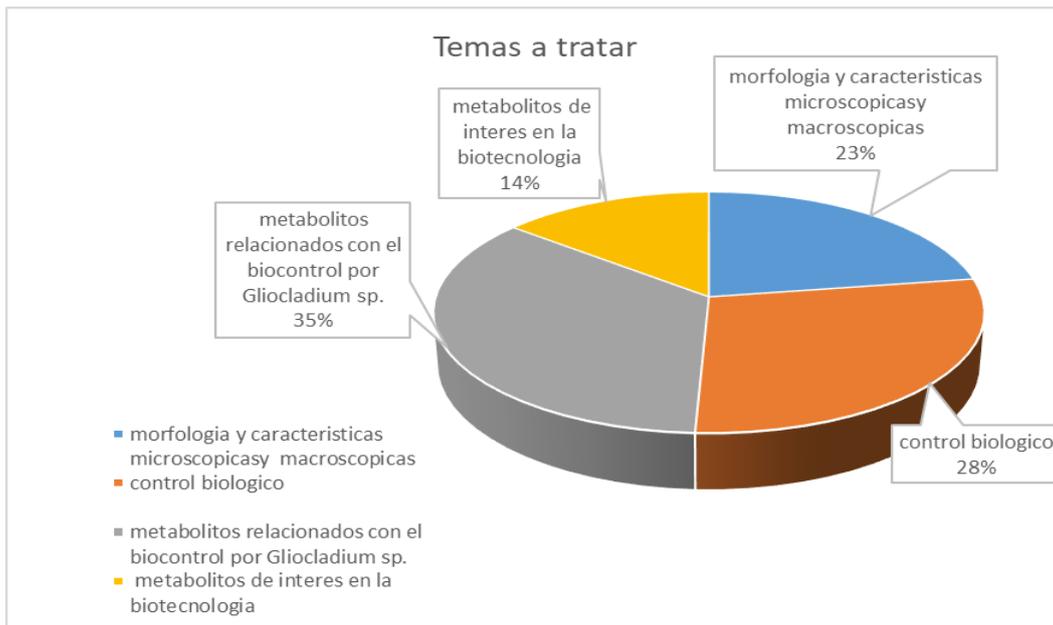


Figura 8. Tópicos a tratar para la revisión sistemática

En la gráfica, podemos evidenciar los temas a tratar en esta revisión sistemática, donde el valor porcentual más alto se encontró en los documentos relacionados con los metabolitos de interés en el biocontrol por el hongo *Gliocladium sp* (35%). Después en la escala porcentual tenemos todo lo relacionado con control biológico (28%) y posteriormente se encuentra la información relacionada con la morfología y características específicas de *Gliocladium sp.* (23%). Por último, todos los documentos relacionados con los metabolitos de interés en la biotecnología (14%).

ETAPA 3. Organización documental

Ya establecidos los temas, se procedió a la organización del documento de manera cronológica, desde el más antiguo al más reciente.

Tabla 3. Metabolitos aislados a través de cepas de Gliocladium en procesos de Biocontrol por medio de GC/MS

Metabolito /Control biológico	Función	Tiempo de retención en la columna (min)	% del área relativa
1-butanol, 3 metilo	Alcohol isoamílico	01:34	0.29
1-Octeno	Compuesto Orgánico	03:41	0.23
1,3-Octadieno	Alqueno	06:21	0.34
Furano, 2,5 dimetil	Biocombustible líquido derivado de la biomasa.	06:30	0.34
Ácido butanoico, 3-metil-, éster metílico	Isovalerato de metilo	08:17	3:45
Ácido propanoico, 1-metilpropil éster 3-	Ácido propanoico, éster 1-metilpropílico	09:11	0.47
Hexanona, 4-metil	Hidrocarburos oxigenados	09:51	1.16
1-propanol, 2-metil-4-	Isobutanol (alcohol)	10:39	1.06
deceno, 9-metil	Hidrocarburo	12:07	0.25
2-pentanol, 4-metil	Disolvente de síntesis orgánica	12:40	1.47
a1-butanol, 2-metil	Isómeros del alcohol amílico	13:52	20.34
Ácido hexanoico, 2,4-dimetil-, éster metílico	Compuesto orgánico	14:25	0.51
ácido propanoico	Ácido carboxílico	14:43	0.25
3-octanona	Compuesto químico natural que se encuentra en una variedad de fuentes tales como las plantas, hierbas, y frutas	15:11	0.76

Metabolito /Control biológico	Función	Tiempo de retención en la columna (min)	% del área relativa
3-hexanol, 4-metil	Es un componente de la feromona	15:16	6.10
1,3,5,7-ciclooctatetraeno	Hidrocarburo poliinsaturado	15:22	100.00
2-propanol, 1-1?-(1-metil-1,2 etanodil) bis (oxi)]bis-2-	Compuesto orgánico	15:32	0.48
butanol, 3,3-dimetil	El alcohol pinacolífico	16:21	1.94
7-octen-4-o	Alcoholes secundarios	20:34	1.17
1H-cicloprop[e] azuleno 1a,2,3,4,4a,5,6,7b-octahidro-1,1,4,7-tetrametil	Compuesto orgánico	22:12	0.37
Ácido acético, éster 2-feniletílico	El acetato de fenetilo es el éster resultante de la condensación del ácido acético y el alcohol fenetílico	29:29	4.41
Alcohol feniletílico	El alcohol feniletílico es un alcohol primario aromático	31:31	6.83

Fuente: (Stinson (2003), modificado por el Autor)

La anterior tabla agrupa una variedad de alcoholes primarios, secundarios e isómeros que se han descubierto hasta ahora catalogados con compuestos volátiles, en el estudio realizado por Stinson (2003), donde se expuso al compuesto el [8] anuleno como el más abundante de los volátiles de *Gliocladium* sp., es extremadamente bioactivo como un inhibidor del crecimiento de hongos ya que estos metabolitos fueron llevados a pruebas con cepas de Hongos para ver su letalidad contra hongos fitopatógenos, entre los cuales están *S. Sclerotiotum*, *R solani*, *G. candidum*, *P. ultimun*, *V. dahlie*, *F. oxysporum*, *A. ochraceus* (5)

Para darle peso a esta revisión además de los metabolitos volátiles, mencionados, en la siguiente tabla se agruparán algunos compuestos y enzimas que han sido detectados en técnicas in vitro aplicando diferentes sustratos o en técnica de antagonismo, productos que tiene como rasgo la antibiosis.

Tabla 4. Metabolitos asociados a la antibiosis del autor

Metabolitos/ control Biológico	Función	Cepa aislada	Bibliografía
El ácido secalónico D (SAD)	Inhibe el ciclo celular de K562 (Célula eritroide derivada de LMC)	<i>Gliocladium</i> spp.T31	Ren H., (2006)
Biindol	Actividad antimicrobiana contra <i>P. larvae</i>	<i>Gliocladium catenulatum</i>	Bertinetti., (2010)
Hidrocarburos de C ₆ -C ₁₉ entre los cuales están Hexano, Benceno, Heptano, entre otros	Hidrocarburos	<i>Gliocladium</i> 62724, <i>Gliocladium roseum</i> 1165-62726 ATCC	Ahamed., (2011)
Dicetopiperazina	Antimicrobiano contra <i>M. luteus</i> además citotóxico en células MDA-MB435 células de ca de mama, HCT-8 células de ca colorrectal, SF-295 glioblastoma humano	<i>Gliocladium</i> spp.	Koolen et al., (2012)
Trioxopiperazina, (gliocladina C, resorcinol)	Metabolitos Nematicidas	<i>Gliocladium roseum</i> YMF100133	Song HC, Shen WY, Dong JY (2016)
Metabolitos por catálisis del Ácido ursólico	Actividad anti-Virus Hepatitis C	<i>G. roseum</i> CGMCC 3.3657.	Fu S, (2018)
Ergosterol-5,8-peróxido	Actividad anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Gliocaldium</i> cepa MR41	Uc-Cachon et al., (2019)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5 Enzimas que interactúan en procesos del control de fitopatógenos del autor.

Enzima / control Biológico	Función	Cepa aislada	Bibliografía
Lactonasa	Cataliza la hidrólisis de la zearalenona (micotoxina)	<i>Gliocladium roseum</i>	Utermark., (2007)
Glicosiltransferasa	Glicosilación	<i>Gliocladium deliquescens</i> NRRL 1086	Chen ND., (2010) Koolen et al. (2012), Ge Hx et al. (2012)
Quitinasas, peroxidadas, y β 1,3 glucanasas	División celular, transgenes en combinación con genes antifúngicos, defienden la planta contra proteínas fúngicas	<i>Gliocladium</i> spp.	Balasubramanian V., (2012)
Uricasa	Oxidoreductasa	<i>Gliocladium viride</i> MTCC 3835	Fialho MB., (2013)

Fuente: Elaboración propia.

5. DISCUSIÓN

Desde el contexto de la historia, la agricultura ha desempeñado un papel interesante en la construcción del desarrollo económico del mundo, así como en países desarrollados y otros que han tenido una economía saliente, se ha podido exaltar la agricultura como un motor de desarrollo económico entre los otros sectores y en general en los países. Por tal motivo el Banco Mundial rescata la agricultura ya que contribuye al desarrollo de las naciones y lo hace de tres maneras: como medio de subsistencia, proveedor de servicios ambientales no obstante como una fuerte actividad económica (42).

En esta nueva perspectiva del papel de la agricultura en el desarrollo de los países. Cabe recalcar el hecho de que el sector no sólo proporciona la producción de materias primas y alimentos, al mismo tiempo lo hace a la salud y nutrición de la población. Igualmente, la agricultura es un factor importante para algunos sistemas que van relacionados con esta actividad como lo son: el suelo, el agua y el energético (43).

Colombia es un país tropical con una gran biodiversidad, en clima, suelo, especies vegetales y frutos que hace de su riqueza natural un activo por medio de las prácticas agrícolas que son una fuente importante de la economía y desarrollo del país. Se han detectado una amplia variedad de bacterias, virus, nemátodos, fitoplasmas y hongos fitopatógenos que afectan dichas prácticas, produciendo un importante daño al tejido vegetal, lo que ocasiona pérdidas económicas en la industria agrícola. Por tal motivo, el ser humano ha tratado de contribuir con el desarrollo basado en la conservación, protección y función de la diversidad biológica de los sistemas naturales utilizando alternativas para controlar el problema (44).

Dentro de estos sistemas, el suelo constituye el principal recurso en la agricultura. El ecosistema cuenta con variedad de microorganismos patógenos entre los cuales están los hongos; algunos de los géneros de importancia económica son: *Alternaria*, *Botrytis*, *Penicillium*, *Colletotrichum*, *Phomopsis*, *Fusarium*, *Phytophthora*, *Rhizopus* y *Mucor*.(45)

De acuerdo con lo anterior, el ser humano busca mantener los cultivos libre de patógenos, por medio de los agroquímicos que son una mezcla de compuestos químicos que contaminan el ambiente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los productos plaguicidas son de alta peligrosidad, provocando en las personas efectos nocivos de tipo tóxico-agudo y crónico además teniendo en cuenta lo anterior la contaminación ambiental por el constante uso de pesticidas es un factor de riesgo para la salud de los consumidores debido a que podemos ingerir residuos de estos productos en los alimentos, y posiblemente en el agua (46).

El Instituto Nacional de Salud (INS), a través de un informe del evento acerca de intoxicaciones en Colombia por sustancias químicas, publicado en 2017, donde se registraron 39.790 casos. 8.423 de estos fueron causados por plaguicidas. Las administraciones locales donde se reportaron la mayoría de los casos fueron Bogotá D.C., Antioquia, Valle del Cauca, Caldas, Nariño y Cundinamarca. En el orden mencionado, asimismo cuentan con los casos reportados al SIVIGILA (46,47).

De acuerdo con estos datos reportados por las entidades públicas, las cuales son las encargadas de la regulación de estas acciones, es necesario abordar varios asuntos, entre ellos el manejo integrado de las plagas estimado por el ICA como el “uso inteligente de todas las estrategias disponibles para mantener la población de plagas en niveles inferiores de los que causaron daño económico” (48) en diferentes cultivos es necesario establecer trampas que contengan un atractivo como puede ser feromonas para capturar algunos insectos plaga o vectores adultos capaces de dañar cultivos(46).

Dentro de las estrategias dispuestas por el manejo integrado de plagas, se encuentra el Control Biológico, que se basa en las medidas biológicas naturales para contener y erradicar plagas o microorganismos predominantes de acelerado crecimiento que producen enfermedades en las plantas o en cultivos de interés económico, se han descrito varios microorganismos biocontroladores entre los que destacamos a los hongos como potentes máquinas enzimáticas. En el contexto de este documento damos importancia a dicho potencial en el género *Gliocladium* spp, el cual ha sido reportado por investigadores como un organismo fúngico de diversas cualidades en

la síntesis de metabolitos, identificados por producir la inhibición del crecimiento de un hongo fitopatógeno sin que se medie contacto físico entre ellos.

Los compuestos volátiles así establecidos a algunos de los metabolitos fabricados por el género de *Gliocladium* se dan gracias al metabolismo de diferentes sustratos. Hallazgos encontrados en esta revisión muestran que los procesos de fermentación fúngica en medios de cultivo líquidos son el origen reiterativo de diversos compuestos, en los que su actividad intrínseca de interés no es exclusivamente antibiótica.

Entre los procesos trabajados por Stinson *et al.*, la fermentación en medio de cultivo líquido permitió la producción de más de 20 metabolitos volátiles, los cuales fueron identificados mediante cromatografía de gases y espectrofotometría de masas. A través de esta se obtuvieron alcoholes primarios, secundarios y algunos ácidos orgánicos estos productos se reafirmaron el estudio de Strobel *et al.* Para comprobar su actividad, se realizaron pruebas antagónicas con diferentes fitopatógenos aplicando dos tratamientos compuestos por una mezcla artificial de los metabolitos producidos por *Gliocladium*, y se estableció que el compuesto más abundante que induce a la muerte celular es el 8 anuleno. No obstante no solo se han identificado alcoholes y ácidos en el estudio realizado por Bertinetti *et al.* afirma que obtuvo por medio de la fermentación líquida un compuesto llamado Biindol, descubrimiento por primera vez el cual actúa como antimicrobiano frente a la bacteria Entomopatógena *P. larvae*.

De igual importancia, Utermark afirma que no solo *Gliocladium* sp. produce metabolitos con efectos antimicrobianos, sino que también posee una formidable actividad enzimática, la cual es inducida para su propia protección, logrando encontrar a la enzima lactonasa responsable de hidrolizar la zearalenona micotoxina que es producida por varias especies de *Fusarium* sp(5,6,8).

En cuanto a la obtención de dichos metabolitos, Chen *et al* informan que el proceso está mediado por la extracción del micelio crudo. Tal micelio es obtenido por medio del proceso de fermentación en medio de cultivo líquido. La extracción se realiza con acetato de etilo para después extraer la capa de disolvente orgánico y luego someterlo a cromatografía en columna de gel o sílice. Para determinar su estructura, se empleó

la espectrofotometría de masa donde identifica el compuesto gracias a su característica espectral, técnica que ha sido respaldada y manejada por varios autores entre, los cuales destacan Koolen *et al*, Bertinetti *et al*. Utermark *et al*, Stinson *et al*, Fu *et al*. Sin embargo en el estudio de Ge *et al*. se realiza este mismo proceso, pero utiliza la técnica denominada HPLC cromatografía de alta resolución la que permite la identificación de productos que interviene en la Glicosilacion de la cepa *Gliocladium deliquescens* NRRL 1086.

Los anteriores estudios sustentan la capacidad de *Gliocladium sp.* como un biocontrolador, productor de sustancias con las cuales este microorganismo defiende la planta de posibles patógenos. Además, la suficiencia enzimática para imitar el perfil químico le permite imitar el comportamiento químico de la planta, entre las cuales también están involucradas algunas enzimas que participan en la resistencia inducida.

La revisión documental nos permitió ver un panorama de las capacidades de dichos metabolitos, los cuales han sido poco explorados. Batista *et al.* lograron producir fructooligosacáridos, que tiene la cualidad de comportarse como prebióticos mejorando la producción de bifidobacterias en el ser humano, esto resultado de la fermentación de *Gliocladium virens* (33). Este estudio nos da una pauta para seguir investigando las cualidades que tiene los hongos, puesto que son microorganismos con característica biológicas interesantes. Esto es debido a que no solo los metabolitos que este produce se emplean en control biológico, si no también poseen aplicaciones biotecnológicas como la producción de biocombustibles, en biorremediación, como bioabsorbentes de algunos metales y en técnicas de micofumigacion, además de ser compuestos con una capacidad inmunomoduladora en células cancerosas o precursoras de tumores (30).

Finalmente, *Gliocladium sp* es descrito en esta revisión como un agente fúngico con capacidad de producción de diferentes productos de antibiosis. Además de esto, puede presentar micoparasitismo a través del enrollamiento de sus hifas con algunos patógenos como *Rhizoctonia solani* (49). Por otro lado, se ha demostrado que posee la facultad de inducir compuestos químicos por medio de la Alelopatía (36), permitiendo la resistencia sistémica en la planta donde el hongo habite endófito o saprófito. Por consiguiente, es un excelente biocontrolador de las enfermedades

producidas por hongos fitopatógenos. Mediante la revisión, se infiere que la fermentación de diferentes sustratos y el antagonismo son herramientas necesarias que permiten la producción de variedad de metabolitos de interés.

6. CONCLUSIONES

- La información tamizada acerca del control biológico del agente antagónico *Gliocladium* sp fue direccionada y condicionada hacia la capacidad de generar compuestos químicos mediante fermentación *in vitro*. Este proceso fue el más usado para la elaboración de estos productos de excreción propia del metabolismo del hongo.
- Se evidenció, por medio de la revisión bibliográfica, que *Gliocladium* sp es un biocontrolador eficaz con capacidad de sintetizar a través de múltiples sustratos una infinidad de compuestos orgánicos los cuales se mencionaron en este documento como: alcoholes, ácidos, productos antimicrobianos y algunas enzimas que participan con la capacidad de antibiosis frente a fitopatógenos, e inducción de resistencia en plantas o diversos cultivos. Esto es debido a que este hongo habita en diferentes suelos y plantas.
- Se infiere por medio de esta investigación que los compuestos generados por *Gliocladium* sp. y extraídos en su mayoría por medio de cromatografía de gas de alta resolución y espectrofotometría de masas son una fuerte herramienta que falta por explorar ya que si bien hay algunos artículos que se tomaron como evidencia en este documento y a los que se le da importancia en varios ámbitos como la producción de biocombustible, bioadsorbentes, como biorremediadores de suelos contaminados hasta la producción de medicamentos y prebióticos. Estos son solo algunos usos que se han logrado encaminar a las sustancias proporcionadas por el organismo fúngico y su variedad de especies que se proyectan como un recurso útil en la biotecnología moderna.

Referencias bibliográficas

1. Villarreal-Delgado MF, Villa-Rodríguez ED, Cira-Chávez LA, Estrada-Alvarado MI, Parra-Cota FI, De los Santos-Villalobos S. El género *Bacillus* como agente de control biológico y sus implicaciones en la bioseguridad agrícola. *Rev Mex Fitopatol Mex J Phytopathol* [Internet]. 4 de enero de 2018 [citado 16 de octubre de 2022];36(1). Disponible en: <http://www.rmfmf.org.mx/ojs/index.php/RMF/article/view/100>
2. Avalos C. El polémico uso de agroquímicos. 2009 [Internet]. 2009;(134):3. Disponible en: <http://www.generacion.com/secciones/biodiversidad/pdfs/Generacion-Edicion-134-biodiversidad-876.pdf>
3. Castillo H, Rojas R, Villalta M. *Gliocladium* sp., agente biocontrolador con aplicaciones prometedoras. *Rev Tecnol En Marcha* [Internet]. 16 de septiembre de 2016 [citado 18 de octubre de 2022];29(7):65. Disponible en: http://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/2707
4. Valencia J, Arbelaez G. Control biológico de la pudrición basal del tallo en Crisantemo (*Dendranthema grandiflorum*) ocasionada por *Sclerotinia sclerotiorum* con algunos aislamientos de *Trichoderma* sp. y *Gliocladium* sp. 1999 [Internet]. 1999;Vol. 16(No. 1-3). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/agrocol/article/view/24526>
5. Stinson M, Ezra D, Hess WM, Sears J, Strobel G. An endophytic *Gliocladium* sp. of *Eucryphia cordifolia* producing selective volatile antimicrobial compounds. *Plant Sci* [Internet]. octubre de 2003 [citado 27 de octubre de 2022];165(4):913-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168945203002991>
6. Utermark J, Karlovsky P. Role of Zearalenone Lactonase in Protection of *Gliocladium roseum* from Fungitoxic Effects of the Mycotoxin Zearalenone. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 15 de enero de 2007 [citado 27 de octubre de 2022];73(2):637-42. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AEM.01440-06>
7. Ren H, Tian L, Gu Q, Zhu W. Secalonic acid D; A cytotoxic constituent from marine lichen-derived fungus *Gliocladium* sp. T31. *Arch Pharm Res* [Internet]. enero de 2006 [citado 6 de abril de 2023];29(1):59-63. Disponible en:

<http://link.springer.com/10.1007/BF02977469>

8. Bertinetti BV, Rodriguez MA, Godeas AM, Cabrera GM. 1H,1'H-[3,3]biindolyl from the terrestrial fungus *Gliocladium catenulatum*. J Antibiot (Tokyo) [Internet]. noviembre de 2010 [citado 27 de octubre de 2022];63(11):681-3. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ja2010103>
9. Ahamed A, Ahring BK. Production of hydrocarbon compounds by endophytic fungi *Gliocladium* species grown on cellulose. Bioresour Technol [Internet]. octubre de 2011 [citado 16 de octubre de 2022];102(20):9718-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960852411010248>
10. Fu S, Meng Q, Yang J, Tu J, Sun DA. Biocatalysis of ursolic acid by the fungus *Gliocladium roseum* CGMCC 3.3657 and resulting anti-HCV activity. RSC Adv [Internet]. 2018 [citado 27 de octubre de 2022];8(29):16400-5. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8RA01217B>
11. Bande LOS, Mariadi, Gusnawaty H, Nuriadi, Trisulpa L, Rahmania. Botanical pesticides effect from shells of bean's cashew nut on biological agents of *trichoderma* sp. and *gliocladium* sp. IOP Conf Ser Earth Environ Sci [Internet]. febrero de 2018 [citado 27 de octubre de 2022];122:012047. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/122/1/012047>
12. UC-CACHÓN A, Gamboa-Angulo M, Borges-Argáez R, Reyes-Estebanez M, Said-Fernández S, MOLINA-SALINAS G. Antitubercular activity of the fungus *Gliocladium* sp. MR41 strain. Iran J Pharm Res [Internet]. mayo de 2019 [citado 27 de octubre de 2022];18(2). Disponible en: <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100667>
13. Fathy RM, Salem MSE deen, Mahfouz AY. Biogenic synthesis of silver nanoparticles using *Gliocladium deliquescens* and their application as household sponge disinfectant. Biol Trace Elem Res [Internet]. agosto de 2020 [citado 27 de octubre de 2022];196(2):662-78. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12011-019-01958-2>
14. Usman N, Atta HI, Tijjani MB. Biodegradation Studies of Benzene, Toluene, Ethylbenzene and Xylene (BTEX) Compounds by *Gliocladium* sp. and *Aspergillus terreus*. J Appl Sci Environ Manag [Internet]. 17 de julio de 2020 [citado 27 de octubre de 2022];24(6):1063-9. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/jasem/article/view/197686>
15. Hassine M, Aydi-Ben-Abdallah R, Jabnoun-Khireddine H, Daami-Remadi M. Soil-

- borne and compost-borne *Penicillium* sp. and *Gliocladium* spp. as potential microbial biocontrol agents for the suppression of anthracnose-induced decay on tomato fruits. *Egypt J Biol Pest Control* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 27 de octubre de 2022];32(1):20. Disponible en: <https://ejbpc.springeropen.com/articles/10.1186/s41938-022-00519-5>
16. Mahmoud AF. Occurrence of *Fusarium* wilt on summer squash caused by *Fusarium oxysporum* in Assiut, Egypt. 2016;12.
 17. Walsh Meza E del carmen. ESTUDIO DE LA PRODUCTIVIDAD DEL CULTIVO DE *Delphinium*, VARIEDAD SEA WALTZ, CON LA APLICACION DE MICROORGANISMOS BENEFICOS (*Trichoderma harzianum*, *Gliocladium* spp, *Bacillus subtilis*, *Azospirillum*spp.y *azotobacter* spp.)bajo condiciones de campo [Internet]. [Quito, Ecuador]: Escuela Politécnica Nacional; 2010. Disponible en: <https://bibdigital.epn.edu.ec/bitstream/15000/1658/1/CD-2687.pdf>
 18. Cifuentes ELA, Espinosa PAP. AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE HONGOS FILAMENTOSOS DE MUESTRAS DE SUELO DE LOS PARAMOS DE GUASCA Y CRUZ VERDE. 2008 [Internet]. :204. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10554/8233>
 19. fungus. *Gliocladium* [Internet]. 2017. Disponible en: <https://drfungus.org/knowledge-base/gliocladium/>
 20. Sciortino,, Carmen V. Atlas of Clinically Important Fungi, John Wiley & Sons, Incorporated, 2017 [Internet]. ProQuest Ebook Central,; Disponible en: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2141/lib/cundinamarca-ebooks/detail.action?docID=4815060>
 21. Ellis D. *Gliocladium*, morfology [Internet]. The University of Adelaide; Disponible en: <https://www.adelaide.edu.au/mycology/fungal-descriptions-and-antifungal-susceptibility/hyphomycetes-conidial-moulds/gliocladium>
 22. Kim JY, Yun YH, Hyun MW, Kim MH, Kim SH. Identification and Characterization of *Gliocladium viride* Isolated from Mushroom Fly Infested Oak Log Beds Used for Shiitake Cultivation. *Mycobiology* [Internet]. 31 de marzo de 2010 [citado 16 de octubre de 2022];38(1):7-12. Disponible en: <https://doi.org/10.4489/MYCO.2010.38.1.007>
 23. Eilenberg J, Hajek A, Lomer C. Suggestions for unifying the terminology in biological control.
 24. Cotes Prado AM, Moreno-Velandia CA, Zapata Y, Beltrán-Acosta C, Kobayashi S,

- Uribe Gutiérrez LA, et al. Control biológico de fitopatógenos, insectos y ácaros: Agentes de control biológico (Volumen 1) [Internet]. Primera. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (Agrosavia); 2018 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://editorial.agrosavia.co/index.php/publicaciones/catalog/book/21>
25. Granja EM, Benitez SR, Sanjuanello D. Effect of Antagonists and Plant Extracts in the Control of Protea Wilt (<i>F. oxysporum&/i>). Am J Plant Sci [Internet]. 2014 [citado 8 de abril de 2023];05(21):3203-12. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ajps.2014.521336>
 26. Pal KK, McSpadden Gardener B. Biological Control of Plant Pathogens. Plant Health Instr [Internet]. 2006 [citado 8 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.apsnet.org/edcenter/advanced/topics/Pages/BiologicalControl.aspx>
 27. Saputra H, Puspita F, Nugroho TT. Production of an antibacterial compound against the plant pathogen *Erwinia carotovora* subs. *carotovora* by the biocontrol strain *Gliocladium* sp. T.N.C73. :10.
 28. Agarwal T, Malhotra A, Trivedi PC, Biyani M. Biocontrol potential of *Gliocladium virens* against fungal pathogens isolated from chickpea, lentil and black gram seeds. 2011;7:7.
 29. Ramos. “Estudio de la capacidad de dos cepas bacterianas del género *Bacillus* para promover el crecimiento vegetal [Internet] [Proyecto de titulación previo a la obtención del título de Doctor en Biología]. UNIVERSIDAD SAN PABLO CEU, Madrid, España; Disponible en: <https://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmc8w3c0>
 30. Jesús CSAD, Tania MO, González E. Una mirada a los organismos fúngicos: Fábricas versátiles de diversos metabolitos secundarios de interés biotecnológico. 2013;28.
 31. Fiana RM, Novelina N, Asben A. Effect of Fermentation Time and Calcium Nitrate Concentration on Enzyme Glucoamylase Production of *Gliocladium* KE Using Sago Hampas Solid Substrate. Int J Adv Sci Eng Inf Technol [Internet]. 2013 [citado 18 de octubre de 2022];3(3):191. Disponible en: http://ijaseit.insightsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=9&Itemid=1&article_id=318
 32. Nanda P, JagadeeshBabu PE, Fernandes J, Hazarika P, Dhabre RR. Studies on Production, Optimization and Purification of Uricase from *Gliocladium viride*. Res

- Biotechnol. 2012;12.
33. Fialho MB, Simões K, Barros C de A, Pessoni RAB, Braga MR, Figueiredo-Ribeiro R de CL. Production of 6-kestose by the filamentous fungus *Gliocladium virens* as affected by sucrose concentration. *Mycoscience* [Internet]. mayo de 2013 [citado 18 de octubre de 2022];54(3):198-205. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1340354012000289>
 34. Strobel GA, Knighton B, Kluck K, Ren Y, Livinghouse T, Griffin M, et al. The production of myco-diesel hydrocarbons and their derivatives by the endophytic fungus *Gliocladium roseum* (NRRL 50072). *Microbiology* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 17 de octubre de 2022];154(11):3319-28. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.2008/022186-0>
 35. Tahir A, Campos L, Zahid S, Mateen B, Saed S. Chromium biosorption onto a locally isolated Cr (VI) tolerant *Gliocladium viride* ZIC2063 and phytotoxicity studies. *Ann Microbiol* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 17 de octubre de 2022];62(3):1295-300. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13213-011-0375-6>
 36. Sreekanth D. Production, Purification, and Characterization of Taxol and 10-DABIII from a new Endophytic Fungus *Gliocladium* sp. Isolated from the Indian Yew Tree, *Taxus baccata*. *J Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2009 [citado 18 de octubre de 2022];19. Disponible en: <http://jmb.inforang.com/>
 37. Koolen HHF, Soares ER, da Silva FMA, Lima de Souza AQ, de Medeiros LS, Filho ER, et al. An antimicrobial diketopiperazine alkaloid and co-metabolites from an endophytic strain of *Gliocladium* isolated from *Strychnos* cf. *toxifera*. *Nat Prod Res* [Internet]. noviembre de 2012 [citado 19 de abril de 2023];26(21):2013-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2011.639070>
 38. Song HC, Shen WY, Dong JY. Nematicidal metabolites from *Gliocladium roseum* YMF1.00133. *Appl Biochem Microbiol* [Internet]. mayo de 2016 [citado 19 de abril de 2023];52(3):324-30. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1134/S0003683816030169>
 39. Ge HX, Zhang J, Kai C, Liu JH, Yu BY. Regio- and enantio-selective glycosylation of tetrahydroprotoberberines by *Gliocladium deliquescens* NRRL1086 resulting in

- unique alkaloidal glycosides. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. marzo de 2012 [citado 19 de abril de 2023];93(6):2357-64. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-011-3795-0>
40. Chen ND, Zhang J, Liu JH, Yu BY. Microbial conversion of ruscogenin by *Gliocladium deliquescens* NRRL1086: glycosylation at C-1. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. marzo de 2010 [citado 19 de abril de 2023];86(2):491-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-009-2315-y>
41. Balasubramanian V, Vashisht D, Cletus J, Sakthivel N. Plant β -1,3-glucanases: their biological functions and transgenic expression against phytopathogenic fungi. *Biotechnol Lett* [Internet]. noviembre de 2012 [citado 19 de abril de 2023];34(11):1983-90. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10529-012-1012-6>
42. Informe sobre el desarrollo mundial, 2007 El desarrollo y la próxima generación: Panorama general. Washington: Banco Mundial; 2006.
43. El estado mundial de la agricultura y la alimentación 2019 [Recurso electrónico]: progresos en la lucha contra la pérdida y el desperdicio de alimentos. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; 2019.
44. García NST. CONTROL BIOLÓGICO, LA NUEVA ERA DE LA AGRICULTURA. 2021;
45. Corrales Ramírez LC, Sánchez Leal LC, Quimbayo Salamanca ME. Microorganismos potencialmente fitopatógenos en aguas de riego proveniente de la cuenca media del río Bogotá. *Nova* [Internet]. 10 de septiembre de 2018 [citado 27 de octubre de 2022];16(29):71-89. Disponible en: <http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/2691>
46. Rodríguez BE, Rodríguez MM, Sánchez LC. Agroquímicos y riesgo para la salud y ambiente: problemática en la vereda El Valle, municipio de Junín, Cundinamarca. 2019;
47. Luna Rondón JM, Hanna Lavallo MI, Amador CE. Condición clínica y niveles de colinesterasa de trabajadores informales dedicados a la fumigación con plaguicidas. *Nova* [Internet]. 15 de junio de 2019 [citado 16 de abril de 2023];17(31):67-77. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/3623>
48. Mejía DM, López RM, Gutiérrez JAS. Especificaciones técnicas en materia fitosanitaria y organizacional, para acceder al mercado de productos

agroalimentarios.

49. DemiRci E, Dane E, Eken C. In vitro antagonistic activity of fungi isolated from sclerotia on potato tubers against *Rhizoctonia solani*. Turk J Biol [Internet]. 1 de enero de 2011 [citado 17 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://journals.tubitak.gov.tr/biology/vol35/iss4/9>