

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS,
NATURALES Y AMBIENTALES**

**Rutas biosintéticas de sideróforos y antibióticos
en *Streptomyces spp.*: implicaciones para el control biológico de
fitopatógenos**

**Monografía previa a la obtención
del título de Licenciada en Microbiología**

KATHERINE PRISCILA DOMÍNGUEZ BENÍTEZ

Quito, 2026

Certifico que la monografía de Licenciatura en Microbiología de la Srta. Katherine Priscila Domínguez Benítez ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

ELIZA
NUIT JARA
NEGRETE



Firmado
digitalmente por
ELIZA NUIT JARA
NEGRETE
Fecha: 2026.06.15
16:07:24 -05'00'

Eliza Jara-Negrete

Tutora de la monografía

Quito, 15 de junio de 2026

DEDICATORIA

A las personas que sienten que no tienen un lugar en el mundo y que viven el constante rechazo de la sociedad: en el camino, descubrirán que su lugar estará lleno de personas que los querrán incondicionalmente. No se rindan nunca.

A la Microbiología, que me enamoró desde que la conocí.

A Josué y Dianita. Ellos vieron que mi chispa científica existía y dedicaron estos cuatro años a mantenerla encendida; no habría llegado a este punto sin su cariño y paciencia. Josué, gracias por ver cuánto amo hacer esto y por acompañarme a lo largo de estos casi siete años.

A mi madre, el amor de mi vida, quien en los nueve años que estuvo conmigo me enseñó más que cualquier biblioteca y fue el encendedor del mechero de mi curiosidad, cualidad clave para un microbiólogo. A mi única hermana, Ivette, lo realmente valioso que me heredó el ser que más amo en este mundo; la constancia y el amor por lo que hacemos es lo que nos caracteriza a las dos. A mi tía Laury por estar siempre ahí, para lo que sea.

A mis cuquitos: Totoro, Tsuki, Hoshi y Darcy. A mis angelitos en el más allá, mi Papito Nico y Emi, mis almitas protectoras.

A mis queridas profesoras: Eliza Jara (mi mentora, tutora, y guía), por quien conocí a las preciosas 'actinos'; ella un día recogió a una *blackbird* y le recordó que podía volar; gracias a ella ahora tengo un propósito en la vida, y le guardo un cariño inmenso. A Jeniffer Yáñez, quien me abrió las puertas de su laboratorio y de su corazón mucho antes de que fuera su alumna. A Amandy Cevallos y Teresita Guerrero, mujeres admirables que me han visto llorar y me han brindado su hombro para reconfortarme. A Susan Schlimpert, Buse

Çinar y Marie Elliot, de quienes aprendo sobre *Streptomyces* y en quienes aspiro convertirme. Al doctor Jaime Costales, gracias por las sesiones de boxeo durante mis ataques de ansiedad.

A quienes me quieren y me aceptan tal como soy, con “lo rara que soy” y “por las cosas que tengo en la cabeza”: Odalys, Lenin, Michael, Minyue, Laura, Dome, Nicolay y Emilia. Y a mi químico favorito en el mundo, David, a quien admiro profundamente como científico y persona.

Finalmente, le dedico este trabajo a mi fiel compañera, la depresión: He vivido tanto tiempo contigo, que ahora se me hace imposible vivir sin ti.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	iii
TABLA DE CONTENIDOS	v
1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. OBJETIVOS	7
OBJETIVO GENERAL.....	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
5. DESARROLLO TEÓRICO	8
5.1 Fundamentos del control biológico y del género <i>Streptomyces</i>	8
5.1.1 Fitopatógenos y limitaciones del control químico	8
5.1.2 Bioinoculantes.....	9
5.1.3 Multifuncionalidad de <i>Streptomyces</i> en la rizósfera	12
5.1.4 Organización genética de las rutas de síntesis de metabolitos.....	14
5.2 Rutas biosintéticas de antibióticos producidos por <i>Streptomyces</i>	16
5.2.1 Diversidad química y actividad biológica.....	16
5.2.2 Regulación de la producción de antibióticos	22
5.3 Rutas biosintéticas de sideróforos producidos por <i>Streptomyces</i>	24
5.3.1 Función biológica y tipos de sideróforos	24
5.3.2 Regulación de la síntesis de sideróforos.....	28
5.4 Interacción metabólica entre rutas y su impacto en biocontrol	30
5.4.1 Enfoques genómicos, transcriptómicos y metabolómicos.....	30
5.4.2 Implicaciones para el desarrollo de bioinoculantes	32
6. CONCLUSIONES	34
7. RECOMENDACIONES.....	36
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. RESUMEN

El deterioro de cultivos agrícolas, causado por fitopatógenos, representa una amenaza para la seguridad alimentaria mundial y la estabilidad económica de los productores. Este problema se ha abordado con prácticas agrícolas convencionales como la aplicación intensiva de biocidas y fertilizantes químicos sintéticos; sin embargo, esto genera efectos colaterales que incluyen la aparición de cepas microbianas multirresistentes, la pérdida de la fertilidad en los suelos, la contaminación persistente, y los riesgos latentes para la salud humana por la acumulación de residuos. Dadas estas circunstancias, surge la necesidad de migrar hacia el control biológico como una alternativa sostenible. El género *Streptomyces* sobresale como una de las alternativas más eficientes, debido a sus características biológicas, las cuales le permiten establecer interacciones benéficas en las inmediaciones de la raíz. En este trabajo se exponen dos mecanismos relevantes a este ámbito: la producción de antibióticos y de sideróforos. Ambos se sustentan en la capacidad para coordinar la producción de antibióticos mediante Clústeres de Genes Biosintéticos (BGCs) estrictamente regulados. El conocimiento actual revela que *Streptomyces spp.* tiene la capacidad de producir una vasta diversidad de compuestos antimicrobianos con amplios rangos de acción. De la misma forma, secretan sideróforos de alta afinidad, capaces de atraer el hierro férrico insoluble para evitar la captación de este cofactor por fitopatógenos, a la vez que optimizan la nutrición mineral de la planta, e inducen su inmunidad sistémica. No obstante, se evidencian inconvenientes en la eficacia de estos metabolitos en los ensayos controlados y posterior aplicación en campo, debido a factores abióticos y bióticos que comprometen la estabilidad de estos compuestos. Para superar estas limitaciones, la integración actual de herramientas ómicas y la biología de sistemas proporciona una base para el diseño de bioinoculantes estables, guiando la manipulación metabólica y la formulación de consorcios sinérgicos reproducibles para una agricultura sustentable.

Palabras clave: antibióticos, bioinoculantes, biocontrol, sideróforos, *Streptomyces*

2. ABSTRACT

Deterioration of agricultural crops caused by phytopathogens poses a threat to global food security and the economic stability of producers. This problem has been addressed with conventional agricultural practices such as the intensive application of biocides and synthetic chemical fertilizers. However, this generates side effects including the emergence of multidrug-resistant microbial strains, loss of soil fertility, persistent contamination, and latent risks to human health due to the accumulation of residues. Thus, there is a need to shift towards biological control as a sustainable alternative. The genus *Streptomyces* stands out as one of the most efficient alternatives due to its biological characteristics, which allow it to establish beneficial interactions in the vicinity of the plant root. This work presents two mechanisms relevant to this area: the production of antibiotics and siderophores. Both are based on the ability to coordinate antibiotic production through strictly regulated Biosynthetic Gene Clusters (BGCs). Current knowledge reveals that *Streptomyces spp.* has the capacity to produce a vast array of antimicrobial compounds with broad spectrums of activity. Similarly, it secretes high affinity siderophores capable of attracting insoluble ferric iron to prevent the uptake of this cofactor by phytopathogens, while simultaneously optimizing plant mineral nutrition and inducing systemic immunity. Nevertheless, limitations in the efficacy of these metabolites have been observed in controlled trials and subsequent field applications due to abiotic and biotic factors that compromise the stability of these compounds. To overcome these limitations, the current integration of omics tools and systems biology provides a foundation for the design of stable bioinoculants, guiding metabolic manipulation and the formulation of reproducible synergistic consortia for sustainable agriculture.

Keywords: antibiotics, bioinoculants, biocontrol, siderophores, *Streptomyces*

3. INTRODUCCIÓN

Los fitopatógenos son responsables de enfermedades que afectan a cultivos de gran importancia, como cereales, leguminosas, frutas, hortalizas, entre otros (*Agrrios' Plant Pathology*, 2024). Estas enfermedades comprometen el rendimiento de los cultivos y generan consecuencias económicas para los productores y, por ende, la cadena agroalimentaria (Mulungu, 2024). A su vez esto compromete la seguridad alimentaria y la estabilidad social, en especial, en regiones dependientes de la agricultura (McDonald & Stukenbrock, 2016).

Para el estudio y control de fitopatógenos, se realiza aislamiento e identificación del patógeno a través de técnicas microbiológicas, ensayos de patogenicidad, evaluaciones *in vivo* e *in vitro*, técnicas moleculares y análisis epidemiológicos de las enfermedades (P. Kumar et al., 2016). En la práctica agrícola, los fitopatógenos son tratados con plaguicidas químicos que se aplican de forma preventiva para reducir la incidencia de las enfermedades (Ayilara et al., 2023). Aunque estos compuestos aumentan la productividad de los cultivos, su uso masivo favorece la aparición de resistencia en los fitopatógenos, perdura su presencia en los suelos, tiene efectos negativos sobre la biodiversidad de los ecosistemas, y existen riesgos en la salud humana asociados a residuos (Ahmad et al., 2024; Quarcoo et al., 2014). Muchos plaguicidas demuestran eficacia limitada a corto plazo y se necesitan aplicaciones repetidas, lo que incrementa el impacto ambiental (Tudi et al., 2021). Por esta razón, se impulsa la búsqueda de alternativas sostenibles, como el control biológico basado en microorganismos del suelo, que también mejoren el rendimiento de los cultivos.

Entre los microorganismos empleados con este propósito destacan las actinobacterias. Esta categoría está conformada por bacterias Gram positivas con alto contenido de G+C, comunes en el suelo y de distribución ubicua (Morin et al., 2025).

Se caracterizan por su crecimiento filamentoso y la formación de micelio, así como su diversidad metabólica, lo que les permite producir una gama de compuestos químicos (Hamed et al., 2017). Dentro de este filo, el género *Streptomyces* destaca por su capacidad de síntesis de metabolitos especializados, con más de 10000 compuestos bioactivos reportados a la actualidad (Al-shaibani et al., 2021).

Diversas cepas de *Streptomyces* poseen capacidades multifuncionales como agentes de control biológico y promotores del crecimiento vegetal (PGP). Estos microorganismos producen metabolitos con acción antifúngica, sideróforos y enzimas hidrolíticas (Chen et al., 2021), y su eficacia depende de interacciones con el microbioma edáfico nativo (Sun et al., 2025). Se ha documentado la aplicación directa de cepas de *Streptomyces*, el uso de metabolitos purificados, los extractos de los metabolitos en crudo (Du et al., 2022; López-Reyes et al., 2024), o la integración en manejos agrícolas sostenibles para fortalecer el microbioma del suelo. Las ventajas de este enfoque incluyen la multifuncionalidad de las cepas, baja toxicidad ambiental y bajo riesgo de desarrollo de resistencia en patógenos; mientras que las limitaciones señalan la dependencia de las cepas a las condiciones ambientales, la inestabilidad en las formulaciones, los altos costos de escalado industrial y la complejidad regulatoria de los metabolitos de interés (Kaari et al., 2022; M. Wang et al., 2022).

Existen investigaciones previas que abordan el uso de actinobacterias en control de fitopatógenos, aunque la mayoría se concentra en países como Perú, México y Brasil. Varios estudios han demostrado el potencial de actinomicetos de la rizosfera, particularmente *Streptomyces*, como agentes de control biológico de fitopatógenos de importancia agrícola como *Fusarium* spp., *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora infestans*, *Lasiodiplodia* spp. y *Pectobacterium carotovorum*, a través de la producción de metabolitos bioactivos con efecto antagonista (Caro Castro et al., 2019). Hay reportes de resultados similares en otros países, donde actinomicetos aislados de cultivos como

papa y manzano inhiben a hongos fitopatógenos del suelo (Castillo, 2005; Pérez Rojas et al., 2015; Pérez-Corral et al., 2017). En Brasil, Fialho de Oliveira et al. (2010) aislaron cepas de *Streptomyces* de plantas de tomate para probar su actividad contra varios patógenos fúngicos y bacterianos. En Ecuador, se mencionan estudios de antagonismo en cacao y de PGP en maíz (Abasolo-Pacheco et al., 2025; Miquinga & Abasolo, 2024). No obstante, hay diversos estudios en otros agentes de control biológico como *Bacillus* spp. y *Trichoderma* spp., por lo que se ve la falta de aplicación en campo de actinomicetos nativos.

Aunque se ha documentado la capacidad de *Streptomyces* para el control biológico de fitopatógenos y la promoción del crecimiento vegetal, aún no se conoce la identidad y función de muchos metabolitos especializados predichos, ni se comprenden los mecanismos moleculares de inducción de resistencia en plantas o la dinámica de colonización en condiciones de campo (Armin et al., 2021; Ramarajan et al., 2024). Esto es importante para saber cómo se modulan las capacidades de estos microorganismos en respuesta a señales ambientales y microbianas, así como para la integración de consorcios microbianos.

Este trabajo busca detallar las rutas biosintéticas específicas de sideróforos y antibióticos en cepas de *Streptomyces* con potencial de control biológico. Esto permitiría avanzar hacia la optimización de producción de metabolitos, el diseño de estrategias de formulación efectivas y la predicción del comportamiento de las cepas en campo, aspectos que están desconectados por el conocimiento incompleto sobre la sincronización de la síntesis de sideróforos y la producción de antibióticos. La mayoría de estudios se centran en caracterizaciones fenotípicas o genómicas, y pocas integran aproximaciones multi-ómicas que capturan la dinámica de estas rutas bajo condiciones de estrés biótico.

La comprensión de las rutas biosintéticas de sideróforos y antibióticos permitiría desarrollar un diseño racional de bioinoculantes de alta eficacia y estabilidad desde la identificación de cepas promisorias. Actualmente, la aplicación de estos controladores biológicos está limitada por la variabilidad en su desempeño; y esto se debe a la falta de conocimiento de la regulación y coordinación de metabolitos especializados bajo competencia microbiana y estrés ambiental (Sun et al., 2025). Adicionalmente, esta información facilitaría la optimización de medios de fermentación para incrementar la producción de compuestos bioactivos específicos en donde la limitación de rendimiento no permite un escalado industrial (Ramarajan et al., 2024). También, posibilitaría estrategias de manejo integrado que aprovechen la capacidad de *Streptomyces* para suprimir patógenos por medio de múltiples mecanismos, por lo que se obtendría una alternativa sostenible de bajo riesgo de resistencia en contraste con plaguicidas químicos convencionales (Goudjal et al., 2016).

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las implicaciones para el control biológico de fitopatógenos de las rutas biosintéticas de sideróforos y antibióticos producidos por especies del género *Streptomyces*, mediante revisión crítica de literatura científica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sistematizar la información de las principales rutas biosintéticas de sideróforos y antibióticos en *Streptomyces spp.* mediante una revisión de artículos científicos de los últimos 15 años.
- Discutir la relación entre los mecanismos de regulación de las rutas biosintéticas y la aplicación de *Streptomyces* como control biológico mediante el contraste de estudios genómicos, transcriptómicos y metabolómicos.

5. DESARROLLO TEÓRICO

5.1 FUNDAMENTOS DEL CONTROL BIOLÓGICO Y DEL GÉNERO STREPTOMYCES

5.1.1 Fitopatógenos y limitaciones del control químico

Los fitopatógenos se definen como agentes bióticos transmisibles que interrumpen el metabolismo normal de una planta, y que provocan alteraciones fisiológicas continuas en las células vegetales (*Agrrios' Plant Pathology*, 2024; Olalekan Shittu et al., 2019). En el contexto agrícola, los fitopatógenos de mayor relevancia incluyen hongos biótrofos y necrótrofos, bacterias, oomicetos, virus y nematodos (Doehlemann et al., 2017; Kamoun et al., 2015; Syed Ab Rahman et al., 2018). Para colonizar al hospedador, estos organismos utilizan mecanismos que incluyen la secreción de enzimas que degradan la pared celular, la síntesis de toxinas y efectores que anulan la inmunidad vegetal, y la diferenciación de estructuras mecánicas, como los apresorios, para la penetración directa de los tejidos vegetales (Pontes et al., 2020; van der Does & Rep, 2017).

Las enfermedades causadas por fitopatógenos generan pérdidas económicas estimadas en más de 220 mil millones de dólares anuales, por lo que amenazan la seguridad alimentaria global (Anand & Rajeshkumar, 2022; Islam et al., 2024; Madhushan et al., 2025). No obstante, se ha demostrado que estos agentes también modulan los ecosistemas, de forma que moldean la sucesión de comunidades y las invasiones biológicas (Chen & Nan, 2015). Históricamente, el control de fitopatógenos se ha basado en el uso de fungicidas y bactericidas sintéticos, cuyos mecanismos de acción comprenden la inhibición de la respiración mitocondrial, la irrupción en la biosíntesis de ergosterol o en la división celular del patógeno (Baibakova et al., 2019; Gikas et al., 2022; Miller et al., 2022).

Pese a su eficacia, el uso intensivo de agroquímicos sintéticos presenta limitaciones críticas. Esto se debe a la presión de selección constante que induce resistencia microbiana, la alta persistencia ambiental que provoca la contaminación de acuíferos y suelos, y una preocupante toxicidad no objetivo que afecta a organismos polinizadores, a la microbiota del suelo y a la salud humana (Devi et al., 2022; Elumalai et al., 2025; Mancini et al., 2019; Sánchez-Bayo & Tennekes, 2015). Como consecuencia, las regulaciones internacionales, tales como las restricciones de la Unión Europea sobre neonicotinoides y la prohibición del clorpirifós, se han endurecido; y han aumentado los debates del uso del glifosato en diversas regiones debido a sus riesgos neurotóxicos y ambientales (Buonsenso, 2025; Demortain, 2021; Klingelhöfer et al., 2022; Mancini et al., 2019; Martins-Gomes et al., 2022). Ante la creciente evidencia de cepas multirresistentes en patógenos emergentes que superan la eficacia de los tratamientos actuales, se ha incentivado la transición hacia el concepto de Manejo Integrado de Plagas (MIP), que incluye el uso de microorganismos productores de metabolitos bioactivos (Prabhu et al., 2025) en forma de bioinoculantes, y que se ha visto que es la alternativa más viable para restaurar la supresividad natural de los suelos (capacidad para resistir enfermedades en las plantas) y lograr un control fitosanitario específico, biodegradable y sostenible.

5.1.2 Bioinoculantes

Un bioinoculante es una formulación basada en microorganismos vivos que, al aplicarse a semillas o suelo, colonizan la rizósfera y promueven el crecimiento vegetal (Mahanty et al., 2017; Suman et al., 2022). A diferencia de los biopesticidas, que se enfocan en la eliminación de plagas, y de los biofertilizantes, que se centran en el suministro de nutrientes, los bioinoculantes integran mecanismos directos e indirectos para optimizar la fisiología de la planta, por lo que son de carácter multifuncional (Kumar et al., 2025; Maitra et al., 2021; T. Niu et al., 2026). Los principales tipos incluyen bacterias

promotoras del crecimiento vegetal (PGPR), hongos micorrízicos arbusculares (HMA) y microorganismos fijadores de nitrógeno (Parween et al., 2017; Poppeliers et al., 2023).

Ante el control químico, los bioinoculantes poseen ventajas que radican principalmente en la especificidad de acción y su reducido impacto ambiental. A diferencia de los pesticidas sintéticos, los agentes biológicos utilizados como bioinoculantes son biodegradables, no dejan residuos tóxicos en los tejidos vegetales y minimizan o eliminan por completo el riesgo de toxicidad no objetivo (Elnahal et al., 2022; Karnwal et al., 2023; Sisodia et al., 2024). Aparte, los microorganismos inoculados pueden llegar a establecer una relación simbiótica o asociativa duradera con la planta, induciendo resistencia sistémica y proporcionando protección adaptativa de forma prolongada (Arora & Mishra, 2024; Chaudhary & Shukla, 2019), algo que los compuestos químicos convencionales no mantienen tras su aplicación inicial.

Por otro lado, la implementación de los bioinoculantes enfrenta desafíos sustanciales como la variabilidad de su eficacia en condiciones de campo, donde el cambio en los factores bióticos (competencia con microorganismos nativos) y abióticos (pH o temperatura) pueden limitar el establecimiento de los microorganismos añadidos (Cárdenas-Flores et al., 2025; Orozco-Mosqueda et al., 2021). Para superar estas limitaciones, un microorganismo debe demostrar alta capacidad de colonización radicular, estabilidad genética bajo estrés ambiental y rapidez de crecimiento para ocupar nichos ecológicos antes que el patógeno (Dukare et al., 2021; Pirttilä et al., 2021; S. R. Singh et al., 2013). Resulta imperativo, por tanto, que los microorganismos carezcan de potencial patogénico para el ser humano y el ecosistema. Finalmente, el microorganismo o consorcio debe exhibir compatibilidad con las prácticas agrícolas existentes y poseer atributos de resiliencia fisiológica o estados de latencia metabólica (Chaudhary et al., 2020; Monica et al., 2025), tales que garanticen la viabilidad celular a través de procesos de formulación industrial y alarguen su vida de anaquel en condiciones comerciales.

Los bioinoculantes ejercen control biológico mediante la combinación de mecanismos directos e indirectos que fortalecen al hospedero y alteran el potencial de daño del fitopatógeno. Entre los mecanismos directos se detallan el antagonismo por antibiosis, la producción de enzimas líticas para degradación de paredes celulares fúngicas, y la competencia por nutrientes y espacio físico en la rizosfera (Boro et al., 2022; Stenberg et al., 2021). Por otra parte, los mecanismos indirectos incluyen la inducción de resistencia sistémica, activando las vías de señalización de defensa de la planta previo al ataque del patógeno (Rasool et al., 2025). En este contexto, la eficacia del control biológico está supeditada a la síntesis y secreción de metabolitos secundarios. Los sideróforos, por ejemplo, secuestran el ion férrico del entorno para limitar la disponibilidad de estos para los patógenos (Shahwar et al., 2023), mientras que los antibióticos de amplio espectro son antimicrobianos naturales que reducen las poblaciones infectivas en el suelo (Silva et al., 2022).

Dentro de este panorama, el género *Streptomyces* se sitúa como uno de los candidatos más prometedores y estudiados debido al extraordinario potencial metabólico que presenta. Estas actinobacterias son responsables de la producción de aproximadamente el 70% de los antibióticos de origen natural utilizados en la actualidad, además de poseer una capacidad para colonizar hábitats diversos y formar esporas resistentes a condiciones de estrés ambiental (Donald et al., 2022). Su eficacia en el manejo integrado no solo radica en la secreción de metabolitos antifúngicos y antibacterianos, sino también en el rol como bacterias promotoras de crecimiento vegetal (PGPB) visto en varias cepas, en donde facilitan la solubilización de fosfatos y la producción de fitohormonas (Allaga et al., 2020; Boukhatem et al., 2022; Kirubakaran et al., 2024; Silva et al., 2022). Consecuentemente, *Streptomyces* spp. constituye un repertorio genómico y químico complejo cuya actividad biológica mitiga la incidencia de enfermedades y potencia el desarrollo del hospedero. Esta capacidad de respuesta

multifactorial cumple con la demanda de propuestas de bajo impacto ecosistémico y eficiencia técnica propias de la transición hacia bioinsumos sostenibles.

5.1.3 Multifuncionalidad de *Streptomyces* en la rizósfera

El género *Streptomyces* desempeña roles ecológicos polifacéticos en la rizósfera, donde actúa como simbiote facultativo con capacidad de colonización endofítica, sumado a que participa en la degradación saprofítica de polímeros orgánicos complejos (Romano-Armada et al., 2020; Shepherdson et al., 2023). En asociación con las plantas, establece una barrera biológica defensiva a través de la colonización de los tejidos vegetales, donde ejerce una exclusión competitiva por nichos ecológicos y recursos nutricionales frente a fitopatógenos (Khan et al., 2023; Pacios-Michelena et al., 2021; Vurukonda et al., 2018). Complementario a su actividad antagónica, estos actinomicetos participan en el ciclaje biogeoquímico de nutrientes mediante la solubilización de fosfatos, el metabolismo del nitrógeno y la biosíntesis de fitohormonas (Chouyia et al., 2022), lo cual modula la arquitectura radicular para maximizar la absorción hídrica y mineral.

La interacción con las raíces inicia por un proceso de quimiotaxis, donde las esporas y filamentos de *Streptomyces* responden a señales químicas específicas presentes en los exudados radiculares (Worsley et al., 2021). Esta asociación no solo facilita la entrega directa de metabolitos bioactivos a la planta, sino que también permite a *Streptomyces* percibir y responder a las señales de estrés vegetal, coordinando la expresión de genes biosintéticos (Ly et al., 2026; Z. Yang et al., 2023; H. Zhang et al., 2023). Además, evidencia reciente indica que esta multifuncionalidad no siempre depende del antagonismo directo, sino de la interacción con taxones del microbioma nativo que actúan como inductores metabólicos (Gao et al., 2025). Esta coordinación interespecífica indica la eficiencia de *Streptomyces* para integrarse y responder a las señales químicas de la comunidad microbiana residente.

La plasticidad metabólica del género *Streptomyces* permite la síntesis de una vasta diversidad de metabolitos secundarios con funciones altamente especializadas, desde compuestos con actividad citotóxica hasta moléculas de señalización intercelular. Los antibióticos constituyen el grupo más estudiado de metabolitos, los cuales tienen mecanismos que incluyen la inhibición de la síntesis de pared celular, la disrupción de membranas o la interferencia en la traducción proteica del patógeno (Alam et al., 2022; Hwang et al., 2014). Adicionalmente, producen sideróforos de alta afinidad, cuya función es secuestrar el hierro disponible en el entorno radicular, para de esta manera limitar el crecimiento de microorganismos competidores por inanición mineral (Wang & Li, 2025; Wang et al., 2014). Entre los recientes avances sobre los sideróforos, se ha demostrado la coeliquelina que sequestra el hierro disponible, provocando una deficiencia nutricional que interfiere con reguladores maestros del desarrollo en microorganismos competidores para sensibilizar a estas células a la infección por fagos líticos (Zang et al., 2025).

La multifuncionalidad del género *Streptomyces* se sustenta en la capacidad de cepas individuales para producir metabolitos diversificados que operan simultáneamente en la rizósfera. *S. coelicolor* y *S. hygroscopicus* poseen genomas que codifican múltiples rutas biosintéticas para la producción concurrente de antibióticos policétidos como rapamicina o actinorrodina, péptidos no ribosomales y sideróforos, y esto es visto en otras especies del género (Calvo-Peña et al., 2025). Esta coexistencia de metabolitos facilita la adquisición de nutrientes por la ventaja competitiva en nichos saturados. De la misma manera, especies como *S. lydicus* y *S. griseus* secretan enzimas hidrolíticas con la biosíntesis de compuestos volátiles y sideróforos para proteger al hospedero (Ayed et al., 2021; Ghanem et al., 2022; Jones et al., 2019; Jones & Elliot, 2017). Por lo tanto, esta capacidad intrínseca de sintetizar diversos compuestos bioactivos permite una respuesta dinámica a las presiones del entorno, lo que asegura que el control biológico dependa de una red de interacciones bioquímicas.

Justamente en este contexto, la multifuncionalidad de *Streptomyces* apoya a la resiliencia de las poblaciones microbianas benéficas frente a las perturbaciones del agroecosistema. La plasticidad metabólica de este género contribuye a que las comunidades microbianas mantengan su estabilidad funcional y capacidad de recuperación ante factores de estrés abiótico, para que, en conjunto, aseguren la supresión de los microorganismos patógenos. Esta característica, como un parámetro ecológico, garantiza que el efecto protector a su simbiote sea persistente en el tiempo; de esta forma, la aplicación de bioinoculantes se convierte en una estrategia de manejo sostenible que fortalece la inmunidad colectiva del suelo.

5.1.4 Organización genética de las rutas de síntesis de metabolitos

La transición de la multifuncionalidad fenotípica a su origen molecular requiere comprender las rutas biosintéticas, definidas como secuencias coordinadas de reacciones enzimáticas que transforman precursores primarios en metabolitos secundarios complejos con actividad biológica (Risidian et al., 2019). Estas rutas son redes bioquímicas integradas, que se equiparan a una máquina de ensamblaje continuo, donde cada paso determina la estructura final y la función del compuesto bioactivo (Figura 1).

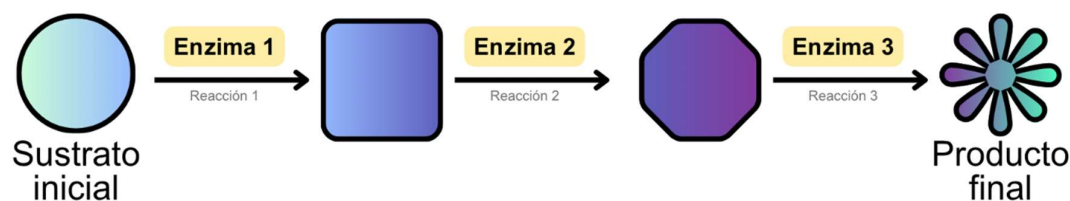


Figura 1. Representación esquemática de una ruta metabólica lineal. Se muestra el flujo secuencial de una ruta metabólica, donde el sustrato inicial es transformado sucesivamente por la acción de enzimas específicas (Enzima 1, 2 y 3). Cada reacción intermedia modifica la estructura molecular del sustrato hasta obtener el producto final.

En el género *Streptomyces*, estas rutas presentan una arquitectura genómica distintiva que se conoce como Clústeres de Genes Biosintéticos (BGCs). Estos son grupos de genes localizados físicamente de forma contigua que codifican para todas las funciones

necesarias de una ruta específica (Choudoir et al., 2018; G. Niu et al., 2016). Los BGCs contienen genes para las enzimas nucleares que ensamblan los sustratos básicos, genes para enzimas de modificación que refinan los intermediarios y genes de transporte para la exportación del producto final (Ji et al., 2024; Vicente et al., 2018). Esta organización física facilita la transferencia horizontal de rutas completas y permite la regulación estricta, lo que influye directamente en la diversidad química porque permite el intercambio modular de dominios y la evolución de nuevas variantes estructurales.

La expresión de estos clústeres se realiza por un sistema de regulación jerárquica que responde a estímulos ambientales y señales de regulación global. Factores externos como la disponibilidad de fuentes de carbono o nitrógeno, estrés osmótico y las moléculas de señalización actúan como disparadores que activan o reprimen la transcripción de los BGCs (Choudoir et al., 2018; G. Niu et al., 2016; van Wezel & McDowall, 2011). Este control asegura que la inversión energética requerida para la biosíntesis de metabolitos solo ocurra en condiciones competitivas o de estrés específicas, permitiendo al microorganismo adaptarse a las demandas del entorno.

Actualmente, el avance de la minería genómica y el uso de herramientas bioinformáticas han revolucionado la identificación de estas rutas, permitiendo predecir la capacidad metabólica de una cepa a partir de su secuencia de ADN, incluso para clústeres que permanecen inactivos bajo condiciones *in vitro* (Liu et al., 2021; Okada & Seyedsayamdost, 2017). La genómica comparativa se complementa con herramientas bioinformáticas de alta precisión para mapear la diversidad química de forma completa. Herramientas como antiSMASH y plataformas como PRISM y BiG-SCAPE facilitan la predicción de estructuras químicas complejas y la organización de los clústeres en familias de genes biosintéticos (Blin et al., 2019; N. Lee et al., 2021; Prayogo, 2026). También proveen una representación visual de las rutas, de manera que es posible rastrear la evolución de estas rutas a través de diferentes especies. Asimismo, el uso de bases de

datos curadas como MIBiG (*Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster*) valida las predicciones computacionales mediante la comparación con rutas cuya función ya ha sido caracterizada experimentalmente (Undabarrena et al., 2021). Comprender esta organización genética facilita encontrar estrategias de control biológico, ya que permite dirigir la selección hacia aquellas cepas con mayor potencial antimicrobiano, sentando las bases para una optimización en campo donde la activación de estas rutas sea validada frente a los estímulos del entorno.

5.2 RUTAS BIOSINTÉTICAS DE ANTIBIÓTICOS PRODUCIDOS POR STREPTOMYCES

5.2.1 Diversidad química y actividad biológica

Entre las principales clases químicas de metabolitos secundarios producidos por *Streptomyces* se mencionan los policétidos, que son los metabolitos secundarios más explorados en el género, con estructuras complejas como macrólidos y quinonas, y están vinculados a actividades antibacterianas, antifúngicas, antitumorales e incluso acaricidas (Chauhan et al., 2026; Risdian et al., 2019). Otra clase son los péptidos no ribosomales (NRP), con antibióticos de amplio espectro, compuestos citotóxicos, sideróforos, entre otros (Lacey & Rutledge, 2022; M. Wang et al., 2024). De la misma forma, este género produce péptidos sintetizados ribosomalmente y modificados post-traduccionalmente (RiPPs); como, por ejemplo, lantipeptidos y lasso-péptidos, que muestran actividades antimicrobianas selectivas y funciones de señalización celular (Asamizu, 2025; Kim et al., 2019; Reyna-Campos et al., 2024).

Además de las clases anteriores, *Streptomyces* sintetiza diversos terpenos, alcaloides y nucleósidos, cuya actividad biológica abarca desde la regulación del crecimiento vegetal y la protección contra el estrés ambiental (ver Tabla 1). Por ejemplo, la producción de terpenoides interviene en la comunicación química y defensa del

microorganismo (Citron et al., 2012; Lacey & Rutledge, 2022; Pazhanimurugan et al., 2016; Tarasova et al., 2023). Otros metabolitos, como la ectoína e hidroxiectoína, actúan como solutos compatibles para la protección frente al estrés osmótico y luz UV, y se utilizan en la industria cosmética y farmacéutica (Andharia & Kothari, 2020; Ng et al., 2023). En cuanto a interacción con el hospedador, *Streptomyces* ha sido estudiado por la biosíntesis de fitohormonas y enzimas líticas, por lo que el género se conoce como promotor del crecimiento vegetal, inmunomodulador o inductor de resistencia sistémica en plantas (Romano-Armada et al., 2020; Vurukonda et al., 2018).

El flujo de trabajo más actualizado para la identificación de compuestos bioactivos en *Streptomyces* utiliza un enfoque holístico que integra la minería genómica con herramientas como antiSMASH para predecir el potencial biosintético o algoritmos para preprocesamiento de datos, seguida de la caracterización química mediante metabolómica no dirigida utilizando UPLC-Q-TOF-MS o GC-MS (Ayon, 2023; Burns, 2020; Kontou et al., 2023; Pattapulavar et al., 2026; Robertsen et al., 2018; C. Wu et al., 2017). Este flujo se complementa con bioensayos dirigidos, donde se evalúa la actividad de los extractos o fracciones purificadas contra fitopatógenos específicos para confirmar la funcionalidad de las predicciones (Montoya-Martínez et al., 2024; Rice et al., 2025; Whitford et al., 2021). Este complemento permite incluso identificar BGCs que a menudo permanecen silenciosos o crípticos bajo condiciones estándar de cultivo (Hoskisson & Seipke, 2020; Nguyen et al., 2020; Qi et al., 2021), por lo que se podrían descubrir moléculas con estructuras químicas novedosas que de otro modo pasarían desapercibidas.

Tabla 1. Compuestos producidos por *Streptomyces* spp. con eficacia contra fitopatógenos

Nombre del compuesto	Clase química	Fitopatógeno blanco	Mecanismo de acción principal	Efecto	Referencia
Oligomicina A	Policétido (Macrólido lactónico)	<i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>lycopersici</i>	Inhibición del canal de protones de la ATP sintasa mitocondrial: detiene el suministro energético.	Inhibe crecimiento micelial, conidiogénesis y germinación de conidias	(Louviot et al., 2024; Pengproh et al., 2023; Xiao et al., 2021).
Candicidina	Policétido (Macrólido poliénico)	<i>Botrytis cinerea</i> <i>Phytophthora nicotianae</i>	Unión al ergosterol de la membrana fúngica: crea poros que causan fuga de citoplasma, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y lisis.	Lisis masiva de hifas del fitopatógeno.	(Wang et al., 2025; Yao et al., 2021).
Eritromicina E	Policétido (Macrólido lactónico)	<i>Rhizoctonia solani</i> <i>Ralstonia solanacearum</i>	Interferencia con la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosomal 50S	MIC: 0.25 µg/mL; supresión del fitopatógeno	(Sun et al., 2025)
Rimocidina	Policétido (Macrólido poliénico)	<i>Colletotrichum coccodes</i>	Unión al ergosterol de la membrana del hongo, destruyendo su estabilidad.	MIC: 1 µg/mL; lisis de estructuras fúngicas	(Jeon et al., 2016)
Borrelidina	Policétido (Macrólido lactónico)	<i>Phytophthora sojae</i> <i>Cytospora mali</i>	Inhibición de la treonil-tRNA sintetasa: pausa de la síntesis de proteínas	EC ₅₀ = 22.23 µg mL ⁻¹ en <i>C. mali</i> ; inhibición del crecimiento micelial, germinación de esporas y daño oxidativo interno	(Gillon et al., 2023; Liu et al., 2012; Liu et al., 2024; Wang et al., 2025).
Kasugamicina	Aminoglucósido	<i>Erwinia amylovora</i> <i>Didymella segeticola</i>	Inhibición de la síntesis proteica. En hongos filamentosos, altera nitrato reductasa: pausa de biosíntesis de metabolitos y alteración de permeabilidad mitocondrial	EC ₅₀ = 141.18 µg mL ⁻¹ en <i>D. segeticola</i> ; alteración morfológica de hifas (paredes celulares y organelas), reducción de poblaciones bacterianas en estigmas florales <i>in situ</i>	(Jiang et al., 2022; Slack et al., 2021)

Estaurosporina	Alcaloide (Indolo- carbazoles)	<i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cubense</i> RT4	Inhibición de quinasas: inducción de apoptosis	Fragmentación de ADN en esporas y detención irreversible del ciclo celular.	(Cheng et al., 2016; Qi et al., 2022; Wen et al., 2024).
		<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>			
Estreptotricina	NRPS	<i>Phytophthora sojae</i> <i>Burkholderia glumae</i>	Inhibición de la elongación de cadenas polipeptídicas durante la traducción	Síntesis errónea de proteínas, que provocan desestabilización de la membrana plasmática	(Le et al., 2021; Suárez-Moreno et al., 2019).
		<i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinum</i>			
Manumicina A	Policétido (de tipo manumicina)	<i>Verticillium dahliae</i>	Inhibición de la farnesil transferasa: bloqueo de la maduración de proteínas esenciales	IC ₅₀ : 19.49 µg/mL; detiene la reproducción del hongo	(Ramarajan et al., 2024).
2,4-di-tert- butilfenol	Fenol	<i>Ralstonia solanacearum</i>	Disrupción de la membrana plasmática	0.5 mM; aumento de la permeabilidad de la membrana del fitopatógeno	(Kaari et al., 2022; L. Yang et al., 2024).

Sin embargo, este enfoque presenta limitaciones cruciales, principalmente debido a que la presencia de un clúster genómico no garantiza la expresión del metabolito bajo las condiciones de laboratorio ensayadas (Dow et al., 2023; Shepherdson & Elliot, 2022). En este sentido, otra limitación también es representada por el escaso conocimiento que se posee actualmente sobre las redes de regulación transcripcional en *Streptomyces*, las cuales de por sí son complejas (Lee et al., 2020; Martín & Liras, 2020; Pei et al., 2024; Xia, Li, et al., 2020; Zhao et al., 2020). De este modo, la manipulación de los interruptores genéticos necesarios para activar la antibioticogénesis se vuelve un proceso de complejidad elevada. Esta brecha de información es significativamente mayor en otros géneros de actinobacterias menos estudiados, donde la mayoría de los BGCs detectados carecen de una función asignada o de mecanismos de regulación conocidos (Calcagnile et al., 2026; Dinesh et al., 2017; Gomez-Escribano et al., 2016; Kenney, 2025; Prasad et al., 2024; van Bergeijk et al., 2020), limitando la predictibilidad del comportamiento biológico (anotación) y su posible aplicación como agentes para el control biológico.

La eficacia de los metabolitos de *Streptomyces* en condiciones controladas (*in vitro*) a comparación de la eficacia en entornos naturales (*in situ*) muestra discrepancias significativas debido a la heterogeneidad del ecosistema del suelo, debido a la intervención de factores bióticos y abióticos. En los ensayos *in vitro* se pueden observar actividades favorables, como la inhibición directa y potente de microorganismos fitopatógenos (Koščak et al., 2023); sin embargo, la actividad *in situ* está severamente limitada por la difusión restringida de los compuestos a través de la porosidad del suelo y la adsorción a coloides orgánicos o minerales (Díaz-Rodríguez et al., 2025; Herrero et al., 2025; O'Callaghan et al., 2022; Romano et al., 2020). Además, la degradación enzimática mediada por la microbiota nativa de cada suelo y la competencia por nutrientes podrían reducir la concentración efectiva de compuestos antimicrobianos contra patógenos antes de que alcancen su blanco (Cycoń et al., 2019; Hartmann & Six, 2022; Thepbandit & Athinuwat, 2024). Adicionalmente, la producción de estos compuestos *in situ* suele ser transitoria y

depende de señales específicas. En particular, en el género *Streptomyces*, se menciona que depende de factores como la concentración de nutrientes en el suelo, o de interacciones que induzcan la formación de biopelículas o la transición al micelio aéreo (Höller et al., 2026; Jones & Elliot, 2018; Norte et al., 2025; Olanrewaju & Babalola, 2019; Urem et al., 2016).

Por otra parte, otros factores que influyen en la estabilidad y actividad de estos compuestos incluyen las fluctuaciones drásticas de pH, temperatura, humedad, e incluso tipo de suelo, donde estos cambios podrían inactivar químicamente la estructura de un antibiótico (Arseneault & Fillion, 2017; Batista et al., 2024; Jhala et al., 2020; Musheer et al., 2020). La fotosensibilidad es otra limitación importante, especialmente para metabolitos aplicados para tratar patógenos en la superficie foliar, dado que la radiación UV puede degradarlos rápidamente antes de su interacción con el patógeno (Alfiky, 2019; Reay et al., 2025); incluso este factor se menciona como un estímulo que detona la producción de antibióticos (Vanhaelewyn et al., 2020).

Las estrategias de ingeniería genética y la manipulación de las condiciones de cultivo, con inclusión de ensayos de antagonismo y de consorcios microbianos, permiten modular la regulación metabólica de *Streptomyces* para potenciar su eficacia como agentes de control biológico. La ingeniería de vías biosintéticas viabiliza la forma de sobreexpresar SARPs o eliminar genes represores para activar la producción de antibióticos (Du et al., 2016; Heng et al., 2025; Wu et al., 2021; Zhang et al., 2019). Complementariamente, el enfoque OSMAC (*One Strain Many Compounds*) favorece el análisis de la síntesis de metabolitos específicos alterando variables como las fuentes de carbono, nitrógeno o mediante la adición de precursores (Almeida et al., 2019; Li et al., 2023; Wu et al., 2025; Zhang et al., 2023). De momento, existen resultados tangibles y altamente prometedores que demuestran la viabilidad de estas modulaciones para el control de enfermedades agrícolas; como, por ejemplo, la inducción de la producción de

Eritromicina E en la cepa *Streptomyces* R02 mediante la interacción metabólica con *Paenibacillus cellulositrophicus*, resultando en una supresión directa de *Ralstonia solanacearum* en ensayos de antagonismo y ensayos *in planta* en tomate (Sun et al., 2025). Del mismo modo, el uso de inductores ambientales y la optimización del proceso de fermentación resultan en una eficiencia superior al 90% en campo para el control de *Phytophthora nicotianae* por *Streptomyces albidoflavus* S20 (Wang et al., 2025). Otros incluyen la activación dirigida de clústeres para la síntesis de compuestos como kandomicina B y candicidina, útiles para patógenos multirresistentes (Veilumuthu et al., 2024; Wang et al., 2025). El abordaje de estas estrategias forma la base operativa para el co-diseño y el desarrollo de bioinoculantes de nueva generación.

5.2.2 Regulación de la producción de antibióticos

La biosíntesis de antibióticos en *Streptomyces* está controlada por un sistema jerárquico complejo que opera en tres niveles principales: global, local (específico de clúster) y epigenético. Los reguladores globales actúan como nodos maestros y están ubicados fuera de los BGCs; estos integran señales del metabolismo primario y estrés nutricional para coordinar la activación simultánea de múltiples BGCs en todo el genoma (Lu et al., 2017; Schumacher et al., 2017; Zhu et al., 2020). Los reguladores globales perciben la disponibilidad de fuentes de carbono, nitrógeno y fósforo, y cambian el metabolismo hacia la producción de metabolitos secundarios cuando las condiciones ambientales se vuelven limitantes o competitivas (Lu et al., 2017; Rabyk et al., 2018; Wolański et al., 2025; J. Wu et al., 2021).

A nivel local, la regulación depende de los reguladores específicos de clúster, comúnmente conocidos como SARPs (*Streptomyces Antibiotic Regulatory Proteins*). Estos funcionan como interruptores situados dentro o cerca de un BGC específico, donde se unen a secuencias promotoras de los genes estructurales para iniciar la transcripción una vez que han recibido la señal de activación de los reguladores globales o han detectado la

acumulación de precursores específicos (Augustijn et al., 2025; Liu et al., 2023; Romero-Rodríguez et al., 2017; Yan & Xia, 2024). Finalmente, los mecanismos epigenéticos se definen como cambios heredables sin alteración de la secuencia de ADN, que intervienen en la expresión génica (Sánchez-Romero & Casadesús, 2020). Están basados en la remodelación de la estructura de la cromatina y la metilación del ADN, lo que puede silenciar o permitir el acceso de la maquinaria de transcripción a grandes regiones del cromosoma (Akone et al., 2019; Oliveira & Fang, 2021). En el género *Streptomyces*, los clústeres de genes biosintéticos (BGCs) suelen encontrarse en un estado de heterocromatina (empaquetamiento denso que mantiene los genes inactivos), en donde las modificaciones epigenéticas funcionan como un bloqueo físico que mantiene a muchos genes de metabolitos secundarios silentes, hasta que un estímulo específico induce la relajación de la cromatina y activa la biosíntesis del BGC (Bind et al., 2022; Karimian et al., 2024; Rosli et al., 2024).

La biosíntesis de antibióticos en *Streptomyces* está influenciada por varios estímulos; entre ellos, la disponibilidad de nutrientes, donde la limitación de fuentes de carbono, nitrógeno y fosfato actúa como una señal crítica que dispara la transición del metabolismo primario al secundario (Romero-Rodríguez et al., 2018). En este contexto, el agotamiento de glucosa activa genes reguladores, como el receptor de AMP cíclico (*crp*) (Romero-Rodríguez et al., 2017, 2018), mientras que la escasez de aminoácidos genera una respuesta de estrés estricta que redirige la energía hacia la producción de compuestos defensivos (Krysenko, 2023; Pinilla et al., 2019). De la misma manera, condiciones de estrés ambiental como fluctuaciones de temperatura, cambios en el pH, choque osmótico y la presencia de metales pesados pueden inducir la expresión de BGCs específicos, como de los productos para la protección celular ante estrés abiótico o para la competencia por nutrientes (Dinesh et al., 2017; Lu et al., 2017; Westhoff et al., 2021; Yamada et al., 2026; Yan et al., 2021).

Otro factor que influye en la biosíntesis de antibióticos es la densidad celular. Esta se monitorea a través de *quorum sensing*, los cuales dependen de moléculas de señalización (Bai & Rai, 2022; McLean et al., 2019). Estas moléculas se acumulan en el medio extracelular a medida que la población crece y, al alcanzar un umbral de concentración crítico, se unen a proteínas receptoras que liberan la represión ejercida sobre los SARPs para iniciar la producción coordinada de antibióticos en toda la colonia, conocida como cascada regulatoria (Pei et al., 2024; Wilbanks et al., 2025; Xia, Zhan, et al., 2020). Esta comunicación química permite que el gasto energético de la producción de antibióticos solo ocurra cuando la densidad poblacional es suficiente, para garantizar una ventaja competitiva frente a otros microorganismos en la rizósfera.

En la rizósfera, la regulación del metabolismo secundario en *Streptomyces* actúa como una respuesta adaptativa directa a la competencia ecológica. Por medio de la producción de antibióticos, se reduce la población de competidores en recursos limitantes y se modula el microbioma nativo al utilizarse como moléculas de señalización (Shepherdson et al., 2023; van der Meij et al., 2017; Westhoff et al., 2021). Esta plasticidad regulatoria permite a la bacteria percibir señales del entorno, como exudados radiculares y metabolitos de bacterias vecinas, para inducir la producción de antibióticos que actúan para el control biológico *in situ* y aseguran la persistencia del actinomiceto frente a fitopatógenos oportunistas.

5.3 RUTAS BIOSINTÉTICAS DE SIDERÓFOROS PRODUCIDOS POR STREPTOMYCES

5.3.1 Función biológica y tipos de sideróforos

El hierro es un recurso limitante en la rizósfera. Esto se debe a que, cuando el suelo tiene pH neutro o alcalino, se oxida rápidamente a su forma férrica (Fe^{+3}) en condiciones

aeróbicas, lo que causa que se precipite en compuestos como óxidos e hidróxidos insolubles (Colombo et al., 2014; He et al., 2011). En consecuencia, estos compuestos restringen su biodisponibilidad para las plantas y los microorganismos. No obstante, las actinobacterias sintetizan sideróforos, que son agentes quelantes de bajo peso molecular con alta afinidad por el ion férrico (Wang et al., 2014). En su estructura, estas moléculas poseen grupos funcionales específicos, principalmente catecolatos, hidroxamatos y carboxilatos, que actúan como ligandos multidentados para la coordinación espacial del ion férrico (Raymond & Dertz, 2014; Timofeeva et al., 2022). Esto permite la formación de un complejo soluble que reduce el potencial redox del metal y facilita su reconocimiento por receptores específicos de membrana en microorganismos (Saha et al., 2016), de forma que el hierro ingresa a la célula, donde es transformado a la forma soluble del hierro (ion ferroso) (Ver Figura 2).

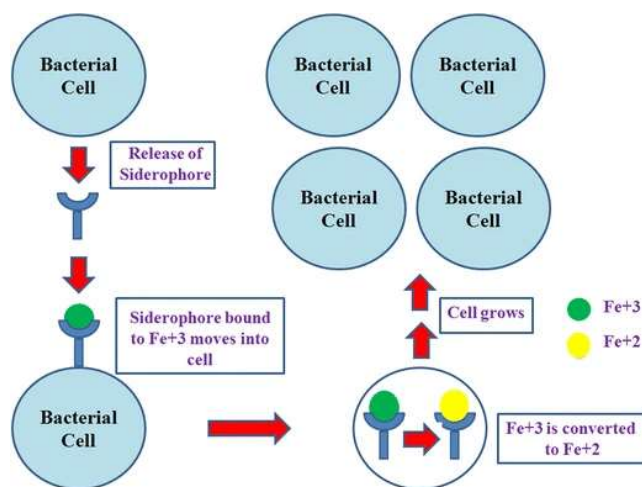


Figura 2. Liberación de sideróforos en condiciones limitantes de hierro. El sideróforo forma un complejo con el ion férrico (insoluble) que se une a la membrana celular, ingresa a la célula, es convertido en ion ferroso (soluble) y es utilizado en el crecimiento microbiano. Gráfico tomado de Saha et al (2016).

Tabla 2. Diversidad de sideróforos en *Streptomyces* spp. y sus actividades biológicas

Nombre del compuesto	Tipo de sideróforo	Actividad reportada	Cepas productoras	Referencia
Griseobactina	Catecolato lineal	Quelación de extrema afinidad por Fe ³⁺ en condiciones de ayuno severo.	<i>S. griseus</i> ATCC 700974, <i>S. flavofungini</i>	(Ghoreshizadeh et al., 2025; Patzer & Braun, 2010).
Desferrioxamina B	Hidroxamato lineal	Sideróforo principal de captación hidrófila.	<i>S. pilosus</i>	(Bellotti & Remelli, 2021; W. Wang et al., 2014)
Coelichelina	Tetrahidroxamato	Actúa como sistema de contingencia para la adquisición de hierro en eventos de <i>siderophore piracy</i> .	<i>Streptomyces coelicolor</i> A3(2)	(Lim et al., 2012; Tierrafría et al., 2011; Traxler et al., 2012)
Qinichelina	Catecolato-hidroxamato (mixto)	Sideróforo anfífilo que se produce con poliquétidos, ventaja sobre competidores.	<i>Streptomyces</i> sp. MBT76	(Gubbens et al., 2017)
Estreptobactina	Tricatecolato	Afinidad de unión por hierro en ambientes marinos y rizosféricos	<i>Streptomyces</i> sp. YM5-799	(Alinejad et al., 2024; Matsuo et al., 2011)
Foroximitina	Hidroxamato	Unión a metales e inhibir proteasas exógenas de competidores.	<i>Streptomyces nitrosporeus</i> MG329-CF56	(Shepherdson & Elliot, 2022; M. Wang & Li, 2025)

La literatura menciona el papel de los sideróforos de *Streptomyces* en el control biológico de fitopatógenos y la promoción del desarrollo vegetal. En los mecanismos de supresión, la exclusión competitiva de nutrientes o *iron starvation* (inanición de hierro), los sideróforos secuestran el ion férrico del entorno rizosférico para privar a bacterias y hongos fitopatógenos de este cofactor (Jarmusch et al., 2020; Pacios-Michelena et al., 2021; Zeng et al., 2018). Esta privación deriva en la disminución del crecimiento de estos microorganismos, por lo que se evidencia deformación de hifas, baja germinación de esporas y cambios en la virulencia de los fitopatógenos (Zeng et al., 2018). Entre los compuestos que actúan de esta forma se encuentran la desferrioxamina B, la griseobactina y la estreptobactina (Wang & Li, 2025). Adicionalmente, existen compuestos como la foroximitina, que modula interacciones comunitarias al unirse a metales e inhibir metaloproteasas exógenas de microorganismos competidores en el nicho ecológico (Shepherdson & Elliot, 2022).

Por otro lado, la participación de estos compuestos impacta en la fisiología del hospedero. Aunque el hierro queda retenido en complejos moleculares estables, las raíces de las plantas aprovechan estos complejos de hierro-sideróforo mediante el intercambio de ligandos o procesos enzimáticos reductores en la superficie radicular, optimizando la asimilación del metal en el suelo (Clemens, 2019; Nuzzo et al., 2018). Del mismo modo, la interacción constante con sideróforos específicos activa la resistencia sistémica inducida (ISR) de la planta e incrementa la tolerancia del cultivo frente a estrés (Abbasi et al., 2019; Vijayabharathi et al., 2018). La producción coordinada de estos sistemas asegura que la bacteria mantenga una colonización eficiente en la raíz y estabilizan la microbiota alrededor del tejido radicular. A este escenario se suman sideróforos cuya síntesis se coordina con metabolitos especializados (antibióticos), lo que promueve la exploración y dispersión celular de *Streptomyces* y desplaza a microorganismos competidores en la rizósfera (Gubbens et al., 2017).

A pesar de este potencial, la efectividad real de los sideróforos de *Streptomyces* en condiciones de campo está condicionada por limitaciones fisicoquímicas y ecológicas de la matriz del suelo. La estabilidad termodinámica y la solubilidad de la quelación son vulnerables a los cambios en el pH, salinidad y humedad del suelo (Gaonkar, 2015). Estos factores aceleran la precipitación del hierro antes de ser capturado, o desestabilizan las uniones moleculares en suelos calcáreos (Boiteau et al., 2020; İpek & Eşitken, 2017). Además, desde el punto de vista biológico, estos compuestos están sujetos a la degradación enzimática por parte de consorcios bacterianos nativos que secretan hidrolasas, reduciendo el tiempo de vida media del sideróforo *in situ* (Chukwuma et al., 2025). Otro fenómeno que sucede en el suelo es que existen “piratas de sideróforos”, que son microorganismos que poseen receptores de membrana que internalizan el complejo *hierro-sideróforo* sin haber gastado energía en su biosíntesis (Friesen, 2020; Wei et al., 2025), lo que reduciría el beneficio proveniente del bioinoculante y atenúa la protección del cultivo.

5.3.2 Regulación de la síntesis de sideróforos

Cuando *Streptomyces* se enfrenta a una deficiencia severa de hierro en su entorno, activa una respuesta adaptativa coordinada que prioriza la supervivencia celular, y reconfigura su metabolismo especializado. Inicialmente, induce la transcripción de BGCs crípticos encargados de la síntesis y secreción de sideróforos hidrófilos y anfífilos para optimizar la solubilización y captura del ion férrico en el espacio extracelular (Wang & Li, 2025). Ante la competencia por nutrientes, incrementa la biosíntesis de antibióticos y otros metabolitos secundarios, estrategia que desplaza o elimina especies microbianas que cohabitan con *Streptomyces*. Artículos recientes demuestran que durante el comportamiento exploratorio, *Streptomyces* libera trimetilamina (compuesto volátil), que eleva el pH del microambiente a 9.5 y provoca la precipitación del hierro libre en formas insolubles de hidróxido para limitar su disponibilidad (Jones et al., 2019).

A nivel molecular, la activación de estas rutas está controlada por redes transcripcionales donde los reguladores de las familias Fur y DtxR actúan como sensores biológicos de metal (Y. Cheng et al., 2018). Cuando hay suficiente hierro, el ion ferroso se une a estos reguladores monoméricos e induce un cambio conformacional que promueve la formación de dímeros estables (como Holo-Fur y Holo-DtxR); estos complejos reconocen secuencias operadoras específicas en los promotores de los clústeres de sideróforos, bloquean el acceso de la RNA polimerasa a la secuencia y silencian su transcripción para evitar la toxicidad por acumulación de metal y estrés oxidativo (Cai et al., 2026). Por el contrario, cuando los niveles de hierro disminuyen por debajo del umbral óptimo, el metal se disocia de los sitios de unión celulares y dan paso a formas apo-reguladoras inactivas (Apo-Fur y Apo-DtxR) que pierden afinidad por el ADN operador y se desensamblan de los promotores (M. Wang & Li, 2025). Esto activa la maquinaria multienzimática ribosomal (NIS) o no ribosomal (NRPS) —en los clústeres *des* o *cch*—, y desencadenan la producción masiva de sideróforos (Challis & Hopwood, 2003). A la par, factores sigma extracitoplásmicos (ECF) y cascadas de *quorum sensing* modulan estas vías acoplando la velocidad de captación a la densidad poblacional y al estrés ambiental (Alinejad et al., 2024; Asif et al., 2026). En este sentido, el estrés por deficiencia de hierro y las señales volátiles induce a *Streptomyces* a secretar una serie de variantes estructurales y modificaciones químicas específicas en sus desferrioxaminas celulares, optimizando de forma dinámica sus transportadores de internalización del hierro (como los sistemas ABC tipo *bldK*-like) (Jones et al., 2019).

La producción y efectividad biológica de estos sideróforos pueden verse inhibidas por factores abióticos del microambiente de la rizósfera, como las fluctuaciones de pH que aceleran la precipitación del hierro soluble, y los excesos de fosfato y calcio que alteran el equilibrio cinético de la quelación (Gaonkar, 2015; Krysenko & Wohlleben, 2024; Omar et al., 2022; Raatschen et al., 2013). Para maximizar el control biológico en sistemas agrícolas, técnicas de minería genómica, ingeniería metabólica y edición de genes pueden

orientarse a la interrupción de los sitios de unión de los represores transcripcionales Fur/DtxR o a la sobreexpresión de factores sigma específicos. De esta forma, se podría obtener una síntesis de sideróforos prescindiendo de las concentraciones de hierro en el suelo. También, se podría diseñar consorcios bacterianos sinérgicos que combinen cepas productoras de sideróforos complementarios, como co-cultivos con regulaciones diferenciadas ante zinc o metales pesados (Li et al., 2025; Selegato & Castro-Gamboa, 2023; Shao et al., 2024). Además, la optimización nutricional de los bioinoculantes con fuentes controladas de carbono y precursores aminados permitiría potenciar el desarrollo vegetal, a la vez que ayuda a la activación de rutas biosintéticas para la producción de sideróforos.

5.4 INTERACCIÓN METABÓLICA ENTRE RUTAS Y SU IMPACTO EN BIOCONTROL

5.4.1 Enfoques genómicos, transcriptómicos y metabolómicos

Las ciencias ómicas proporcionan un conjunto de herramientas biotecnológicas de alta resolución para el análisis de diferentes niveles funcionales de una célula. Por medio de la secuenciación, mapeo y caracterización del ADN total de un microorganismo, la genómica provee la localización de los genes que contiene un microorganismo (Del Giacco & Cattaneo, 2012). Por su parte, la transcriptómica evalúa el perfil completo de transcritos de ARN bajo condiciones experimentales o ambientales específicas, y esto es posible de forma cualitativa o cuantitativa (Dong & Chen, 2013). Por último, la metabolómica se encarga de la identificación, separación y cuantificación de las moléculas que se expresan en una célula (Liu & Locasale, 2017).

El aporte de estas tres disciplinas ha revolucionado el estudio de los compuestos bioactivos en *Streptomyces*. La genómica ha contribuido con datos sobre el ADN este género, el cual se manifiesta en su forma lineal y presenta un gran tamaño, con decenas

de BGCs concentrados en las regiones terminales adaptativas del cromosoma (Paradkar et al., 2003); este mapa genético, explotado mediante herramientas bioinformáticas de minería genómica (*genome mining*), ha permitido la identificación de BGCs inéditos de antibióticos y sideróforos que permanecían silenciados bajo condiciones convencionales de laboratorio (Cai et al., 2026; Nguyen et al., 2020). Con la integración de la transcriptómica (por microarrays y dARN-Seq), se ha logrado monitorizar condiciones ambientales que reprograman más de 1,100 genes durante transiciones fisiológicas o en co-cultivo (Chater, 2016; Lee et al., 2020), y caracterizar más de 1,900 sitios de inicio de transcripción junto con un 20-21% de mRNAs *leaderless* (Lee et al., 2020). Por su parte, la metabolómica y la proteómica de alto rendimiento han caracterizado las redes metabólicas y validado variantes estructurales de desferrioxaminas o catecolatos desencadenadas por la competencia microbiana, para poder guiar la ingeniería celular hacia la sobreproducción de quelantes y antimicrobianos (Chaudhary et al., 2013; Nguyen et al., 2020). En conjunto, se ha podido acoplar las predicciones *in silico* con las interacciones *in planta*, en donde se observan procesos ecológicos y de inmunidad vegetal con poblaciones de *Streptomyces* para el control biológico y la protección del hospedero (Dow et al., 2023).

La integración de datos multiómicos se fusiona mediante biología de sistemas para mapear el flujo de información desde los BGCs hasta los fenotipos *in planta* (Ly et al., 2026; Nguyen et al., 2026). Al extrapolar el potencial genético, las dinámicas de expresión del ARN-Seq ante el estrés por patógenos y los perfiles espectrométricos de los exudados rizosféricos, se logra asociar directamente la activación transcripcional con la secreción física de sideróforos o antibióticos específicos (Chaudhary et al., 2013; Liu et al., 2024; Nguyen et al., 2026). La unificación de estas herramientas permite un nuevo enfoque, en el que se superan las limitaciones de los ensayos tradicionales *in vitro*, y es posible descubrir los mecanismos mediante los cuales *Streptomyces* activa la producción de antibióticos y sideróforos para combatir fitopatógenos.

Existen interacciones regulatorias y ecológicas entre las rutas biosintéticas de antibióticos y sideróforos en *Streptomyces*. La disminución de hierro provoca la inactivación por disociación de los represores globales de las familias Fur y DtxR, que, además de encender BGCs de sideróforos, interviene en cascadas de regulación pleiotrópica celular con interacciones de reguladores de la familia SARP o sistemas de dos componentes, por lo que induce la síntesis de antibióticos (Gang et al., 2013). Sin embargo, de forma ecológica, el género utiliza un mecanismo de exclusión para la privación de nutrientes. Al inicio, precipita el hierro libre mediante el aumento de pH por la secreción de trimetilamina y aparta su disponibilidad para otros microorganismos (Shepherdson et al., 2023); acto seguido, la producción combinada de antibióticos elimina físicamente a microorganismos competidores en el entorno bajo en nutrientes (Jones & Elliot, 2017).

5.4.2 Implicaciones para el desarrollo de bioinoculantes

Una cepa ideal de *Streptomyces* para control biológico debería tener una capacidad alta de colonización en las raíces y persistencia en las mismas, además de plasticidad fenotípica. Más allá de competir con el resto de la microbiota, el aislado debería tener la capacidad de reconfigurar las propiedades fisicoquímicas de su nicho ecológico; esto incluye la emisión de compuestos que alteren el pH a la necesidad del género, de forma que restrinjan los nutrientes para que no puedan ser aprovechados por microorganismos fitopatógenos. Además, la cepa idónea requiere tener una alta afinidad quimiotáctica por los exudados de la planta hospedera, una eficiencia en la esporulación para asegurar la estabilidad en el suelo y la vida útil de la formulación comercial, presentar inmunidad intrínseca frente a enzimas de consorcios nativos competitivos, y una ausencia absoluta de determinantes fitotóxicos, para que su relación con el hospedero sea sinérgica y se pueda esperar una alta productividad de los cultivos.

Los datos ómicos reemplazan el tamizaje empírico por una prospección predictiva y funcional. La minería genómica mapea el cromosoma completo de los aislamientos para cuantificar el número y diversidad de sus BGCs (Schniete & Fernández-Martínez, 2024); luego, se identifican genotipos con potencial para producir metabolitos secundarios novedosos (Lee et al., 2020). La transcriptómica verifica la expresión de genes ante señales específicas para una mejor comprensión de los factores de transcripción que regulan la biosíntesis de metabolitos secundarios; de esta forma, la investigación se dirige hacia la modificación efectiva de cepas de producción industrial (Pei et al., 2024). La metabolómica comparativa *in vitro* e *in planta* validaría el fenotipo real del aislamiento, confirmando que las cantidades de metabolitos sean las requeridas para resistir las condiciones químicas del suelo y proteger eficazmente al hospedero.

Si bien esta metodología abre grandes posibilidades, esta aproximación enfrenta restricciones que se asocian a la variación en las características de cada suelo y a la biología del género bacteriano. La limitación principal radica en que la mayoría de BGCs identificados *in silico* permanecen crípticos debido a la falta de inductores ambientales específicos o a una represión transcripcional mediada por sensores globales (Hoskisson & Seipke, 2020; Shil et al., 2026). Asimismo, los perfiles de expresión que resultan de condiciones controladas en el laboratorio rara vez pueden ser replicados en el ecosistema agrícola real (Singh, 2014). Por último, los datos multiómicos individuales no pueden predecir con exactitud fenómenos ecológicos comunitarios (Jiang et al., 2019). Esto se debe a que los algoritmos predictivos actuales no simulan la interferencia metabólica multiespecífica y las redes de competencia ecológica dentro del microbioma nativo. Por lo tanto, se perpetúa un desfase entre la idoneidad teórica de la experimentación *in silico* y la persistencia del fenotipo en sistemas agroecológicos que, por lo general, muestran dinámicas impredecibles.

6. CONCLUSIONES

Los bioinoculantes microbianos con *Streptomyces* spp. se muestran como una alternativa sostenible y viable en el manejo integrado de plagas, gracias a su plasticidad metabólica y a su capacidad para colonizar la rizósfera. *Streptomyces* spp. ha sido estudiado como un potencial agente de control biológico y como bacterias promotoras del crecimiento vegetal, en vista de que protege al hospedero a través de una red de interacciones bioquímicas, al proveer un efecto que persiste en el ecosistema sin las desventajas de los agroquímicos. No obstante, con la revisión bibliográfica se identificó una brecha decisiva debido a la disparidad entre los estudios *in vitro* e *in situ*. La eficacia de metabolitos en el laboratorio se distingue significativamente de su comportamiento en el campo debido a limitaciones en las propiedades del suelo, donde los cambios en el pH, humedad y temperatura, sumadas a la adsorción en coloides y la degradación enzimática, restringen la estabilidad y el tiempo de vida media de antibióticos y sideróforos.

La principal fortaleza de *Streptomyces*, y la más estudiada, radica en su capacidad para la producción de antibióticos. Sus rutas biosintéticas de metabolitos especializados producen policétidos, péptidos no ribosomales (NRP) y péptidos modificados post-traduccionalmente (RiPPs) que tienen diversos mecanismos de acción sobre fitopatógenos como *Fusarium* spp., *Rhizoctonia solani*, *Ralstonia solanacearum* y *Phytophthora* spp. Este género de actinobacterias utiliza un mecanismo de exclusión competitiva al modular la adquisición de nutrientes esenciales en la rizósfera. En suelos aeróbicos el hierro se solubiliza rápidamente; sin embargo, *Streptomyces* spp. produce sideróforos de alta afinidad que atraen el ion férrico, excluyendo del metal a fitopatógenos. Así, la virulencia del fitopatógeno se ve afectada, mientras facilita la absorción del hierro en las raíces de la planta para la inducción de la resistencia sistémica.

La literatura indica que los Clústeres de Genes Biosintéticos (BGCs) de los antibióticos están regulados jerárquicamente por reguladores globales, a nivel local por proteínas específicas (SARPs) y a nivel epigenético por el empaquetamiento de la cromatina, redirigiendo el gasto energético según la densidad celular. Por su parte, el equilibrio del hierro está controlado por los represores transcripcionales Fur y DtxR; bajo deficiencia severa del metal, estos se disocian del ADN, activando maquinarias enzimáticas en coordinación con factores sigma extracitoplásmicos para desencadenar la producción masiva de quelantes. Al contrastar estos hallazgos, estudios apuntan a que algunas especies de *Streptomyces* tienen una interacción ecológica entre ambas rutas, porque la carencia de hierro puede encender, de forma simultánea, la síntesis de antibióticos y sideróforos. El estudio de estas interacciones se facilita mediante la integración de datos ómicos. La minería genómica permite predecir el potencial químico e identificar BGCs crípticos, mientras que la transcriptómica y la metabolómica confirman el fenotipo que se muestra ante el estrés biótico. Con esta información se abre la posibilidad de seleccionar cepas desde una perspectiva molecular, priorizando metabolitos que puedan integrarse de forma sostenible a la productividad agrícola.

7. RECOMENDACIONES

Tras el análisis de la literatura reciente sobre el género *Streptomyces* y la producción de antibióticos y sideróforos implicados en el control biológico de fitopatógenos, se plantea la revisión de patentes para monitorear el avance de la formulación de bioinoculantes comerciales con el género. Además, priorizar la revisión sistemática de perfiles transcriptómicos de *Streptomyces* bajo estímulos de fitopatógenos específicos.

Por otra parte, se sugiere la incorporación de variables fisicoquímicas de los suelos analizados, dado que en muchos artículos se omite estos datos. Esto con el objetivo de garantizar reproducibilidad o equiparación de las condiciones en campo para siguientes trabajos de investigación. También, se observa que no hay información que detalle el orden en que las cascadas de regulación encienden la síntesis de sideróforos frente a las de antibióticos, que son las más estudiadas en la actualidad.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abasolo-Pacheco, F., Zambrano-Rios, K., Reinoso-Viteri, D., Troncozo-Correa, J., & Ferrer-Sánchez, Y. (2025). Actinomicetos Rizosféricos con Actividad Antagonista a la Mazorca Negra del Cacao (*Phytophthora palmivora*). *Terra Latinoamericana*, 43, 1–14. <https://doi.org/https://doi.org/10.28940/terra.v43i.2196>
- Abbasi, S., Safaie, N., Sadeghi, A., & Shamsbakhsh, M. (2019). Streptomyces Strains Induce Resistance to Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici Race 3 in Tomato Through Different Molecular Mechanisms. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01505>
- Agrios' Plant Pathology*. (2024). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2019-0-04179-9>
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Alsayegh, A. A., Zeyaulah, Md., AlShahrani, A. M., Muzammil, K., Saati, A. A., Wahab, S., Elbendary, E. Y., Kambal, N., Abdelrahman, M. H., & Hussain, S. (2024). Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon*, 10(7), e29128. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29128>
- Akone, S. H., Pham, C.-D., Chen, H., Ola, A. R. B., Ntie-Kang, F., & Proksch, P. (2019). Epigenetic modification, co-culture and genomic methods for natural product discovery. *Physical Sciences Reviews*, 4(4). <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0118>
- Alam, K., Mazumder, A., Sikdar, S., Zhao, Y.-M., Hao, J., Song, C., Wang, Y., Sarkar, R., Islam, S., Zhang, Y., & Li, A. (2022). Streptomyces: The biofactory of secondary metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.968053>
- Alfiky, A. (2019). Effects of ultraviolet irradiation on the in vitro antagonistic potential of Trichoderma spp. against soil-borne fungal pathogens. *Heliyon*, 5(7), e02111. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02111>
- Alinejad, F., Khodakaramian, G., Chandramowli, D., & Devreese, B. (2024). Catechol-type siderophore producer Streptomyces spp. with quorum-quenching activity isolated from wild medicinal plants rhizosphere. *The Microbe*, 2, 100033. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2023.100033>
- Allaga, H., Bóka, B., Poór, P., Nagy, V. D., Szűcs, A., Stankovics, I., Takó, M., Manczinger, L., Vágvolgyi, C., Kredics, L., & Körmöczi, P. (2020). A Composite Bioinoculant Based on the Combined Application of Beneficial Bacteria and Fungi. *Agronomy*, 10(2), 220. <https://doi.org/10.3390/agronomy10020220>
- Almeida, E., Kaur, N., Jennings, L., Carrillo Rincón, A. F., Jackson, S., Thomas, O., & Dobson, A. (2019). Genome Mining Coupled with OSMAC-Based Cultivation Reveal Differential Production of Surugamide A by the Marine Sponge Isolate Streptomyces sp. SM17 When Compared to Its Terrestrial Relative S. albidoflavus

- J1074. *Microorganisms*, 7(10), 394.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7100394>
- Al-shaibani, M. M., Radin Mohamed, R. M. S., Sidik, N. M., Enshasy, H. A. El, Al-Gheethi, A., Noman, E., Al-Mekhlafi, N. A., & Zin, N. M. (2021). Biodiversity of Secondary Metabolites Compounds Isolated from Phylum Actinobacteria and Its Therapeutic Applications. *Molecules*, 26(15), 4504. <https://doi.org/10.3390/molecules26154504>
- Anand, G., & Rajeshkumar, K. C. (2022). *Challenges and Threats Posed by Plant Pathogenic Fungi on Agricultural Productivity and Economy* (pp. 483–493). https://doi.org/10.1007/978-981-16-8877-5_23
- Andharia, K. N., & Kothari, R. K. (2020). Compatible Solute Ectoines: Fancy Marine Product for Pharmaceuticals and Cosmeceuticals. In *Marine Niche: Applications in Pharmaceutical Sciences* (pp. 383–399). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5017-1_21
- Armin, R., Zühlke, S., Grunewaldt-Stöcker, G., Mahnkopp-Dirks, F., & Kusari, S. (2021). Production of Siderophores by an Apple Root-Associated *Streptomyces ciscaucasicus* Strain GS2 Using Chemical and Biological OSMAC Approaches. *Molecules*, 26(12). <https://doi.org/10.3390/molecules26123517>
- Arora, N. K., & Mishra, J. (2024). Next generation microbe-based bioinoculants for sustainable agriculture and food security. *Environmental Sustainability*, 7(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s42398-024-00308-w>
- Arseneault, T., & Filion, M. (2017). Biocontrol through antibiosis: exploring the role played by subinhibitory concentrations of antibiotics in soil and their impact on plant pathogens. *Canadian Journal of Plant Pathology*, 39(3), 267–274. <https://doi.org/10.1080/07060661.2017.1354335>
- Asamizu, S. (2025). Recent advances in discovery and biosynthesis of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPP)-derived lipopeptides. *Natural Product Reports*, 42(9), 1622–1638. <https://doi.org/10.1039/D5NP00042D>
- Asif, M., Zhao, Z., Arif, M., Ahmad, K., Dong, L., & Li, W.-J. (2026). Forewarned is forearmed: exploring extracytoplasmic function sigma factors as molecular sentinels in bacterial stress response and signal transduction. *Phytopathology Research*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s42483-026-00425-w>
- Augustijn, H. E., van Nassauw, D., Cernat, S., Reitz, Z. L., van Wezel, G. P., & Medema, M. H. (2025). Regulatory Genes as Beacons for Discovery and Prioritization of Biosynthetic Gene Clusters in *Streptomyces*. *Biochemistry*, 64(13), 2877–2885. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.4c00711>
- Ayed, A., Kalai-Grami, L., Ben Slimene, I., Chaouachi, M., Mankai, H., karkouch, I., Djebali, N., Elkahoui, S., Tabbene, O., & Limam, F. (2021). Antifungal activity of volatile organic compounds from *Streptomyces* sp. strain S97 against *Botrytis cinerea*.

- Biocontrol Science and Technology*, 31(12), 1330–1348. <https://doi.org/10.1080/09583157.2021.1947982>
- Ayilara, M. S., Adeleke, B. S., Akinola, S. A., Fayose, C. A., Adeyemi, U. T., Gbadegesin, L. A., Omole, R. K., Johnson, R. M., Uthman, Q. O., & Babalola, O. O. (2023). Biopesticides as a promising alternative to synthetic pesticides: A case for microbial pesticides, phytopesticides, and nanobiopesticides. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1040901>
- Ayon, N. J. (2023). High-Throughput Screening of Natural Product and Synthetic Molecule Libraries for Antibacterial Drug Discovery. *Metabolites*, 13(5), 625. <https://doi.org/10.3390/metabo13050625>
- Bai, J. A., & Rai, R. V. (2022). Quorum Sensing and Quorum Quenching Metabolites in Actinomycetes. In *Natural Products from Actinomycetes* (pp. 223–265). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-6132-7_10
- Baibakova, E. V., Nefedjeva, E. E., Suska-Malawska, M., Wilk, M., Sevriukova, G. A., & Zheltobriukhov, V. F. (2019). Modern Fungicides: Mechanisms of Action, Fungal Resistance and Phytotoxic Effects. *Annual Research & Review in Biology*, 1–16. <https://doi.org/10.9734/arrb/2019/v32i330083>
- Batista, B., Wang, J., Liu, H., Kaur, S., Macdonald, C., Qiu, Z., Trivedi, P., Delgado-Baquerizo, M., Xiong, C., Liang, J., Bange, M., & Singh, B. (2024). Biotic and abiotic responses to soilborne pathogens and environmental predictors of soil health. *Soil Biology and Biochemistry*, 189, 109246. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2023.109246>
- Bellotti, D., & Remelli, M. (2021). Deferoxamine B: A Natural, Excellent and Versatile Metal Chelator. *Molecules*, 26(11), 3255. <https://doi.org/10.3390/molecules26113255>
- Bind, S., Bind, S., Sharma, A. K., & Chaturvedi, P. (2022). Epigenetic Modification: A Key Tool for Secondary Metabolite Production in Microorganisms. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.784109>
- Blin, K., Kim, H. U., Medema, M. H., & Weber, T. (2019). Recent development of antiSMASH and other computational approaches to mine secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Briefings in Bioinformatics*, 20(4), 1103–1113. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx146>
- Boiteau, R. M., Kukkadapu, R., Cliff, J. B., Smallwood, C. R., Kovarik, L., Wirth, M. G., Engelhard, M. H., Varga, T., Dohnalkova, A., Perea, D. E., Wietsma, T., Moran, J. J., & Hofmockel, K. S. (2020). Calcareous organic matter coatings sequester siderophores in alkaline soils. *Science of The Total Environment*, 724, 138250. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138250>
- Boro, M., Sannyasi, S., Chettri, D., & Verma, A. K. (2022). Microorganisms in biological control strategies to manage microbial plant pathogens: a review. *Archives of Microbiology*, 204(11), 666. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03279-w>

- Boukhatem, Z. F., Merabet, C., & Tsaki, H. (2022). Plant Growth Promoting Actinobacteria, the Most Promising Candidates as Bioinoculants? *Frontiers in Agronomy*, 4. <https://doi.org/10.3389/fagro.2022.849911>
- Buonsenso, F. (2025). Scientific and Regulatory Perspectives on Chemical Risk Assessment of Pesticides in the European Union. *Journal of Xenobiotics*, 15(5), 173. <https://doi.org/10.3390/jox15050173>
- Burns, J. (2020). *Exploitation of underused Streptomyces through a combined metabolomics-genomics workflow to enhance natural product diversity* [Doctoral Thesis]. Robert Gordon University.
- Cai, J., Fang, Y., Liu, X., Adjei, M. O., & Fan, B. (2026). Revealing Microbial Siderophores: From Genes to Applications. *Microorganisms*, 14(2), 393. <https://doi.org/10.3390/microorganisms14020393>
- Calcagnile, M., Conte, R., & Alifano, P. (2026). Functional Assessment of Orphan Proteins in the Streptomyces Pan-Proteome Through Genome-Wide Synteny Analysis. *Microorganisms*, 14(4), 791. <https://doi.org/10.3390/microorganisms14040791>
- Calvo-Peña, C., Ruiz-Muñoz, M., Nouioui, I., Kirstein, S., Neumann-Schaal, M., Sánchez-López, J. M., Ghorehshizadeh, S., Cobos, R., & Coque, J. J. R. (2025). Rapamycin Plays a Pivotal Role in the Potent Antifungal Activity Exhibited Against *Verticillium dahliae* by *Streptomyces iranensis* OE54 and *Streptomyces lacaronensis* sp. nov. Isolated from Olive Roots. *Microorganisms*, 13(7), 1622. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13071622>
- Cárdenas-Flores, G., Flores-Ramírez, A. Y., Cortés-Aguilera, J. E., Chacón-López, M. A., Aguilera-Aguirre, S., Ortiz-Basurto, R. I., & López-García, U. M. (2025). Impediments and Limitations in the Production and Use of Biofertilizers. In *Microbial Consortia in Plant Science and Sustainable Agriculture* (pp. 43–64). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781394325009.ch03>
- Caro Castro, J., Mateo Tuesta, C., Cisneros Mosco, J., Galindo Cabello, N., & León Quispe, J. (2019). AISLAMIENTO Y SELECCIÓN DE ACTINOMICETOS RIZOSFÉRICOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA A FITOPATÓGENOS DE LA PAPA (*Solanum tuberosum* spp. andigena). *Ecología Aplicada*, 18(2), 101. <https://doi.org/10.21704/rea.v18i2.1329>
- Castillo, C. (2005). Efectividad de Actinomicetos Aislados de la Rizósfera de Papa sobre *Rhizoctonia solani* Kühn in vitro. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 22(2), 203–207. <https://www.redalyc.org/pdf/612/61219211.pdf>
- Challis, G. L., & Hopwood, D. A. (2003). Synergy and contingency as driving forces for the evolution of multiple secondary metabolite production by *Streptomyces* species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(suppl_2), 14555–14561. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934677100>

- Chater, K. F. (2016). Recent advances in understanding *Streptomyces*. *F1000Research*, 5, 2795. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9534.1>
- Chaudhary, A. K., Dhakal, D., & Sohng, J. K. (2013). An insight into the “-Omics” based engineering of streptomycetes for secondary metabolite overproduction. In *BioMed Research International* (Vol. 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/968518>
- Chaudhary, T., Dixit, M., Gera, R., Shukla, A. K., Prakash, A., Gupta, G., & Shukla, P. (2020). Techniques for improving formulations of bioinoculants. 3 *Biotech*, 10(5), 199. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02182-9>
- Chaudhary, T., & Shukla, P. (2019). Bioinoculants for Bioremediation Applications and Disease Resistance: Innovative Perspectives. *Indian Journal of Microbiology*, 59(2), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00783-4>
- Chauhan, A., Gurnani, M., Arora, J., Chauhan, R., Ranjan, A., Chandra Joshi, N., Dufossé, L., & Jindal, T. (2026). NRPS and PKS pathways in actinomycetes: A review of biosynthetic diversity and bioactive potential. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 10, 100254. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2026.100254>
- Chen, J., Hu, L., Chen, N., Jia, R., Ma, Q., & Wang, Y. (2021). The Biocontrol and Plant Growth-Promoting Properties of *Streptomyces alfalfae* XN-04 Revealed by Functional and Genomic Analysis. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.745766>
- Chen, T., & Nan, Z. (2015). Effects of phytopathogens on plant community dynamics: A review. *Acta Ecologica Sinica*, 35(6), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2015.09.003>
- Cheng, J., Park, S. B., Kim, S. H., Yang, S. H., Suh, J.-W., Lee, C. H., & Kim, J. G. (2016). Suppressing activity of staurosporine from *Streptomyces* sp. MJM4426 against rice bacterial blight disease. *Journal of Applied Microbiology*, 120(4), 975–985. <https://doi.org/10.1111/jam.13034>
- Cheng, Y., Yang, R., Lyu, M., Wang, S., Liu, X., Wen, Y., Song, Y., Li, J., & Chen, Z. (2018). IdeR, a DtxR Family Iron Response Regulator, Controls Iron Homeostasis, Morphological Differentiation, Secondary Metabolism, and the Oxidative Stress Response in *Streptomyces avermitilis*. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(22). <https://doi.org/10.1128/AEM.01503-18>
- Choudoir, M., Pepe-Ranne, C., & Buckley, D. (2018). Diversification of Secondary Metabolite Biosynthetic Gene Clusters Coincides with Lineage Divergence in *Streptomyces*. *Antibiotics*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7010012>
- Chouyia, F. E., Ventrino, V., & Pepe, O. (2022). Diversity, mechanisms and beneficial features of phosphate-solubilizing *Streptomyces* in sustainable agriculture: A review. *Frontiers in Plant Science*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1035358>

- Chukwuma, C. E., Duckworth, O. W., & Baars, O. (2025). Degradation of catecholate, hydroxamate, and carboxylate model siderophores by extracellular enzymes. *PLOS One*, 20(8), e0330432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330432>
- Citron, C. A., Gleitzmann, J., Laurenzano, G., Pukall, R., & Dickschat, J. S. (2012). Terpenoids are Widespread in Actinomycetes: A Correlation of Secondary Metabolism and Genome Data. *ChemBioChem*, 13(2), 202–214. <https://doi.org/10.1002/cbic.201100641>
- Clemens, S. (2019). Metal ligands in micronutrient acquisition and homeostasis. *Plant, Cell & Environment*, 42(10), 2902–2912. <https://doi.org/10.1111/pce.13627>
- Colombo, C., Palumbo, G., He, J.-Z., Pinton, R., & Cesco, S. (2014). Review on iron availability in soil: interaction of Fe minerals, plants, and microbes. *Journal of Soils and Sediments*, 14(3), 538–548. <https://doi.org/10.1007/s11368-013-0814-z>
- Cycoń, M., Mroziński, A., & Piotrowska-Seget, Z. (2019). Antibiotics in the Soil Environment—Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338>
- Del Giacco, L., & Cattaneo, C. (2012). *Introduction to Genomics* (pp. 79–88). https://doi.org/10.1007/978-1-60327-216-2_6
- Demortain, D. (2021). The science behind the ban: the outstanding impact of ecotoxicological research on the regulation of neonicotinoids. *Current Opinion in Insect Science*, 46, 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2021.02.017>
- Devi, P. I., Manjula, M., & Bhavani, R. V. (2022). Agrochemicals, Environment, and Human Health. *Annual Review of Environment and Resources*, 47(1), 399–421. <https://doi.org/10.1146/annurev-environ-120920-111015>
- Díaz-Rodríguez, A. M., Parra Cota, F. I., Cira Chávez, L. A., García Ortega, L. F., Estrada Alvarado, M. I., Santoyo, G., & de los Santos-Villalobos, S. (2025). Microbial Inoculants in Sustainable Agriculture: Advancements, Challenges, and Future Directions. *Plants*, 14(2), 191. <https://doi.org/10.3390/plants14020191>
- Dinesh, R., Srinivasan, V., T. E., S., Anandaraj, M., & Srmbikkal, H. (2017). Endophytic actinobacteria: Diversity, secondary metabolism and mechanisms to unsilence biosynthetic gene clusters. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(5), 546–566. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1270895>
- Doehlemann, G., Ökmen, B., Zhu, W., & Sharon, A. (2017). Plant Pathogenic Fungi. In *The Fungal Kingdom* (pp. 701–726). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555819583.ch34>
- Donald, L., Pipite, A., Subramani, R., Owen, J., Keyzers, R. A., & Taufä, T. (2022). Streptomyces: Still the Biggest Producer of New Natural Secondary Metabolites, a Current Perspective. *Microbiology Research*, 13(3), 418–465. <https://doi.org/10.3390/microbiolres13030031>

- Dong, Z., & Chen, Y. (2013). Transcriptomics: Advances and approaches. *Science China Life Sciences*, 56(10), 960–967. <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4557-2>
- Dow, L., Gallart, M., Ramarajan, M., Law, S. R., & Thatcher, L. F. (2023). Streptomyces and their specialised metabolites for phytopathogen control – comparative in vitro and in planta metabolic approaches. *Frontiers in Plant Science*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1151912>
- Du, D., Katsuyama, Y., Onaka, H., Fujie, M., Satoh, N., Shin-ya, K., & Ohnishi, Y. (2016). Production of a Novel Amide-Containing Polyene by Activating a Cryptic Biosynthetic Gene Cluster in *Streptomyces* sp. MSC090213JE08. *ChemBioChem*, 17(15), 1464–1471. <https://doi.org/10.1002/cbic.201600167>
- Du, Y., Wang, T., Jiang, J., Wang, Y., Lv, C., Sun, K., Sun, J., Yan, B., Kang, C., Guo, L., & Huang, L. (2022). Biological control and plant growth promotion properties of *Streptomyces albidoflavus* St-220 isolated from *Salvia miltiorrhiza* rhizosphere. *Frontiers in Plant Science*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.976813>
- Dukare, A., Paul, S., Kumar, R., & Sharma, V. (2021). Microbial-based inoculants in sustainable agriculture: Current perspectives and future prospects. In *Biofertilizers* (pp. 167–181). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821667-5.00019-1>
- Elnahal, A. S. M., El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Desoky, E.-S. M., El-Tahan, A. M., Rady, M. M., AbuQamar, S. F., & El-Tarabily, K. A. (2022). The use of microbial inoculants for biological control, plant growth promotion, and sustainable agriculture: A review. *European Journal of Plant Pathology*, 162(4), 759–792. <https://doi.org/10.1007/s10658-021-02393-7>
- Elumalai, P., Gao, X., Parthipan, P., Luo, J., & Cui, J. (2025). Agrochemical pollution: A serious threat to environmental health. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 43, 100597. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2025.100597>
- 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>
- Friesen, M. L. (2020). Social Evolution and Cheating in Plant Pathogens. *Annual Review of Phytopathology*, 58(1), 55–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-010820-012740>
- Gang, L., F, C. K., Govind, C., Guoqing, N., & Huarong, T. (2013). Molecular Regulation of Antibiotic Biosynthesis in *Streptomyces*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 77(1), 112–143. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00054-12>
- Gao, J., Dong, A., Li, J., Xu, J., Liang, Z., & Logrieco, A. F. (2025). Exploring Fungal Communication Mechanisms in the Rhizosphere Microbiome for a Sustainable

Green Agriculture. *Journal of Fungi*, 11(10), 726.
<https://doi.org/10.3390/jof11100726>

- Gaonkar, T. (2015). Eubacterial Siderophores and Factors Modulating Their Production. In *Bioprospects of Coastal Eubacteria* (pp. 25–38). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12910-5_2
- Ghanem, G. A. M., Gebily, D. A. S., Ragab, M. M., Ali, A. M., Soliman, N. E.-D. K., & El-Moity, T. H. A. (2022). Efficacy of antifungal substances of three *Streptomyces* spp. against different plant pathogenic fungi. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*, 32(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s41938-022-00612-9>
- Ghorehshizadeh, S., Calvo-Peña, C., Ruiz-Muñoz, M., Dobrajc, M., Radišek, S., Coque, J. J. R., & Cobos, R. (2025). Isolation and Characterization of *Pseudomonas* sp. HX1, *Streptomyces luteogriseus* HR40, and *Streptomyces flavofungini* HR77 as Promising Biocontrol Agents Against Verticillium Wilt in Hops Affected by *Verticillium nonalfalfae*. *Horticulturae*, 11(5), 459. <https://doi.org/10.3390/horticulturae11050459>
- Gikas, G. D., Parlakidis, P., Mavropoulos, T., & Vryzas, Z. (2022). Particularities of Fungicides and Factors Affecting Their Fate and Removal Efficacy: A Review. *Sustainability*, 14(7), 4056. <https://doi.org/10.3390/su14074056>
- Gillon, A., Abdelrahman, O., Abou-Mansour, E., L'Haridon, F., Falquet, L., Allard, P., & Weisskopf, L. (2023). Comparative genomic and metabolomic study of three *Streptomyces* sp. differing in biological activity. *MicrobiologyOpen*, 12(6). <https://doi.org/10.1002/mbo3.1389>
- Gomez-Escribano, J., Alt, S., & Bibb, M. (2016). Next Generation Sequencing of Actinobacteria for the Discovery of Novel Natural Products. *Marine Drugs*, 14(4), 78. <https://doi.org/10.3390/md14040078>
- Goudjal, Y., Zamoum, M., Sabaou, N., Mathieu, F., & Zitouni, A. (2016). Potential of endophytic *Streptomyces* spp. for biocontrol of Fusarium root rot disease and growth promotion of tomato seedlings. *Biocontrol Science and Technology*, 26(12), 1691–1705. <https://doi.org/10.1080/09583157.2016.1234584>
- Gubbens, J., Wu, C., Zhu, H., Filippov, D. V., Florea, B. I., Rigali, S., Overkleeft, H. S., & van Wezel, G. P. (2017). Intertwined Precursor Supply during Biosynthesis of the Catecholate–Hydroxamate Siderophores Qinichelins in *Streptomyces* sp. MBT76. *ACS Chemical Biology*, 12(11), 2756–2766. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00597>
- Hamed, J., Poorinmohammad, N., & Papiran, R. (2017). Growth and Life Cycle of Actinobacteria. In *Biology and Biotechnology of Actinobacteria* (pp. 29–50). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60339-1_3

- Hartmann, M., & Six, J. (2022). Soil structure and microbiome functions in agroecosystems. *Nature Reviews Earth & Environment*, 4(1), 4–18. <https://doi.org/10.1038/s43017-022-00366-w>
- He, S., Feng, Y., Ren, H., Zhang, Y., Gu, N., & Lin, X. (2011). The impact of iron oxide magnetic nanoparticles on the soil bacterial community. *Journal of Soils and Sediments*, 11(8), 1408–1417. <https://doi.org/10.1007/s11368-011-0415-7>
- Heng, E., Tan, L. L., Lim, Y. W., Koh, W., Ng, S. B., Lim, Y. H., Tay, D. W. P., & Wong, F. T. (2025). Enhancing Secondary Metabolite Production in Actinobacteria Through Over-Expression of a Medium-Sized SARP Regulator. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(23), 11723. <https://doi.org/10.3390/ijms262311723>
- Herrero, J., Ramírez-Santos, A., Díaz-Santos, E., & Torres-Cortés, G. (2025). Biofertilizers for Enhanced Nitrogen Use Efficiency: Mechanisms, Innovations, and Challenges. *Nitrogen*, 6(4), 111. <https://doi.org/10.3390/nitrogen6040111>
- Höller, M., Demiray, E., Krause, K., & Kothe, E. (2026). Streptomycetes in Soil: Community Signals for Biotechnology. *Fermentation*, 12(4), 206. <https://doi.org/10.3390/fermentation12040206>
- Hoskisson, P. A., & Seipke, R. F. (2020). Cryptic or Silent? The Known Unknowns, Unknown Knowns, and Unknown Unknowns of Secondary Metabolism. *MBio*, 11(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.02642-20>
- Hwang, K.-S., Kim, H. U., Charusanti, P., Palsson, B. Ø., & Lee, S. Y. (2014). Systems biology and biotechnology of *Streptomyces* species for the production of secondary metabolites. *Biotechnology Advances*, 32(2), 255–268. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.10.008>
- İpek, M., & Eşitken, A. (2017). The Actions of PGPR on Micronutrient Availability in Soil and Plant Under Calcareous Soil Conditions: An Evaluation over Fe Nutrition. In *Plant-Microbe Interactions in Agro-Ecological Perspectives* (pp. 81–100). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6593-4_4
- Islam, T., Haque, M. A., Barai, H. R., Istiaq, A., & Kim, J.-J. (2024). Antibiotic Resistance in Plant Pathogenic Bacteria: Recent Data and Environmental Impact of Unchecked Use and the Potential of Biocontrol Agents as an Eco-Friendly Alternative. *Plants*, 13(8), 1135. <https://doi.org/10.3390/plants13081135>
- Jarmusch, S. A., Lagos-Susaeta, D., Diab, E., Salazar, O., Asenjo, J. A., Ebel, R., & Jaspars, M. (2020). Iron-mediated fungal starvation by lupine rhizosphere-associated and extremotolerant *Streptomyces* sp. S29 desferrioxamine production. *Molecular Omics*, 17(1), 95–107. <https://doi.org/10.1039/D0MO00084A>
- Jeon, B. J., Kim, J. D., Han, J. W., & Kim, B. S. (2016). Antifungal activity of rimocidin and a new rimocidin derivative BU16 produced by *Streptomyces mauvecolor* BU16 and their effects on pepper anthracnose. *Journal of Applied Microbiology*, 120(5), 1219–1228. <https://doi.org/10.1111/jam.13071>

- Jhala, Y. K., Panpatte, D. G., Adetunji, C. O., Vyas, R. V., & Shelat, H. N. (2020). *Management of Biotic and Abiotic Stress Affecting Agricultural Productivity Using Beneficial Microorganisms Isolated from Higher Altitude Agro-ecosystems: A Remedy for Sustainable Agriculture* (pp. 113–134). https://doi.org/10.1007/978-981-15-1902-4_7
- Ji, C.-H., Je, H.-W., Kim, H., & Kang, H.-S. (2024). Promoter engineering of natural product biosynthetic gene clusters in actinomycetes: concepts and applications. *Natural Product Reports*, 41(4), 672–699. <https://doi.org/10.1039/D3NP00049D>
- Jiang, D., Armour, C. R., Hu, C., Mei, M., Tian, C., Sharpton, T. J., & Jiang, Y. (2019). Microbiome Multi-Omics Network Analysis: Statistical Considerations, Limitations, and Opportunities. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00995>
- Jiang, X., Jiang, S., Huang, H., Li, D., Yang, R., Yang, Y., Wang, D., Song, B., & Chen, Z. (2022). Multi-Omics Analysis Reveals that the Antimicrobial Kasugamycin Potential Targets Nitrate Reductase in *Didymella segeticola* to Achieve Control of Tea Leaf Spot. *Phytopathology*, 112(9), 1894–1906. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-11-21-0457-R>
- Jones, S. E., & Elliot, M. A. (2017). *Streptomyces* Exploration: Competition, Volatile Communication and New Bacterial Behaviours. *Trends in Microbiology*, 25(7), 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.02.001>
- Jones, S. E., & Elliot, M. A. (2018). ‘Exploring’ the regulation of *Streptomyces* growth and development. *Current Opinion in Microbiology*, 42, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.009>
- Jones, S. E., Pham, C. A., Zambri, M. P., McKillip, J., Carlson, E. E., & Elliot, M. A. (2019a). *Streptomyces* Volatile Compounds Influence Exploration and Microbial Community Dynamics by Altering Iron Availability. *MBio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00171-19>
- Jones, S. E., Pham, C. A., Zambri, M. P., McKillip, J., Carlson, E. E., & Elliot, M. A. (2019b). *Streptomyces* Volatile Compounds Influence Exploration and Microbial Community Dynamics by Altering Iron Availability. *MBio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00171-19>
- Kaari, M., Joseph, J., Manikkam, R., Sreenivasan, A., & Venugopal, G. (2022). Biological control of *Streptomyces* sp. UT4A49 to suppress tomato bacterial wilt disease and its metabolite profiling. *Journal of King Saud University - Science*, 34(1). <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101688>
- Kamoun, S., Furzer, O., Jones, J. D. G., Judelson, H. S., Ali, G. S., Dalio, R. J. D., Roy, S. G., Schena, L., Zambounis, A., Panabières, F., Cahill, D., Ruocco, M., Figueiredo, A., Chen, X., Hulvey, J., Stam, R., Lamour, K., Gijzen, M., Tyler, B. M., ... Govers, F. (2015). The Top 10 oomycete pathogens in molecular plant pathology. *Molecular Plant Pathology*, 16(4), 413–434. <https://doi.org/10.1111/mpp.12190>

- Karimian, S., Farahmandzad, N., & Mohammadipanah, F. (2024). Manipulation and epigenetic control of silent biosynthetic pathways in actinobacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 40(2), 65. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03861-4>
- Karnwal, A., Dohroo, A., & Malik, T. (2023). Unveiling the Potential of Bioinoculants and Nanoparticles in Sustainable Agriculture for Enhanced Plant Growth and Food Security. *BioMed Research International*, 2023(1). <https://doi.org/10.1155/2023/6911851>
- Kenney, G. E. (2025). *Genome mining with hypothetical proteins*. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2025.04.004>
- Khan, S., Srivastava, S., Karnwal, A., & Malik, T. (2023). Streptomyces as a promising biological control agents for plant pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1285543>
- Kim, D.-R., Jeon, C.-W., Shin, J.-H., Weller, D. M., Thomashow, L., & Kwak, Y.-S. (2019). Function and Distribution of a Lantipeptide in Strawberry Fusarium Wilt Disease–Suppressive Soils. *Molecular Plant-Microbe Interactions®*, 32(3), 306–312. <https://doi.org/10.1094/MPMI-05-18-0129-R>
- Kirubakaran, R., Shameem, N., Saranya, E., Meenambigai, K., Dhanasekar, R., Parray, J. A., Yadav, N., Singh, S., Rustagi, S., Puri, P., Sharma, B., Negi, R., & Yadav, A. N. (2024). Streptomyces as endomicrobiome: Potential bioinoculants for agricultural sustainability. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. <https://doi.org/10.7324/JABB.2025.202260>
- Klingelhöfer, D., Braun, M., Brüggmann, D., & Groneberg, D. A. (2022). Neonicotinoids: A critical assessment of the global research landscape of the most extensively used insecticide. *Environmental Research*, 213, 113727. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113727>
- Kontou, E. E., Walter, A., Alka, O., Pfeuffer, J., Sachsenberg, T., Mohite, O. S., Nuhamunada, M., Kohlbacher, O., & Weber, T. (2023). UmetaFlow: an untargeted metabolomics workflow for high-throughput data processing and analysis. *Journal of Cheminformatics*, 15(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13321-023-00724-w>
- Košćak, L., Lamovšek, J., Đermić, E., Prgomet, I., & Godena, S. (2023). Microbial and Plant-Based Compounds as Alternatives for the Control of Phytopathogenic Bacteria. *Horticulturae*, 9(10), 1124. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9101124>
- Krysenko, S. (2023). Impact of Nitrogen-Containing Compounds on Secondary Metabolism in Streptomyces spp.—A Source of Metabolic Engineering Strategies. *SynBio*, 1(3), 204–225. <https://doi.org/10.3390/synbio1030015>
- Krysenko, S., & Wohlleben, W. (2024). Role of Carbon, Nitrogen, Phosphate and Sulfur Metabolism in Secondary Metabolism Precursor Supply in Streptomyces spp. *Microorganisms*, 12(8), 1571. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081571>

- Kumar, P., Akhtar, J., Kandan, A., Kumar, S., Batra, R., & Dubey, S. C. (2016). *Advance Detection Techniques of Phytopathogenic Fungi: Current Trends and Future Perspectives* (pp. 265–298). https://doi.org/10.1007/978-3-319-27312-9_12
- Kumar, R., Farda, B., Mignini, A., Djebaili, R., Koolman, L., Paul, A., Mondal, S., Joel, J. M., Pandit, A., Panneerselvam, P., Pellegrini, M., & Mitra, D. (2025). Microbial Solutions in Agriculture: Enhancing Soil Health and Resilience Through Bio-Inoculants and Bioremediation. *Bacteria*, 4(3), 28. <https://doi.org/10.3390/bacteria4030028>
- Lacey, H. J., & Rutledge, P. J. (2022). Recently Discovered Secondary Metabolites from *Streptomyces* Species. *Molecules*, 27(3), 887. <https://doi.org/10.3390/molecules27030887>
- Le, K. D., Kim, J., Nguyen, H. T., Yu, N. H., Park, A. R., Lee, C. W., & Kim, J.-C. (2021). *Streptomyces* sp. JCK-6131 Protects Plants Against Bacterial and Fungal Diseases via Two Mechanisms. *Frontiers in Plant Science*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.726266>
- Lee, N., Hwang, S., Kim, J., Cho, S., Palsson, B., & Cho, B.-K. (2020). Mini review: Genome mining approaches for the identification of secondary metabolite biosynthetic gene clusters in *Streptomyces*. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.024>
- Lee, N., Hwang, S., Kim, W., Lee, Y., Kim, J. H., Cho, S., Kim, H. U., Yoon, Y. J., Oh, M.-K., Palsson, B. O., & Cho, B.-K. (2021). Systems and synthetic biology to elucidate secondary metabolite biosynthetic gene clusters encoded in *Streptomyces* genomes. *Natural Product Reports*, 38(7), 1330–1361. <https://doi.org/10.1039/D0NP00071J>
- Lee, Y., Lee, N., Hwang, S., Kim, K., Kim, W., Kim, J., Cho, S., Palsson, B. O., & Cho, B.-K. (2020). System-level understanding of gene expression and regulation for engineering secondary metabolite production in *Streptomyces*. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 47(9–10), 739–752. <https://doi.org/10.1007/s10295-020-02298-0>
- Li, Y., Gong, N., Zhou, L., Yang, Z., Zhang, H., Gu, Y., Ma, J., & Ju, J. (2023). OSMAC-Based Discovery and Biosynthetic Gene Clusters Analysis of Secondary Metabolites from Marine-Derived *Streptomyces globisporus* SCSIO LCY30. *Marine Drugs*, 22(1), 21. <https://doi.org/10.3390/md22010021>
- Li, Y.-Z., Zhang, W.-Q., Hu, P.-F., Yang, Q.-Q., Molnár, I., Xu, P., & Zhang, B.-B. (2025). Harnessing microbial co-culture to increase the production of known secondary metabolites. *Natural Product Reports*, 42(3), 623–637. <https://doi.org/10.1039/D4NP00052H>
- Lim, Y.-R., Hong, M.-K., Kim, J.-K., Doan, T. T. N., Kim, D.-H., Yun, C.-H., Chun, Y.-J., Kang, L.-W., & Kim, D. (2012). Crystal structure of cytochrome P450 CYP105N1 from *Streptomyces coelicolor*, an oxidase in the coelibactin siderophore biosynthetic

- pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 528(2), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.09.001>
- Liu, C.-X., Zhang, J., Wang, X.-J., Qian, P.-T., Wang, J.-D., Gao, Y.-M., Yan, Y.-J., Zhang, S.-Z., Xu, P.-F., Li, W.-B., & Xiang, W.-S. (2012). Antifungal Activity of Borrelidin Produced by a *Streptomyces* Strain Isolated from Soybean. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(5), 1251–1257. <https://doi.org/10.1021/jf2044982>
- Liu, H., Li, J., & Singh, B. K. (2024). Harnessing co-evolutionary interactions between plants and *Streptomyces* to combat drought stress. *Nature Plants*, 10(8), 1159–1171. <https://doi.org/10.1038/s41477-024-01749-1>
- Liu, M., Wang, K., Wei, J., Liu, N., Niu, G., Tan, H., & Huang, Y. (2023). Comparative and Functional Analyses Reveal Conserved and Variable Regulatory Systems That Control Lasalocid Biosynthesis in Different *Streptomyces* Species. *Microbiology Spectrum*, 11(2). <https://doi.org/10.1128/spectrum.03852-22>
- Liu, T., Gui, X., Zhang, G., Luo, L., & Zhao, J. (2024). *Streptomyces*-Fungus Co-Culture Enhances the Production of Borrelidin and Analogs: A Genomic and Metabolomic Approach. *Marine Drugs*, 22(7), 302. <https://doi.org/10.3390/md22070302>
- Liu, X., & Locasale, J. W. (2017). Metabolomics: A Primer. *Trends in Biochemical Sciences*, 42(4), 274–284. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.01.004>
- Liu, Z., Zhao, Y., Huang, C., & Luo, Y. (2021). Recent Advances in Silent Gene Cluster Activation in *Streptomyces*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.632230>
- López-Reyes, P. K., De la Torre-Zavala, S., Cortés-González, M. M., Galán-Wong, L. J., & Avilés-Arnaut, H. (2024). Biological Control of *Streptomyces* sp. PR69 Against *Phytophthora capsici* and Its Growth-Promoting Effects on Plants. *Horticulturae*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/horticulturae10121365>
- Louviot, F., Abdelrahman, O., Abou-Mansour, E., L'Haridon, F., Allard, P.-M., Falquet, L., & Weisskopf, L. (2024). Oligomycin-producing *Streptomyces* sp. newly isolated from Swiss soils efficiently protect *Arabidopsis thaliana* against *Botrytis cinerea*. *MSphere*, 9(7). <https://doi.org/10.1128/MSPHERE.00667-23;ISSUE:ISSUE:DOI>
- Lu, F., Hou, Y., Zhang, H., Chu, Y., Xia, H., & Tian, Y. (2017). Regulatory genes and their roles for improvement of antibiotic biosynthesis in *Streptomyces*. *3 Biotech*, 7(4), 250. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0875-6>
- Ly, L.-P., Le, T.-A.-H., Nguyen, T.-T., Nguyen, H.-T., & Nguyen, P.-T. (2026). Mechanistic insights and biotechnological applications of *Streptomyces* secondary metabolites in plant abiotic stress mitigation. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 42(2), 48. <https://doi.org/10.1007/s11274-026-04789-1>
- Madhushan, A., Weerasingha, D. B., Ilyukhin, E., Taylor, P. W. J., Ratnayake, A. S., Liu, J.-K., & Maharachchikumbura, S. S. N. (2025). From Natural Hosts to Agricultural

- Threats: The Evolutionary Journey of Phytopathogenic Fungi. *Journal of Fungi*, 11(1), 25. <https://doi.org/10.3390/jof11010025>
- Mahanty, T., Bhattacharjee, S., Goswami, M., Bhattacharyya, P., Das, B., Ghosh, A., & Tribedi, P. (2017). Biofertilizers: a potential approach for sustainable agriculture development. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(4), 3315–3335. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8104-0>
- Maitra, S., Brestic, M., Bhadra, P., Shankar, T., Praharaj, S., Palai, J. B., Shah, M. M. R., Barek, V., Ondrisik, P., Skalický, M., & Hossain, A. (2021). Bioinoculants—Natural Biological Resources for Sustainable Plant Production. *Microorganisms*, 10(1), 51. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010051>
- Mancini, F., Woodcock, B. A., & Isaac, N. J. B. (2019). Agrochemicals in the wild: Identifying links between pesticide use and declines of nontarget organisms. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 11, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.07.003>
- Martín, J. F., & Liras, P. (2020). The Balance Metabolism Safety Net: Integration of Stress Signals by Interacting Transcriptional Factors in *Streptomyces* and Related Actinobacteria. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03120>
- Martins-Gomes, C., Silva, T. L., Andreani, T., & Silva, A. M. (2022). Glyphosate vs. Glyphosate-Based Herbicides Exposure: A Review on Their Toxicity. *Journal of Xenobiotics*, 12(1), 21–40. <https://doi.org/10.3390/jox12010003>
- Matsuo, Y., Kanoh, K., Jang, J.-H., Adachi, K., Matsuda, S., Miki, O., Kato, T., & Shizuri, Y. (2011). Streptobactin, a Triccatechol-Type Siderophore from Marine-Derived *Streptomyces* sp. YM5-799. *Journal of Natural Products*, 74(11), 2371–2376. <https://doi.org/10.1021/np200290j>
- McDonald, B. A., & Stukenbrock, E. H. (2016). Rapid emergence of pathogens in agroecosystems: global threats to agricultural sustainability and food security. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1709), 20160026. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0026>
- McLean, T. C., Lo, R., Tschowri, N., Hoskisson, P. A., Al Bassam, M. M., Hutchings, M. I., & Som, N. F. (2019). Sensing and responding to diverse extracellular signals: an updated analysis of the sensor kinases and response regulators of *Streptomyces* species. *Microbiology*, 165(9), 929–952. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000817>
- Miller, S. A., Ferreira, J. P., & LeJeune, J. T. (2022). Antimicrobial Use and Resistance in Plant Agriculture: A One Health Perspective. *Agriculture*, 12(2), 289. <https://doi.org/10.3390/agriculture12020289>
- Miquinga, A. M., & Abasolo, F. (2024). *Actinomicetos rizosféricos con potencial benéfico en la germinación y crecimiento in vitro de maíz (Zea mays)*. Universidad Estatal de Quevedo.

- Monica, S., Panneerselvam, S., Rajasekaran, R., Nalliappan, S., Kailappan, A., & Rangasamy, A. (2025). Recent Advances in Bioinoculant Formulations and Their Shelf-Life: A Review. *Current Microbiology*, 82(11), 506. <https://doi.org/10.1007/s00284-025-04497-3>
- Montoya-Martínez, A. C., Valenzuela-Ruiz, V., Ortega-Urquieta, M. E., Parra-Cota, F. I., & de los Santos-Villalobos, S. (2024). Genomic mining for the identification of promising mechanisms of bioactivity in biological control agents. In *Biocontrol Agents for Improved Agriculture* (pp. 143–163). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15199-6.00018-X>
- Morin, L. M. C., Dekoninck, K., Sridhar, V., Disney-McKeethen, S., Proctor, T., Eng, A. Y., & Traxler, M. F. (2025). Why Do Filamentous Actinomycetota Produce Such a Vast Array of Specialized Metabolites? *Annual Review of Microbiology*, 79(1), 753–772. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-060424-051257>
- Mulungu, E. (2024). Unmasking the hidden threat: a review of damage and losses due to phytopathogenic bacteria. *Journal of Current Opinion in Crop Science*, 5(4), 250–263. <https://doi.org/10.62773/jcocs.v5i4.277>
- Musheer, N., Ashraf, S., Choudhary, A., Kumar, M., & Saeed, S. (2020). Role of Microbiotic Factors Against the Soil-Borne Phytopathogens. In *Phytobiomes: Current Insights and Future Vistas* (pp. 251–280). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3151-4_10
- Ng, H. S., Wan, P.-K., Kondo, A., Chang, J.-S., & Lan, J. C.-W. (2023). Production and Recovery of Ectoine: A Review of Current State and Future Prospects. *Processes*, 11(2), 339. <https://doi.org/10.3390/pr11020339>
- Nguyen, C. T., Dhakal, D., Pham, V. T. T., Nguyen, H. T., & Sohng, J.-K. (2020). Recent Advances in Strategies for Activation and Discovery/Characterization of Cryptic Biosynthetic Gene Clusters in *Streptomyces*. *Microorganisms*, 8(4), 616. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040616>
- Nguyen, P.-T., Ly, L.-P., Le, M.-T., Vuong, B.-N., Phan, P.-L., & Nguyen, H.-T. (2026). Unlocking *Streptomyces* biosynthetic gene clusters: bioelicitors, co-culture, and beyond. *Systems Microbiology and Biomanufacturing*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s43393-025-00397-6>
- Niu, G., Chater, K. F., Tian, Y., Zhang, J., & Tan, H. (2016). Specialised metabolites regulating antibiotic biosynthesis in *Streptomyces* spp. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(4), 554–573. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw012>
- Niu, T., Wang, H., Fu, W., Hao, Z., Wu, S., Zhang, X., & Chen, B. (2026). Multifunctional composite microbial inoculants in sustainable agriculture: Design, carriers and field application. *Soil Ecology Letters*, 8, 260421. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s42832-026-0421-8>

- Norte, D. M., Avitia-Dominguez, L. A., & Rozen, D. E. (2025). Evolution and Ecology of Streptomyces. *Annual Review of Microbiology*, 79(1), 383–403. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-051524-032254>
- Nuzzo, A., De Martino, A., Di Meo, V., & Piccolo, A. (2018). Potential alteration of iron–humate complexes by plant root exudates and microbial siderophores. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 5(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40538-018-0132-1>
- O’Callaghan, M., Ballard, R. A., & Wright, D. (2022). Soil microbial inoculants for sustainable agriculture: Limitations and opportunities. *Soil Use and Management*, 38(3), 1340–1369. <https://doi.org/10.1111/sum.12811>
- Okada, B. K., & Seyedsayamdost, M. R. (2017). Antibiotic dialogues: induction of silent biosynthetic gene clusters by exogenous small molecules. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(1), 19–33. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw035>
- Olalekan Shittu, H., Aisagbonhi, E., & Henry Obiazikwor, O. (2019). Plants’ innate defence mechanisms against phytopathogens. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(2), 314–319. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019.9.2.314-319>
- Olanrewaju, O. S., & Babalola, O. O. (2019). Streptomyces: implications and interactions in plant growth promotion. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(3), 1179–1188. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-09577-y>
- Oliveira, P. H., & Fang, G. (2021). Conserved DNA Methyltransferases: A Window into Fundamental Mechanisms of Epigenetic Regulation in Bacteria. *Trends in Microbiology*, 29(1), 28–40. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.04.007>
- Omar, A. F., Abdelmageed, A. H. A., Al-Turki, A., Abdelhameid, N. M., Sayyed, R. Z., & Rehan, M. (2022). Exploring the Plant Growth-Promotion of Four Streptomyces Strains from Rhizosphere Soil to Enhance Cucumber Growth and Yield. *Plants*, 11(23), 3316. <https://doi.org/10.3390/plants1123316>
- Orozco-Mosqueda, Ma. del C., Flores, A., Rojas-Sánchez, B., Urtis-Flores, C. A., Morales-Cedeño, L. R., Valencia-Marin, M. F., Chávez-Avila, S., Rojas-Solis, D., & Santoyo, G. (2021). Plant Growth-Promoting Bacteria as Bioinoculants: Attributes and Challenges for Sustainable Crop Improvement. *Agronomy*, 11(6), 1167. <https://doi.org/10.3390/agronomy11061167>
- Pacios-Michelena, S., Aguilar González, C. N., Alvarez-Perez, O. B., Rodriguez-Herrera, R., Chávez-González, M., Arredondo Valdés, R., Ascacio Valdés, J. A., Govea Salas, M., & Ilyina, A. (2021). Application of Streptomyces Antimicrobial Compounds for the Control of Phytopathogens. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 5. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2021.696518>
- Paradkar, A., Trefzer, A., Chakraborty, R., & Stassi, D. (2003). Streptomyces Genetics: A Genomic Perspective. *Critical Reviews in Biotechnology*, 23(1), 1–27. <https://doi.org/10.1080/713609296>

- Parween, T., Bhandari, P., Jan, S., Mahmooduzzafar, Fatma, T., & Raza, S. K. (2017). Role of Bioinoculants as Plant Growth-Promoting Microbes for Sustainable Agriculture. In *Agriculturally Important Microbes for Sustainable Agriculture* (pp. 183–206). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5589-8_9
- Pattapulavar, V., Shah, M., Bell I, P. J., Ramanujam, S., Subburaj, S., Arumugam, S., Muniyan, R., & Christopher, J. G. (2026). Genome-guided discovery and computational prioritization of next generation drug development from *Streptomyces* sp. VITGV156 (MCC 4965). *Frontiers in Microbiology*, 17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1736442>
- Patzer, S. I., & Braun, V. (2010). Gene cluster involved in the biosynthesis of griseobactin, a catechol-peptide siderophore of *Streptomyces* sp. ATCC 700974. *Journal of Bacteriology*, 192(2), 426–435. <https://doi.org/10.1128/JB.01250-09>
- Pazhanimurugan, R., Radhakrishnan, M., Shanmugasundaram, T., Gopikrishnan, V., & Balagurunathan, R. (2016). Terpenoid bioactive compound from *Streptomyces rochei* (M32): taxonomy, fermentation and biological activities. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(10), 161. <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2121-5>
- Pei, X., Lei, Y., & Zhang, H. (2024). Transcriptional regulators of secondary metabolite biosynthesis in *Streptomyces*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 40(5), 156. <https://doi.org/10.1007/s11274-024-03968-2>
- Pengproh, R., Thanyasiriwat, T., Sangdee, K., Kawicha, P., & Sangdee, A. (2023). Antagonistic ability and genome mining of soil *Streptomyces* spp. against *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*. *European Journal of Plant Pathology*, 167(2), 251–270. <https://doi.org/10.1007/s10658-023-02698-9>
- Pérez Rojas, F., León Quispe, J., & Galindo Cabello, N. (2015). Actinomicetos aislados del compost y su actividad antagonista a fitopatógenos de la papa (*Solanum tuberosum* spp. andigena Hawkes). *Revista Mexicana de Fitopatología*, 33, 116–139. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmfi/v33n2/2007-8080-rmfi-33-02-00116-en.pdf>
- Pérez-Corral, D. A., García-González, N. Y., Gallegos-Morales, G., Ruiz-Cisneros, M. F., Berlanga-Reyes, D. I., & Ríos-Velasco, C. (2017). Aislamiento de actinomicetos asociados a rizosfera de árboles de manzano antagónicos a *Fusarium equiseti*. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 6(7), 1629–1638. <https://doi.org/10.29312/remexca.v6i7.555>
- Pinilla, L., Toro, L. F., Laing, E., Alzate, J. F., & Ríos-Esteva, R. (2019). Comparative Transcriptome Analysis of *Streptomyces Clavuligerus* in Response to Favorable and Restrictive Nutritional Conditions. *Antibiotics*, 8(3), 96. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030096>
- Pirttilä, A. M., Mohammad Parast Tabas, H., Baruah, N., & Koskimäki, J. J. (2021). Biofertilizers and Biocontrol Agents for Agriculture: How to Identify and Develop New

- Potent Microbial Strains and Traits. *Microorganisms*, 9(4), 817. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040817>
- Pontes, J. G. de M., Fernandes, L. S., dos Santos, R. Vander, Tasic, L., & Fill, T. P. (2020). Virulence Factors in the Phytopathogen–Host Interactions: An Overview. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(29), 7555–7570. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02389>
- Poppeliers, S. W., Sánchez-Gil, J. J., & de Jonge, R. (2023). Microbes to support plant health: understanding bioinoculant success in complex conditions. *Current Opinion in Microbiology*, 73, 102286. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102286>
- Prabhu, S., Poorniammal, R., & Dufossé, L. (2025). Microbial Metabolites: A Sustainable Approach to Combat Plant Pests. *Metabolites*, 15(6), 418. <https://doi.org/10.3390/metabo15060418>
- Prasad, A., Suravajhala, P., & Nigam, V. K. (2024). Annotation-Based Study on Hypothetical Proteins in Bacteria Using Classification Features. *Current Proteomics*, 21(3), 174–186. <https://doi.org/10.2174/0115701646303687240805072304>
- Prayogo, F. A. (2026). Metagenomic Mining of Antimicrobial Compounds from Extreme Environments: A Systematic Review. *Journal of Biomedical Sciences and Health*, 3(1), 50–62. <https://doi.org/10.34310/jbsh.v3.i1.293>
- Qi, D., Zou, L., Zhou, D., Zhang, M., Wei, Y., Li, K., Zhao, Y., Zhang, L., & Xie, J. (2022). Biocontrol potential and antifungal mechanism of a novel *Streptomyces sichuanensis* against *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* tropical race 4 in vitro and in vivo. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(4), 1633–1649. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11788-3>
- Qi, Y., Nepal, K. K., & Blodgett, J. A. V. (2021). A comparative metabologenomic approach reveals mechanistic insights into *Streptomyces* antibiotic crypticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(31). <https://doi.org/10.1073/pnas.2103515118>
- Quarcoo, F., Bonsi, C., & Tackie, N. (2014). Pesticides, the Environment, and Human Health. In *Pesticides - Toxic Aspects*. InTech. <https://doi.org/10.5772/57553>
- Raatschen, N., Wenzel, M., Ole Leichert, L. I., Düchting, P., Krämer, U., & Elisabeth Bandow, J. (2013). Extracting iron and manganese from bacteria with ionophores—A mechanism against competitors characterized by increased potency in environments low in micronutrients. *PROTEOMICS*, 13(8), 1358–1370. <https://doi.org/10.1002/pmic.201200556>
- Rabyk, M., Yushchuk, O., Rokytskyy, I., Anisimova, M., & Ostash, B. (2018). Genomic Insights into Evolution of AdpA Family Master Regulators of Morphological Differentiation and Secondary Metabolism in *Streptomyces*. *Journal of Molecular Evolution*, 86(3–4), 204–215. <https://doi.org/10.1007/s00239-018-9834-z>

- Ramarajan, M., Devilla, R., Dow, L., Walsh, N., Mead, O., Zakeel, M. C. M., Gallart, M., Richardson, A. E., & Thatcher, L. F. (2024). Genomic and Untargeted Metabolomic Analysis of Secondary Metabolites in the *Streptomyces griseoaurantiacus* Strain MH191 Shows Media-Based Dependency for the Production of Bioactive Compounds with Potential Antifungal Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(44), 24432–24448. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c04989>
- Rasool, S., Groos, M., Hannula, S. E., & Biere, A. (2025). Bioinoculant-induced plant resistance is modulated by interactions with resident soil microbes. *Environmental Microbiome*, 20(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40793-025-00667-9>
- Raymond, K. N., & Dertz, E. A. (2014). Biochemical and Physical Properties of Siderophores. In *Iron Transport in Bacteria* (pp. 1–17). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555816544.ch1>
- Reay, M. K., Graf, M., Murphy, M., Monkley, C., Florent, P. J., Collins, B. I., Van Hien, N., Tien, T. M., Fernandes, A. N., Adhikari, T., Viljoen, S., Tolba, M., Mosa, A., Chadwick, D. R., Jones, D. L., Evershed, R. P., & Lloyd, C. E. M. (2025). Soil property controls on plasticiser, antioxidant and UV absorber additive degradation across a global soil gradient. *Environmental Science and Pollution Research*, 32(57), 30881–30898. <https://doi.org/10.1007/s11356-025-37152-2>
- Reyna-Campos, A. O., Ruiz-Villafan, B., Macías-Rubalcava, M. L., Langley, E., Rodríguez-Sanoja, R., & Sánchez, S. (2024). Heterologous expression of lasso peptides with apparent participation in the morphological development in *Streptomyces*. *AMB Express*, 14(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s13568-024-01761-w>
- Rice, A. J., Sword, T. T., Chengan, K., Mitchell, D. A., Mouncey, N. J., Moore, S. J., & Bailey, C. B. (2025). Cell-free synthetic biology for natural product biosynthesis and discovery. *Chemical Society Reviews*, 54(9), 4314–4352. <https://doi.org/10.1039/D4CS01198H>
- Risdian, C., Mozef, T., & Wink, J. (2019). Biosynthesis of Polyketides in *Streptomyces*. *Microorganisms*, 7(5), 124. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050124>
- Robertsen, H. L., Weber, T., Kim, H. U., & Lee, S. Y. (2018). Toward Systems Metabolic Engineering of *Streptomyces* for Secondary Metabolites Production. *Biotechnology Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1002/biot.201700465>
- Romano, I., Ventorino, V., & Pepe, O. (2020). Effectiveness of Plant Beneficial Microbes: Overview of the Methodological Approaches for the Assessment of Root Colonization and Persistence. *Frontiers in Plant Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00006>
- Romano-Armada, N., Yañez-Yazlle, M. F., Irazusta, V. P., Rajal, V. B., & Moraga, N. B. (2020). Potential of Bioremediation and PGP Traits in *Streptomyces* as Strategies for Bio-Reclamation of Salt-Affected Soils for Agriculture. *Pathogens*, 9(2), 117. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020117>

- Romero-Rodríguez, A., Maldonado-Carmona, N., Ruiz-Villafán, B., Koirala, N., Rocha, D., & Sánchez, S. (2018). Interplay between carbon, nitrogen and phosphate utilization in the control of secondary metabolite production in *Streptomyces*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 111(5), 761–781. <https://doi.org/10.1007/s10482-018-1073-1>
- Romero-Rodríguez, A., Rocha, D., Ruiz-Villafán, B., Guzmán-Trampe, S., Maldonado-Carmona, N., Vázquez-Hernández, M., Zelarayán, A., Rodríguez-Sanoja, R., & Sánchez, S. (2017). Carbon catabolite regulation in *Streptomyces*: new insights and lessons learned. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 33(9), 162. <https://doi.org/10.1007/s11274-017-2328-0>
- Rosli, J. N. R., Syed Mohamad, S. A., Muhammad Low, A. L., & Ariffin, S. (2024). Bacterial Secondary Metabolite Activation Through Epigenetic Modifiers: A Systematic Review. *Pertanika Journal of Science and Technology*, 32(2), 495–507. <https://doi.org/10.47836/pjst.32.2.02>
- Saha, M., Sarkar, S., Sarkar, B., Sharma, B. K., Bhattacharjee, S., & Tribedi, P. (2016). Microbial siderophores and their potential applications: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(5), 3984–3999. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4294-0>
- Sánchez-Bayo, F., & Tennekes, H. A. (2015). Environmental Risk Assessment of Agrochemicals — A Critical Appraisal of Current Approaches. In *Toxicity and Hazard of Agrochemicals*. InTech. <https://doi.org/10.5772/60739>
- Sánchez-Romero, M. A., & Casadesús, J. (2020). The bacterial epigenome. *Nature Reviews Microbiology*, 18(1), 7–20. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0286-2>
- Schniete, J. K., & Fernández-Martínez, L. T. (2024). Natural product discovery in soil actinomycetes: unlocking their potential within an ecological context. *Current Opinion in Microbiology*, 79, 102487. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2024.102487>
- Schumacher, M. A., Zeng, W., Findlay, K. C., Buttner, M. J., Brennan, R. G., & Tschowri, N. (2017). The *Streptomyces* master regulator BldD binds c-di-GMP sequentially to create a functional BldD2-(c-di-GMP)₄ complex. *Nucleic Acids Research*, 45(11), 6923–6933. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx287>
- Selegato, D. M., & Castro-Gamboa, I. (2023). Enhancing chemical and biological diversity by co-cultivation. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1117559>
- Shahwar, D., Mushtaq, Z., Mushtaq, H., Alqarawi, A. A., Park, Y., Alshahrani, T. S., & Faizan, S. (2023). Role of microbial inoculants as bio fertilizers for improving crop productivity: A review. *Heliyon*, 9(6), e16134. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16134>
- Shao, Z., Gu, S., Zhang, X., Xue, J., Yan, T., Guo, S., Pommier, T., Jousset, A., Yang, T., Xu, Y., Shen, Q., & Wei, Z. (2024). Siderophore interactions drive the ability of

- Pseudomonas* spp . consortia to protect tomato against ***Ralstonia solanacearum*** . *Horticulture Research*, 11(9). <https://doi.org/10.1093/hr/uhae186>
- Shepherdson, E. M., Baglio, C. R., & Elliot, M. A. (2023). Streptomyces behavior and competition in the natural environment. *Current Opinion in Microbiology*, 71, 102257. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102257>
- Shepherdson, E. M. F., & Elliot, M. A. (2022). Cryptic specialized metabolites drive *Streptomyces* exploration and provide a competitive advantage during growth with other microbes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(40). <https://doi.org/10.1073/pnas.2211052119>
- Shil, R., Pattapulavar, V., Ramanujam, S., Subburaj, S., & Christopher, J. G. (2026). Synthetic Biology Strategies for Activating Cryptic BGCs in *Streptomyces*: Engineering Native and Synthetic Promoters for Antibiotic Discovery. *ACS Omega*, 11(1), 239–259. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c08473>
- Silva, G. da C., Kitano, I. T., Ribeiro, I. A. de F., & Lacava, P. T. (2022). The Potential Use of Actinomycetes as Microbial Inoculants and Biopesticides in Agriculture. *Frontiers in Soil Science*, 2. <https://doi.org/10.3389/fsoil.2022.833181>
- Singh, K. D. (2014). *Biochemical and molecular studies of the anti-phytopathogenic trait in actinomycetes* [Master Thesis, University of Agricultural Sciences, Dharwad]. <https://krishikosh.egranth.ac.in/server/api/core/bitstreams/88f5f3ba-6f22-4669-bad5-5445be510c81/content>
- Singh, S. R., Zargar, M. Y., Najar, G. R., Peer, F. A., & Ishaq, M. (2013). Microbial Dynamics, Root Colonization, and Nutrient Availability as Influenced by Inoculation of Liquid Bioinoculants in Cultivars of Apple Seedlings. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 44(10), 1511–1523. <https://doi.org/10.1080/00103624.2012.760571>
- Sisodia, A., Singh, A. K., Sisodia, V., & Barman, K. (2024). Revolutionizing floriculture: advantages and applications of bioinoculants in plant growth and development in ornamental flower crops. In *Bio-Inoculants in Horticultural Crops* (pp. 323–333). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-96005-2.00021-0>
- Slack, S. M., Walters, K. J., Outwater, C. A., & Sundin, G. W. (2021). Effect of kasugamycin, oxytetracycline, and streptomycin on in-orchard population dynamics of erwinia amylovora on apple flower stigmas. *Plant Disease*, 105(6). <https://doi.org/10.1094/PDIS-07-20-1469-RE>
- Stenberg, J. A., Sundh, I., Becher, P. G., Björkman, C., Dubey, M., Egan, P. A., Friberg, H., Gil, J. F., Jensen, D. F., Jonsson, M., Karlsson, M., Khalil, S., Ninkovic, V., Rehmann, G., Vetukuri, R. R., & Viketoft, M. (2021). When is it biological control? A framework of definitions, mechanisms, and classifications. *Journal of Pest Science*, 94(3), 665–676. <https://doi.org/10.1007/s10340-021-01354-7>

- Suárez-Moreno, Z. R., Vinchira-Villarraga, D. M., Vergara-Morales, D. I., Castellanos, L., Ramos, F. A., Guarnaccia, C., Degrassi, G., Venturi, V., & Moreno-Sarmiento, N. (2019). Plant-Growth Promotion and Biocontrol Properties of Three *Streptomyces* spp. Isolates to Control Bacterial Rice Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 10(FEB). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00290>
- Suman, A., Govindasamy, V., Ramakrishnan, B., Aswini, K., SaiPrasad, J., Sharma, P., Pathak, D., & Annapurna, K. (2022). Microbial Community and Function-Based Synthetic Bioinoculants: A Perspective for Sustainable Agriculture. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.805498>
- Sun, T., Liu, H., Wang, N., Huang, M., Banerjee, S., Jousset, A., Xu, Y., Shen, Q., Wang, S., Wang, X., & Wei, Z. (2025). Interactions with native microbial keystone taxa enhance the biocontrol efficiency of *Streptomyces*. *Microbiome*, 13(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02120-y>
- Syed Ab Rahman, S. F., Singh, E., Pieterse, C. M. J., & Schenk, P. M. (2018). Emerging microbial biocontrol strategies for plant pathogens. *Plant Science*, 267, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2017.11.012>
- Tarasova, E. V., Luchnikova, N. A., Grishko, V. V., & Ivshina, I. B. (2023). Actinomycetes as Producers of Biologically Active Terpenoids: Current Trends and Patents. *Pharmaceuticals*, 16(6), 872. <https://doi.org/10.3390/ph16060872>
- Thepbandit, W., & Athinuwat, D. (2024). Rhizosphere Microorganisms Supply Availability of Soil Nutrients and Induce Plant Defense. *Microorganisms*, 12(3), 558. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030558>
- Tierrafría, V. H., Ramos-Aboites, H. E., Gosset, G., & Barona-Gómez, F. (2011). Disruption of the siderophore-binding *desE* receptor gene in *Streptomyces coelicolor* A3(2) results in impaired growth in spite of multiple iron–siderophore transport systems. *Microbial Biotechnology*, 4(2), 275–285. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2010.00240.x>
- Timofeeva, A. M., Galyamova, M. R., & Sedykh, S. E. (2022). Bacterial Siderophores: Classification, Biosynthesis, Perspectives of Use in Agriculture. *Plants*, 11(22), 3065. <https://doi.org/10.3390/plants11223065>
- Traxler, M. F., Seyedsayamdost, M. R., Clardy, J., & Kolter, R. (2012). Interspecies modulation of bacterial development through iron competition and siderophore piracy. *Molecular Microbiology*, 86(3), 628–644. <https://doi.org/10.1111/mmi.12008>
- Tudi, M., Daniel Ruan, H., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C., & Phung, D. T. (2021). Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1112. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031112>
- Undabarrena, A., Pereira, C. F., Kruasuwan, W., Parra, J., Sélem-Mojica, N., Vind, K., & Schniete, J. K. (2021). Integrating perspectives in actinomycete research: an

- ActinoBase review of 2020–21. *Microbiology*, 167(9). <https://doi.org/10.1099/mic.0.001084>
- Urem, M., Świątek-Połatyńska, M. A., Rigali, S., & van Wezel, G. P. (2016). Intertwining nutrient-sensory networks and the control of antibiotic production in *Streptomyces*. *Molecular Microbiology*, 102(2), 183–195. <https://doi.org/10.1111/mmi.13464>
- 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 der Does, H. C., & Rep, M. (2017). Adaptation to the Host Environment by Plant-Pathogenic Fungi. *Annual Review of Phytopathology*, 55(1), 427–450. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-080516-035551>
- van der Meij, A., Worsley, S. F., Hutchings, M. I., & van Wezel, G. P. (2017). Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 392–416. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux005>
- van Wezel, G. P., & McDowall, K. J. (2011). The regulation of the secondary metabolism of *Streptomyces*: new links and experimental advances. *Natural Product Reports*, 28(7), 1311. <https://doi.org/10.1039/c1np00003a>
- Vanhaelewyn, L., Van Der Straeten, D., De Coninck, B., & Vandenbussche, F. (2020). Ultraviolet Radiation From a Plant Perspective: The Plant-Microorganism Context. *Frontiers in Plant Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.597642>
- Veilumuthu, P., Nagarajan, T., Magar, S., Sundaresan, S., Moses, L. J., Theodore, T., & Christopher, J. G. (2024). Genomic insights into an endophytic *Streptomyces* sp. VITGV156 for antimicrobial compounds. *Frontiers in Microbiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1407289>
- Vicente, C. M., Thibessard, A., Lorenzi, J.-N., Benhadj, M., Hôtel, L., Gacemi-Kirane, D., Lespinet, O., Leblond, P., & Aigle, B. (2018). Comparative Genomics among Closely Related *Streptomyces* Strains Revealed Specialized Metabolite Biosynthetic Gene Cluster Diversity. *Antibiotics*, 7(4), 86. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040086>
- Vijayabharathi, R., Gopalakrishnan, S., Sathya, A., Vasanth Kumar, M., Srinivas, V., & Mamta, S. (2018). *Streptomyces* sp. as plant growth-promoters and host-plant resistance inducers against *Botrytis cinerea* in chickpea. *Biocontrol Science and Technology*, 28(12), 1140–1163. <https://doi.org/10.1080/09583157.2018.1515890>
- Vurukonda, S. S. K. P., Giovanardi, D., & Stefani, E. (2018). Plant Growth Promoting and Biocontrol Activity of *Streptomyces* spp. as Endophytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 952. <https://doi.org/10.3390/ijms19040952>

- Wang, M., & Li, H. (2025a). Structure, Function, and Biosynthesis of Siderophores Produced by *Streptomyces* Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(8), 4425–4439. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c08231>
- Wang, M., & Li, H. (2025b). Structure, Function, and Biosynthesis of Siderophores Produced by *Streptomyces* Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(8), 4425–4439. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c08231>
- Wang, M., Li, H., Li, J., Zhang, W., & Zhang, J. (2024). *Streptomyces* Strains and Their Metabolites for Biocontrol of Phytopathogens in Agriculture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(4), 2077–2088. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c08265>
- Wang, M., Li, J., Cong, W., & Zhang, J. (2022). Antimicrobial Mechanism and Secondary Metabolite Profiles of Biocontrol Agent *Streptomyces lydicus* M01 Based on Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Connected to a Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometer Analysis and Genome Sequencing. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.908879>
- Wang, N., Huang, W., Jia, Q., Song, B., Wang, S., Wu, L., Sun, M., Wang, Y., Zhang, L., & Wang, W. (2025). Biocontrol potential of borrelidin metabolites derived from *Streptomyces rochei* A144 as a fungicide. *Journal of Applied Microbiology*, 136(4). <https://doi.org/10.1093/jambio/lxaf073>
- 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>
- Wang, Y., Jia, F., Song, R., Chen, C., Pu, T., Xu, Y., Chang, D., Wang, X., Li, J., & Fan, Y. (2025). Characterization and genome analysis of marine *Streptomyces albidoflavus* S20 for the biological control of tobacco black shank. *Biological Control*, 211. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2025.105908>
- Wei, Z., Gu, S., Vollenweider, V., Zuo, Y., Li, Z., & Kümmerli, R. (2025). Microbial siderophores for One Health. *Trends in Microbiology*, 33(12), 1277–1285. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2025.05.002>
- Wen, X., Wang, L., Li, J., Chen, Y., Zhuo, D., Anjago, W. M., Jiu, M., Zhu, H., Zhang, Q., Zhang, J., Wang, X., Wei, L., Peng, H., Daly, P., & Zhou, D. (2024). Staurosporine-producing *Streptomyces* sp. strain 11 × 1 cell-free culture filtrates control diseases caused by the oomycete plant pathogens *Pythium myriotylum* and *Phytophthora sojae*. *Biocontrol Science and Technology*, 34(2), 123–147. <https://doi.org/10.1080/09583157.2023.2301646>
- Westhoff, S., Kloosterman, A. M., van Hoesel, S. F. A., van Wezel, G. P., & Rozen, D. E. (2021). Competition Sensing Changes Antibiotic Production in *Streptomyces*. *MBio*, 12(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02729-20>
- Whitford, C. M., Cruz-Morales, P., Keasling, J. D., & Weber, T. (2021). The Design-Build-Test-Learn cycle for metabolic engineering of *Streptomyces*. *Essays in Biochemistry*, 65(2), 261–275. <https://doi.org/10.1042/EBC20200132>

- Wilbanks, L. E., Roberts, C. B., Frias-Gomez, M., Hennigan, H. E., Castator, K. G., Budimir, Z. L., Zu, C., & Parkinson, E. I. (2025). *Streptomyces Autoregulator Biosensors from Natural Product Cluster-Situated Regulators* [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/2025.09.05.673737>
- Wolański, M., Płachetka, M., Naumouskaya, V., Strzałka, A., Tracz, M., Valietova, D., & Zakrzewska-Czerwińska, J. (2025). AdpA, a Global Regulator of Hundreds of Genes, Including Those for Secondary Metabolism, in *Streptomyces venezuelae*. *Antibiotics*, 14(9), 878. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14090878>
- Worsley, S. F., Macey, M. C., Prudence, S. M. M., Wilkinson, B., Murrell, J. C., & Hutchings, M. I. (2021). Investigating the Role of Root Exudates in Recruiting *Streptomyces* Bacteria to the *Arabidopsis thaliana* Microbiome. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.686110>
- Wu, C., Du, C., Ichinose, K., Choi, Y. H., & van Wezel, G. P. (2017). Discovery of C - Glycosylpyranonaphthoquinones in *Streptomyces* sp. MBT76 by a Combined NMR-Based Metabolomics and Bioinformatics Workflow. *Journal of Natural Products*, 80(2), 269–277. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00478>
- Wu, J., Chen, D., Wu, J., Chu, X., Yang, Y., Fang, L., & Zhang, W. (2021). Comparative Transcriptome Analysis Demonstrates the Positive Effect of the Cyclic AMP Receptor Protein Crp on Daptomycin Biosynthesis in *Streptomyces roseosporus*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.618029>
- Wu, J., Wang, Y., Wang, Y., Li, X., Li, Y., Zhang, M., Xiong, J., Yin, C., Zhang, S., Liu, X., & Zhang, Y. (2025). A combination of genome mining with <scp>OSMAC</scp> strategy facilitates the discovery of bioactive metabolites produced from termite-associated *Streptomyces tanashiensis* <scp>BYF</scp> -112. *Pest Management Science*, 81(4), 2364–2378. <https://doi.org/10.1002/ps.8640>
- Wu, Q.-B., Chen, X.-A., Lv, Z.-Y., Zhang, X.-Y., Liu, Y., & Li, Y.-Q. (2021). Activation and discovery of tsukubarubicin from *Streptomyces tsukubaensis* through overexpressing SARPs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(11), 4731–4741. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11344-5>
- Xia, H., Li, X., Li, Z., Zhan, X., Mao, X., & Li, Y. (2020). The Application of Regulatory Cascades in *Streptomyces*: Yield Enhancement and Metabolite Mining. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00406>
- Xia, H., Zhan, X., Mao, X.-M., & Li, Y.-Q. (2020). The regulatory cascades of antibiotic production in *Streptomyces*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 36(1), 13. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2789-4>
- Xiao, L., Niu, H.-J., Qu, T.-L., Zhang, X.-F., & Du, F.-Y. (2021). *Streptomyces* sp. FX13 inhibits fungicide-resistant *Botrytis cinerea* in vitro and in vivo by producing oligomycin A. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 175, 104834. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104834>

- Yamada, K., Koroleva, A., Tirkkonen, H., Siitonen, V., Laughlin, M., Moglia, A., Matroodi, S., Akhgari, A., Mazurier, G., Niemi, J., & Metsä-Ketelä, M. (2026). Facultative predation expands the ecological repertoire of *Streptomyces*. *MBio*, 17(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.00563-26>
- Yan, B., Liu, N., Liu, M., Du, X., Shang, F., & Huang, Y. (2021). Soil actinobacteria tend to have neutral interactions with other co-occurring microorganisms, especially under oligotrophic conditions. *Environmental Microbiology*, 23(8), 4126–4140. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15483>
- Yan, Y., & Xia, H. (2024). The roles of SARP family regulators involved in secondary metabolism in *Streptomyces*. *Frontiers in Microbiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1368809>
- Yang, L., Wang, R., Lin, W., Li, B., Jin, T., Weng, Q., Zhang, M., & Liu, P. (2024). Efficacy of 2,4-Di- *tert*-butylphenol in Reducing *Ralstonia solanacearum* Virulence: Insights into the Underlying Mechanisms. *ACS Omega*, 9(4), 4647–4655. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07887>
- Yang, Z., Qiao, Y., Konakalla, N. C., Strøbech, E., Harris, P., Peschel, G., Agler-Rosenbaum, M., Weber, T., Andreasson, E., & Ding, L. (2023). *Streptomyces* alleviate abiotic stress in plant by producing pteridic acids. *Nature Communications*, 14(1), 7398. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43177-3>
- Yao, X., Zhang, Z., Huang, J., Wei, S., Sun, X., Chen, Y., Liu, H., & Li, S. (2021). Candidicin Isomer Production Is Essential for Biocontrol of Cucumber *Rhizoctonia* Rot by *Streptomyces albidoflavus* W68. *Applied and Environmental Microbiology*, 87(9). <https://doi.org/10.1128/AEM.03078-20>
- Zang, Z., Zhang, C., Park, K. J., Schwartz, D. A., Podicheti, R., Lennon, J. T., & Gerdt, J. P. (2025). *Streptomyces* secretes a siderophore that sensitizes competitor bacteria to phage infection. *Nature Microbiology*, 10(2), 362–373. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01910-8>
- Zeng, J., Xu, T., Cao, L., Tong, C., Zhang, X., Luo, D., Han, S., Pang, P., Fu, W., Yan, J., Liu, X., & Zhu, Y. (2018). The Role of Iron Competition in the Antagonistic Action of the Rice Endophyte *Streptomyces sporocinereus* OsiSh-2 Against the Pathogen *Magnaporthe oryzae*. *Microbial Ecology*, 76(4), 1021–1029. <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1189-x>
- Zhang, D., Morgan, K., & Liu, L. (2023). Editorial: The discovery of bioactive natural products: the isolation and structural elucidation, genome mining, OSMAC strategy, and biotransformation. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1253850>
- Zhang, H., Bai, X., Han, Y., & Han, L. (2023). Stress-Resistance and Growth-Promoting Characteristics and Effects on Vegetable Seed Germination of *Streptomyces* sp. Strains Isolated from Wetland Plant Rhizospheres. *Current Microbiology*, 80(5), 190. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03297-x>

- Zhang, K., Mohsin, A., Dai, Y., Chen, Z., Zhuang, Y., Chu, J., & Guo, M. (2019). Combinatorial Effect of ARTP Mutagenesis and Ribosome Engineering on an Industrial Strain of *Streptomyces albus* S12 for Enhanced Biosynthesis of Salinomycin. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00212>
- Zhao, Y., Li, G., Chen, Y., & Lu, Y. (2020). Challenges and Advances in Genome Editing Technologies in *Streptomyces*. *Biomolecules*, 10(5), 734. <https://doi.org/10.3390/biom10050734>
- Zhu, Y., Zhang, P., Zhang, J., Wang, J., Lu, Y., & Pang, X. (2020). Impact on Multiple Antibiotic Pathways Reveals MtrA as a Master Regulator of Antibiotic Production in *Streptomyces* spp. and Potentially in Other Actinobacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 86(20). <https://doi.org/10.1128/AEM.01201-20>