Desde el Herbario CICY
13: 36–44 (18/febrero/2021)
Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.
http://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/
ISSN: 2395-8790

Streptomyces: "La vieja confiable"

LAURA ESPINOSA-BARRERA, HUGO SERRANO-POSADA Y SARA CENTENO-LEIJA

Laboratorio de Agrobiotecnología, Tecnoparque CLQ, Universidad de Colima, Carretera Los Limones-Loma de Juárez, 28629, Colima, Colima, México.
hserrano0@ucol.mx, scenteno0@ucol.mx

Las bacterias del género *Streptomyces* son conocidas por producir un amplio repertorio de Compuestos Bioactivos Microbianos (CBMs) aplicables en áreas desde la agricultura hasta la medicina. Sin embargo, por más de una década, la obtención de nuevos CBMs se limitó a largos procesos tradicionales de aislamiento que redundaban en la re-obtención de compuestos conocidos. Todo esto cambió con el desarrollo de la Bioinformática, un área que permitió el descubrimiento de nuevas rutas de biosíntesis de CBMs encriptadas en (meta)genomas de microbiomas poco explorados y no-cultivables. En conjunto con la Biología Sintética, estos avances también permitieron el uso del chasís metabólico optimizado de *Streptomyces* tanto para programar circuitos biológicos involucrados en la producción selectiva de nuevos CBMs, como para incrementar su diversidad bioactiva por medio de la modificación y/o combinación racional de los genes codificantes.

Palabras clave:
Biología sintética, biosíntesis combinatoria, compuestos bioactivos, minería de genomas .

El género *Streptomyces* Waksman & Henrici 1943 hace referencia a un grupo de bacterias Gram positivas de genoma lineal (~8.6 Mb) y alta (>70%) proporción de G+C (guaninas y citosinas), con más de 500 especies pertenecientes al filo Actinobacteria, consideradas prácticamente ubicuas en la naturaleza (Bentley *et al.* 2002, Hoskisson y Wezel 2019). Debido a que son bacterias filamentosas con crecimiento micelar, sus esporas tienen un ciclo de vida latente, es decir, son capaces de "dormir" o permanecer inactivas por largos periodos en el suelo. De hecho, se han recuperado esporas viables de muestras de suelo almacenadas por más de 70 años (Morita 1985). Entre las especies más estudiadas de este género se encuentran: *S. griseus* (Krainsky 1914) Waksman & Henrici 1948, el primer estreptomiceto que se usó para la producción industrial del antibiótico, estreptomicina, cuyo descubrimiento le valió el premio Nobel en fisiología o medicina a Selman Waksman en 1952; o las especies *S. coelicolor* (Müller 1908) Waksman & Henrici 1948 y *S. avermitilis* (ex Burg *et al*. 1979) Kim & Goodfellow 2002, que han sido las más estudiadas para el desarrollo de herramientas moleculares (Lee *et al*. 2019). De hecho, un ejemplo de lo anterior son las cepas *S. avermitilis* SUKA22 y *S. coelicolor* M1152, cuyos genomas han sido editados y simplificados, permitiendo la inserción de rutas biosintéticas de otros microorganismos para la expresión selectiva de compuestos bioactivos (Komatsu *et al.* 2010, Thanapipatsiri *et al*. 2015). Otro ejemplo es *S. venezuelae* Ehrlich 1948 una cepa de crecimiento relativamente rápido, por lo que se ha modificado genéticamente para incrementar los rendimientos de producción de metabolitos especializados (Kim *et al*. 2020).

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

Desde el Herbario CICY
13: 36–44 (18/febrero/2021)
Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.
http://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/
ISSN: 2395-8790

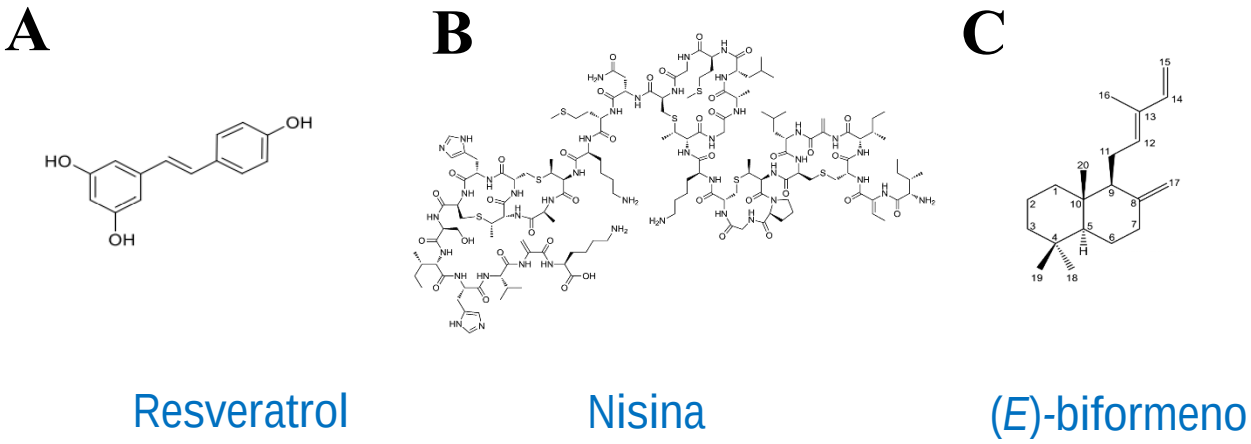

Figura 1. Ejemplos de compuestos bioactivos microbianos (CMB's). **A.** El resveratrol es un policétido tipo III que tiene actividad antimicrobiana. **B.** La nisina es una bacteriocina que funciona como un antibiótico. **C.** (*E*)-biformeno es un diterpeno con esqueleto de labdano que es un antiagregante plaquetario, es decir, sirve para alterar la coagulación sanguínea y evitar problemas cardiovasculares. (Imágenes: **A.** Adaptada de Soto-Hernández 2019. **B.** Tomada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nisin.png. **C.** Adaptada de Centeno-Leija *et al*. 2019).

En efecto, las especies de *Streptomyces* son conocidas por producir una gran cantidad de metabolitos especializados provenientes del metabolismo primario y secundario con múltiples aplicaciones en agricultura, biotecnología y medicina (Salwan y Sharma 2020). Por un lado, los metabolitos primarios están asociados al crecimiento y consisten en polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y ácidos grasos, entre otros; mientras que los metabolitos secundarios son compuestos que, a pesar de no ser esenciales para el crecimiento, tienen un papel importante para la supervivencia del microorganismo que los produce (Davies 2013). Éstos últimos, son metabolitos especializados llamados Compuestos Bioactivos Microbianos (CBMs), que suelen ser antibióticos, surfactantes, sideróforos (compuestos producidos por microorganismos para el "secuestro" de hierro), entre muchos otros (Jones y Elliot 2017). Para darnos idea del impacto industrial de tales moléculas, el ~40 % de los productos naturales conocidos reportados y registrados en artículos científicos y patentes de hace una década, provenían de CBMs (Bérdy 2012). Más aún, el 75% de los CBMs con capacidad antibiótica aislados para esa fecha, se obtuvieron solo de especies de *Streptomyces* (Bérdy 2012).

Dentro de los CBMs producidos por *Streptomyces* con rutas de biosíntesis relativamente poco complejas, podrían agruparse tres tipos de moléculas: (i) policétidos tipo III, (ii) bacteriocinas y (iii) terpenos (Centeno-Leija *et al.* 2016a) (Figura 1). Los policétidos, producidos por las enzimas policétido sintasas tipo III, presentan esqueletos de tipo quinonas, chalconas y estilbenos y tienen múltiples aplicaciones en la agroindustria y biomedicina debido a sus capacidades antibióticas y pesticidas (Lim *et al.* 2016). Por otro lado, las bacteriocinas son péptidos modificados que adquieren estructuras que les proporcionan capacidades antibióticas y parasiticidas, por lo que son muy apreciadas para el control biológico (Minnaard *et al.* 2016). Finalmente, los diterpenos, cuyas enzimas-formadoras clave son las diterpeno sintasas (Serrano-Posada *et al.* 2015, Centeno-Leija *et al.* 2019), son moléculas de veinte carbonos con un amplio espectro de capacidades antibióticas, antifúngicas, parasiticidas, insecticidas y

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

Desde el Herbario CICY
13: 36–44 (18/febrero/2021)
Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.
http://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/
ISSN: 2395-8790

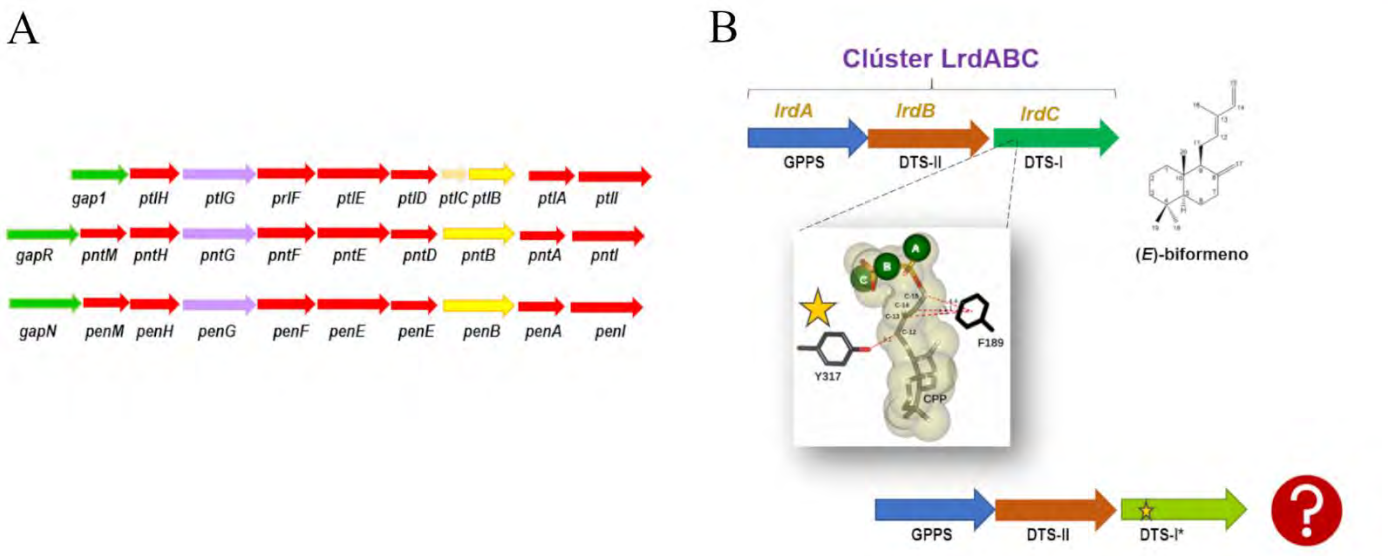

Figura 2. Representación esquemática de clústeres empleados en la Biosíntesis combinatoria. **A.** Clústeres o grupos de genes en tres especies diferentes de *Streptomyces* para la biosíntesis de pentalactona. Las abreviaturas *ptl*, *pnt* y *pen* indican que pertenecen a *S. avermitilis*, *S. arenae* y *S. exofoliatus,* respectivamente. Las flechas muestran los genes y la dirección indica su posición; en color rojo están los genes de biosíntesis, en verde un gen que codifica para una deshidrogenasa insensible a pentalactona y en amarillo el gen que produce a la farnesil (FPP) sintasa. **B.** El clúster LrdABC es un ejemplo de circuito biológico, en el cual se sintetiza el LRD *(E)*-biformeno, un compuesto que actúa como antiagregante plaquetario; con un estudio de la estructura cristalográfica del gen LrdC se reveló que en la posición 317, en el aminoácido tirosina (Tyr317) puede ser cambiado por otro, un triptófano (W317, indicada por la estrella), y este cambio (mutasíntesis) puede cambiar la función de este gen. Dando como resultado un reacomodo de la estructura del diterpeno de labdano, lo que cambiaría el compuesto final de la ruta, es decir, un diterpeno diferente al *(E)*-biformeno. (Esquemas: **A.** Adaptado de Cane e Ikeda 2011. **B.** Adaptado de Centeno-Leija *et al.* 2019).

potentes estimuladores del crecimiento de plantas (Kaur y Manhas 2014). Por ejemplo, los diterpenos con esqueletos de labdano o LRD's (Labdane-related diterpenoids, por sus siglas en inglés), pertenecen a un grupo representativo de los diterpenoides, y presenta alrededor de ~7000 compuestos identificados. La estructura química de los LRD's se caracteriza por presentar una estructura básica del tipo decalina con anillos adicionales que van desde bi- hasta penta-ciclos. La complejidad y variedad de su estructura conlleva a la diversidad de sus capacidades bioactivas (Peters 2010). Los genes que codifican para estas enzimas formadoras de CBMs, son factibles de identificar en genomas de estreptomicetos mediante herramientas bioinformáticas, ya que se localizan cerca de los genes de la ruta de biosíntesis específica en grupos llamados *clústeres,* que suelen tener diferentes tamaños, que van desde 1 kilo bases (Kb, 1000 bases) para los policétidos tipo III hasta de 8 Kb para la producción de diterpenos, como los LRD's (Centeno-Leija *et al.* 2016b, Centeno-Leija *et al.* 2019, Guzmán-Trampe *et al.* 2019).

De forma clásica, la obtención de CBMs no solo implica la selección del nicho ecológico, sino largos procesos de aislamiento del microorganismo de interés y extensas estrategias de extracción y purificación de los compuestos. Además, esta estrategia tradicional, se enfrenta al problema de que muchos CBMs son sintetizados a la par de múltiples rutas de metabolitos secundarios, limitando los rendimientos y dificultando su identificación. Más aún,

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

Desde el Herbario CICY
13: 36–44 (18/febrero/2021)
Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.
http://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/
ISSN: 2395-8790

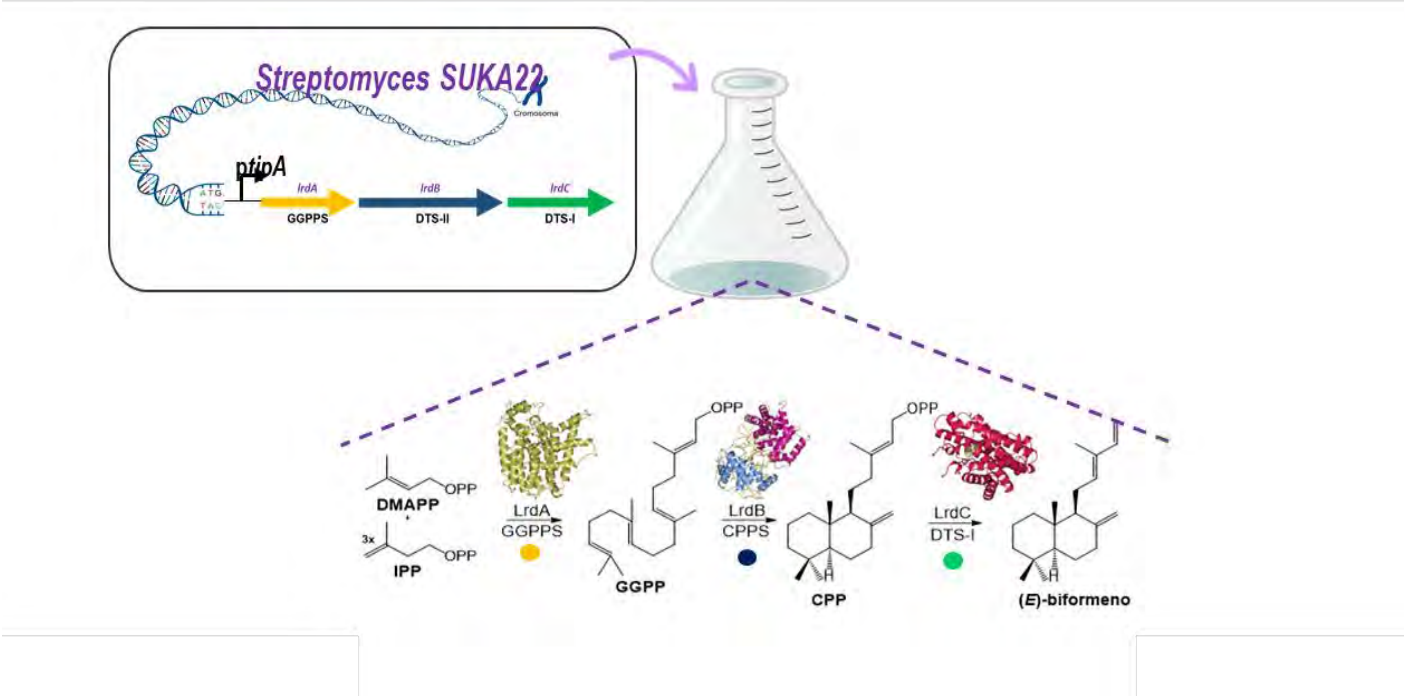

Figura 3. Circuito biológico LrdABC expresado de *Streptomyces* SUKA22. La cepa *Streptomyces* SUKA22, fue modificada para emplearse en la expresión de genes, en este caso el clúster LrdABC, en el cual se utilizó como potenciador el promotor p*tipA* (flecha negra). Los genes LrdA produce a la enzima geranilgeranil pirofosfato sintasa (punto amarillo) que genera el precursor geranilgeranil pirofosfato (GGPP), este es procesado por la diterpeno sintasa clase II (DTS-II, en azul); el gen LrdB, para formar al intermediario copalil pirofosfato (CPP), siendo este el sustrato para la enzima DTS-I (en verde), LrdC, quien es la encargada de producir el *(E)*-biformeno. (Esquema adaptado de Serrano-Posada *et al.* 2015, Centeno-Leija *et al.* 2019 y Magaña Van den Hegel 2020).

muchos clústeres de biosíntesis de CBMs son "crípticos", esto es, que están codificados en el genoma de la bacteria, pero no se expresan bajo condiciones de laboratorio, evitando su identificación (Challis 2008). Así, el descubrimiento de nuevos CBMs estuvo sujeto a todas estas dificultades que por décadas redundaron en la re-obtención de compuestos conocidos (Ikeda *et al.* 2017). Para abordar la problemática anterior, poco a poco se desarrollaron técnicas moleculares que permitieron aislar y clonar genes, es decir, integrar fragmentos de ADN para copiarlos o replicarlos, en la biosíntesis de CBMs (principalmente antibióticos) provenientes de otros organismos y expresarlos en *Streptomyces*, abriendo con esto la oportunidad de integrar grupos de genes completos al genoma de actinobacterias (Thompson *et al.* 1980).

Posteriormente, surgió la Biosíntesis Combinatoria, una herramienta utilizada para reprogramar rutas nativas de biosíntesis de CBMs para producir análogos de compuestos con nuevas y/o mejores propiedades bioactivas (Figura 2A). En su origen, la Biosíntesis Combinatoria consistió simplemente en mezclar genes contenidos en distintos clústeres involucrados en la biosíntesis de CBMs conocidos (Hopwood *et al.* 1985). Sin embargo, la capacidad combinatoria se acotó a la limitada cantidad de clústeres de biosíntesis de CBMs que se conocían, surgiendo así la segunda generación de la Biosíntesis Combinatoria llamada "mutasíntesis". La mutasíntesis propone que a través del conocimiento de la relación estructura-función que guardan las enzimas clave involucradas en las rutas de biosíntesis de CBMs, es posible construir versiones mutantes para

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

Desde el Herbario CICY
13: 36–44 (18/febrero/2021)
Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.
http://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/
ISSN: 2395-8790

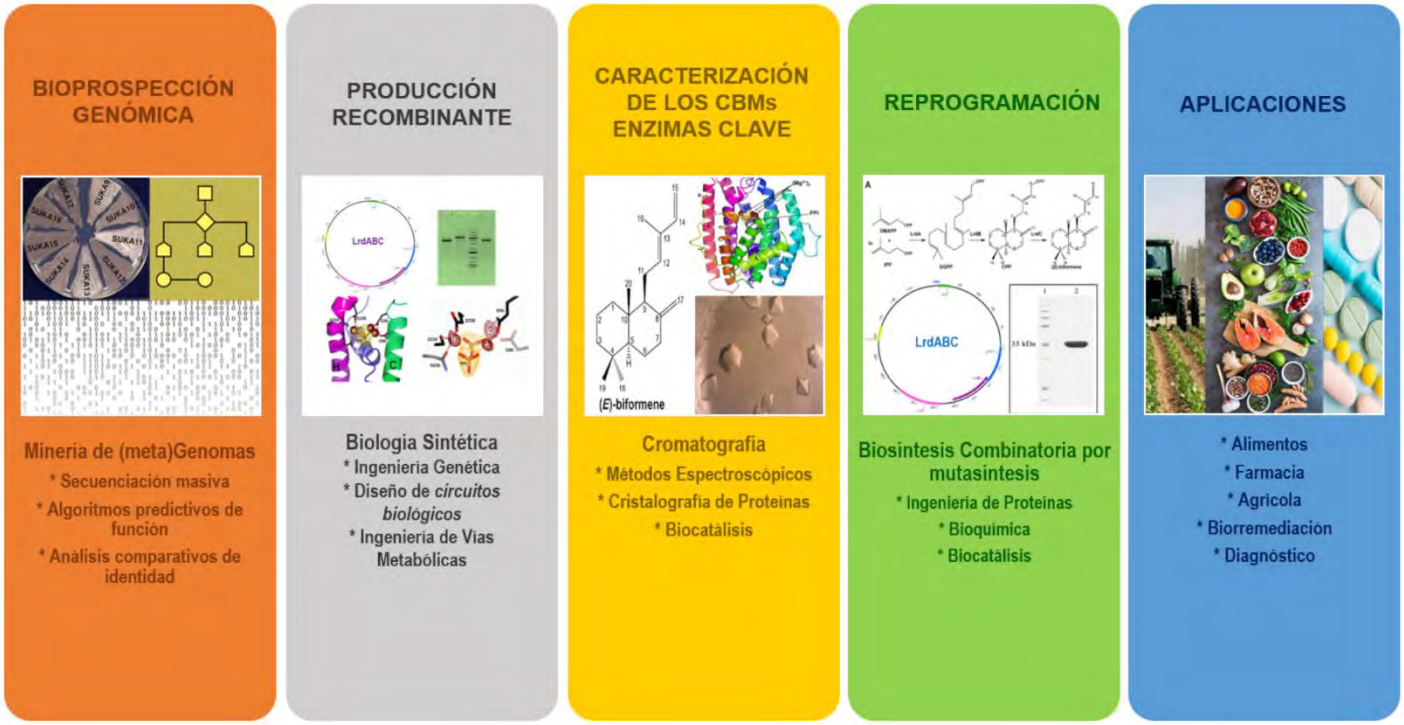

Figura 4. Integración general de las tecnologías alrededor de la búsqueda de compuestos microbianos bioactivos (CMBs). La bioprospección genómica se basa en el uso de la minería de genomas para la búsqueda de clústeres genéticos candidatos para la producción de CMBs. La producción recombinante de CMBs se logra mediante el uso de la biología sintética a través de las ingenierías genética y metabólica que ayudan a la construcción de circuitos biológicos manipulables. Una vez realizado el diseño de dichos circuitos es necesario realizar la caracterización de aquellos CMBs, conocidos o nuevos, con el apoyo de la cromatografía, métodos espectroscópicos, la cristalografía de proteínas y biocatálisis. La reprogramación utilizando la biosíntesis combinatoria por mutasíntesis permite reprogramar rutas nativas de biosíntesis de CBMs y producirlos con nuevas o mejores propiedades bioactivas. Por último, los CMBs tienen aplicaciones en la industria alimentaria, farmacéutica, agrícola, biotecnológica o de diagnóstico, entre otras. (Fotografías tomadas y adaptadas de trabajos realizados por Komatsu *et al.* 2013, Serrano-Posada *et al.* 2015 y Centeno-Leija *et al.* 2019).

producir CBMs análogos, utilizando una misma ruta o mediante la combinación y mutación de enzimas de rutas distintas (Weissman 2007). Así, no solo se reemplaza el gen que codifica para la enzima nativa por el gen mutante, sino que puede utilizarse una misma ruta para producir diferentes CBMs, así como pueden combinarse y mutar enzimas de distintas rutas (Figura 2B). Asimismo, dado que la biosíntesis de CBMs ocurre a la par de múltiples rutas de metabolitos secundarios que interfieren con su producción, purificación y rendimiento (Lee *et al.* 2021), la Biosíntesis Combinatoria utiliza además a la Ingeniería de Vías Metabólica para editar el genoma de bacterias tales como *E. coli* (Centeno-Leija *et al.* 2014) o *Streptomyces* (Lee *et al.* 2021) y eliminar las rutas de competencia minimizando su metabolismo. De esta manera, se ha aumentado el rendimiento de producción de CMBs conocidos, así como nuevos CBMs con rutas de biosíntesis crípticas (Lee *et al.* 2020). Estas constantes innovaciones de la Biosíntesis Combinatoria apoyada por el uso del chasís metabólico, el cual es una cepa microbiana que ha sido optimizada para la expresión de rutas metabólicas (en este caso, *Streptomyces*), han contribuido al desarrollo de nuevos fármacos inspirados en compuestos naturales (Kim *et al.* 2015), con una tasa de aciertos mayor que las bibliotecas químicas sintéticas cubriendo un panorama químí-

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

Desde el Herbario CICY
13: 36–44 (18/febrero/2021)
Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.
http://www.cicy.mx/sitios/desde_herbario/
ISSN: 2395-8790

co-específico mucho más amplio (Robles y Romo 2014).

No obstante, la historia no termina ahí para *Streptomyces*. Con el advenimiento de la secuenciación masiva, la metagenómica (que es el estudio del material genético de un conjunto de microrganismos que se encuentran en el mismo ecosistema), y el desarrollo de nuevos algoritmos para la anotación y predicción de funciones de genes, actualmente se pueden desencriptar (meta)genomas para identificar nuevos *clústeres* de genes relacionados con CBMs provenientes de cualquier microorganismo (incluyendo no cultivables) presentes en cualquier nicho ecológico (Martínez-Klimova *et al.* 2017, Ward y Allenby 2018). Esto se ve reflejado en los ~2000 genomas de diversas especies de *Streptomyces* que hay liberados en la actualidad, comparados con los ~30 genomas que se tenían hace solo 8 años (Lee *et al.* 2020), coincidiendo naturalmente con un incremento exponencial en el descubrimiento de nuevos CBMs (Ikeda *et al*. 2017).

Sin embargo, limitarse a descubrir nuevos *clústeres* relacionados con CBMs de microorganismos desconocidos y no cultivables mediante Minería de (meta)genomas no es suficiente. De hecho, es necesario expresarlos en un huésped modificado genéticamente para producirlos, caracterizarlos y determinar su función y/o capacidad bioactiva. Actualmente, múltiples disciplinas científicas se han conjuntado para definir a la Biología Sintética. De acuerdo con la revista Nature, la Biología Sintética consiste en –"el diseño y construcción de nuevos dispositivos, partes y sistemas de naturaleza biológica, y el rediseño de sistemas biológicos naturales para propósitos útiles" (Purnick y Weiss 2009). Por lo tanto, una de las plataformas en las que se basa la Biología Sintética, es el diseño de *circuitos biológicos* programados *a modo*. En efecto, los elementos que conforman la expresión génica pueden verse como componentes de un circuito (amplificadores, resistores y transistores) (Costello y Badran 2021). Así, la combinación de tales elementos, altera la salida (*output*) del sistema, que en nuestro caso se traduce en la expresión conjunta de las enzimas de la ruta de biosíntesis de un CBM de interés. Dado que los CMBs son metabolitos secundarios que potencialmente generan estrés a la bacteria hospedero que los produce, los *circuitos biológicos* para producir CBMs, frecuentemente se programan para que se "enciendan" sólo en condiciones específicas durante el cultivo (Lee *et al*. 2019).

Sin duda, el conjunto de la Minería de (meta)genomas y la Biología Sintética, han resultado una herramienta integral de la biotecnología moderna para llevar a otro nivel el descubrimiento y expresión de clústeres de genes involucrados en rutas de biosíntesis de CBMs inéditos (Lee *et al.* 2020). Un ejemplo del alcance de esta estrategia sinérgica, es la caracterización de una ruta críptica para la biosíntesis del diterpeno con esqueleto de labdano (LRD) (*E*)-biformeno (Figura 3), que identificamos en el genoma de una actinobacteria nativa del suelo salitroso del Valle de Chalco (Centeno-Leija *et al.* 2019, Guzmán-Trampe *et al.* 2019). Así, para elucidar esta ruta de biosíntesis, utilizamos el chasís de la cepa modelo *Streptomyces* SUKA22 (Komatsu *et al.* 2010), a la que le insertamos en su cromosoma un *circuito biológico* que construido con los tres genes *lrd*ABC, que identificamos en el genoma de la actinobacteria. Además, incluimos un *amplificador* para incrementar la expresión y así, aumentar producción del metabolito, obteniendo un sistema heterólogo de síntesis *in vivo* SUKA22:: *lrd*ABC (Serrano-Posada *et al.* 2015, Centeno-Leija *et al.* 2019). De esta manera, se activó la ruta críptica y se sintetizó el CMB LRD *(E)*-biformeno, que presenta actividad citotóxica y antiagregante plaquetario (Petrović *et al.* 2006, Martínez-Pérez *et al.* 2020). El (*E*)-biformeno, pertenece al grupo de CBMs de los LRD's con amplia variedad de capacidades bioactivas (Peters 2010). Además de elucidar la ruta de biosíntesis de (*E*)-biformeno, determinamos por primera vez la estructura cristalográfica de la diterpeno sintasa clave LrdC para la formación de LRD's bicíclicos, revelando pistas de las claves estructurales para reprogramarla mediante ingeniería de proteínas (Centeno-Leija *et al*. 2019). El siguiente paso, es modificar la ruta de biosíntesis

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

del (*E*)-biformeno mediante mutasíntesis para la obtención de LRD's bioactivos distintos (Espinosa-Barrera *et al.* 2021).

Con todo esto, es innegable que la "vieja conocida" *Streptomyces* sigue brindando oportunidades para desarrollar tecnologías que hasta hace unas décadas no eran posibles (Figura 4). Y que la obtención de nuevos CBMs en este género sigue más vigente que nunca, por lo que "la mata sigue dando"

Referencias

Bentley S.D, Chater K.F, Cerdeno-Tárraga A. M., … y Hoopwood D.A. 2002. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *Nature* 417: 141–147.

Bérdy J. 2012. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *The Journal of Antibiotics* 65: 385–395.

Cane D.E. e Ikeda H. 2011. Exploration and mining of the bacterial terpenome. *Accounts of Chemical Research* 45(3): 463–72.

Centeno-Leija S., Huerta-Beristain G., Giles-Gómez M., Bolívar F., Gosset G., y Martínez A. 2014. Improving poly-3-hydroxybutyrate production in *Escherichia coli* by combining the NADPH pool and acetyl-CoA availability. *Antonie Van Leeuwenhoek, Journal of Microbiology* 105(2): 687–696.

Centeno-Leija S., Guzmán-Trampe S., Rodríguez-Peña K., Bautista-Tovar D., Espinosa A., Trenado M., y Sánchez S. 2016a. Different approaches for searching new microbial compounds with anti-infective activity. *In*: Villa T. y Vinas M. (eds) *New Weapons to Control Bacterial Growth.New Weapons to Control Bacterial Growth*, pp. 395–431. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28368-5_15

Centeno-Leija S., Vinuesa P., Rodríguez-Peña K., Trenado-Uribe M., Cárdenas-Conejo Y., Serrano-Posada H., Rodríguez-Sanoja R. y Sánchez S. 2016b. Draft genome sequence of an endophytic Actinoplanes species, encoding uncommon trans-Acyltransferase Polyketide Synthases. *Genome Announcements* A00164-16 4(2): e00164-16.

Centeno-Leija S., Tapia-Cabrera S., Guzmán-Trampe S., Esquivel B., Esturau-Escofet N., Tierrafría V.H., Rodríguez-Sanoja R., Zárate-Romero A., Stojanoff V., Rudiño-Piñera E., Sánchez S. y Serrano-Posada H. 2019. The structure of (E)-biformene synthase provides insights into the biosynthesis of bacterial bicyclic labdane-related diterpenoids. *Journal of Structural Biology* 207: 29–39.

Challis G.L. 2008. Mining microbial genomes for new natural products and biosynthetic pathways. *Microbiology* 154: 1555–1569.

Costello A. y Badran A.H. 2021. Synthetic biological circuits within an orthogonal central dogma. *Trends in Biotechnology* 39(1): 59–71.

Davies J. 2013. Specialized microbial metabolites: functions and origins. *The Journal of Antibiotics* 66: 361–364.

Espinosa-Barrera L., Centeno-Leija S., Serrano-Posada H. 2021. Estancias posdoctorales por México: Incorporación de capital humano para apoyar a la nueva LGAC-Ingeniería de Procesos Biológicos del programa de posgrado en Ingeniería de Procesos de la UCOL.

Guzmán-Trampe S.M., Ikeda H., Vinuesa P., Macías-Rubalcava M.L., Esquivel B., Centeno-Leija S., … y Sánchez S. 2019. Production of distinct labdane-type diterpenoids using a novel cryptic labdane-like cluster from *Streptomyces thermocarboxydus* K155. *Applied Microbiology and Biotechnology* 104(2): 741–750.

Hoskisson P.A, van Wezel G.P. 2019. *Streptomyces coelicolor*. *Trends in Microbiology* 27(5): 468–469.

Hopwood D., Malpartida F., Kieser H., Ikeda H., Duncan J., Fuji I., … y Omura S. 1985. Production of "hybrid" antibiotics by genetic engineering. *Nature* 314(7): 92–94.

Ikeda H. 2017. Natural products discovery from micro-organisms in the post-genome era. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 81(1): 13–22.

Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz

Jones S.E y Elliot M.A. 2017. *Streptomyces* Exploration: Competition, Volatile Communication and New Bacterial Behaviours. *Trends in Microbiology* 25(7): 522–531.

Kaur T. y Manhas, R.K. 2014. Antifungal, insecticidal, and plant growth promoting potential of *Streptomyces hydrogenans* DH16. *Journal of Basic Microbiology* 54: 1175–1185.

Kim W., Lee N., Hwang S., Lee Y., Kim J., Cho S., Palsson B. y Cho B.K. 2020. Comparative Genomics Determines Strain-Dependent Secondary Metabolite Production in *Streptomyces venezuelae* Strains. *Biomolecules* 10(6): 864.

Kim E., Moore B.S, Yoon Y.J. 2015. Reinvigorating natural product combinatorial biosynthesis with synthetic biology. *Nature Chemical Biology* 11(9): 649–59.

Komatsu M., Uchiyama T., Omura S., Cane D.E., y Ikeda H. 2010. Genome-minimized *Streptomyces* host for the heterologous expression of secondary metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(6): 2646–2651.

Komatsu M., Komatsu K., Koiwai H., Yamada Y., Kozone I., Izumikawa M., Hashimoto J., Takagi M., Omura S., Shin-ya K., Cane D.E. y Ikeda H. 2013. Engineered *Streptomyces avermitilis* host for heterologous expression of biosynthetic gene cluster for secondary metabolites. *ACS Synthetic Biology* 2(7): 384–96.

Lee N., Hwang S., Lee Y., Cho S., Palsson B., Cho B.K. 2019. Synthetic biology tools for novel secondary metabolite discovery in *Streptomyces*. *Journal of Microbiology and Biotechnol*ogy 29(5): 667–686.

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.

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*: DOI: 10.1039/d0np00071j

Lim Y.P., Go M.K. y Yew W.S. 2016. Exploiting the Biosynthetic Potential of Type III Exploiting the Biosynthetic Potential of Type III. *Molecules* 21(6): 1–37.

Magaña Van den Hengel D.P. (CVU 931974) 2020. Estudio bioquímico-estructural de una ruta de biosíntesis de diterpenoides bacterianos. Tesis de Maestría en Ingeniería de Procesos-UCOL.

Martínez-Klimova E., Centeno-Leija S. y Sánchez S. 2017. Modern approaches to genome mining for the development of new Anti-infectives: In silico gene prediction and experimental metabolomics. *In*: Atta-ur-Rahman (Ed.). *Frontiers in Clinical Drug Research: Anti-Infectives. Vol 3*, pp. 3–48. Bentham Science Publishers Sharjah, UAE.

Martínez-Pérez E.F., Burgueño-Tapia E., Roa-Flores S., Bendaña-Piñeiro A.E., Sánchez-Arreola E., Bach H., Hernández L.R. 2020. A new diterpene and bioactivities of labdanes isolated from *Buddleja marrubiifolia*. *Natural Product Research* 7: 1–8.

Minnaard J. y Alippi A.M. 2016. Partial characterization of bacteriocin-like compounds from two strains of Bacillus cereus with biological activity against Paenibacillus larvae, the causal agent of American Foulbrood disease. *Letters in Applied Microbiology* 63: 442–449.

Morita R.Y. 1985. Starvation and minisaturisation of heterotrophs, with special emphasis on maintenance of the starved viable state. *In*: Fletcher M. and Floodgate G.D. (eds.), *Bacteria in their natural environments,* pp 111–130. Academic Press, London.

Peters R.J. 2010. Two rings in them all: The labdane-related diterpenoids. *Natural Product Reports* 27(11): 1521.

Petrović S., Ristić M., Milenković M., Kukić J., Antić-Stanković J. y Niketić M. 2006. Composition and antimicrobial activity of essential

oil of *Stachys plumosa* Griseb. *Flavour and Fragrace Journal* 21: 250–252.

Purnick P. y Weiss R. 2009. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10: 410–422.

Robles O. y Romo D. 2014. Chemo- and site-selective derivatizations of natural products enabling biological studies. *Natural Products Reports* 31(3): 318–334.

Salwan R. y Sharma V. 2020. Molecular and biotechnological aspects of secondary metabolites in actinobacteria. *Microbiological Research* 231: 126374.

Serrano-Posada H., Centeno-Leija S., Rojas-Trejo S., Stojanoff V., Rodríguez-Sanoja R., Rudiño-Piñera E. y Sánchez S. 2015. Crystallization and X-ray diffraction analysis of a putative bacterial class I labdane-related diterpene synthase. *Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications* 71(9): 1194–1199.

Soto Hernández A.C. (CVU 857291) 2019. Construcción de un sistema de síntesis in vivo para la producción de potenciales compuestos bioactivos provenientes de microbiomas marinos. Tesis de Maestría en Ingeniería de Procesos-UCOL.

Thanapipatsiri A., Claesen J., Gomez-Escribano J.P., Bibb M., Thamchaipenet A. 2015. *Streptomyces coelicolor* host for the heterologous expression of Type III polyketide synthase genes. *Microbial Cell Factories* 14: 145.

Thompson C.J., Ward J.M. y Hopwood D.A. 1980. DNA cloning in *Streptomyces*: resistance genes from antibiotic-producing species. *Nature* 286(5772): 525–527.

Ward A.C. y Allenby N.E. 2018. Genome mining for the search and discovery of bioactive compounds: the *Streptomyces* paradigm. *FEMS Microbiology Letters* 365(24):
DOI: 10.1093/femsle/fny240

Weissman K. 2007. Mutasynthesis—uniting chemistry and genetics for drug discovery. *Trends in Biotechnology* 25(4): 139.

Desde el Herbario CICY, 13: 36–44 (18-febrero-2021), es una publicación semanal editada por el Herbario CICY del Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C., con oficinas en Calle 43 x 32 y 34 No. 130, Col. Chuburná de Hidalgo, C.P. 97205, Mérida, Yucatán, México. Tel. 52 (999) 942-8330 Ext. 110, **www.cicy.mx/Sitios/Desde_Herbario/, webmas@cicy.mx.** Editores responsables: Germán Carnevali Fernández-Concha y José Luis Tapia Muñoz. Reserva de Derechos al Título Exclusivo No. 04-2016-041413195700-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 2395-8790. Responsable de la publicación: José Fernely Aguilar Cruz, Calle 43 x 32 y 34 No. 130, Col. Chuburná de Hidalgo, C.P. 97205, Mérida, Yucatán, México. Fecha de última modificación: 18 de febrero de 2021. Las opiniones expuestas por los autores no necesariamente expresan la postura del editor de la publicación. De la misma manera, la responsabilidad sobre la veracidad y la precisión de los contenidos, le corresponde totalmente a los autores de los ensayos.