



Scientia Agropecuaria

Web page: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/scientiaagrop>

Facultad de Ciencias
Agropecuarias

Universidad Nacional de
Trujillo



REVIEW

Actinobacteria: Source of antifungal secondary metabolites for agricultural sustainability

Actinobacterias: Fuente de metabolitos secundarios antifúngicos para la sostenibilidad agrícola

Harold Alexander Vargas Hoyos^{1*} ; Cristian David Grisales Vargas¹ ; Daniel Osorio Giraldo¹
María Alejandra Villamizar Monsalve¹ ; Juan Camilo Arboleda Rivera¹ ; Ana María Mesa Vanegas^{2**}

1 Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET), Universidad de Antioquia, Calle 67 N° 53, 108, Medellín, Colombia.

2 Grupo AgroBiotecnología, Instituto de Biología, Instituto de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia, Calle 67 N° 53, 108, Medellín, Colombia.

* Corresponding author: harold.vargas@udea.edu.co (H. A. Vargas Hoyos).

** Corresponding author: amaria.mesa@udea.edu.co (A. M. Mesa Vanegas).

Received: 22 January 2025. Accepted: 25 March 2025. Published: 14 April 2025.

Abstract

There is a need for new alternative sources of exogenous antifungals to replace those currently used in agriculture. Actinobacteria are gram-positive bacteria with a wide variety of secondary metabolites, which produce around two-thirds of all naturally occurring antibiotics in current clinical use, as well as many anticancer, anthelmintic and antifungal compounds. Consequently, these bacteria are of great importance for agricultural biotechnology, since they can be produced and applied in fields that do not promote resistance among fungi that attack plants. This review presents the research carried out regarding the identification of metabolites with fungal properties, highlighting the main species involved in the production of metabolites that are being used or could be explored in agriculture as bioproducts to promote plant health and sustainability. This review expands knowledge for future research focused on the fields of genomics, proteomics, metabolomics, synthetic biology, and ecology for the investigation of novel antimicrobial compounds to combat antifungal resistance and develop more environmentally friendly bioproducts.

Keywords: actinobacteria; metabolite production; agriculture; sustainability.

Resumen

Existe la necesidad de nuevas fuentes alternativas de antifúngicos exógenos para reemplazar las que se emplean actualmente en la agricultura. Las actinobacterias son bacterias grampositivas con una extensa variedad de metabolitos secundarios, las cuales producen alrededor de dos tercios de todos antibióticos de origen natural en uso clínico actual, así como muchos compuestos anticancerígenos, antihelmínticos y antifúngicos. Como consecuencia, estas bacterias son de gran importancia para la biotecnología agrícola, ya que pueden producirse y aplicarse en campos que no promueven resistencia entre los hongos que atacan a las plantas. Esta revisión presenta las investigaciones realizadas en cuanto a la identificación de metabolitos con propiedades fúngicas donde se destacan las principales especies involucradas en la producción de metabolitos que se están utilizando o podrían explorarse en la agricultura como bioproductos para promover la salud y la sostenibilidad de las plantas. Esta revisión amplía los conocimientos para futuras investigaciones centradas en los campos de la genómica, proteómica, metabolómica, biología sintética y ecología para la investigación en nuevos compuestos antimicrobianos para combatir la resistencia a los antifúngicos y desarrollar bioproductos más compatibles con el ambiente.

Palabras clave: actinobacterias; producción de metabolitos; agricultura; sostenibilidad.

DOI: <https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2025.023>

Cite this article:

Vargas Hoyos, H. A., Grisales Vargas, C. D., Osorio Giraldo, D., Villamizar Monsalve, M. A., Arboleda Rivera, J. C., & Mesa Venegas, A. M. (2025). Actinobacterias: Fuente de metabolitos secundarios antifúngicos para la sostenibilidad agrícola. *Scientia Agropecuaria*, 16(2), 307-326.

1. Introducción

En la mayoría de los cultivos a nivel mundial se utilizan productos químicos como fungicidas, los cuales son la principal fuente de contaminantes en los suelos agrícolas (Kim et al., 2024; Srivastava et al., 2017). El efecto antropogénico sobre estos procesos puede resultar en su acumulación en el suelo y la absorción de estos compuestos por animales, plantas y humanos (Nagajyoti et al., 2010). Este tipo de agricultura es cada vez más insostenible debido a la presión ejercida a través de los mercados internacionales como a través de los organismos reguladores en la producción de alimentos libres de sustancias químicas, sumado al hecho que, existe un creciente problema de resistencia a los plaguicidas que están forzando a la industria de alimentos a buscar alternativas diferentes en el uso de los agroquímicos (Boubekri et al., 2022; Mazid S, 2011; Uri, 1998). Aunque el impacto ambiental y los efectos toxicológicos de los fungicidas se han minimizado, aún permanece el hecho de que la mayoría de los fungicidas utilizados también podrían afectar otros organismos (Schaaf et al., 2016). Actualmente, el control y la conservación biológica con el uso de biofungicidas, bioinsecticidas y biopesticidas están siendo empleados en nichos estrechos de la agricultura y son generalmente eficaces con una comprensión del sistema biológico y de sus limitaciones. Los fungicidas más comunes son los derivados aromáticos como el o-fenilfenol, el Diclorán y el Clorotalonilo que se aplican en los cultivos en superficie y se usan como protectores de semillas evitando que los hongos penetren en las plantas. Por otra parte, están los fungicidas protectantes que tienen como ingrediente activo Mancozeb (etilenbisдитiocarbamato de manganeso + Zn, (maneb®, mancozeb®, metiram®, propineb®, thiram®, ziram® y zineb®) y sistémicos a base Metalaxyl (EPA, 2024; Jaramillo, 2003).

Frecuentemente se emplean productos químicos dependiendo de las condiciones ambientales y el estado del cultivo (Gachango et al., 2012). Esta inversión representa entre el 8% y el 12% de los costos de producción totales (Díaz et al., 2003). No obstante, estos productos no garantizan la exitosa erradicación del agente etiológico, dado que, pequeñas poblaciones del patógeno pueden sobrevivir por diferentes razones como: aplicaciones deficientes o inadecuadas del fungicida, individuos de la población que son menos sensibles y no pueden ser controlados, o inóculos procedentes de cultivos vecinos (Jaramillo, 2003). Considerando este panorama, se necesita con urgencia desarrollar soluciones transitorias para mejorar los sistemas de cultivo con resiliencia al

estrés causado por plagas, enfermedades, fluctuaciones climáticas y factores socioeconómicos mediante la participación de asociaciones y mercados apropiados para mejorar los medios de vida e incentivar la protección de la biodiversidad y los recursos naturales (FAO, 2024).

Actualmente, existe un incentivo en la investigación para aumentar la producción de alimentos y proteger los recursos naturales, la biodiversidad y el medio ambiente. Entre los diversos programas se encuentra el control biológico, destacando el uso de algunos productos basados principalmente en formulaciones que contienen hongos y bacterias (Zeng et al., 2012). Estos microorganismos presentan características fisiológicas y bioquímicas destacadas para satisfacer las demandas agrícolas actuales. Existen varios productos distribuidos comercialmente cuyos principios activos se pueden clasificar como Agentes de Control Biológico (BCA) (Velivelli et al., 2014). Los agentes de biocontrol participan en la protección del ataque de fitopatógenos por medios físicos como el micoparasitismo y la competencia por el espacio, y bioquímicos como la antibiosis, la producción y liberación de enzimas líticas y compuestos del metabolismo secundario (Zhang et al., 2016; Jiao et al., 2021). Estas características son deseables en el plano rizosférico de cualquier cultivo por lo que se consideran fundamentales en el manejo de diversos problemas fitosanitarios. Entre los BCA se destacan las actinobacterias, uno de los filos bacterianos de mayor distribución en la naturaleza (van Bergeijk et al., 2020; Oyedoh, 2023). Este filo está involucrado en muchos procesos biológicos donde se destaca el control de fitopatógenos y promoción del crecimiento vegetal en plantas (Zheng et al., 2019). Sus mecanismos biosintéticos apoyan su adaptabilidad en diferentes ecosistemas y les brindan ventajas para la producción de compuestos biológicamente activos (Nagpure et al., 2014).

La presente revisión tiene como objetivo exhibir el desarrollo de fungicidas a partir de las actinobacterias y sus metabolitos secundarios, los cuales son conocidos por su papel en diversos procesos fisiológicos, celulares y biológicos. Esta revisión ofrece una visión general sobre el potencial de actinobacterias en la agricultura, su ecología, biología, sus características morfológicas en cultivo *in vitro* y los metabolitos secundarios antifúngicos expresados en algunas especies de actinobacterias, además de su contribución a la protección contra enfermedades fúngicas en plantas y, por último, una visión sobre la multiómica enfocada al descubrimiento y producción de compuestos antifúngicos derivados de actinobacterias.

2. Potencial de actinobacterias en agricultura

El abuso de pesticidas en los cultivos ocasionó el surgimiento de resistencia por parte de los agentes infecciosos, dado lugar a la impulsión de una agricultura sostenible, sustentable y desafiante (Velten et al., 2015, Shivilata & Satyanarayana, 2017). La agricultura sostenible consiste en un sistema integrado que se centra en proporcionar alimentos y al mismo tiempo preservar los recursos naturales como la biodiversidad y la fertilidad del suelo (Velten et al., 2015). Este sistema integrado, se ha centrado en desarrollar estrategias sustentables para controlar patógenos de cultivos y reemplazar el uso de productos químicos peligrosos con alternativas amigables con el medio ambiente (Kanchiswamy et al., 2015, Stenberg et al., 2015). Por ejemplo, el uso de agentes de biocontrol del filo Actinomycetota (actinobacteria) ha demostrado resultados prometedores en la agricultura debido a su capacidad para descontaminar suelos, inhibir el crecimiento de plagas y patógenos de cultivos y promover la salud de las plantas (Sharma & Salwan, 2018, Shrivastava & Kumar, 2018). El biocontrol de microorganismos fitopatógenos por las actinobacterias puede ocurrir a través de diferentes mecanismos directos como son; producción de antibióticos, fungicidas, enzimas extracelulares y parasitismo y mecanismos indirectos como; competencia por el espacio, liberación de hormonas de crecimiento o inducción de resistencia sistémica en plantas (Fialho de Oliveira et al., 2010; Sreevidya et al., 2016; Zhao et al., 2018; Borah & Thakur, 2020). Estos productos son utilizados en varios tipos de investigaciones en el área de la biotecnología y también son una buena opción para la bioprospección de biomoléculas con aplicabilidad en el ámbito agrícola (Tabla 2). Además, desde el trabajo pionero Waksman y colaboradores sobre el metabolismo de las actinobacterias y la producción de antibióticos, las actinobacterias han ganado una reputación reconocida no sólo en la medicina sino también en la agricultura (Hopwood et al., 2007; Waksman 1919, 1931). Algunos géneros de actinobacterias tienen alto potencial de uso agrícola dado que tienen características expresadas en asociación con organismos vegetales, que los han llevado incluirse como parte de los RPCP (Rizobacterias Promotoras de Crecimiento de Plantas) (Anwar et al., 2016; Sathya et al., 2017; Chukwuneme et al., 2020). Se han evaluado diferentes propiedades de estos microorganismos, entre ellas: solubilización de fosfatos, producción de sideróforos y fijación de nitrógeno (Jog et al., 2014). Las actinobacterias forman parte de los procesos primordiales para el funcionamiento de los ecosistemas, principalmente en aquellos que son mediante

la descomposición de la materia orgánica (Bao et al., 2021). No menos importante, es el papel que desempeñan en el reciclaje de nutrientes haciéndolos disponibles para ser absorbidos más rápidamente por las plantas (Araujo et al., 2020). Sin embargo, el gran potencial de las actinobacterias en la agricultura radica en su diversidad metabólica y la gran producción de metabolitos que promueven el crecimiento e inmunidad de las plantas, la disponibilidad de nutrientes y la supresión de enfermedades (Hamedí & Mohammadipanah 2015, Sharma & Salwan, 2018, Yadav et al., 2018). La capacidad de formación de esporas mejora su dominio en un amplio espectro de suelos, actuando como fitopotenciadores a temperaturas altas y bajas, condiciones extremadamente salinas, ácidas, áridas y otros ambientes extremos (Tabla 1) (van Bergeijk et al., 2020).

Al igual que otros miembros del linaje bacteriano, son en gran medida mesófilos y proliferan idealmente en una temperatura de entre 25 °C – 30 °C y rango de pH de entre 6 – 9. En consecuencia, las actinobacterias presentes en la rizosfera, filosfera y endosfera han mostrado efectos inhibidores contra diversos patógenos vegetales (Tabla 1) (Lasudee et al., 2021, Singh & Dubey, 2018, Thampi & Bhai, 2017, Vergnes et al., 2020, Zhang et al., 2020). Géneros como *Streptomyces*, *Actinoplanes* y *Micromonospora* han mostrado efectos inhibidores contra patógenos vegetales económicamente importantes como *Ralstonia* sp., *Pythium* sp. y *Sclerotinia* sp., respectivamente (El-Tarabily et al., 2000, El-Tarabily et al., 2009, Zhuang et al., 2020). Por ejemplo, *Streptomyces violaceoruber*, aislado de la rizosfera de plantas de chile (*Capsicum annuum*), mostró alta actividad antagonista contra el hongo *Colletotrichum capsici*. También mostró características de bacterias promotoras del crecimiento vegetal (PGPR), con la producción de ácido indol acético (IAA) y la solubilización de fosfato (Thilagam & Hemalatha, 2019). Las actinobacterias presentan diversas asociaciones con plantas, mostrando un estilo de vida endofítico, lo que proporciona a las plantas beneficios nutricionales y de salud (Singh & Dubey, 2018), a su vez, esto le confiere ciertas características con potencial para ser aprovechadas en la agricultura, principalmente en las funciones de protección de enfermedades y promoción del crecimiento en las plantas.

3. Biología y ecología de actinobacterias

Las actinobacterias son bacterias cosmopolitas y principalmente heterótrofas que se pueden encontrar en diversos ecosistemas terrestres, aéreos y extremos (Shivilata & Satyanarayana 2017; Wink et al.,

2017). Tradicionalmente, estas bacterias están ampliamente distribuidas y han sido aisladas de fuentes terrestres, pero también se han reportado en plantas y animales terrestres, sedimentos de agua dulce, flores, frutos, semillas y vainas (Polpass et al., 2021). Las especies del género *Streptomyces* son abundantes en los ecosistemas del suelo (Andam et al., 2016; Wink et al., 2017). Así mismo, las actinobacterias constituyen una fracción considerable del microbioma del suelo a partir de especies de plantas agrícolas silvestres y domesticadas (Bulgarelli et al., 2015; Pérez-Jaramillo et al., 2018; Yadav et al., 2018). También están asociados con una amplia gama de huéspedes eucariotas como mamíferos, invertebrados y plantas (Binda et al., 2018; Matarrita-Carranza et al., 2017; Pérez-Jaramillo et al., 2018), además, pueden prosperar a partir de diferentes componentes orgánicos como celulosa, pectina y quitina (Lacombe-Harvey et al., 2018; Wink et al., 2017). Por lo tanto, son actores clave en el ciclo del carbono en ambientes con material vegetal en descomposición (Lewin et al., 2016). Las actinobacterias sostienen relaciones mutualistas con las plantas y funciones ecofisiológicas que pueden promover la salud de las plantas y la fertilidad del suelo (Lewin et al., 2016; Soumare et al., 2021; Shivilata & Satyanarayana, 2017). Algunas de estas relaciones mutualistas son endofíticas y micorrícicas (Lasudee et al., 2021), actinorrhizal (Bogusz & Franche, 2020) y actinolíquenes (Axenov-Gribanov et al., 2020). Además, las actinobacterias tienen un papel importante en la fertilidad del suelo agrícola (Yadav et al., 2018; Wink et al., 2017). Por ejemplo, pueden producir compuestos orgánicos volátiles (COV) como geosmina y 2-metilisorboneol (Figura 1), que pueden indicar fertilidad en suelos cultivados (Anilkumar et al., 2017; Shivilata & Satyanarayana, 2017).

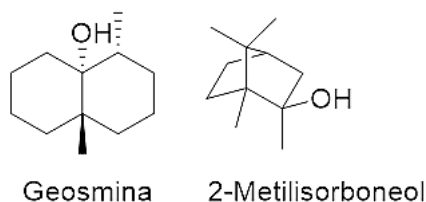


Figura 1. Compuestos orgánicos volátiles (COV): Geosmina y 2-metilisorboneol.

Las especies de actinobacterias también pueden suprimir enfermedades en plantas a través de diferentes mecanismos, como la producción de antibióticos y enzimas líticas, la competencia de nichos y la promoción de mecanismos de defensa de las plantas (Palaniyandi et al., 2013; Sharma & Salwan, 2018; Shivilata & Satyanarayana, 2017). Se ha

reportado que el uso *Streptomyces* sp. en el suelo, promovió la producción de ácido salicílico y los mecanismos de defensa de las plantas tras la colonización de la filosfera de *Arabidopsis thaliana* y proporcionó resistencia al hongo patógeno *Alternaria brassicicola* (Vergnes et al., 2020). De igual forma, se ha reportado que, las actinobacterias pueden producir compuestos antiparasitarios, por ejemplo, avermectinas contra los nematodos parásitos de las plantas (Ahmad et al., 2021; Hoang et al., 2020). Además de los nematodos, pueden inhibir el crecimiento de diferentes estadios de plagas relacionadas con los cultivos, como *Spodoptera litura* (Kaur et al., 2014). Otra estrategia de las actinobacterias para controlar los patógenos vegetales es la alteración de los mecanismos de detección de quórum de las bacterias patógenas mediante la degradación de moléculas de señalización como la *N-acil-homoserina* (Latour et al., 2013). Por lo tanto, existe una creciente necesidad de desentrañar la biología y la ecología de las actinobacterias para mejorar sus propiedades fitosanitarias y el control de enfermedades relacionadas con los cultivos (van Bergeijk et al., 2020).

3.1 Promoción del crecimiento vegetal

El uso de actinobacterias es una buena alternativa a los peligrosos y no renovables fertilizantes y pesticidas químicos (convencionalmente utilizados en la agricultura), gracias a sus características que permiten la promoción del crecimiento de las plantas, esta función confiere a las actinobacterias la denominación de biofertilizantes, asignada convencionalmente a los microorganismos que presentan mecanismos directos e indirectos que promueven el crecimiento de las plantas (Rani et al., 2018). Los mecanismos utilizados incluyen la fijación de nitrógeno, la solubilización de fosfato, la producción de fitohormonas como el ácido indolacético (AIA), la producción de sideróforos, enzimas líticas y antibióticos. Algunos autores han informado de la capacidad de algunas especies de *Streptomyces* para producir ácido indol acético (AIA) y ácido giberélico, dos reguladores del crecimiento de las plantas que promueven significativamente el crecimiento de las plantas (Khamna et al., 2010; Sharma & Salwan, 2018). Mientras tanto, Sathya et al. (2017), informaron sobre la capacidad de las actinobacterias para fijar nitrógeno molecular en plantas deficientes en nitrógeno, un elemento clave en el crecimiento de las plantas, vital para producir clorofila, aminoácidos, proteínas y ácidos nucleicos (Sathya et al., 2017). El mecanismo descrito consiste en una asociación de las bacterias con las raíces de las plantas y la formación de vesículas donde ocurre la

fijación del nitrógeno molecular disponible en el ambiente (Rani et al., 2018).

En cuanto a la producción de metabolitos agroactivos se encuentran los aminoácidos en la rizosfera que se convierten en ácido indolacético (IAA) por enzimas amidasas, posteriormente, IAA se convierte en NH_3 (nitrógeno vegetal utilizable) y α -cetoglutarato mediante genes que codifican la triptófano sintasa, la glicina se puede convertir en cianuro de hidrógeno (HCN) por el gen central que codifica la enzima HCN sintasa. Proteínas, glucanos, lípidos y quitina en las paredes celulares y la rizosfera de organismos patógenos son convertidos por genes que codifican proteasas, glucanasas, lipasas y quitinasas para liberar A.As, glucosa, triacilglicerol y N-acetil-D-glucosamina respectivamente, solubles y el glucano insoluble se convierte en exopolisacáridos (EPS) mediante genes que codifican la enzima central dextranasa y grupos de genes policétidos con genes centrales que codifican enzimas que facilitan la biosíntesis de antibióticos a partir de glutamina para la fitoprotección. El nitrógeno se convierte en amoníaco (N utilizable por las plantas) mediante un gen que codifica nitrogenasa para la fijación de N, las formas de fosfato no utilizables se convierten en formas utilizables por las plantas mediante genes que codifican la fosfatasa y la fitasa, luego, minerales que contienen Hierro (Fe) en el suelo puede ser convertido por genes que codifican hierro férrico reductasa/sideróforo sintetasa en Fe^{2+} y sideróforos utilizables por las plantas. Genes que codifican una proteína iminopeptidasa que puede convertir el intermedio L-glutamato en L-prolina (Beck et al., 2020). Al igual que el nitrógeno, el fósforo es uno de los elementos esenciales para las plantas, necesario para diversas funciones biológicas (Ahemad & Kibret, 2014). Sin embargo, el fósforo disponible en el suelo no es asimilado por la planta; por lo tanto, las actinobacterias presentes en el suelo juegan un papel importante en la solubilización del fosfato, permitiendo a las plantas asimilar el fósforo y desarrollar sus procesos biológicos con normalidad. Esta solubilización ocurre mediante la acidificación, quelación, cambios redox y mineralización del fósforo orgánico y producción de ácidos orgánicos (Van Der Heijden et al., 2008; Vargas Hoyos et al., 2021).

Además del nitrógeno y el fósforo, el hierro que se encuentra disponible en el suelo en forma insoluble es otro elemento requerido por las plantas para sus procesos fisiológicos, el cual puede ser adquirido a través de los microorganismos del suelo (Sharma & Salwan, 2018). La limitada disponibilidad de hierro en el suelo condiciona una competencia entre los

microorganismos presentes, que producen sideróforos que permiten a la planta asimilar otras formas de hierro soluble. Se ha informado sobre la producción de sideróforos en especies de actinobacterias como *Streptomyces tendae* (Dimkpa et al., 2009), *Streptomyces coelicolor* (Lautru et al., 2005), *Nonomuraea basaltis* (Saricaoglu et al., 2020) y *Streptomyces phaeoigriseichromatogenes* (Pathomaree et al., 2021) y *Gordonia rubripertincta*, y *Pimelobacter simplex* (Hofmann et al., 2020).

Las actinobacterias pueden solubilizar el fosfato del suelo, que generalmente no está disponible para las plantas debido a la formación de complejos metálicos insolubles (Hamdali et al., 2008). La solubilización de fosfato se puede lograr mediante procesos secretorios, por ejemplo, acidificación y quelación, que pueden conducir a la promoción del crecimiento de las plantas (Shivlata & Satyanarayana, 2017; Soumare et al., 2021). En un estudio reciente, *Streptomyces sp.* aislado de suelos de rizosfera de cultivos de trigo mostró un perfil prometedor de promoción del crecimiento de las plantas y actividad antagónica. Inhibió el crecimiento del hongo patógeno vegetal *Sclerotinia sclerotiorum*. También, solubilizó fósforo de diversas fuentes y aumentó la longitud de la planta y la relación brote:raíz (Vargas-Hoyos et al., 2021). Además, la absorción de nitrógeno por las plantas se puede lograr mediante la fijación del N_2 atmosférico en formas de nitrógeno orgánico por parte de microorganismos diazotróficos (Shivlata & Satyanarayana, 2017). Por ejemplo, el género *Frankia* es bien conocido por su capacidad de fijación de nitrógeno (Bogusz & Franche 2020; Van Nguyen & Pawlowski, 2017). Las especies de *Frankia* pueden aumentar el crecimiento de las plantas y la actividad fosfatasa, así como promover la formación de ectomicorizas en el aliso verde, *Alnus viridis* (Chen et al., 2020). Además de fosfato y nitrógeno, las actinobacterias pueden producir moléculas quelantes de bajo peso molecular, como sideróforos, para quelar el hierro para la asimilación de las plantas (Sharma & Salwan, 2018; Wang et al., 2014). Esta asimilación de hierro mediada por sideróforos podría conducir a la promoción del crecimiento de las plantas y a una disminución de las poblaciones de patógenos vegetales debido a la falta de hierro disponible (Sharma & Salwan, 2018; Bal et al., 2013). Estas bacterias también son una gran fuente para promover el crecimiento de las plantas (Sathya et al., 2017).

El mecanismo subyacente a la promoción del crecimiento de las plantas consiste en el alargamiento de las raíces, la producción de nódulos y brotes, la producción de moduladores de las plantas como el ácido salicílico y el jasmonato, y la

absorción de nutrientes a través de sideróforos, la fijación de nitrógeno y la solubilización de fosfatos (Martínez-Hidalgo et al., 2015; Lewin et al., 2016; Sathya et al., 2017; Vergnes et al., 2020).

3.2 Características morfológicas en cultivo *in vitro*

Las actinobacterias son reconocidas bacterias Gram positivas que tienen la particularidad de emitir micelio aéreo y vegetativo y pueden producir esporas en diferentes superficies. A nivel morfológico, incluye cocos o bastones unicelulares (por ejemplo, miembros de los géneros *Micrococcus* y *Mycobacterium*), y morfológicamente bacterias multicelulares complejas (por ejemplo, miembros de los géneros *Amycolatopsis*, *Frankia* y *Streptomyces*) (Barka et al., 2016). Entre los principales géneros explorados en la producción de compuestos antifúngicos se encuentran *Micromonospora* y *Streptomyces*, siendo este último el género más documentado y conocido de todo el filo Actinomycetota (Budhathoki et al., 2020). A nivel macroscópico, individuos del género

Streptomyces pueden presentar gran variedad en la coloración de su micelio aéreo y vegetativo con tonalidades que pueden ir desde el color blanco, gris, verde, rosado, naranja hasta llegar al color negro (Figura 2). A nivel microscópico, la formación de cadenas de esporas es la principal característica de este género donde se pueden identificar diferentes agrupaciones que pueden ser cadenas, cúmulos o ramificaciones (Figura 3).

3.3 Enfoque metagenómico aplicado a las actinobacterias para la búsqueda de antifúngicos

La metagenómica ha revolucionado la forma de estudiar los microorganismos. Antes de la metagenómica, los métodos dependían en gran medida de la capacidad de cultivar microorganismos en el laboratorio. Con la metagenómica, se puede estudiar una muestra ambiental y el ADN presente en la muestra se puede caracterizar tanto taxonómica como funcionalmente (Kang et al., 2016).



Figura 2. Características macroscópicas de diferentes aislamientos de Actinobacterias (propias del acervo de los autores).

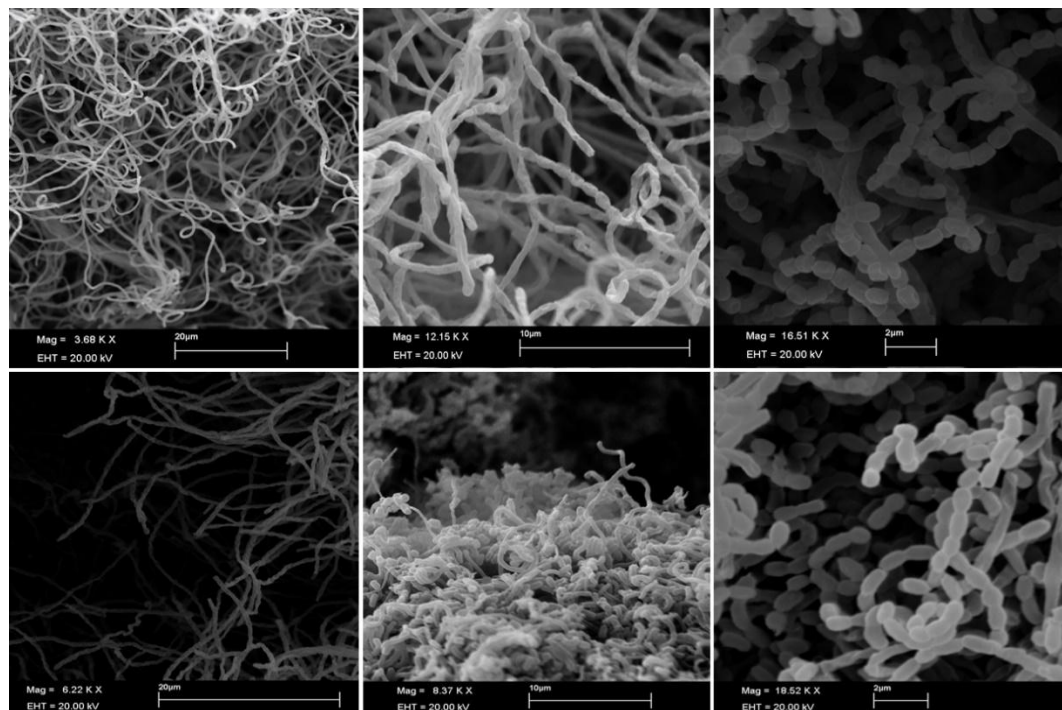


Figura 3. Características microscópicas de diferentes aislamientos de *Streptomyces* usando Microscopía Electrónica de Barrido (MEV) (propias del acervo de los autores).

La aplicación más directa de la metagenómica es el descubrimiento y caracterización de comunidades microbianas. Como las actinobacterias son organismos ubicuos, la era de la metagenómica ha ampliado el repertorio de miembros de este filo. Ante el problema mundial de la resistencia a los antibióticos, los investigadores han redoblado los esfuerzos para buscar nuevos compuestos en actinobacterias extremófilas (Ziemert et al., 2014). Por ejemplo, los estudios metagenómicos han caracterizado comunidades de actinobacterias en desiertos, hábitats marinos y ambientes polares (Subramani & Suthindhiran, 2025). Otro enfoque interesante es el de detectar y clonar directamente BGC a partir de muestras metagenómicas. Utilizando este enfoque, Kallifidas et al. (2018) donaron un BGC de tetramicina A de un metagenoma del suelo en *Streptomyces albus*, evitando de esta manera la limitación de aislar y cultivar nuevas bacterias para expresar sus BGC. Como la producción de algunos metabolitos secundarios a partir de actinobacterias es difícil, un enfoque en el que se puede utilizar la metagenómica y la metatranscriptómica es inspeccionar muestras ambientales para detectar la presencia de grupos de genes biosintéticos conocidos (Kallifidas et al., 2018). Si se descubre que una muestra contiene grupos de genes biosintéticos interesantes, entonces se pueden identificar y cultivar microorganismos en esa muestra y evaluar si la expresión de BGC es mayor que la de especies conocidas.

4. Protección contra enfermedades de las plantas

La supresión de enfermedades en las plantas es una característica de las actinobacterias que ha sido ampliamente estudiada. Esta protección se produce debido a dos mecanismos, uno indirecto, relacionado con la competencia entre los microorganismos antagonistas y los patógenos por el espacio, los nutrientes y la supervivencia en la rizosfera y los tejidos de la planta huésped (Palaniyandi et al., 2013; Siddique et al., 2010). El mecanismo directo está asociado con el potencial de las actinobacterias para sintetizar metabolitos secundarios (MS) con una amplia gama de estructuras antibióticas proactivas, que pueden inhibir el crecimiento y desarrollo de patógenos vegetales que habitan en el suelo, incluidos hongos, bacterias, nematodos y otros organismos que causan enfermedades en las plantas (Shrivastava & Kumar, 2018).

4.1. Expresión de metabolitos secundarios (MS) por actinobacterias

La mayor aplicación de los MS producidos por actinobacterias se centran en medicamentos antibióticos los cuales proporcionan dos tercios de todos los generados naturalmente, así como también diversos medicamentos anticancerígenos, antihelmínticos, antifúngicos e inmunosupresores (Salwan & Sharma, 2020; Demain & Sánchez, 2009). Se han identificado más de 10.000 compuestos bioactivos en este grupo, de los cuales el 76%

(7600) provienen de *Streptomyces* y el 26% (2500) de actinobacterias raras, como: *Micromonospora*, *Actinomadura*, *Streptoverticillium*, *Actinoplanes*, *Nocardia*, *Saccharopolyspora* y *Streptosporangium* (Bibb, 2005; Ruiz et al., 2010; Barrios-González, 2018; Vijayakumar et al., 2010). Entre los géneros menos utilizados y poco comunes que han sido el foco de la detección industrial se encuentran las especies de *Streptosporangium*, *Microbispora*, *Micromonospora*, *Amycolatopsis*, *Kibdelosporangium*, *Dactylosporangium*, *Planobispora* y *Planomonospora*, *Actinomadura*, *Actinoplanes* (Bérdy, 2005; Bérdy, 2012). Por ejemplo, la especie *Streptomyces* por sí sola representa un asombroso 80% del total de productos naturales actinobacterianos reportados hasta la fecha (Salwan & Sharma, 2020). Principalmente, son conocidas por la producción de varios antibióticos del tipo oligomicina, antibióticos poliéter del tipo nigericina, ciclopilactonas del tipo no actina, antraciclinas, antraciclinas del tipo daunomicina, aminoglucósidos, tipo tetraciclinas como estreptotricinas, actinomicinas y péptidos de quinoxalina, macrólidos poliénicos (Kavitha & Vimala, 2020; Lewin et al., 2016; Sharma & Salwan, 2018; van Bergeijk et al., 2020). En la lista notable de compuestos clínicos importantes que se originaron en actinobacterias se incluye estreptomina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, eritromicina, vancomicina, kanamicina, rifamicina, gentamicina, daptomicina, platensimicina, alcaloides, betalactámicos, sulfonamidas, aminoglucósidos, glicopéptidos, sideróforos, quórum. moléculas detectoras, inmunosupresores, macrólidos poliénicos, sacáridos, pirazoloisoquinolinonas, butenólidos, nucleósidos y enzimas degradativas (Demain & Sanchez, 2009; Polpass et al., 2021; Hayashi et al., 1999). Las antraciclinas, la bleomicina, los mitosanos y las enodiinas se encuentran entre los fármacos anticancerígenos exitosos producidos a partir de actinobacterias (Demain & Sánchez, 2009). También se están investigando otros nuevos productos químicos antimicrobianos, con potencial citotóxico, antiinflamatorios, antiplasmodiales y anticancerígenos (Sharma & Salwan, 2018; Wink et al., 2017; van Bergeijk et al., 2020).

Estos microorganismos crean diversos SM en los ecosistemas del suelo, incluidos antibióticos, antioxidantes, antifúngicos y sideróforos, que se utilizan para mediar en la comunicación, competencia y las interacciones intra o entre otros organismos y otros estímulos ambientales inesperados como la intensidad de la luz, el pH y el estado redox (Crits-Christoph et al., 2013; Barka et al., 2016; Salwan & Sharma, 2020). Se han encontrado sustancias

químicas bioactivas de actinobacterias en cultivos como maíz, tomate y plátano, que inhiben el crecimiento de enfermedades de las plantas (Salwan & Sharma, 2020). Las actinobacterias son conocidas por su capacidad para sintetizar sustancias químicas bioactivas con estructuras químicas únicas, muchas de las cuales son efectivas contra microorganismos fitopatógenos (Barka et al., 2016). Por ejemplo, pueden producir policétidos con actividades antibacterianas, antifúngicas y larvicidas (Singh & Dubey, 2018). Además, pueden producir enzimas líticas como quitinasas e hidrolasas que degradan las paredes celulares de hongos y bacterias, respectivamente (Lacombe-Harvey et al., 2018; Sharma & Salwan 2018). Las actinobacterias también pueden producir compuestos orgánicos volátiles (COV) que se han propuesto como alternativas a los fumigantes químicos (Choudoir et al., 2019; Palaniyandi et al., 2013). Específicamente, algunas especies de *Streptomyces* produjeron diversos COV, como isoprenos, acetona y 2-feniletanol con conocidas propiedades de biocontrol (Figura 4) (Santoro et al., 2015). Por ejemplo, una colección de varias cepas de actinobacterias del suelo y del aire mostró que cada una de estas cepas tenía un perfil de COV único. Varios de estos COV eran alcoholes, ésteres y cetonas. Además, algunos de estos COV inhibieron cepas de *Pseudomonas* sp. o promovieron el crecimiento de PGPR (Choudoir et al., 2019).

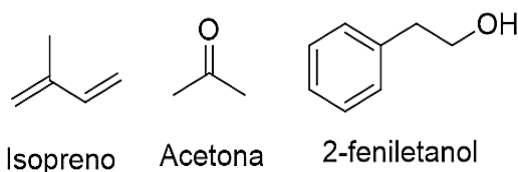


Figura 4. Compuestos orgánicos volátiles (COV) de *Streptomyces*.

Se han descubierto doce nuevos antibióticos de actinobacterias como productos naturales o derivados de productos naturales que abarcan siete familias diversas de antibióticos. Adicionalmente, pueden producir fungicidas e insecticidas de péptidos nucleósidos, como polioxinas y nikkomicinas, que inhiben la síntesis de quitina en plagas y patógenos fúngicos (Figura 5) (Raissa et al., 2020; Zhang et al., 2020). Se descubrió además que tres aislamientos de *Streptomyces* del suelo que pertenecen a *Streptomyces cacaoi* producen un nuevo complejo antibiótico antifúngico, el complejo de anfóteros de polioxinas A y B los cuales mostraron actividades muy específicas contra hongos fitopatógenos.

Tabla 1
Referencia de especies de *Streptomyces* productoras de fungicidas

Especie	Origen del aislado	Localización	Aislado Referencia	BacDive ID
<i>S. nodosus</i>	Suelo	Venezuela	DSM 40109 ATCC 14899	15428
<i>S. anulatus</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40128 ATCC 11523	14993
<i>S. venezuelae</i>	Suelo compostado	Venezuela	DSM 40634 ATCC 10595	16068
<i>S. griseochromogenes</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40499 ATCC 14511	15261
<i>S. griseus</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40236 ATCC 23345	16229
<i>S. galbus</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40089 ATCC 23910	15211
<i>S. diastatochromogenes</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40449 ATCC 12309	15125
<i>S. cacaoi</i>	Granos de Cacao	Nigeria	DSM 40057 ATCC 19732	15058
<i>S. tendae</i>	Suelo	Francia	DSM 40101 ATCC 19812	16037
<i>S. kasugaensis</i>	Suelo	Japón	DSM 40819 ATCC 15714	15338
<i>S. padanus</i>	Suelo	Italia	JCM 4444 ATCC 25646	164980
<i>S. violaceusniger</i>		Desconocido	DSM 40563 ATCC 27477	16098
<i>S. humidus</i>	Suelo	Japón	DSM 40263 ATCC 12760	15307
<i>S. lavendulae</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40069 ATCC 14158	15344
<i>S. canus</i>	Suelo	Estados Unidos	DSM 40017 ATCC 12237	15068
<i>S. hygroscopicus</i>	Suelo	Desconocido	DSM 40578 ATCC 27438	15311

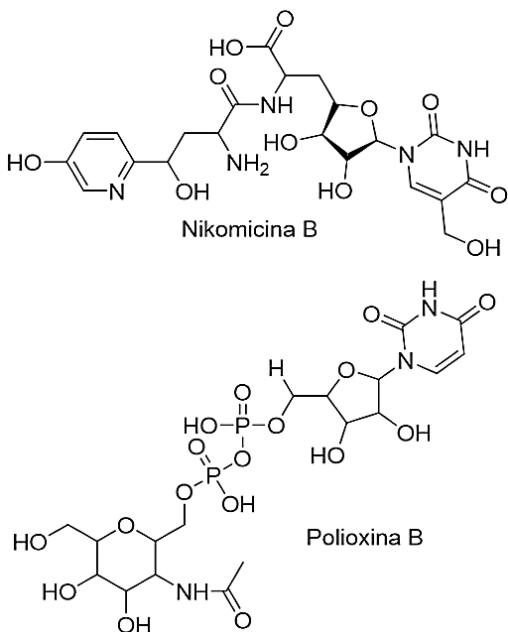


Figura 5. Péptidos nucleósidos Nikomicina B y Polioxina B.

4.2. Metabolitos secundarios antifúngicos

Algunos de estos metabolitos secundarios pueden inhibir el crecimiento de hongos patógenos en

plantas, y provocar moléculas específicas para promover la inmunidad y el crecimiento de las plantas (Hamedí & Mohammadipanah 2015; Shrivastava & Kumar, 2018; Vergnes et al., 2020). Las actinobacterias producen más de 20.000 metabolitos secundarios microbianos biológicamente eficaces y el 40% de los 160 antibióticos derivados de microorganismos (Rajaram et al., 2020). Específicamente las especies de *Streptomyces* son responsables de más del 70% de los ingredientes activos fueron aislados de actinobacterias (Undabarrena et al., 2016; Sebak et al., 2021). Este orden por sí solo creó alrededor del 45% de los metabolitos bioactivos conocidos; Se aislaron más de diez mil compuestos de diferentes especies de actinobacterias, aproximadamente el 34% de *Streptomyces* y el 11% de otras especies. Por ejemplo, aún continúa la divulgación de nuevos antibióticos secretados por estreptomicetos; las mediomicinas A, B y cletramicina se aislaron de *Streptomyces mediodicidicus* ATCC23936 y *Streptomyces malaysiensis* DSM4137, respectivamente, con un amplio espectro de actividad antifúngica. Al emplear cromatografía de Gases acoplada a espectrometría de Masas (GC-MS) para identificar los compuestos en el extracto, se

encontró que hay diez compuestos activos como ácidos grasos y otros son hidrocarburos. Este extracto incluye hexadecano, 2,6,11,15- tetrametilo - octacosano - ácido dodecanoico, 1,2,3-propano-triil éster - hexatriacontano - heptacosano - acetato de eicosilo - tritetracontano - tetracosano, 2,6,10,15, 19,23-Hexametil - Éster vinílico del ácido mirístico –

Tetratracontano (Ibnouf et al., 2022). El análisis metabolómico de *Streptomyces* aislados de especies de microbiomas de insectos presentó gran potencial con un componente principal denominado cifomicina, un nuevo agente antifúngico activo contra hongos resistentes a múltiples fármacos (Figura 6).

Tabla 2

Descripción de algunos metabolitos de Actinobacterias (*Streptomyces*) con capacidad antifúngica

Organismo	Actividad antifúngica reportada	Medio de cultivo y/o Principales componentes	Condiciones de producción y Solvente utilizado	Metabolito(s) reportado(s)	Referencias
<i>S. nodosus</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Candida species</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Rhodotorula</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Mucor mucedo</i> , and <i>Aspergillus fumigatus</i>	GYES	Fermentación líquida, 28 °C, 245 rpm, 7-8 días. Dimetilsulfoxido y Metanol.	Amfotericina B	Linke et al, 1974
<i>S. luteus</i>	<i>Verticillium dahliae</i>	ISP-4	Fermentación líquida, 28 °C, 245 rpm, 7-8 días. Metanol Y Acetona	Actinomicina D	Zeng et al., 2018
<i>S. venezuelae</i>	<i>Candida</i> spp.; <i>Cryptococcus</i> spp.; <i>Rhodotorula</i> spp.; <i>Malassezia furfur</i> ; <i>Zygosaccharomyces bailii</i>	YGM	Fermentación líquida, 28 °C, 250 rpm. Acetato de Etilo	Cloramfenicol	Joseph et al., 2015; Lu et al., 2013;
<i>S. griseochromogenes</i> ; <i>S. lividans</i>	<i>Rhodotorula rubra</i>	TSBY	Fermentación líquida, 30 °C, 220 rpm, 6 días. Hidróxido de Amonio.	Blasticidina	Li et al., 2013
<i>S. griseus</i>	<i>Candida</i> spp.	YED	Fermentación líquida, 28 °C, 245 rpm, 6 días. Butanol	Candidicina	Gil & Campelo-Diez, 2003; Liu et al., 1975
<i>Streptomyces</i> spp.	<i>Candida</i> spp.	Maltosa, Extracto de Levadura	Fermentación líquida, 27 °C, 160 rpm, 6 días. Extracción del micelio con Acetona y Acetato de Etilo.	Carboxamicina	Sakano et al., 1980
<i>S. galbus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	TSB + 0.5% Glicina	Fermentación líquida, 27 °C, 300 rpm. Micelio con Metanol y extracto acuoso Acetato de Etilo.	Galbonolidos	Karki et al., 2010;
<i>S. diastatochromogenes</i>	<i>Magnaporthe oryzae</i>	PDA	Fermentación sólida, 25 °C, 7 días. Acetato de Etilo y Agua.	Oligomicina	Chakraborty et al., 2020
<i>S. cacaoi</i>	<i>Alternaria kikuchiana</i> , <i>Pellicularia filamentosa</i>	Czapek, Papa Sacarosa	Fermentación líquida, 27 °C, 220 rpm. Acetona	Polyoxina B	Isono et al., 1965
<i>S. tendae</i>	<i>Candida auris</i>	YEME	Fermentación líquida, 28°C, 200 rpm, 6 días.	Nikkomicina	Bentz et al., 2021; Liao et al., 2009
<i>S. venezuelae</i>	Levaduras	Galactosa, Isoleucina	Fermentación líquida, 27 °C, 250 rpm.	Jadomicina	Zheng et al., 2005; Doull et al., 1993
<i>S. kasugaensis</i>	<i>Pyricularia oryzae</i>	Maltosa, Harina de Soya	Fermentación líquida, 28°C, 180 rpm, 7 días.	Kasugamicina	Umezawa et al., 1965; Yamaguchi, 1995; Oh, 1992

<i>S. padanus</i>	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	Harina de Soya y Glucosa	Fermentación líquida, 30 °C, 128 rpm, 5 días. Acetato de Etilo.	Fungicromina	Fan et al., 2019
<i>Streptomyces</i> spp.	<i>Candida albicans</i>	Dextrina, Harina de Soya, peptona, extracto de carne y extracto de levadura	Fermentación líquida, 28 °C, 300 rpm, 2 días. Acetato de Etilo	Kitamicina	Hayashi & Nosaki, 1999
<i>S. violaceusniger</i>	<i>Candida albicans</i>	Almidón, Glucosa, Levadura y Caseína	Fermentación líquida, 30 °C, 190 rpm, 10 días. Extracción a la biomasa con Metanol.	Azalomicina F	Yuan et al., 2013
<i>S. natalensis</i>	<i>Aspergillus</i> sp.	Extracto de carne y Glucosa	Fermentación líquida (en lotes), 30 °C, 128 rpm, 5 días. Acetato de Etilo	Natamycina	Brothers & Wyatt, 2000; Elsayed et al., 2019
<i>S. humidus</i>	<i>Pythium ultimum</i> , <i>Phytophthora capsici</i> , <i>Rhizoctonia solani</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , y <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>syringae</i>	Almidón soluble	Fermentación líquida, 28 °C, 150 rpm, 14 días. N-Butanol	Fenilacetato	Hwang et al., 2001
<i>S. lavendulae</i>	<i>Fusarium</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Penicillium</i> sp., <i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	TSB + Carbonato de Calcio 0,6%	Fermentación líquida, 29 °C, 6 días. Separación con resinas selectivas	Estreptotricina	Reilly et al., 1945; Goo et al., 1996
<i>S. canus</i>	<i>Magnaporthe oryzae</i>	Medio Líquido Gause	Fermentación líquida, 28 °C, 180 rpm, 10 días. Acetato de Etilo.	Resistomicina	Zhang et al., 2013
<i>S. hygroscopicus</i>	<i>Candida albicans</i>	Arroz, Harina de Soya y Extracto de Levadura	Fermentación líquida, 1) 30 °C, 220 rpm, 24 horas. 2) 40 °C 220 rpm, 4 días.	Validamicina	Guirao-Abad et al., 2013; Zhou et al., 2014
<i>S. canus</i>	<i>Magnaporthe oryzae</i>	Medio Líquido Gause	Fermentación líquida, 28 °C, 180 rpm, 10 días. Acetato de Etilo.	Tetracenomicina	Zhang et al., 2013

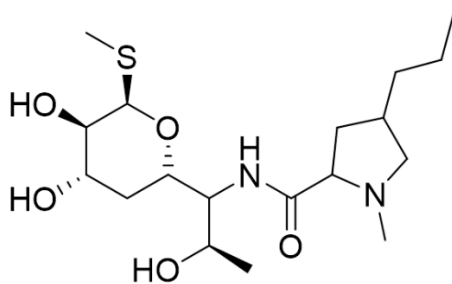


Figura 6. Nuevo agente antifúngico: Cifomicina.

4.3 Metabolitos para uso agrícola

Otros metabolitos y antibióticos producidos por actinobacterias tienen actividad antagonista contra un amplio espectro de patógenos, por ejemplo, *Streptomyces* sp. KNF2047 que produce neopeptinas A y B, con el potencial de inhibir *Sphaerotheca fusca* (Kim et al., 2007). *Streptomyces*

malaysiensis produce malayamicina, con actividad contra *Stagonospora nodorum* (Li et al., 2008). Cai et al. (2008) informaron la producción de natamicina por *Streptomyces lydicus* cepa A01, con actividad antagonista contra *Monilinia laxa*, *Fusarium oxysporum* y *Botrytis cinerea*. Yang et al., (2010) encontraron que *Streptomyces diastaticus* produce oligomicinas A y C, inhibidores de *Phytophthora capsici*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea* y *Alternaria alternata* (Figura 7) (Li et al., 2009; Yang et al., 2010).

La cepa YCED-9 de *Streptomyces violaceusniger* es un agente de biocontrol antifúngico antagonista de muchas clases diferentes de hongos fitopatógenos. Se ha descrito que el aislamiento YCED-9 produce tres compuestos antimicrobianos con actividad antifúngica (Takeuchi et al., 1958; Umezawa et al., 1965). Estos compuestos fueron purificados e identificados por resonancia magnética nuclear (RMN), e incluyeron: AFA (Actividad Anti-*Fusarium*),

un fungicida complejo de compuestos poliénicos similares a la guanidilfungina A y activos contra la mayoría de los hongos excepto los oomicetos; nigericina, un poliéter fungistático; y geldanamicina, un policétido benzoquinóide altamente inhibidor del crecimiento micelial de *Pythium* y *Phytophthora* spp. Un potencial para el control biológico de las enfermedades causadas por *P. infestans* también fue sugerido por el fuerte antagonismo *in vitro* de la cepa YCED-9 hacia aislados patógenos de este hongo (Trejo-Estrada et al., 1998). Gran variedad de metabolitos secundarios con actividad antifúngica es expresada por *Streptomyces* los cuales se pueden evidenciar en la Figura 8 (Iwasa et al., 1970; Izumikawa, et al., 2006; Isono et al., 1965; Hwang et al., 2001; Hoshino et al., 2004; Hohmann et al., 2009; Fauth, et al., 1986; Doull et al., 1993).

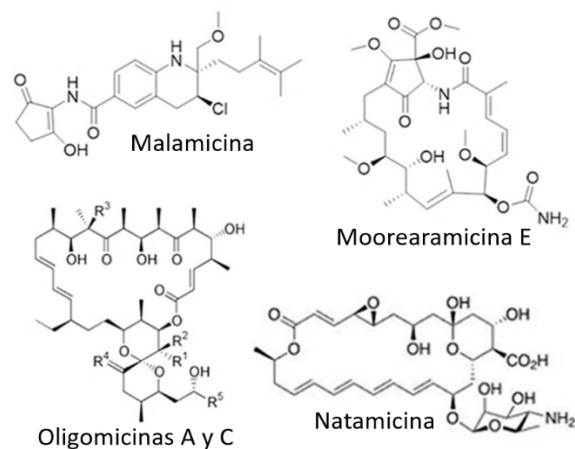


Figura 7. Metabolitos y antibióticos producidos por actinobacterias con actividad antagonista contra un amplio espectro de patógenos.

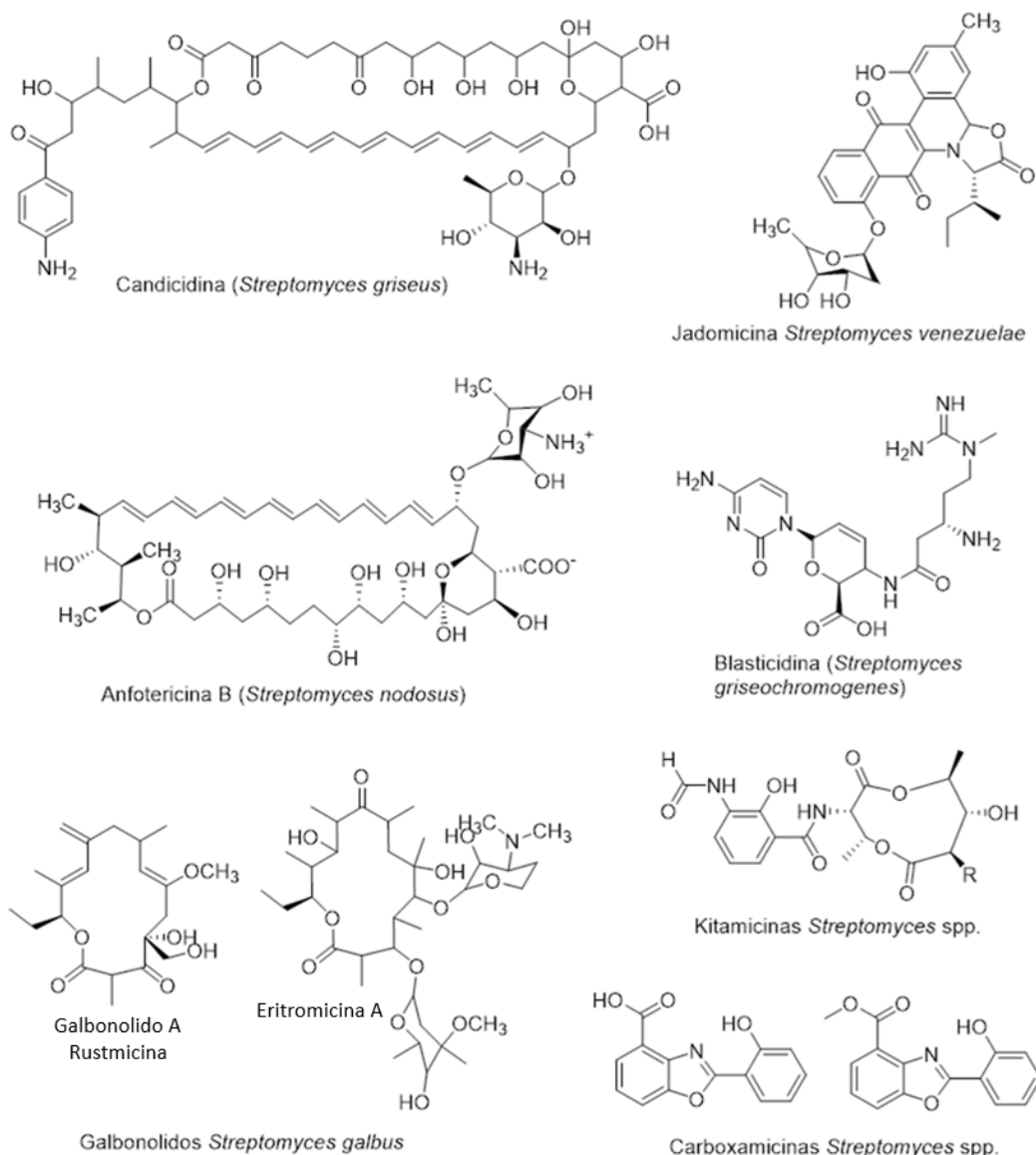


Figura 8. Metabolitos secundarios con actividad antifúngica expresados por *Streptomyces*.

5. Biosíntesis de metabolitos secundarios en actinobacterias

Recientemente, el conocimiento sobre los genomas de actinobacterias ha crecido significativamente, lo que permite descubrir nuevos conjuntos de genes involucrados en la producción de metabolitos secundarios (Baltz, 2017). El análisis de estos genomas puede revelar una gran cantidad de conjuntos de genes "silenciados" o con una baja tasa de expresión, que codifican metabolitos secundarios con actividad biológica relevante (Rutledge & Challis, 2015), el acceso a estos grupos de genes y eventualmente las proteínas que se codifican en dichas secuencias permitirán explorar las características químicas de los productos del metabolismo de las actinobacterias, y por tanto, evaluar su actividad biológica, por ejemplo como fungicida (Sharma et al., 2014).

En condiciones de laboratorio, la biosíntesis de MS generalmente ocurre durante la fase de crecimiento o en un ambiente controlado por el desarrollo, pero también está influenciada por una variedad de señales ambientales y fisiológicas, que presumiblemente reflejan la variedad de condiciones que desencadenan su producción en la naturaleza (Ruiz, et al., 2010; Tyc, et al., 2016). Como resultado, el metabolismo secundario frecuentemente se desencadena por la privación nutricional,

la adición de un inductor y/o una caída en la tasa de crecimiento (Bibb, 2005). Las señales/condiciones fisiológicas como la privación/limitación de nutrientes (estrés de nutrientes), oxígeno reactivo y especies de nitrógeno (estrés oxidativo/nitrosativo), daño a la membrana (estrés de la envoltura), temperatura elevada (estrés por calor) y alteración de los ribosomas (estrés ribosomal) han todos se han descrito como factores generales que influyen en la biosíntesis de antibióticos (Schwartz et al., 2005). Estos eventos desencadenan una serie de acciones regulatorias que resultan en un metabolismo secundario y una diferenciación morfológica. Un inductor de butirolactona de bajo peso molecular se une e inactiva una proteína reguladora (proteína represora/proteína receptora) que normalmente suprime el metabolismo secundario y la morfogénesis durante el crecimiento rápido y la suficiencia alimentaria (Yonekawa et al., 2005). Por otra parte, muchas bacterias pueden controlar la expresión de conjuntos de genes especializados en respuesta a la densidad de población. Autoinducción, detección de quórum o regulación genética en respuesta a la densidad de población son términos utilizados para describir este proceso regulatorio. El método se basa en la síntesis en bacterias de un autoinductor, una pequeña molécula señal difusible (Barrios-González, 2018).

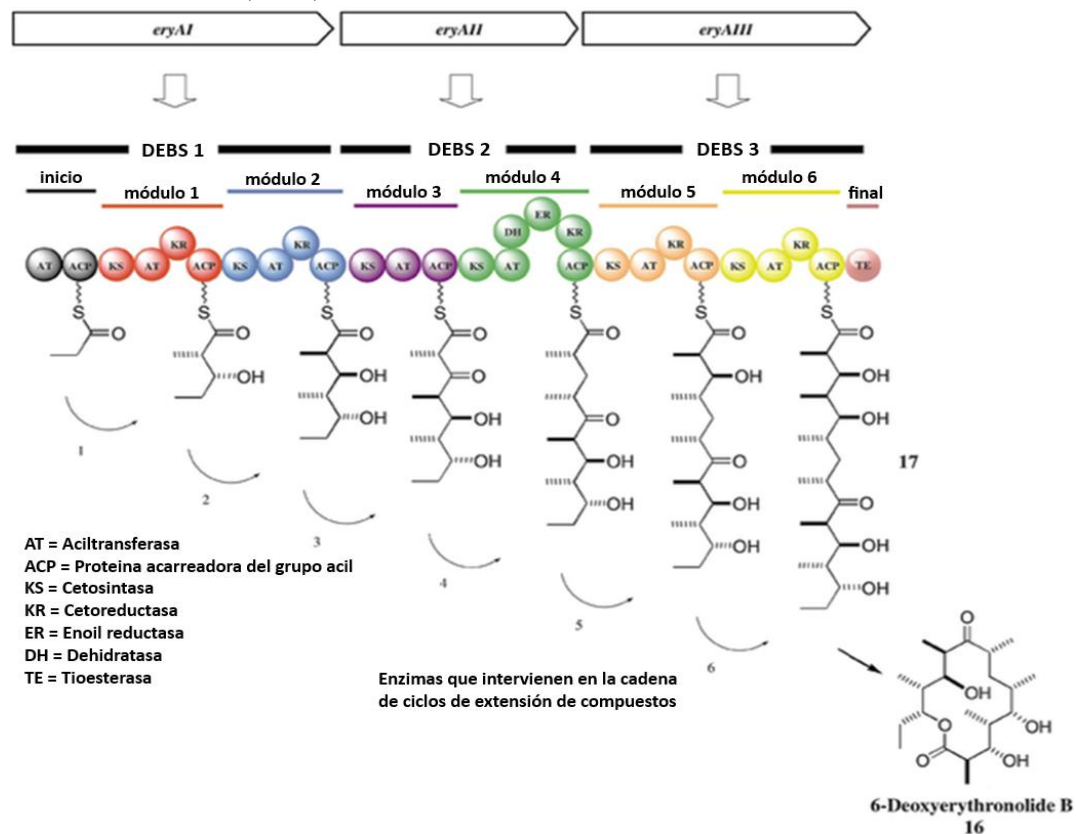


Figura 9. Biosíntesis de macrólidos vía acetato.

Encontrar compuestos bioactivos en actinobacterias mediante métodos tradicionales es cada vez más difícil, por esta razón, se están utilizando tecnologías novedosas como la secuenciación de ADN de alto rendimiento y la minería del genoma para descubrir grupos de genes biosintéticos (BGC) (Fatima et al., 2024). Una de las herramientas más utilizadas para extraer genomas de actinobacterias es antiSMASH (Blin et al., 2019). Esta herramienta integra datos de bases de datos de BGC y permite detectar y caracterizar BGC en genomas. Otras herramientas alternativas a antiSMASH que utilizan aprendizaje automático son ClusterFinder y DeepBGC (Zheng et al., 2019). No sólo la secuenciación de próxima generación y la minería del genoma han entrado en juego en los flujos de trabajo de descubrimiento de productos naturales, sino que áreas novedosas como la biología de sistemas y la biología sintética se están utilizando cada vez más para superar problemas como las complejas redes regulatorias involucradas en la producción de compuestos bioactivos. Como el descubrimiento de grupos de genes biosintéticos es a veces difícil, se necesitan estrategias novedosas para realizar la extracción del genoma; por ejemplo, el aprendizaje profundo está surgiendo como una herramienta para encontrar nuevos grupos de genes biosintéticos (Belknap et al., 2020). Los genomas de actinobacterias muestran casi 30 grupos de genes biosintéticos para la síntesis de antibióticos macrólidos por la vía acetato (Figura 9). Sin embargo, ha sido difícil expresar esos grupos de genes biosintéticos en el laboratorio, y todavía hay muchos BGC silenciosos cuyas condiciones bajo las cuales se desencadena la expresión no se comprenden bien (Bhattacharjee et al., 2023).

Por lo tanto, uno de los principales desafíos en el campo de los compuestos naturales derivados de actinobacterias es cómo inducir o mejorar la expresión de BGC, y se han implementado diferentes enfoques para alcanzar este objetivo. Por ejemplo, es posible reconstruir el metabolismo de un organismo a partir de secuencias del genoma completo. Herramientas como RAVEN pueden crear modelos a escala genómica de las vías metabólicas de un organismo y pueden utilizarse para descubrir nuevas formas de mejorar la producción de metabolitos en actinobacterias. Por ejemplo, se puede aplicar ingeniería metabólica para fomentar la expresión de estos BGC silenciosos (Skinnider et al., 2017).

Otro enfoque para mejorar la expresión de BGC es tomar el BGC y transferirlo a un organismo diferente, un proceso conocido como expresión heteróloga. Aunque este enfoque ha dado resultados, todavía no se expresan los BGC. Sin embargo, la

combinación de expresión en huéspedes heterólogos y la generación de modelos metabólicos e ingeniería puede resultar útil. Por ejemplo, la ingeniería metabólica se ha utilizado para mejorar la producción de compuestos comercialmente útiles como la L-valina en *Corynebacterium glutamicum* (Chu et al., 2024).

5.1 Biología sintética para la obtención de metabolitos antifúngicos

La biología sintética consiste en diseñar elementos biológicos para crear sistemas que no existen en la naturaleza. Entre sus amplios campos de aplicación, la biología sintética puede utilizarse para mejorar la producción de productos naturales a partir de microorganismos como las actinobacterias. Por ejemplo, se ha demostrado que es una herramienta prometedora para mejorar la producción de policétidos e incluso diseñar otros nuevos. Un método que ha demostrado ser eficaz en la biología sintética de grupos de genes biosintéticos es la recombinación asociada a transformación (TAR). Este método se basa en los mecanismos de recombinación homóloga de la levadura para manipular secuencias de ADN de hasta 300 kb. Este método nos ha permitido evitar las complejas redes reguladoras involucradas en la expresión de BGC y expresar directamente estas BGC en huéspedes heterólogos. Por ejemplo, Kim et al. (2019; 2020) desarrollaron un enfoque llamado multiplex in vitro Cas9-TAR (miCASTAR), que permite diseñar BGC y sus promotores para aumentar su expresión. En su estudio, utilizaron CRISPR/Cas9 para cortar un BGC de atolipeno de *Amycolatopsis tolypomycina* y luego utilizaron TAR para volver a ensamblar el BGC con promotores constitutivos dentro de las células de levadura. Finalmente, la construcción sintética se insertó en *Streptomyces albus*, mostrando esta vez nuevamente una expresión mejorada de BGC. La detección de estreptomicetos en busca de nuevos antifúngicos al despertar la expresión de genes biosintéticos de antibióticos crípticos. También se describen nuevas tecnologías que tienen potencial para mejorar en gran medida nuestra comprensión de la regulación genética en lo que es un área fértil para el descubrimiento y la explotación

6. Conclusiones

En esta revisión, hemos proporcionado una descripción de los principales metabolitos secundarios reportados como antifúngicos y aislados en el filo Actinobacteria con sus aplicaciones en la agricultura. La diversidad de este filo es grande e incluye muchas especies beneficiosas. Las Actinobacterias tienen numerosos beneficios potenciales claros

para los humanos como fuentes de nuevos medicamentos, sin embargo, en el campo agrícola hay un mundo de metabolitos por explorar dado que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades en plantas, favorecer el crecimiento de las plantas y mitigar el impacto por la resistencia a las enfermedades. Gran variedad de investigaciones se está centrando en estudios sobre la formulación de productos naturales con actividades fungicidas, lo que está generando que estas prácticas sean más eficaces en un amplio rango de condiciones ambientales, especies de plagas y sistemas de cultivo. Esta revisión amplía los conocimientos para futuras investigaciones centradas en los campos de la genómica, proteómica, metabolómica, biología sintética y ecología para la investigación en nuevos compuestos antimicrobianos para combatir la resistencia a los antifúngicos y desarrollar bioproductos más compatibles con el ambiente. Las actinobacterias y sus compuestos bioactivos son un campo de investigación dinámico y atractivo para nuevas investigaciones donde se espera ver prometedores avances en los próximos años.

Agradecimientos

A la vicerrectoría de investigación comité para el desarrollo de la investigación -CODI- por el financiamiento del proyecto 2023-62870 de la Universidad de Antioquia.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses que pueda influir en los resultados de este estudio.

ORCID

H. A. Vargas Hoyos  <https://orcid.org/0000-0002-0669-6032>
 C. D. Grisales Vargas  <https://orcid.org/0000-0002-4037-2971>
 M. Al. Villamizar Monsalve  <https://orcid.org/0000-0001-8428-321X>
 J. C. Arboleda Rivera  <https://orcid.org/0000-0002-0030-056X>
 A. M. Mesa Vanegas  <https://orcid.org/0000-0002-3901-9783>

Referencias bibliográficas

Ahemad, M., & Kibret, M. (2014). Mechanisms and applications of plant growth promoting rhizobacteria: current perspective. *Journal of King saud University-science*, 26(1), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2013.05.001>

Ahmad, G., Khan, A., Khan, A. A., Ali, A., & Mohamad, H. I. (2021). Biological control: a novel strategy for the control of the plant parasitic nematodes. *Antonie van Leeuwenhoek*, 114(7), 885-912. <https://doi.org/10.1007/s10482-021-01577-9>

Andam, C. P., Doroghazi, J. R., Campbell, A. N., Kelly, P. J., Choudoir, M. J., & Buckley, D. H. (2016). A latitudinal diversity gradient in terrestrial bacteria of the genus *Streptomyces*. *MBio*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.02200-15>

Anilkumar, R. R., Edison, L. K., & Pradeep, N. S. (2017). Exploitation of Fungi and Actinobacteria for Sustainable Agriculture. In J. K. Patra, C. N. Vishnuprasad, & G. Das (Eds.), *Microbial Biotechnology: Volume 1. Applications in Agriculture and Environment* (pp. 135-162). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6847-8_6

Anwar, S., Ali, B., & Sajid, I. (2016). Screening of rhizospheric actinomycetes for various *in-vitro* and *in-vivo* plant growth promoting (PGP) traits and for agroactive compounds.

Frontiers in Microbiology, 7, 1334. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2016.01334/BIBTEX>

Araujo, R., Gupta, V. V. S. R., Reith, F., Bissett, A., Mele, P., & Franco, C. M. M. (2020). Biogeography and emerging significance of Actinobacteria in Australia and Northern Antarctica soils. *Soil Biology and Biochemistry*, 146, 107805. <https://doi.org/10.1016/J.SOILBIO.2020.107805>

Axenov-Gribanov, D. v, Kostka, D. v, Vasilieva, U. A., Shatilina, Z. M., Krasnova, M. E., Pereliaeva, E. v, Zolotovskaya, E. D., Morgunova, M. M., Rusanovskaya, O. O., & Timofeyev, M. A. (2020). Cultivable actinobacteria first found in baikal endemic algae is a new source of natural products with antibiotic activity. *International Journal of Microbiology*, ID 5359816. <https://doi.org/10.1155/2020/5359816>

Backer, R., Rokem, J. S., Ilangumaran, G., Lamont, J., Praslickova, D., Ricci, E., Subramanian, S., & Smith, D. L. (2018). Plant growth-promoting rhizobacteria: Context, mechanisms of action, and roadmap to commercialization of biostimulants for sustainable agriculture. *Frontiers in Plant Science*, 871, 1473. <https://doi.org/10.3389/FPLS.2018.01473>

Bhattacharjee, A., Sarma, S., Sen, T., Devi, M. V., Deka, B., & Singh, A. K. (2023). Genome mining to identify valuable secondary metabolites and their regulation in Actinobacteria from different niches. *Archives of Microbiology*, 205(4), 127. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03482-3>

Barka, E. A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Klenk, H. -P., Clément, C., Ouhdouch, Y., & van Wezel, G. P. (2016). Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 80(1), 1-43. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00019-15>

Barrios-González, J. (2018). Secondary metabolites production: Physiological advantages in solid-state fermentation. In *Current developments in biotechnology and bioengineering*, Chapter 13: 257-283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63990-5.00013-X>

Bal, H. B., Das, S., Dangar, T. K., & Adhya, T. K. (2013). ACC deaminase and IAA producing growth promoting bacteria from the rhizosphere soil of tropical rice plants. *Journal of Basic Microbiology*, 53(12), 972-984. <https://doi.org/10.1002/jobm.201200445>

Baltz, R. H. (2017). Gifted microbes for genome mining and natural product discovery. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 44(4-5). <https://doi.org/10.1007/s10295-016-1815-x>

Bao, Y., Dolfing, J., Guo, Z., Chen, R., Wu, M., Li, Z., Lin, X., & Feng, Y. (2021). Important ecophysiological roles of non-dominant Actinobacteria in plant residue decomposition, especially in less fertile soils. *Microbiome*, 9(84), 2-17. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01032-x>

Beck, C., Garzón, J. F. G., & Weber, T. (2020). Recent Advances in Re-engineering Modular PKS and NRPS Assembly Lines. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 25(6), 886-894. <https://doi.org/10.1007/S12257-020-0265-5>

Belknap, K. C., Park, C. J., Barth, B. M., & Andam, C. P. (2020). Genome mining of biosynthetic and chemotherapeutic gene clusters in *Streptomyces* bacteria. *Scientific reports*, 10(1), 2003. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58904-9>

Bérdy, J. (2005). Bioactive microbial metabolites. *J Antibiot* 58, 1-26. <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2005.1>

Bérdy, J. (2012). Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. *J Antibiot* 65, 385-395. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.27>

Bentz, M. L., Nunnally, N., Lockhart, S. R., Sexton, D. J., & Berkow, E. L. (2021). Antifungal activity of nikkomycin Z against *Candida auris*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 76, 1495-1497. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAB052>

Bibb, M. J. (2005) Regulation of secondary metabolism in *Streptomyces*. *Curr Opin Microbiol* 8, 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.02.016>

- Binda, C., Lopetuso, L. R., Rizzatti, G., Gibiino, G., Cennamo, V., & Gasbarrini, A. (2018). Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Digestive and Liver Disease*, 50(5), 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.012>
- Bister, B., Bischoff, D., Strobele, M., Riedlinger, J., Reicke, A., Wolter, F., Bull, A. T., Zahner, H., Fiedler, H. P., & Sussmuth, R. D. (2004). Abyssomicin C: apolycyclic antibiotic from a marine *Verrucosipora* strain as an inhibitor of the *p*-aminobenzoic acid/tetrahydrofolate biosynthesis pathway. *Angew Chem Int Ed*, 43, 2574–2576. <https://doi.org/10.1002/anie.200353160>
- Blin, K., Medema, M. H., Kazempour, D., Fischbach, M. A., Breitling, R., Takano, E., & Weber, T. (2013). antiSMASH 2.0—a versatile platform for genome mining of secondary metabolite producers. *Nucleic acids research*, 41(W1), W204–W212. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt449>
- Bogusz, D., & Franche, C. (2020). *Frankia* and the actinorhizal symbiosis. In *Molecular Aspects of Plant Beneficial Microbes in Agriculture* (pp. 367–380). INC. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818469-1.00030-4>
- Borah, A., & Thakur, D. (2020). Phylogenetic and functional characterization of culturable endophytic actinobacteria associated with *Camellia* spp. for growth promotion in commercial tea cultivars. *Frontiers in Microbiology*, 11, 318. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00318/BIBTEX>
- Bormann, C., Huhn, W., Zahner, H., Rathmann, R., Hahn, H., & König, W. A. (1985). Metabolic products of microorganisms. 228. New nikkomycins produced by mutants of *Streptomyces tendae*. *J Antibiot*, 38, 9–16. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.38.9>
- Brothers, A. M., & Wyatt, R. D. (2000). The antifungal activity of natamycin toward molds isolated from commercially manufactured poultry feed. *Avian Dis.*, 44, 490–497. <https://doi.org/10.2307/1593087>
- Bulgarelli, D., Garrido-Oter, R., Münch, P. C., Weiman, A., Dröge, J., Pan, Y., McHardy, A. C., & Schulze-Lefert, P. (2015). Structure and function of the bacterial root microbiota in wild and domesticated barley. *Cell Host and Microbe*, 17(3), 392–403. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.011>
- Budhathoki, S., & Shrestha, A. (2020). Screening of Actinomycetes from soil for antibacterial activity. *Nep. J. Biotech.*, 8(3), 102–110. <https://doi.org/10.3126/njb.v8i3.33664>
- Chakraborty, M., Mahmud, N. U., Muzahid, A. N. M., Fajle Rabby, S. M., & Islam, T. (2020). Oligomycins inhibit *Magnaporthe oryzae* Triticum and suppress wheat blast disease. *PLoS One* 15, e0233665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233665>
- Chen, H., Renault, S., & Markham, J. (2020). The effect of *Frankia* and multiple ectomycorrhizal fungi species on *Alnus* growing in low fertility soil. *Symbiosis*, 80(2), 207–215. <https://doi.org/10.1007/s13199-020-00666-z>
- Chevrette, M. G. et al. (2019). The antimicrobial potential of *Streptomyces* from insect microbiomes. *Nat. Commun.*, 10, 516. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08438-0>
- Choudoir, M., Rossabi, S., Gebert, M., Helmig, D., & Fierer, N. (2019). A Phylogenetic and Functional Perspective on Volatile Organic Compound Production by Actinobacteria. *MSystems*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/msystems.00295-18>
- Chukwuneme, C. F., Babalola, O. O., Kutu, F. R., & Ojuederie, O. B. (2020). Characterization of actinomycetes isolates for plant growth promoting traits and their effects on drought tolerance in maize. *Journal of Plant Interactions*, 15(1), 93–105. <https://doi.org/10.1080/17429145.2020.1752833>
- Chu, L. L., Tran, C. T. B., Pham, D. T. K., Nguyen, H. T. A., Nguyen, M. H., Pham, N. M., & Nguyen, Q. H. (2024). Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for the production of flavonoids and stilbenoids. *Molecules*, 29(10), 2252. <https://doi.org/10.3390/molecules29102252>
- Crits-Christoph, A. J. (2021). *Ecology and evolution of specialized metabolism in uncultivated bacteria*. University of California, Berkeley.
- Demain, A. & Sanchez, S. (2009). Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J Antibiot*, 62, 5–16. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.16>
- Díaz, M., Fajardo, D.A., Moreno, J. D., García, C., & Nuñez, V. M. (2003). Identificación de Genes R1 y R2 que confieren resistencia a *Phytophthora infestans* en genotipos colombianos de papa. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 5(2), 40–50.
- Dirnkpa, C. O., Merten, D., Svatoš, A., Büchel, G., & Kothe, E. (2009). Siderophores mediate reduced and increased uptake of cadmium by *Streptomyces tendae* F4 and sunflower (*Helianthus annuus*), respectively. *Journal of Applied Microbiology*, 107(5), 1687–1696. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04355.x>
- Dorrestein, P. C., & Kelleher, N. L. (2006). Dissecting non-ribosomal and polyketide biosynthetic machineries using electrospray ionization Fourier-Transform mass spectrometry. *Natural Product Reports*, 23(6), 893–918. <https://doi.org/10.1039/B511400B>
- Doull, J. L., Ayer, S. W., Singh, A. K., & Thibault, P. (1993). Production of a novel polyketide antibiotic, jadomycin B, by *Streptomyces venezuelae* following heat shock. *J Antibiot*, 46, 869–871. <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.46.869>
- Elsayed, E. A., Farid, M. A., & El-Enshasy, H. A. (2019). Enhanced Natamycin production by *Streptomyces natalensis* in shake-flasks and stirred tank bioreactor under batch and fed-batch conditions. *BMC Biotechnol.*, 19, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12896-019-0546-2>
- El-Tarabily, K. A., Nassar, A. H., Hardy, G., & Sivasithamparam, K. (2009). Plant growth promotion and biological control of *Pythium aphanidermatum*, a pathogen of cucumber, by endophytic actinomycetes. *J of Applied Microbiology*, 106(1), 13–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03926.x>
- El-Tarabily, K. A., Soliman, M. H., Nassar, A. H., Al-Hassani, H. A., Sivasithamparam, K., McKenna, F., & Hardy, G. E. S. J. (2000). Biological control of *Sclerotinia minor* using a chitinolytic bacterium and actinomycetes. *Plant Pathology*, 49(5), 573–583. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3059.2000.00494.x>
- EPA. (2024). Información básica sobre pesticidas. Environmental Protection Agency U.S. <https://espanol.epa.gov/espanol/informacion-basica-sobre-pesticidas>
- Fan, Y. T., Chung, K. R., & Huang, J. W. (2019). Fungichromin production by *Streptomyces padanus* PMS-702 for controlling cucumber downy mildew. *Plant Pathol. J.*, 35, 341. <https://doi.org/10.5423/PPJ.OA.03.2019.0057>
- Fatima, A., Abbas, M., Nawaz, S., Rehman, Y., ur Rehman, S., & Sajid, I. (2024). Whole genome sequencing (WGS) and genome mining of *Streptomyces* sp. AFD10 for antibiotics and bioactive secondary metabolites biosynthetic gene clusters (BGCs). *Gene Reports*, 37, 102050. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2024.102050>
- FAO. (2024). Crops statistics database. [fecha de acceso: Diciembre de 2024]. <http://faostat.fao.org>
- Fauth, U., Zahner, H., Muhlenfeld, A., & Achenbach, H. (1986). Galbonolides A and B: two non-glycosidic antifungal macrolides. *J Antibiot*, 39, 1760–1764. <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.39.1760>
- Fialho de Oliveira, M., Germano da Silva, M., & van der Sand, S. T. (2010). Anti-phytopathogen potential of endophytic actinobacteria isolated from tomato plants (*Lycopersicon esculentum*) in southern Brazil, and characterization of *Streptomyces* sp. R18(6), a potential biocontrol agent. *Research in Microbiology*, 161(7), 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2010.05.008>
- Gachango, E., Kirk, W., & Schafer, R. (2012). Effects of in-season crop-protection combined with postharvest applied fungicide on suppression of potato storage diseases caused by oomycete pathogens. *Crop Protection*, 41, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2013.04.009>

- Gil, J. A., & Campelo-Diez, A. B. (2003). Candicidin biosynthesis in *Streptomyces griseus*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 60, 633–642. <https://doi.org/10.1007/S00253-002-1163-9>
- Goo, Y. M. (1996). A new Streptothricin Family antibiotic producing *Streptomyces* spp. SNUS 8810-111 Characterization of the producing organisms, fermentation, isolation, and structure elucidation of antibiotics. *Arch. Pharm. Res.*, 19(2), 153–159.
- Guirao-Abad, J. P., Sánchez-Fresneda, R., Valentin, E., Martínez-Esparza, M., & Argüelles, J. C. (2013). Analysis of validamycin as a potential antifungal compound against *Candida albicans*. *Int. Microbiol.*, 16, 217–225. <https://doi.org/10.2436/20.1501.01.197>
- Hamdali, H., Bouizgarne, B., Hafidi, M., Lebrihi, A., Virolle, M. J., & Ouhdouch, Y. (2008). Screening for rock phosphate solubilizing Actinomycetes from Moroccan phosphate mines. *Applied Soil Ecology*, 38(1), 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2007.08.007>
- Hamed, J., & Mohammadipناه, F. (2015). Biotechnological application and taxonomical distribution of plant growth promoting actinobacteria. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 42(2), 157–171. <https://doi.org/10.1007/s10295-014-1537-x>
- Hayashi, K., & Nozaki, H. (1999). Kitamycins, new antimycin antibiotics produced by *Streptomyces* sp. *J Antibiot*, 52, 325–328. <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.52.325>
- Heine, D. (2018). Chemical warfare between leafcutter ant symbionts and a co- evolved pathogen. *Nat. Commun.*, 9, 2208. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04520-1>
- Hoang, H., Tran, L. H., Nguyen, T. H., Nguyen, D. A. T., Nguyen, H. H. T., Pham, N. B., Trinh, P. Q., de Boer, T., Brouwer, A., & Chu, H. H. (2020). Occurrence of endophytic bacteria in Vietnamese *Robusta coffee* roots and their effects on plant parasitic nematodes. *Symbiosis*, 80(1), 75–84. <https://doi.org/10.1007/s13199-019-00649-9>
- Hofmann, M., Martin del Campo, J.S Sobrado, P., & Tischler, D. (2020). Biosynthesis of desferrioxamine siderophores initiated by decarboxylases: A functional investigation of two lysine/ornithine-decarboxylases from *Gordonia rubripertincta* CWB2 and *Pimelobacter simplex* 3E. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 689, 108429. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108429>
- Hohmann, C., Schneider, K., Bruntner, C., Iran, E., Nicholson, G., Bull, A. T., Jones, A. L., Brown, R., Stach, J. E., Goodfellow, M., Beil, W., Kramer, M., Imhoff, J. F., Sussmuth, R. D., & Fiedler, H. P. (2009). Caboxamycin, a new antibiotic of the benzoxazole family produced by the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 937. *J Antibiot*, 62, 99–104. <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2008.24>
- Hopwood, D. A. (2007). *Streptomyces in Nature and Medicine: The Antibiotic Markers*. Oxford University Press, USA.
- Hoshino, Y., Mukai, A., Yazawa, K., Uno, J., Ando, A., Mikami, Y., Fukai, T., Ishikawa, J., & Yamaguchi, K. (2004). Transvalencin A, a thiazolidine zinc complex antibiotic produced by a clinical isolate of *Nocardia transvalensis*. II. Structure elucidation. *J Antibiot*, 57, 803–807. <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.57.803>
- Hwang, B. K., Lim, S. W., Kim, B. S., Lee, J. Y., & Moon, S. S. (2001). Isolation and *in vivo* and *in vitro* antifungal activity of phenylacetic acid and sodium phenylacetate from *Streptomyces humidus*. *Appl Environ Microbiol*, 67, 3739–3745. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.67.8.3739-3745.2001>
- Ibnouf, E. O., Aldawsari, M. F., & Waggiallah, H. A. (2022). Isolation and extraction of some compounds that act as antimicrobials from actinomycetes. *Saudi J of Biological Sciences*, 29(8), 103352. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103352>
- Isono, K., Nagatsu, J., Kawashima, Y., & Suzuki, S. (1965). Studies on polyoxins, antifungal antibiotics. Part I. Isolation and characterization of polyoxins A and B. *Agric Biol Chem*, 29, 848–854. <http://dx.doi.org/10.1080/00021369.1965.10858475>
- Iwasa, T., Yamamoto, H., & Shibata, M. (1970). Studies on validamycins, new antibiotics. I. *Streptomyces hygroscopicus* var. *limoneus* nov. var., validamycin- producing organism. *J Antibiot*, 23, 595–602.
- Izumikawa, M., Cheng, Q., & Moore, B. S. (2006). Priming type II polyketide synthases via a type II nonribosomal peptide synthetase mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 128(5), 1428–1429. <https://doi.org/10.1021/JA0559707>
- Jaramillo, S. (2003). Monografía sobre *Phytophthora infestans* (Mont) de bary. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia.
- Jiao, X., Takishita, Y., Zhou, G., & Smith, D. L. (2021). Plant Associated Rhizobacteria for Biocontrol and Plant Growth Enhancement. *Frontiers in Plant Science*, 12, 17. <https://doi.org/10.3389/FPLS.2021.634796>
- Jog, R., Pandya, M., Nareshkumar, G., & Rajkumar, S. (2014). Mechanism of phosphate solubilization and antifungal activity of *Streptomyces* spp. isolated from wheat roots and rhizosphere and their application in improving plant growth. *Microbiology (Reading, England)*, 160(Pt 4), 778–788. <https://doi.org/10.1099/MIC.0.074146-0>
- Joseph, M. R. P., Al-Hakami, A. M., Assiry, M. M., Jamil, A. S., Assiry, A. M., Shaker, M. A., et al. (2015). In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. *J. Mycol. Med.*, 25, 17–22. <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2014.10.019>
- Karki, S., Kwon, S. Y., Yoo, H. G., Suh, J. W., Park, S. H., & Kwon, H. J. (2010). The methoxymalonyl-acyl carrier protein biosynthesis locus and the nearby gene with the β -ketoacyl synthase domain are involved in the biosynthesis of galbonolides in *Streptomyces galbus*, but these loci are separate from the modular polyketide synthase gene cluster. *FEMS Microbiol. Lett.*, 310, 69–75. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6968.2010.02048.X>
- Kavitha, S. & Vimala, R. (2020). Screening of marine Actinomycetes for inhibitory activity against biofilm forming bacteria. *J. Environ. Biol.*, 41, 995–1002. <http://doi.org/10.22438/jeb/41/5/MRN-1215>
- Kanchiswamy, C. N., Malnoy, M., & Maffei, M. E. (2015). Bioprospecting bacterial and fungal volatiles for sustainable agriculture. *Trends in Plant Science*, 20(4), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2015.01.004>
- Khamna, S., Yokota, A., Peberdy, J. F., & Lumyong, S. (2010). Indole-3-acetic acid production by *Streptomyces* sp. isolated from some Thai medicinal plant rhizosphere soils. *EurAsian Journal of BioSciences*, 4, 23–32. <https://doi.org/10.5053/ejobios.2010.4.0.4>
- Kang, H. S., Charlop-Powers, Z., & Brady, S. F. (2016). Multiplexed CRISPR/Cas9-and TAR-Mediated promoter engineering of natural product biosynthetic gene clusters in yeast. *ACS Synth. Biol.*, 5(9), 1002–1010. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00080>
- Kaur, T., Vasudev, A., Sohail, S. K., & Manhas, R. K. (2014). Insecticidal and growth inhibitory potential of *Streptomyces hydrogenans* DH16 on major pest of India, *Spodoptera litura* (Fab.) (Lepidoptera: Noctuidae). *BMC Microbiology*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0227-1>
- Kallifidas, D., Jiang, G., Ding, Y., & Luesch, H. (2018). Rational engineering of *Streptomyces albus* J1074 for the overexpression of secondary metabolite gene clusters. *Microbial Cell Factories*, 17, 25. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0874-2>
- Kim, S. H., Lu, W. L., Ahmadi, M. K., Montiel, D., Ternei, M. A., & Brady, S. F. (2019). Atolypenes, tricyclic bacterial sesterterpenes discovered using a multiplexed *in vitro* Cas9-TAR gene cluster refactoring approach. *ACS Synth. Biol.*, 8, 109–118. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.8b00361>
- Kim, H., Ji, C. H., Je, H. W., Kim, J. P., & Kang, H. S. (2020). mpCRISTAR: Multiple Plasmid Approach for CRISPR/Cas9 and TAR-Mediated Multiplexed Refactoring of Natural Product

- Biosynthetic Gene Clusters. *ACS Synth. Biol.*, 9, 175–180. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.9b00382>
- Lacombe-Harvey, M.-É., Brzezinski, R., & Beaulieu, C. (2018). Chitinolytic functions in actinobacteria: ecology, enzymes, and evolution. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(17), 7219–7230. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9149-4>
- Lasudee, K., Tokuyama, S., Lumyong, S., & Pathom-Aree, W. (2018). Actinobacteria Associated with arbuscular mycorrhizal *funneliformis mosseae* spores, taxonomic characterization and their beneficial traits to plants: Evidence obtained from mung bean (*Vigna radiata*) and Thai Jasmine Rice (*Oryza sativa*). *Frontiers in Microbiology*, 9, 1–18. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01247>
- Latour, X., Barbey, C., Chane, A., Grobaillet, A., & Burini, J. F. (2013). *Rhodococcus erythropolis* and its γ -lactone catabolic pathway: An unusual biocontrol system that disrupts pathogen quorum sensing communication. *Agronomy*, 3(4), 816–838. <https://doi.org/10.3390/agronomy3040816>
- Lautru, S., Deeth, R. J., Bailey, L. M., & Challis, G. L. (2005). Discovery of a new peptide natural product by *Streptomyces coelicolor* genome mining. *Nature chemical biology*, 1(5), 265–269. <https://doi.org/10.1038/nchembio731>
- Levin, G. R., Carlos, C., Chevrette, M. G., Horn, H. A., McDonald, B. R., Stankey, R. J., Fox, B. G., & Currie, C. R. (2016). Evolution and Ecology of Actinobacteria and Their Bioenergy Applications. *Annual Review of Microbiology*, 70, 235–254. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095748>
- Li, J., Cai, W., & Cai, J. (2009). The characteristics and mechanisms of pyridine biodegradation by *Streptomyces* sp. *Journal of hazardous materials*, 165(1–3), 950–954. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.10.079>
- Li, L., Wu, J., Deng, Z., Mark Zabriskie, T., & He, X. (2013). *Streptomyces lividans* blastidicin S deaminase and its application in engineering a blastidicin S-Producing strain for ease of genetic manipulation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 79, 2349–2357. <https://doi.org/10.1128/AEM.03254-12>
- Liao, G., Li, J., Li, L., Yang, H., Tian, Y., & Tan, H. (2009). Selectively improving nikkomycin Z production by blocking the imidazolone biosynthetic pathway of nikkomycin X and uracil feeding in *Streptomyces ansochromogenes*. *Microb. Cell Fact.*, 8, 61. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-8-61>
- Linke, H. A., Mechlinski, W., & Schaffner, C. P. (1974). Production of amphotericin B-14C by *Streptomyces nodosus* fermentation, and preparation of the amphotericin B-14C-methyl ester. *J Antibiot.*, 27, 155–160. <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.27.155>
- Liu, C. M., McDaniel, L. E., & Schaffner, C. P. (1975). Factors affecting the production of candidin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 7, 196–202. <https://doi.org/10.1128/AAC.7.2.196>
- Lu, H., Chanco, E., & Zhao, H. (2012). Cml is an N-oxygenase in the biosynthesis of chloramphenicol. *Tetrahedron*, 68, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.036>
- Martínez-Hidalgo, P., García, J. M., & Pozo, M. J. (2015). Induced systemic resistance against *Botrytis cinerea* by *Micromonospora* strains isolated from root nodules. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00922>
- Masunaka, A., Hyakumachi, M., & Takenaka, S. (2011). Plant growth-promoting fungus, *Trichoderma koningi* suppresses isoflavonoid phytoalexin vestitol production for colonization on/in the roots of *Lotus japonicus*. *Microbes and Environments*, 26(2), 128–134. <https://doi.org/10.1264/JSME2.ME10176>
- Matarrita-Carranza, B., Moreira-Soto, R. D., Murillo-Cruz, C., Mora, M., Currie, C. R., & Pinto-Tomas, A. A. (2017). Evidence for widespread associations between neotropical hymenopteran insects and Actinobacteria. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02016>
- Matsuoka, M., Yagishita, K., & Umezawa, H. (1953). Studies on the intermediate metabolism of chloramphenicol production. II. On the carbohydrate metabolism of *Streptomyces venezuelae*. *Jpn J Med Sci Biol*, 6, 161–169.
- Mazid, S., Kalita, J., & Rajkhowa, R. (2011). A review on the use of biopesticides in insect pest management. *International Journal of Science and Advanced Technology*, 1(7), 169–178.
- Nagajyoti, P. C., Lee, K. D., & Sreekanth, T. V. M. (2010). Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 8(3), 199–216. <https://doi.org/10.1007/S10311-010-0297-8>
- Nagpure, A., Choudhary, B., & Gupta, R. K. (2014). Mycolytic enzymes produced by *Streptomyces violaceusniger* and their role in antagonism towards wood-rotting fungi. *Journal of Basic Microbiology*, 54(5), 397–407. <https://doi.org/10.1002/JOBM.201200474>
- Oh, Y. (1992). Studies on the Optimization of Media Composition and Cultural Conditions for Kasugamycin Production, by *Streptomyces kasugaensis*. *Microbiol. Biotechnol. Lett.*, 20, 583–587. <https://doi.org/10.4014/MBL.1989.17.2.131>
- Palaniyandi, S. A., Yang, S. H., Zhang, L., & Suh, J. W. (2013). Effects of actinobacteria on plant disease suppression and growth promotion. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(22), 9621–9636. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5206-1>
- Pathom-aree, W., Rangseekaew, P., Kamjam, M., & Duangmal, K. (2021). Actinomycetes from Tropical Marine Environments of Thailand and their Biotechnological Applications. In *Actinomycetes in Marine and Extreme Environments* (pp. 27–52).
- Pérez-Jaramillo, J. E., Carrión, V. J., de Hollander, M., & Raaijmakers, J. M. (2018). The wild side of plant microbiomes. *Microbiome*, 6(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0519-z>
- Polpass A. J., Anjisha M., & Bhavanath J. (2021). Actinobacteria in natural products research: Progress and prospects, *Microbiological Research*, 246, 126708, <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126708>
- Raissa, G., Waturangi, D. E., & Wahjuningrum, D. (2020). Screening of antibiofilm and anti-quorum sensing activity of Actinomycetes isolates extracts against aquaculture pathogenic bacteria. *BMC microbiology*, 20, 343. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02022-z>
- Rajaram, S. K., Ahmad, P., Keerthana, S. S. S., Cressida, P. J., Moorthy, I. G., & Suresh, R. S. (2020). Extraction and purification of an antimicrobial bioactive element from lichen associated *Streptomyces olivaceus* LEP7 against wound inhabiting microbial pathogens. *Journal of King Saud University-Science*, 32(3), 2009–2015. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.01.039>
- Rani, K., Dahiya, A., Masih, J. C., & Wati, L. (2018). Actinobacterial biofertilizers: an alternative strategy for plant growth promotion. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 7(9), 607–614. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2018.709.072>
- Reilly, H. C., Schatz, A., & Waksman, S. A. (1945). Antifungal Properties of Antibiotic Substances. *J. Bacteriol.*, 49, 585–594. <https://doi.org/10.1128/jb.49.6.585-594.1945>
- Ruiz, B., Chávez, A., Forero, A., et al. (2010) Production of microbial secondary metabolites: regulation by the carbon source. *Crit Rev Microbiol*, 36, 146–167. <https://doi.org/10.3109/10408410903489576>
- Rutledge, P. J., & Challis, G. L. (2015). Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 509. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3496>
- Sakano, K. I., Ishimaru, K., & Nakamura, S. (1980). New antibiotics, carbazomycins A and B. Fermentation, extraction, purification and physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.*, 33, 683–689. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.33.683>

- Salwan, R., & Sharma, V. (2020). Molecular and biotechnological aspects of secondary metabolites in actinobacteria. *Microbiol Res*, 237, 126374. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2019.126374>
- Santorio, M., Cappellari, L., Giordano, W., & Banchio, E. (2015). Production of Volatile Organic Compounds in PGPR. In F. D. Cassán, Y. Okon, & C. M. Creus (Eds.), *Handbook for Azospirillum: Technical Issues and Protocols* (pp. 307–317). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-06542-7_17
- Saricaoglu, S., Isik, K., Veyisoglu, A., Saygin, H., Cetin, D., Guven, K., & Sahin, N. (2014). *Streptomyces burgazadensis* sp. nov., isolated from soil. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 64, 4043–4048. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.065870-0>
- Sathya, A., Vijayabharathi, R., & Gopalakrishnan, S. (2017). Plant growth-promoting actinobacteria: a new strategy for enhancing sustainable production and protection of grain legumes. *3 Biotech*, 7(2). <https://doi.org/10.1007/S13205-017-0736-3>
- Schmitzer, P. R., Graupner, P. R., Chapin, E. L., Fields, S. C., Gilbert, J. R., Gray, J. A., Peacock, C. L., & Gerwick, B. C. (2000). Ribofuranosyl triazalone: a natural product herbicide with activity on adenylosuccinate synthetase following phosphorylation. *J Nat Prod*, 63, 777–781. <http://dx.doi.org/10.1021/np990590i>
- Schaaf, A. A. (2016). Valoración de impacto ambiental por uso de pesticidas en la región agrícola del centro de la provincia de Santa Fe, Argentina. *Revista mexicana de ciencias agrícolas*, 7(6), 1237–1247. <https://doi.org/10.29312/remexca.v7i6.173>
- Schwartz, D., Grammel, N., Heinzelmann, E., Keller, U., & Wohlleben, W. (2005). Phosphinothricin tripeptide synthetases in *Streptomyces viridochromogenes* Tu494. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(11), 4598–4607. <https://doi.org/10.1128/aac.49.11.4598-4607.2005>
- Seban, M., Saafan, A. E., Abdelghani, S., Bakeer, W., Moawad, A. S., & El-Gendy, A. O. (2021). Isolation and optimized production of putative antimicrobial compounds from Egyptian soil isolate *Streptomyces* sp. MS. 10. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10, 8. <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00099-7>
- Skininder, M. A., Merwin, N. J., Johnston, C. W., & Magarvey, N. A. (2017). PRISM 3: expanded prediction of natural product chemical structures from microbial genomes. *Nucleic acids research*, 45(W1), W49–W54. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx320>
- Sharma, M., Dangi, P., & Choudhary, M. (2014). Actinomycetes: source, identification, and their applications. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 3(2), 801–832.
- Sharma, V., & Salwan, R. (2018). Biocontrol potential and applications of actinobacteria in agriculture. In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering: Actinobacteria: Diversity and Biotechnological Applications* (pp. 93–108). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63994-3.00006-0>
- Shih, H. D., Liu, Y. C., Hsu, F. L., Mulabagal, V., Dodda, R., & Huang, J. W. (2003). Fungichromin: a substance from *Streptomyces padanus* with inhibitory effects on *Rhizoctonia solani*. *J Agric Food Chem*, 51, 95–99. <http://dx.doi.org/10.1021/jf025879b>
- Shivlata, L., & Satyanarayana, T. (2017). Actinobacteria in Agricultural and Environmental Sustainability. In *Agro-Environmental Sustainability* (Vol. 1, pp. 173–218). Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-49724-2>
- Shrivastava, P., & Kumar, R. (2018). Actinobacteria: Eco-Friendly Candidates for Control of Plant Diseases in a Sustainable Manner. In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering: Actinobacteria: Diversity and Biotechnological Applications* (pp. 79–91). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63994-3.00005-9>
- Singh, R., & Dubey, A. K. (2018). Diversity and applications of endophytic actinobacteria of plants in special and other ecological niches. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01767>
- Smith, P., & McCoy, E. (1954). Oligomycin, a new antifungal antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield)*, 4, 962–970.
- Soumare, A., Boubekri, K., Lyamlouli, K., Hafidi, M., Ouhdouch, Y., & Kouisni, L. (2021). Efficacy of phosphate solubilizing Actinobacteria to improve rock phosphate agronomic effectiveness and plant growth promotion. *Rhizosphere*, 17, 100284. <https://doi.org/10.1016/j.rhisph.2020.100284>
- Sreevidya, M., Gopalakrishnan, S., Kudapa, H., & Varshney, R. K. (2016). Exploring plant growth-promotion actinomycetes from vermicompost and rhizosphere soil for yield enhancement in chickpea. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47(1), 85–95. <https://doi.org/10.1016/J.BJM.2015.11.030>
- Srivastava, V., Sarkar, A., Singh, S., Singh, P., de Araujo, A. S. F., & Singh, R. P. (2017). Agroecological responses of heavy metal pollution with special emphasis on soil health and plant performances. *Frontiers in Environmental Science*, 5, 64. <https://doi.org/10.3389/FENV.2017.00064/BIBTEX>
- Stenberg, J. A., Heil, M., Åhrman, I., & Björkman, C. (2015). Optimizing crops for biocontrol of pests and disease. *Trends in Plant Science*, 20(11), 698–712. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2015.08.007>
- Struyk, A. P., Hoette, I., Drost, G., Waisvisz, J. M., van Eek, T., & Hoogerheide, J. C. (1958). Pimaricin, a new antifungal antibiotic, p 878–885. In Welch H, Marti-Ibanez F (ed), *Antibiotics annual 1957-1958*. Medical Encyclopedia, Inc., New York, NY.
- Subramani, M., & Suthindhiran, K. (2024). Exploration of uncultivable actinobacteria from pristine mangrove sediments of Palk Strait, India – A metagenomic approach. *Ecological Genetics and Genomics*, 34, 100321. <https://doi.org/10.1016/j.egg.2024.100321>
- Takeuchi, S., Hirayama, K., Ueda, K., Sakai, H., & Yonehara, H. (1958). Blastidin S, a new antibiotic. *J Antibiot*, 11, 1–5.
- Thampi, A., & Bhai, R. S. (2017). Rhizosphere actinobacteria for combating *Phytophthora capsici* and *Sclerotium rolfsii*, the major soil borne pathogens of black pepper (*Piper nigrum* L.). *Biological Control*, 109, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2017.03.006>
- Thilagam, R., & Hemalatha, N. (2019). Plant growth promotion and chilli anthracnose disease suppression ability of rhizosphere soil actinobacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 126(6), 1835–1849. <https://doi.org/10.1111/jam.14259>
- Trejo-Estrada, S., Paszczynski, A., & Crawford, D. (1998). Antibiotics and enzymes produced by the biocontrol agent *Streptomyces violaceusnager* YCED-9. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 21, 81–90. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jim.2900549>
- Uri, N. (1998). Development and use of biopesticides: Implications of government policy and consumers' preferences. *Technological Forecasting and Social Change*, 59, 291–304
- Umezawa, H., Okami, Y., Hashimoto, T., Suhara, Y., Hamada, M., & Takeuchi, T. (1965). A new antibiotic, kasugamycin. *J Antibiot*, 18, 101–103.
- Undabarrena, A., Beltrametti, F., Claverías, F. P., González, M., Moore, E. R. B., Seeger, M., & Cámara, B. (2016). Exploring the diversity and antimicrobial potential of marine actinobacteria from the Comau Fjord in Northern Patagonia, Chile. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2016.01135>
- Van Der Heijden, M. G., Bardgett, R. D., & Van Straalen, N. M. (2008). The unseen majority: soil microbes as drivers of plant diversity and productivity in terrestrial ecosystems. *Ecology letters*, 11(3), 296–310.
- Van Bergeijk, D. A., Terlouw, B. R., Medema, M. H., & van Wezel, G. P. (2020). Ecology and genomics of Actinobacteria: new concepts for natural product discovery. *Nature Reviews Microbiology*, 18(10), 546–558. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0379-y>
- Van Nguyen, T., & Pawlowski, K. (2017). Frankia and Actinorhizal Plants: Symbiotic Nitrogen Fixation. In S. Mehnaz (Ed.),

- Rhizotrophs: Plant Growth Promotion to Bioremediation* (pp. 237–261). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4862-3_12
- Vargas Hoyos, H. A., Chiaramonte, J. B., Barbosa-Casteliani, A. G., Fernandez Morais, J., Perez-Jaramillo, J. E., et al. (2021). An actinobacterium strain from soil of cerrado promotes phosphorus solubilization and plant growth in soybean plants. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.579906>
- Velivelli, S. L. S., de Vos, P., Kromann, P., Declerck, S., & Prestwich, B. D. (2014). Biological control agents: from field to market, problems, and challenges. *Trends in Biotechnology*, 32(10), 493–496. <https://doi.org/10.1016/j.TIBTECH.2014.07.002>
- Velten, S., Leventon, J., Jager, N., & Newig, J. (2015). What is sustainable agriculture? A systematic review. *Sustainability (Switzerland)*, 7(6), 7833–7865. <https://doi.org/10.3390/su7067833>
- Vergnes, S., Gayraud, D., Veyssière, M., Toulotte, J., Martinez, Y., Dumont, V., Bouchez, O., Rey, T., & Dumas, B. (2020). Phyllosphere colonization by a soil *Streptomyces* sp. promotes plant defense responses against fungal infection. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 33(2), 223–234. <https://doi.org/10.1094/MPMI-05-19-0142-R>
- Vijayakumar, R., Murugesan, S., & Panneerselvam, A. (2010). Isolation, characterization and antimicrobial activity of actinobacteria from point calimere coastal region, east coast of India. *Int Res J Pharam*, 1, 358–365
- Waksman, S. A. (1931). Decomposition of the various chemical constituents etc. of complex plant materials by pure cultures of fungi and bacteria. *Archiv Für Mikrobiologie*, 2(1), 136–154. <https://doi.org/10.1007/BF00446500>
- Waksman, S. A., & Joffe, J. S. (1919). Studies in the metabolism of actinomycetes. *The Journal of Bacteriology*, 4(3), 189–216.
- Waksman, S. A., & Woodruff, H. B. (1942). Selective antibiotic action of various substances of microbial origin. *J Bacteriol* 44, 373–384.
- Wang, M., Carver, J. J., Phelan, V. V., Sanchez, L. M., Garg, N., Peng, Y., et al. (2016). Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat. Biotechnol.*, 34, 828–837. <https://doi.org/10.1038/nbt.3597>
- Wang, L. Y., Xie, Y. S., Cui, Y. Y., Xu, J., He, W., Chen, H. G., & Guo, J. H. (2015). Conjunctively screening of biocontrol agents (BCAs) against fusarium root rot and fusarium head blight caused by *Fusarium graminearum*. *Microbiological Research*, 177, 34–42. <https://doi.org/10.1016/J.MICRES.2015.05.005>
- Wang, W., Qiu, Z., Tan, H., & Cao, L. (2014). Siderophore production by actinobacteria. *BioMetals*, 27(4), 623–631. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9739-2>
- Wink, J., Mohammadpanah, F., & Hamed, J. (2017). Biology and Biotechnology of Actinobacteria. Book Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-60339-1>
- Yadav, A. N., Verma, P., Kumar, S., Kumar, V., Kumar, M., Kumari Sugitha, T. C., Singh, B. P., Saxena, A. K., & Dhaliwal, H. S. (2018). Actinobacteria from Rhizosphere: Molecular diversity, distributions, and potential biotechnological applications. In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering* (pp. 13–41). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63994-3.00002-3>
- Yamaguchi, I. (1995). Antibiotics as antifungal agents. In "Modern Selective Fungicides: Properties, Application" (H. Lyr ed.), pp. 415–429. Fischer, Jena, Germany.
- Yang, P. W., Li, M. G., Zhao, J. Y., Zhu, M. Z., Shang, H., Li, J. R., Cui, X. L., Huang, R., & Wen, M. L. (2010). Oligomycins A and C, major secondary metabolites isolated from the newly isolated strain *Streptomyces diastaticus*. *Folia Microbiol (Praha)*, 55(1), 10–16. <https://doi.org/10.1007/s12223-010-0002-0>
- Yonekawa, T., Ohnishi, Y., & Horinouchi, S. (2005). A calmodulin-like protein in the bacterial genus *Streptomyces*. *FEMS microbiology letters*, 244(2), 315–321.
- Yuan, G., Hong, K., Lin, H., She, Z., & Li, J. (2013). New Azalomycin F Analogs from Mangrove *Streptomyces* sp. 211726 with Activity against Microbes and Cancer Cells. *Mar. Drugs*, 11, 817–829. <https://doi.org/10.3390/MD11030817>
- Zeng, W., Kirk, W., & Hao, J. (2012). Field management of Sclerotinia stem rot of soybean using biological control agents. *Biological Control*, 60(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2011.09.012>
- Zhang, Y. L., Li, S., Jiang, D. H., Kong, L. C., Zhang, P. H., & Xu, J. D. (2013). Antifungal activities of metabolites produced by a termite-associated *Streptomyces canus* BYB02. *J Agric Food Chem*, 61, 1521–1524. <http://dx.doi.org/10.1021/jf305210u>
- Zhang, M. M., Wang, Y., Ang, E. L., & Zhao, H. (2016). Engineering microbial hosts for production of bacterial natural products. *Natural product reports*, 33(8), 963–987. <https://doi.org/10.1039/c6np00017g>
- Zhang, D., Lu, Y., Chen, H., Wu, C., Zhang, H., Chen, L., & Chen, X. (2020). Antifungal peptides produced by actinomycetes and their biological activities against plant diseases. *Journal of Antibiotics*, 73(5), 265–282. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0287-4>
- Zhao, K., Li, J., Zhang, X., Chen, Q., Liu, M., Ao, X., Gu, Y., Liao, D., Xu, K., Ma, M., Yu, X., Xiang, Q., Chen, J., Zhang, X., & Penttinen, P. (2018). Actinobacteria associated with *Glycyrrhiza inflata* Bat. are diverse and have plant growth promoting and antimicrobial activity. *Scientific Reports*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32097-8>
- Zheng, Y., Saitou, A., Wang, C. M., Toyoda, A., Minakuchi, Y., Sekiguchi, Y., ... & Yabe, S. (2019). Genome features and secondary metabolites biosynthetic potential of the class *Ktedonobacteria*. *Frontiers in microbiology*, 10, 893. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00893>
- Zheng, J. -T., Rix, U., Zhao, L., Mattingly, C., Adams, V., Chen, Q., et al. (2005). Cytotoxic activities of new jadomycin derivatives NIH public access. *J Antibiot*, 58, 405–408. <https://doi.org/10.1038/ja.2005.51>
- Zheng, X., Wang, J., Chen, Z., Zhang, H., Wang, Z., Zhu, Y., & Liu, B. (2019). A *Streptomyces* sp. strain: Isolation, identification, and potential as a biocontrol agent against soilborne diseases of tomato plants. *Biological Control*, 136, 104004. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCONTROL.2019.104004>
- Zhou, T. C., Kim, B. G., & Zhong, J. J. (2014). Enhanced production of validamycin A in *Streptomyces hygroscopicus* 5008 by engineering validamycin biosynthetic gene cluster. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 98, 7911–7922. <https://doi.org/10.1007/S00253-014-5943-9>
- Zhuang, X., Gao, C., Peng, C., Wang, Z., Zhao, J., Shen, Y., & Liu, C. (2020). Characterization of a novel endophytic actinomycete, *Streptomyces physcomitrii* sp. nov., and its biocontrol potential against *Ralstonia solanacearum* on tomato. *Microorganisms*, 8(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8122025>
- Ziemert, N., Lechner, A., Wietz, M., Millán-Aguíñaga, N., Chavarria, K. L., & Jensen, P. R. (2014). Diversity and evolution of secondary metabolism in the marine actinomycete genus *Salinispora*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(12), E1130–E1139. <https://doi.org/10.1073/pnas.1324161111>