



Levaduras del género *Pichia* y su uso potencial en el desarrollo biotecnológico

The yeast genus *Pichia* y their potential use in biotechnological development

Ana Karen Calderón Ordaz¹, Juan Carlos González Hernández², María del Carmen Chávez Parga^{1*} 

¹ Facultad de Ingeniería Química, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Santiago Tapia 403, Morelia, Michoacán, 58000, México.

² Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Morelia, Avenida Tecnológico 1500, Morelia, Michoacán, 58120, México.

Historial

Manuscrito recibido: 25 de marzo de 2024

Manuscrito aceptado: 15 de abril de 2024

Manuscrito publicado: agosto 2024

*Autor para correspondencia

Ma. del Carmen Chávez Parga

e-mail: cparga@umich.mx

ORCID: 0000-0003-2138-7008

Resumen

Las levaduras son hongos que utiliza el hombre desde la antigüedad, entre las que destaca el género *Pichia* como organismos modelo para la biosíntesis de productos valiosos y su uso en la biotecnología. Esta revisión recopila información de los avances y desafíos de la última década en el uso de levaduras del género *Pichia*, sus capacidades biotecnológicas y para la consecución de bioproductos y polioles. También se discuten soluciones innovadoras para la obtención de productos metabólicos con aplicaciones industriales que involucran la ingeniería de procesos. En general, esta revisión aborda un panorama del potencial biotecnológico de las levaduras del género *Pichia*, que incluye perspectivas a futuro y preguntas abiertas que aún necesitan respuesta.

Palabras clave: Arabitol, bioproductos, género *Pichia*, levaduras, polioles.

Abstract

Yeasts are fungus that man has used since ancient times, among which the *Pichia* genus stands out as model organisms for the biosynthesis of valuable products and is also used in biotechnology. This review compiles information on the advances and challenges of the last decade in using yeasts of the genus *Pichia*, their biotechnological capabilities, and to obtain bioproducts and polyols. Innovative solutions for obtaining metabolic products for industrial applications involving process engineering are also discussed. Overall, an overview is provided of the biotechnological potential of yeasts of the genus *Pichia*, including future perspectives and open questions that still need to be answered.

Keywords: Arabitol, bioproducts, genus *Pichia*, polyols, yeasts.

Introducción

Las levaduras son microorganismos unicelulares de forma ovalada, de aproximadamente 10 µm de tamaño, de color blanco o incoloras y representan a un grupo heterogéneo dentro del reino fungi. Su interés se centra en las aplicaciones ecológicas y sostenibles dentro de los procesos comerciales e industriales. Además, destacan por su facilidad de cultivo y reproducción (Tullio, 2022). Los estudios que proponen a las levaduras como biofábricas para la obtención de productos naturales y sus derivados se acrecientan debido a que superan a otras especies,

bacterianas y eucariotas, para el bioprocesamiento (Shrivastava et al., 2023). También resaltan por su capacidad para producir metabolitos secundarios, enzimas y una amplia gama de compuestos que satisfacen las demandas actuales de forma sostenible (Rangel et al. 2020).

Nandy y Srivastava (2018) recopilaron información que demuestra el potencial de las levaduras, tanto convencionales como no-convencionales, para su uso comercial en la obtención de productos químicos de alto valor agregado. *Saccharomyces cerevisiae* es un ejemplo del éxito de las levadu-

ras en la biotecnología y su producción a escala industrial. No obstante, existen otros tipos de levaduras no-convencionales, como aquellas del género *Pichia*, las cuales destacan por sus aplicaciones en la industria vinícola (Vicente et al. 2021), obtención de proteínas recombinantes (Karbalaei et al. 2020), producción de edulcorantes no calóricos (Mudliar et al. 2022) y productos naturales (Rentería-Martínez et al. 2021).

Los productos naturales y sus derivados, representan el 32% de todos los medicamentos de molécula pequeña que aprobó la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) desde enero de 1981 hasta septiembre de 2019 (Newman y Cragg 2020) y la mayoría provienen de especies microbianas tanto eucariotas como procariotas (Smanski et al. 2016). Por esa razón, el uso de levaduras del género *Pichia* es un área de oportunidad. Además, la síntesis microbiana tiene beneficios como la reducción del consumo energético y emisiones de CO₂; técnicas de purificación sencillas en comparación con aquellas que generan residuos en forma de catalizadores o disolventes metálicos; fuentes de energía renovables y la preferencia general de las enzimas a realizar síntesis quirales.

Esta revisión, se orienta al uso de especies de

Pichia por sus capacidades biotecnológicas, tolerancia para crecer en condiciones hiperosmóticas, así como para la obtención de bioproductos y polioles. Se analizan fuentes de carbono baratas y sostenibles, como el glicerol, y se recopila información valiosa que aborda los desafíos futuros relacionados con el uso de estas levaduras. En los últimos años, su aplicación para el desarrollo biotecnológico atrajo la atención de la comunidad científica, que se refleja en el número creciente de publicaciones (**Figura 1a**), dentro de las cuales, se destacan áreas de investigación referentes a la síntesis de proteínas recombinantes, usos biotecnológicos, estudios genómicos y sobre rutas metabólicas, entre otros (**Figura 1b**).

El género *Pichia*

El género *Pichia* pertenece a la familia *Saccharomycetaceae*, sus células son esféricas, elipsoidales o alargadas y ocasionalmente tienen presencia de pseudohifas. Su reproducción asexual, es por gemación multilateral y la sexual por ascos no conjugados que, en caso de estarlo, la conjugación ocurre entre una célula madre y su yema o entre células independientes. Los ascos son típicamente delicuescentes y ocasionalmente persistentes, estos

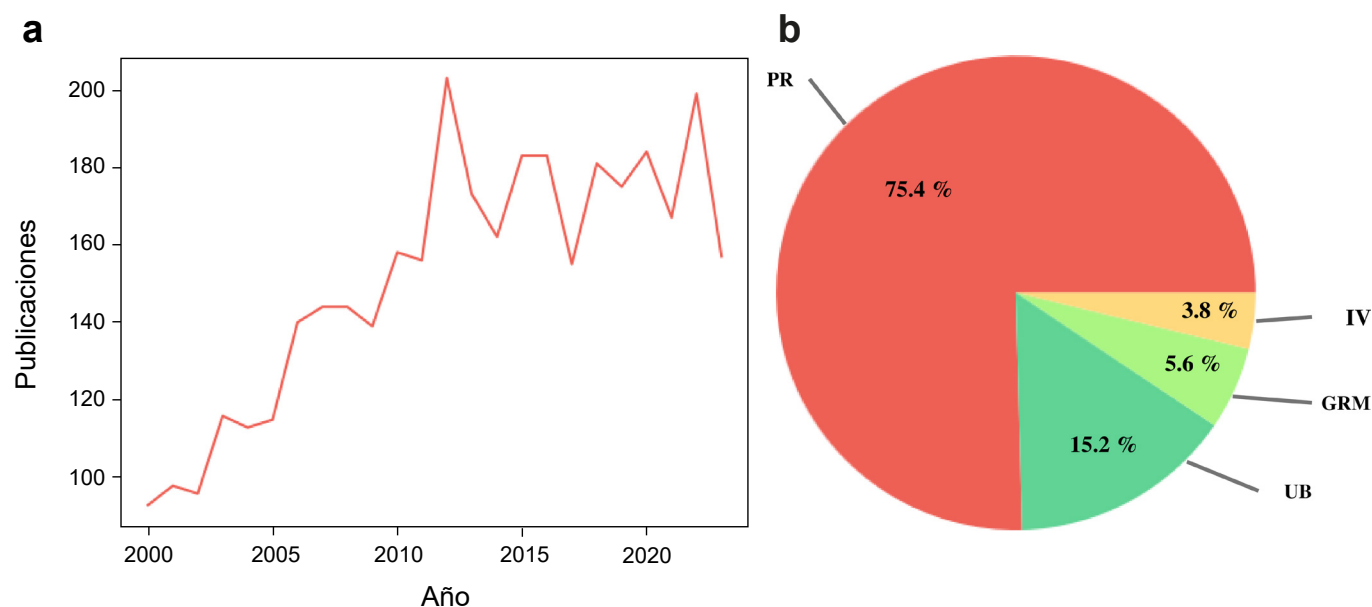


Figura 1. Indicadores sobre trabajos presentados en relación al género *Pichia*. **a)** Número de publicaciones en áreas de biotecnología y, **b)** Publicaciones por área de aplicación, donde **GRM:** Genoma y rutas metabólicas, **IV:** Industria vinícola, **PR:** Proteínas recombinantes, **UB:** Usos biotecnológicos (Fuente: ScienceDirect©).

producen de una a cuatro ascosporas, las cuales tienen una morfología variada, sombrero, hemisferoidal o esferoidal con saliente (Kurtzman 1998). Sin embargo, los cambios morfológicos se consideran genéricos, dado que, algunos rasgos se utilizan de manera inconsistente y se consideran caracteres comunes en algunos taxones y atributos específicos de otros (Price et al. 1978). Un ejemplo de ello fue la reasignación de las especies de *Hansenula* a *Pichia*.

El género *Hansenula* se caracterizó por los mismos rasgos fenotípicos, con la excepción de que las especies de *Hansenula* asimilan el nitrato como única fuente de nitrógeno, mientras que las especies de *Pichia* no cuentan con esta propiedad (Nakase y Komagata 1969; Irzykowska y Waśkiewicz 2014). Este descubrimiento, en conjunto con experimentos de reasociación del ADN nuclear, separa a los géneros *Pichia* y *Hansenula*. Con este hallazgo, la definición de *Pichia* se amplió y se incluyeron 91 especies en el género (Kurtzman 1984), aproximadamente el 20% de las levaduras ascomicetas conocidas. El análisis filogenético compara las relaciones entre especies de *Pichia* y tienen un efecto en los cambios taxonómicos (Nakase y Komagata 1970), habiéndose descrito especies nuevas y reclasificándose otras (Kurtzman et al., 2011). Z. Liu y Kurtzman, (1991) demostraron a partir del análisis de secuencias parciales codificantes de ARNr, que las especies con esporas de Saturno asignadas a *Pichia* representan un clado aislado para el cual propusieron el género *Saturnispora*. Otros estudios propusieron los géneros *Ogataea*, para las levaduras que asimilan metanol en el clado *Pichia angusta* (*Hansenula polymorpha*) (Yamada et al. 1995a) y el género *Komagataella* para *Pichia pastoris*, una levadura relacionada con el clado *Ogataea* que no asimila metanol (Yamada et al. 1994). Otros géneros nuevos derivados de *Pichia* a partir de análisis de secuencias de ADN incluyeron *Kuraishia* para *Pichia capsulata*, *Nakazawaea* para *Pichia holstii* (Yamada et al., 1994) y *Kodamaea* para *Pichia ohmeri* (Yamada et al. 1995b). *Kregervanrija* alberga a *Pichia fluxuum* y especies relacionadas (Kurtzman 2006). Con estos cambios, después de la circunscripción filogenética, el número de especies se redujo a 20 (Kurtzman

2011). Actualmente, las especies *P. anómala*, *P. fermentans*, *P. kluyveri* y *P. kudriavzevii* se utilizan en la biotecnología y biología molecular. Estas levaduras están ampliamente distribuidas y tienen una amplia gama de aplicaciones (Shrivastava et al. 2023).

La aplicación de *Pichia* en la obtención de bioproductos

Las industrias de alimentos y bebidas utilizan ésteres de ácidos grasos de cadena corta como saborizantes y fragancias. El acetato de isoamilo (IAA) se caracteriza por su olor a plátano y es de importancia en las industrias del perfume, farmacéutica y alimentaria (Torres et al. 2009). La obtención de este tipo de moléculas a través del proceso de tecnología blanca está en auge. La levadura *P. fermentans* ITD-00165, se aisló de la fermentación alcohólica espontánea de *Agave duranguensis* (Páez-Lerma et al. 2013) y se investigó por su capacidad de producir IAA (Hernández-Carbajal et al. 2013). Otro estudio demostró que la aireación controlada tiene un efecto significativo en la producción de IAA con *P. fermentans* ITD-00165 y alcohol isoamílico como precursor (Rentería-Martínez et al. 2021). El IAA aumentó aproximadamente 2.5 veces, con respecto al valor que informaron los mismos autores en publicaciones anteriores (Rentería-Martínez et al. 2016). La producción de IAA fue de 2.138 g L⁻¹, cuando el biorreactor operó a 0.71 vvm y 168 rpm ($k_L a = 0.16 \text{ h}^{-1}$), disminuyendo al aumentar las condiciones de aireación. Esto demostró que la aireación excesiva afecta negativamente la producción del aroma. Por otro lado, los desafíos que se relacionan con la producción de IAA incluyen dificultades como la separación de fases y purificación del producto (Osorio-Viana et al. 2014), en los que la ingeniería de procesos es necesaria para la resolución de estos retos.

El uso de pervaporadores, como único método de separación después de la fermentación, concentró el IAA de 9 a 61.8 mg L⁻¹ en la primera hora de pervaporación, proceso realizado a 45 °C por 13 h a un flujo de alimentación de 1.5 mL min⁻¹ y 0.1 kPa (Rossi et al. 2017). Sánchez-Castañeda et al., (2018) exploraron el uso de un modelo matemático

para la optimización de un sistema de fermentación con aireación constante que se acopló a una extracción líquido-líquido *in situ* para la producción de IAA mediante la fermentación de melaza de caña de azúcar con la cepa *P. fermentans* ITD00165 y *L*-leucina como precursor. El modelo integró la producción biológica del IAA, el coeficiente de partición en el sistema de dos fases líquidas y el efecto de extracción de la aireación. Los autores reportaron una productividad de 26 mg L⁻¹ h⁻¹ con la adición de 4 g L⁻¹ de *L*-leucina a las 12 h de fermentación. El modelo, para la optimización del proceso, calculó que la máxima productividad teórica que se puede obtener es de 63 mg L⁻¹ h⁻¹ y la mínima cantidad de *L*-leucina que se puede agregar sin reducir la producción de IAA es de 1.6 g L⁻¹. Los estudios referentes a la producción de IAA a partir de *P. fermentans* son extensos y demuestran que la obtención de bioproductos requiere de la ingeniería de procesos para el desarrollo de nuevas tecnologías y aplicaciones industriales.

Especies de *Pichia* osmotolerantes

El género *Pichia* incluye especies xerófilas, halófilas y osmófilas, las cuales pueden sobrevivir bajo altas presiones osmóticas generadas por la elevada concentración de solutos orgánicos (Siavoshi *et al.*, 2020). En condiciones hiperosmóticas las levaduras osmófilas aumentan la concentración de soluto intracelular, bombeando iones inorgánicos que se encuentran en el ambiente externo o sintetizando solutos compatibles. Especies tolerantes al azúcar/polioles, como *Pichia farinosa*, también son altamente tolerantes a las sales y viceversa (Bubnová *et al.* 2014). Las levaduras aisladas de medios marinos y/o salinos viven en ambientes de alta salinidad, por lo tanto, se espera que estas tengan tolerancia a las sales. El efecto de la osmolaridad sobre la fisiología celular ha sido objeto de investigación en muchas especies (**Tabla 1**).

La alta osmolaridad es importante para los procesos de producción biotecnológicos que aspira a la obtención de altas densidades celulares y productos específicos. En general, las levaduras acumulan y utilizan polioles, trehalosa, prolina, arginina o GABA como osmolitos compatibles, que

contribuyen a la osmoadaptación (Saito y Posas 2012), y las especies de *Pichia* producen arabitol como principal osmolito en respuesta al estrés osmótico (Dragosits *et al.* 2010).

Producción de polioles

Los polioles o alcoholes de azúcar son compuestos de interés económico e industrial, los cuáles se emplean como materias primas en la producción de compuestos enantiopuros, glicolípidos inmunosupresores y herbicidas (Urbansky *et al.* 2004); polímeros como espuma de poliuretano (Kirpluks *et al.* 2020) y disolventes eutécticos (Nagendramma *et al.* 2023). En la administración y formulación de medicamentos tienen aplicaciones como cosurfactantes en microemulsiones (Ahmed *et al.* 2020) y excipientes (Dash *et al.* 2019). Además, estos compuestos se emplean como sustitutos del azúcar por ser edulcorantes bajos en calorías (Erian y Sauer 2022).

El mercado mundial de alcoholes de azúcar se ha incrementado por sus diversas aplicaciones. En el 2019, el comercio de estos compuestos, generó ingresos económicos por 26.2 millones de dólares y se prevé que para el 2024 estas cifras alcancen hasta los 34.4 millones de dólares (Sardon *et al.* 2021). Estos números muestran que la producción de

Tabla 1. Levaduras del género *Pichia* aisladas de medios con una alta salinidad.

Levaduras	Medio del que se aisló	Referencia
<i>Pichia terricolai</i>	Zonas intermareales	(Soares <i>et al.</i> 1997)
<i>P. membranaefaciens</i>		
<i>P. guilliermondii</i>	Salmuera	(Choi y Park 1999)
<i>P. anomala</i>	Medios marinos	(Wang <i>et al.</i> 2007)
<i>P. capsulata</i>	Sedimentos de la costa sureste de la India	(Kathiresan <i>et al.</i> 2011)
<i>P. fermentans</i>		
<i>P. salicaria</i>		
<i>P. occidentalis</i>	Lodo marino	(Song <i>et al.</i> 2017)
<i>P. manshurica</i>	Agua de mar	(Sundaramoorthy y Gummedi 2019)
<i>P. kluyveri</i>	Todo tipo de ecosistemas	(Vicente <i>et al.</i> 2021)

polioles es un proceso redituable. Sin embargo, el desarrollo de procesos económicamente sustentables requiere de conceptos como la economía circular, en los que se incluya la obtención de alcoholes de azúcar a partir de residuos orgánicos por conversión microbiana (Erian y Sauer 2022).

Los polioles se secretan de forma natural por bacterias ácido-lácticas, hongos de los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Trichoderma*, y levaduras como *Candida*, *Debaromyces*, *Pichia* y *Yarrowia*. Estos compuestos cumplen con funciones en el metabolismo microbiano por ser asimilables como fuentes de carbono (Barnett 1968), actúan como osmorreguladores (González-Hernández et al. 2005) y en la producción de enzimas (Duman-Özdamar y Binay 2021). Aunque todos los polioles que se producen por microorganismos tienen propiedades similares, diferentes levaduras producen distintos alcoholes de azúcar, inclusive mezclas de los mismos, el por qué las levaduras favorecen la formación de un poliol en lugar de otro no es del

todo preciso. A menudo, el alcohol de azúcar que se forma depende de la fuente de carbono, como es el caso de la conversión de arabinosa a arabitol o xilosa en xilitol, pero ocasionalmente la producción de los alcoholes de azúcar parece arbitraria, especialmente cuando se utiliza glucosa como fuente de carbono. **La Tabla 2** presenta la síntesis de alcoholes de azúcar como el arabitol, eritritol, galactitol y xilitol en levaduras del género *Pichia*

La **Figura 2** muestra las vías metabólicas que siguen las levaduras para la producción de polioles.

Producción de arabitol a partir de levaduras del género *Pichia*

El arabitol es un poliol de cinco carbonos con un grupo hidroxilo en cada carbono perteneciente a la familia de los pentitol, es un estereoisómero de xilitol y su peso molecular es de 152 g mol⁻¹. Este compuesto, se utiliza en la industria alimentaria y terapéutica, que se caracteriza por su dulzor similar a la sacarosa y contiene 0.2 kcal g⁻¹, no genera

Tabla 2. Polioles que se producen en levaduras del género *Pichia*.

Poliol	Levadura	Fuente de carbono	C	R	Referencias
			(g L ⁻¹)	(g g ⁻¹)	
Arabitol	<i>Pichia stipitis</i>	L – arabinosa	-	0.57	McMillan y Boynton, 1994
	<i>P. farinosa</i>	Glucosa	42	-	Bisping et al., 1996
	<i>P. guilliermondii</i>	L – arabinosa	-	0.47	Fonseca et al., 2007
	<i>P. ohmerii</i>	Glucosa	-	0.41	Zhu et al., 2010
	<i>P. anomala</i>	Glucosa/Xilosa	-	0.77	G. Zhang et al., 2014
	<i>P. manchurica</i>	Glucosa	35.7	0.24	Sundaramoorthy y Gummadi, 2019
	<i>P. pastoris</i>	Glucosa	7.02	-	Moreira-Melo et al., 2020
Eritritol	<i>P. miso</i>	Glucosa	-	-	Onishi, 1960
	<i>Pichia sp.</i>	Glucosa	40	-	Kim et al., 1999
	<i>P. pastoris (mut)</i>	Metanol	10.6	-	S. J. Zhao et al., 2023
Xilitol	<i>P. pinus</i>	D-xilosa	10.9	-	Suryadi et al., 2000
	<i>P. guilliermondii</i>	D-xilosa	-	0.58	Zou et al., 2010
	<i>P. caribbica</i>	D-xilosa	-	0.85	Mukherji et al., 2013
	<i>P. kudriavzevii</i>	HMM	13.7	-	Jolayemi et al., 2022
	<i>P. stipitis</i>	D-xilosa	52	0.74	Goli et al., 2023

C: Concentración, **HMM:** hidrolizados de mazorca de maíz, **R:** Rendimiento.

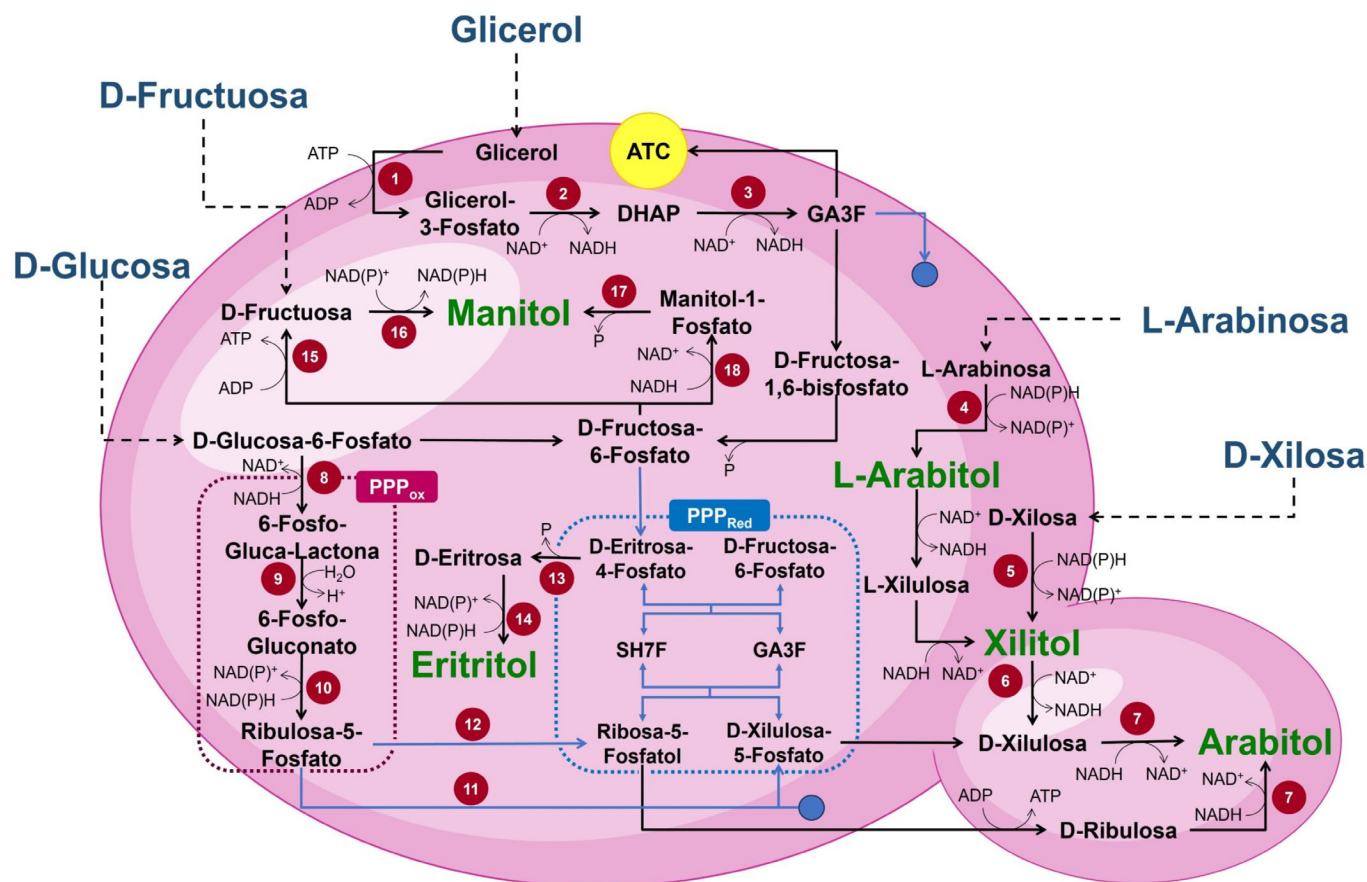


Figura 2. Rutas metabólicas para la producción de polioles en levaduras a partir de diferentes fuentes de carbono. Las fuentes de carbono se representan con letras de color azul y los polioles formados se muestran en letras de color verde. Líneas punteadas indican la absorción de la molécula y continuas refieren a reacciones enzimáticas. Los círculos guindas con número en el interior representan las enzimas involucradas en las reacciones, donde **1:** Glicerol quinasa, **2:** Glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, **3:** DHAP deshidrogenasa, **4:** L-arabinosa reductasa, **5:** D-xilosa reductasa, **6:** Xilitol deshidrogenasa, **7:** D-arabitol deshidrogenasa, **8:** Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, **9:** 6-fosfogluconolactona, **10:** 6-fosfogluconolactona deshidrogenasa, **11:** Ribulosa-5-fosfato epimerasa, **12:** Ribulosa-5-fosfato isomerasa, **13:** D-eritrosa-4-fosfato fosfatasa, **14:** D-eritrosa reductasa, **15:** Hexoquinasa, **16:** Manitol deshidrogenasa, **17:** Manitol-1-fosfatasa, **18:** Manitol-1-fosfato-deshidrogenasa. ATC: ácido tricarboxílico, DHA⁺: dihidroxiacetona, DHAP⁺: dihidroxiacetona fosfato, ATP: Adenosín trifosfato, P: fósforo, GA3F: Gliceraldehído-3-Fosfato, SH7P: Sedoheptulosa-7-Fosfato, H₂O: agua, H⁺: Hidrógeno, PPP_{Ox}: vía de las pentosas fosfato oxidativas, PPP_{Red}: vía de las pentosas fosfato reductivas (Tomado y modificado de Erian y Sauer, 2022).

caries dentales, reduce significativamente el tejido adiposo en el cuerpo y previene la deposición de grasa en el tracto digestivo. Su eficacia es similar a la de las fibras dietéticas solubles (Jiang et al. 2011; Kumdam et al. 2014) y es sustrato para producir ácidos arabinico y xilónico, propileno, etilenglicol, xilitol, compuestos enantiopuros, glicolípidos inmunosupresores, herbicidas y medicamentos antipatógenos (Zhang et al. 2014b). El mercado mundial de edulcorantes de polioles alcanzó los 5,600 millones de dólares en 2019, mientras que se prevé que aumente a una tasa de crecimiento anual

del 6.4% para el período de pronóstico de 2020-2027. Además, el Departamento de Energía de EE. UU. incluyó al arabitól dentro de los doce químicos útiles para la biorrefinería y se designa como objetivo principal para futuras investigaciones y desarrollos dentro de la biotecnología industrial (Erickson et al. 2012).

El arabitól se produce en microorganismos en las dos isoformas *L*- y *D*-arabitól. Mientras que el *L*-arabitól se deriva de la *L*-arabinosa, se considera que el *D*-arabitól se origina a partir de intermediarios de la vía de las pentosas fosfato (PPP). Dependiendo

de la cepa, la *D*-xilulosa-5-fosfato o la *D*-ribulosa-5-fosfato se desfosforila a *D*-xilulosa o *D*-ribulosa, respectivamente. Estas dos cetopentosas se reducen a *D*-arabitol mediante la arabitol deshidrogenasa, formadora de *D*-xilulosa (Nozaki et al. 2003) o *D*-ribulosa (Murray et al. 1995). Al contrario de la manitol deshidrogenasa, la arabitol deshidrogenasa suele depender de NAD⁺ en lugar de NADP⁺. Los géneros *Candida*, *Pichia*, *Debaryomyces* y *Zygosaccharomyces* producen arabitol bajo estrés osmótico, entre otros polioles, como glicerol, xilitol, eritritol y manitol, para equilibrar la presión osmótica a través de la membrana celular (van Eck' et al., 1990; (Kordowska-Wiater 2015). Entre las especies de *Pichia* eficaces para producir arabitol se encuentran *P. guilliermondii* y *Pichia stipitis* con *L*-arabinosa como fuente de carbono (Fonseca et al., 2007; McMillan y Boynton, 1994) *P. anomala* y *P. ohmeri* a partir de glucosa (Zhu et al. 2010) y *P. pastoris* crecida en glicerol (Moreira-Melo et al. 2020). Aún son escasos los estudios referentes a la producción de arabitol por fermentación de glicerol con levaduras del género *Pichia*, abriéndose la oportunidad para futuras investigaciones referentes al tema.

Conclusiones y perspectivas

Las especies de *Pichia* destacan como organismos modelo para la biosíntesis de productos valiosos, poseen atributos deseables en la biotecnología y aplicaciones en la industria vinícola. Sin embargo, a pesar de la notable capacidad de estas levaduras para producir moléculas como el acetato de isoamilo y la producción de polioles, aún existen áreas de oportunidad en la generación de conocimiento, incrementar tanto los rendimientos de los productos como su calidad y reducir los costos de producción.

El género *Pichia* destaca por proporcionar sabores únicos a las bebidas fermentadas, otros atributos son la producción de bioetanol, metabolitos secundarios, polioles y enzimas industriales. Sus especies prosperan en condiciones ambientales extremas como alta salinidad, temperatura y pH ácido, destacando *P. anomala*, *P. fermentans*, *P. guilliermondii*, *P. kluyveri*, *P. kudriavzevii*, *P. pastoris* y *P. stipitis* por su potencial biotecnológico.

Otro factor tecnológico de interés es la producción de alcoholes de azúcar mediante fermentaciones microbianas, incluyendo diversos polioles como el arabitol y xilitol. Además, dado el cambio hacia una economía circular, el uso de sustratos renovables para la producción de alcohol de azúcar resulta especialmente atractivo. Sin embargo, las sustancias inhibitoras presentes en estos sustratos (o sus hidrolizados) disminuyen el rendimiento y afectan el desarrollo del proceso, por lo que se necesitan más estudios con la finalidad de reducir los efectos negativos durante el pretratamiento que conduzcan a una mejor adaptación de las células, e identificar nuevas cepas con potencial promisorio.

Como se ha mencionado, el arabitol es de interés en las industrias alimentaria y terapéutica, así, el Departamento de Energía de los Estados Unidos lo incluyó dentro de los doce químicos útiles para la biorrefinería. Antes del año 2000, el número de artículos científicos sobre la producción microbiana de arabitol eran escasos, su demanda creciente y valor en el mercado ha incentivado los estudios a este respecto. Hasta el año 2023, las investigaciones se habían centrado en la detección de microorganismos capaces de producir arabitol a partir de materiales de desecho como la hemicelulosa o el glicerol, particularmente *Debaryomyces* sp. y *Candida quercitrusa*, por lo que futuras investigaciones acerca de especies de *Pichia* capaces de producir arabitol a partir de glicerol son relevantes. En cuanto a los avances tecnológicos, la aplicación de la ingeniería metabólica, permitiría generar microorganismos capaces de maximizar la cantidad y calidad de los productos que se obtienen a partir de desechos, así como reducir los costos de producción. La mayoría de las cepas de levadura no convencionales producidas mediante esta estrategia se utilizan en una producción a gran escala, por lo que existe un interés creciente sobre el potencial de aislados provenientes de diferentes ambientes, los cuales tienen atributos como estabilidad genética, adaptación ambiental y características biotecnológicas que pueden usarse en diferentes aplicaciones.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca de Doctorado en Ciencias en Ingeniería Química. Al Laboratorio de Biotecnología y Bioingeniería de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por el apoyo en infraestructura para realizar este proyecto y al Laboratorio de Bioquímica del Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Morelia por la donación de reactivos y las facilidades brindadas para el acceso a sus instalaciones.

Referencias

- Ahmed N, Kermanshahi B, Ghazani SM, Tait K, Tchong M, Roma A, Callender SP, Smith RW, Tam W, Wettig SD, Rogers MA, Marangoni AG, Spagnuolo PA (2020). Avocado-derived polyols for use as novel co-surfactants in low energy self-emulsifying microemulsions. *Scientific Reports* 10(1):1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62334-y>
- Barnett JA (1968). The catabolism of acyclic polyols by yeasts. *Journal of General Microbiology* 52(1):131-159. <https://doi.org/10.1099/00221287-52-1-131>
- Bisping B, Baumann U, Simmering R (1996). Effects of immobilization on polyol production by *Pichia farinosa*. *Progress in Biotechnology* 11(C):395-401. [https://doi.org/10.1016/S0921-0423\(96\)80054-2](https://doi.org/10.1016/S0921-0423(96)80054-2)
- Bubnová M, Jana Z, Hana S (2014). Osmotolerant yeast species differ in basic physiological parameters y in tolerance of non-osmotic stresses. *Yeast* 31(8):309-321. <https://doi.org/10.1002/yea>
- Choi MH, Park YH (1999). Growth of *Pichia guilliermondii* A9, an osmotolerant yeast, in waste brine generated from kimchi production. *Bioresource Technology* 70(3):231-236. [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(99\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(99)00049-8)
- Dash RP, Srinivas NR, Babu RJ (2019). Use of sorbitol as pharmaceutical excipient in the present day formulations—issues y challenges for drug absorption y bioavailability. *Drug Development y Industrial Pharmacy* 45(9):1421-1429. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1640722>
- Dragosits M, Stadlmann J, Graf A, Gasser B, Maurer M, Sauer M, Kreil DP, Altmann F, Mattanovich D (2010). The response to unfolded protein is involved in osmotolerance of *Pichia pastoris*. *BMC Genomics* 11(1):1-16. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-207>
- Duman-Özdamar ZE, Binay B (2021). Production of industrial enzymes via *Pichia pastoris* as a cell factory in bioreactor: Current status y future aspects. *Protein Journal* 40(3):367-376. <https://doi.org/10.1007/s10930-021-09968-7>
- Erian AM, Sauer M (2022). Utilizing yeasts for the conversion of renewable feedstocks to sugar alcohols - a review. *Bioresource Technology* 346:126296. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126296>
- Erickson B, Nelson JE, Winters P (2012). Perspective on opportunities in industrial biotechnology in renewable chemicals. *Biotechnology Journal* 7(2):176-185. <https://doi.org/10.1002/biot.201100069>
- Fonseca C, Romão R, Rodrigues De Sousa H, Hahn-Hägerdal B, Spencer-Martins I (2007). L-Arabinose transport y catabolism in yeast. *FEBS Journal* 274(14):3589-3600. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05892.x>
- Goli JK, Panda SH, Linga VR, Bee H (2020). Statistical optimization of fermentation parameters using Plackett-Burman for enhanced xylitol production by *Pichia stipitis* Neim 3498. *Plant Archives* 20(2): 4447-4454.
- González-Hernández JC, Jiménez-Estrada M, Peña A (2005). Comparative analysis of trehalose production by *Debaryomyces hansenii* y *Saccharomyces cerevisiae* under saline stress. *Extremophiles* 9(1): 7-16. <https://doi.org/10.1007/s00792-004-0415-2>
- Hernández-Carbajal G, Rutiaga-Quñones OM, Pérez-Silva A, Saucedo-Castañeda G, Medeiros A, Soccol CR, Soto-Cruz NÓ (2013). Screening of native yeast from *Agave duranguensis* fermentation for isoamyl acetate production. *Brazilian Archives of Biology y Technology* 56(3):357-363. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132013000300002>
- Irzykowska L, Waśkiewicz A (2014). *Hansenula*: Biology y Applications. *Encyclopedia of Food Microbiology* 2:121-124. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00151-8>
- Jiang M, Wang B, Yang L, Lin S, Cheng H (2011). Microbiological purification of L-arabitol from xylitol mother liquor. *Journal of Microbiology y Biotechnology* 21(1):43-49. <https://doi.org/10.4014/jmb.1006.06012>
- Jolayemi O, Oke MA, Rocha-Meneses L, Omojasola PF (2022). Utilization of *Pachysolen tannophilus* y *Pichia kudriavzevii* for the production of xylitol on undetoxified corn cob hydrolysates. *Agronomy Research* 20(1):188-199. <https://doi.org/10.15159/AR.22.026>
- Karbalaee M, Rezaee SA, Farsiani H (2020). *Pichia pastoris*: A highly successful expression system for optimal synthesis of heterologous proteins. *Journal of Cellular Physiology* 235(9):5867-5881. <https://doi.org/10.1002/jcp.29583>

- Kathiresan K, Saravanakumar K, Senthilraja P (2011). Bioethanol production by marine yeasts isolated from coastal mangrove sediment. *International Multidisciplinary Research Journal* 1(1):19–24. <http://irjs.info/index.php/irjs/article/viewArticle/7329>
- Kim SY, Oh DK, Jung SR (1999). *Process for preparing erythritol using novel cell of pichia*. U.S. Patent No. 6,001,616. Washington, DC: U.S. Patent y Trademark Office.
- Kirpluks M, Vanags E, Abolins A, Michalowski S, Fridrihsone A, Cabulis U (2020). High functionality bio-polyols from tall oil y rigid polyurethane foams formulated solely using bio-polyols. *Materials* 13(8): 38–53. <https://doi.org/10.3390/MA13081985>
- Kordowska-Wiater M (2015). Production of arabitol by yeasts: Current status y future prospects. *Journal of Applied Microbiology* 119(2):303–314. <https://doi.org/10.1111/jam.12807>
- Kumdam H, Murthy SN, Gummadi SN (2014). Arabitol production by microbial fermentation - biosynthesis y future applications. *International Journal of Sciences y Applied Research* 1(1):1–12.
- Kurtzman CP (1984). Synonymy of the yeast genera *Hansenula* y *Pichia* demonstrated through comparisons of deoxyribonucleic acid relatedness. *Antonie van Leeuwenhoek* 50(3):209–217. <https://doi.org/10.1007/BF02342132>
- Kurtzman CP (2011). Phylogeny of the ascomycetous yeasts y the renaming of *Pichia anomala* to *Wickerhamomyces anomalus*. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General y Molecular Microbiology* 99(1):13–23. <https://doi.org/10.1007/s10482-010-9505-6>
- Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T (2011). *The Yeast: A Taxonomic Study* (1st ed.). Elsevier.
- Kurtzman CP (1998). *Pichia* E.C. Hansen emend. Kurtzman. In: Kurtzman CP, Fell JW (Eds), *The Yeasts, A Taxonomic Study*. Elsevier, Amsterdam, pp. 273–352.
- Kurtzman CP (2006). New species y new combinations in the yeast genera *Kregervanrija* gen. nov., *Saturnispora* y *Candida*. *FEMS Yeast Research* 6(2):288–297. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2005.00019.x>
- Liu Z, Kurtzman CP (1991). Phylogenetic relationships among species of *Williopsis* y *Saturnispora* gen. nov. as determined from partial rRNA sequences. *Antonie van Leeuwenhoek* 60:21–30.
- McMillan JD, Boynton BL (1994). Arabinose utilization by xylose-fermenting yeasts y fungi. *Applied Biochemistry y Biotechnology* 45-46(1):569–584. <https://doi.org/10.1007/BF02941831>
- Moreira-Melo NT, Pontes-Coimbra G, Pierotti-Procópio D, Cunha GC de G, Pontes-Elidório K, Costa-Paes H, Olitta-Basso T, Skorupa-Parachin N (2020). Evaluation of product distribution in chemostat y batch fermentation in lactic acid-producing *Komagataella phaffii* strains utilizing glycerol as substrate. *Microorganisms* 8(5):1–12. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050781>
- Mudliar BB, Bokade SN, Debnath VV (2022). Effect of furfural, acetic acid y 5-hydroxymethylfurfural on yeast growth y xylitol fermentation using *Pichia stipitis* NCIM 3497. *Biomass Conversion y Biorefinery*. <https://doi.org/10.1007/s13399-022-02758-w>
- Mukherji R, Joshi-Navare K, Prabhune A (2013) Crystalline Xylitol Production by a Novel Yeast, *Pichia caribbica* (HQ222812), y Its Application for Quorum Sensing Inhibition in Gram-Negative Marker Strain *Chromobacterium violaceum* CV026. *Applied Biochemistry y Biotechnology* 169(6):1753–1763. doi:10.1007/s12010-012-0039-4
- Murray JS, Wong ML, Miyada CG, Switchenko AC, Goodman TC, Wong B (1995). Isolation, characterization y expression of the gene that encodes d-arabinitol dehydrogenase in *Candida tropicalis*. *Gene* 155(1):123–128. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(94\)00900-D](https://doi.org/10.1016/0378-1119(94)00900-D)
- Nagendramma P, Khatri PK, Goyal S, Jain SL (2023). Novel polyol-based deep eutectic solvent: a potential candidate for bio-lubricant y additive for tribological performance. *Biomass Conversion y Biorefinery* 13(7):5701–5708. <https://doi.org/10.1007/s13399-021-01611-w>
- Nakase T, Komagata K (1969). DNA base composition of the genus *Hansenula*. *Journal of General y Applied Microbiology* 15(1):85-95.
- Nakase T, Komagata K (1970). Significance of DNA base composition in the classification of yeast genus *Pichia*. *The Journal of General y Applied Microbiology* 16(6):511-521.
- Nandy SK, Srivastava RK (2018). A review on sustainable yeast biotechnological processes y applications. *Microbiological Research* 207:83-90. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.11.013>
- Newman DJ, Cragg GM (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* 83(3):770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Nozaki H, Suzuki SI, Tsuyoshi N, Yokozeki K (2003). Production of D-arabitol by *Metschnikowia reukaufii* AJ14787.

Bioscience, Biotechnology y Biochemistry 67(9):1923-1929. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.1923>

Onishi H (1960). Studies on osmophilic yeasts part VIII. Polyalcohol production by various genera y species of yeasts. *Bulletin of the Agricultural Chemical Society of Japan* 24(2):131-140.

Osorio-Viana W, Ibarra-Taquez HN, Dobrosz-Gómez I, Gómez-García MÁ (2014). Hybrid membrane y conventional processes comparison for isoamyl acetate production. *Chemical Engineering y Processing: Process Intensification* 76:70-82. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2013.12.005>

Páez-Lerma JB, Arias-García A, Rutiaga-Quñones OM, Barrio E, Soto-Cruz NO (2013). Yeasts isolated from the alcoholic fermentation of *Agave duranguensis* during mezcal production. *Food Biotechnology* 27(4):342-356. <https://doi.org/10.1080/08905436.2013.840788>

Price CW, Fuson GB, Phaff HJ (1978). Genome comparison in yeast systematics: Delimitation of species within the genera *Schwanniomyces*, *Saccharomyces*, *Debaryomyces*, y *Pichia*. *Microbiological Reviews* 42(1):161-193. <https://doi.org/10.1128/mmbr.42.1.161-193.1978>

Rangel AET, Gómez Ramírez JM, González Barrios AF (2020). From industrial by-products to value-added compounds: the design of efficient microbial cell factories by coupling systems metabolic engineering y bioprocesses. *Biofuels, Bioproducts y Biorefining* 14(6):1228-1238. <https://doi.org/10.1002/bbb.2127>

Rentería-Martínez O, Páez-Lerma JB, Rojas-Contreras JA, López-Miranda J, Martell-Nevárez MA, Soto-Cruz NO (2021). Enhancing isoamyl acetate biosynthesis by *Pichia fermentans*. *Revista Mexicana de Ingeniera Química* 20(2):621-633. <https://doi.org/10.24275/rmiq/Bio2125>

Rentería-Martínez O, Sánchez-Castañeda AK, Hernández-Carbajal G, Rutiaga-Quñones OM, Rojas-Contreras JA, López-Miranda J, Páez-Lerma JB, Soto-Cruz NO (2016). Isoamyl acetate production by *Pichia fermentans* isolated from alcoholic fermentation of Agave juice. In Rodríguez-Garay B, Kirchmayr MR, Herrera S, Urias J, Dávila-Vázquez G y Vázquez A (Eds.), *Sustainable y Integrated Use of Agave*. pp 85-88.

Rossi SC, Medeiros ABP, Weschenfelder TA, de Paula Scheer A, Soccol CR (2017). Use of pervaporation process for the recovery of aroma compounds produced by P. fermentans in sugarcane molasses. *Bioprocess y Biosystems Engineering* 40(6):959-967. <https://doi.org/10.1007/s00449-017-1759-1>

Saito H, Posas F (2012). Response to hyperosmotic stress. *Genetics* 192(2):289-318. <https://doi.org/10.1534/genetics.112.140863>

[genetics.112.140863](https://doi.org/10.1534/genetics.112.140863)

Sánchez-Castañeda AK, Athès V, Moussa M, López-Miranda J, Páez-Lerma JB, Soto-Cruz NO, Trelea IC (2018). Modeling of isoamyl acetate production by fermentation with *Pichia fermentans* in an aerated system coupled to in situ extraction. *Process Biochemistry* 65:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2017.10.010>

Sardon H, Mecerreyes D, Basterretxea A, Avérous L, Jehanno C (2021). From lab to market: Current strategies for the production of biobased polyols. *ACS Sustainable Chemistry y Engineering* 9(32):10664-10677. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c02361>

Shrivastava A, Pal M, Sharma RK (2023) *Pichia* as yeast cell factory for production of industrially important bio-products: Current trends, challenges, y future prospects. *Journal of Bioresources y Bioproducts* 8 (2):108-124. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jobab.2023.01.007>

Smanski MJ, Zhou H, Claesen J, Shen B, Fischbach MA, Voigt CA (2016). Synthetic biology to access y expand nature's chemical diversity. *Nature Reviews Microbiology* 14(3):135-149. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.24>

Soares CAG, Maury M, Pagnocca FC, Araujo FV, Mendonça-Hagler LC, Hagler AN (1997). Ascomycetous yeasts from tropical intertidal dark mud of southeast Brazilian estuaries. *Journal of General y Applied Microbiology* 43(5):265-272. <https://doi.org/10.2323/jgam.43.265>

Song L, Shao Y, Ning S, Tan L (2017). Performance of a newly isolated salt-tolerant yeast strain *Pichia occidentalis* G1 for degrading y detoxifying azo dyes. *Bioresource Technology* 233:21-29. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.02.065>

Sundaramoorthy BA, Gummadi SN (2019). Screening of new yeast *Pichia manchurica* for arabitol production. *Journal of Basic Microbiology* 59(3):256-266. <https://doi.org/10.1002/jobm.201800366>

Suryadi H, Katsuragi T, Yoshida N, Suzuki S, Tani Y (2000). Polyol production by culture of methanol-utilizing yeast. *Journal of Bioscience y Bioengineering* 89(3):236-240. [https://doi.org/10.1016/S1389-1723\(00\)88825-8](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(00)88825-8)

Torres S, Baigorí MD, Swathy SL, Pandey A, Castro GR (2009). Enzymatic synthesis of banana flavour (isoamyl acetate) by *Bacillus licheniformis* S-86 esterase. *Food Research International* 42(4):454-460. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2008.12.005>

Urbansky M, Davis CE, Surjan JD, Coates RM (2004). Synthesis of enantiopure 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate y 2,4-cyclodiphosphate from D-arabitol. *Organic Letters*

6(1):135–138.

van Eck JH, Prior BA, Brandt EV (1990). Accumulation of polyhydroxy alcohols by the yeast *Hansenula anomala* in response to water stress. *Food Biotechnology* 4(1): 107.

Vicente J, Calderón F, Santos A, Marquina D, Benito S (2021). High potential of *Pichia kluyveri* y other *Pichia* species in wine technology. *International Journal of Molecular Sciences* 22(3):1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms22031196>

Wang X, Chi Z, Yue L, Li J, Li M, Wu L (2007). A marine killer yeast against the pathogenic yeast strain in crab (*Portunus trituberculatus*) y an optimization of the toxin production. *Microbiological Research* 162(1):77–85. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2006.09.002>

Yamada Y, Maeda K, Mikata K (1994). The phylogenetic relationships of the hat-shaped ascospore-forming, nitrate-assimilating *Pichia* species, formerly classified in the Genus *Hansenula*, based on the partial sequences of 18S y 26S Ribosomal RNAs (Saccharomycetaceae). *Bioscience, Biotechnology, y Biochemistry* 58(7):1245–1257. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.1245>

Yamada Y, Matsuda M, Maeda K, Mikata K (1995). The phylogenetic relationships of methanol-assimilating yeasts based on the partial sequences of 18S y 26S Ribosomal RNAs: The proposal of *Komagataella* Gen. Nov. (Saccharomycetaceae). *Bioscience, Biotechnology y Biochemistry* 59(3):439–444. <https://doi.org/10.1271/bbb.59.439>

bbb.59.439

Yamada Y, Suzuki T, Matsuda M, Mikata K (1995). The Phylogeny of *Yamadazyma ohmeri* (ETCHELLS et BELL) BILLON-GRAND based on the partial sequences of 18S y 26S Ribosomal RNAs: The Proposal of *Kodamaea* Gen. Nov. (Saccharomycetaceae). *Bioscience, Biotechnology y Biochemistry* 59(6):1172–1174. <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.59.1172>

Zhang G, Lin Y, He P, Li L, Wang Q, Ma Y (2014). Characterization of the sugar alcohol-producing yeast *Pichia anomala*. *Journal of Industrial Microbiology y Biotechnology* 41(1):41–48. <https://doi.org/10.1007/s10295-013-1364-5>

Zhao SJ, Wang XL, Sun JL, Tian J, Zhang J (2023). Modification of *Pichia pastoris* for erythritol production by metabolic engineering. *Biotechnology Bulletin* 39(8):137–147. <https://biotech.aiijournal.com/EN/Y2023/V39/I8/137>

Zhu HY, Xu H, Dai XY, Zhang Y, Ying HJ, Ouyang PK (2010). Production of D-arabitol by a newly isolated *Kodamaea ohmeri*. *Bioprocess y Biosystems Engineering* 33(5):565–571. <https://doi.org/10.1007/s00449-009-0378-x>

Zou Y zhi, Qi K, Chen X, Miao X ling, Zhong JJ (2010). Favorable effect of very low initial $K_L a$ value on xylitol production from xylose by a self-isolated strain of *Pichia guilliermondii*. *Journal of Bioscience y Bioengineering* 109(2):149–152. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2009.07.013>