

Potencial Bioprospectivo de Actinobacterias del Género Gordonia: Una Revisión Sistemática

DENISSON RUEDA SUESCUN



UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
Pamplona - Norte de Santander-Colombia, 2024

Potencial Bioprospectivo de Actinobacterias del Género Gordonia: Una Revisión Sistemática

DENISSON RUEDA SUESCUN

Trabajo para optar al título de:
Biólogo

Director:

Jeysson Fabian Sánchez Suarez
Doctor en Biociencias

Codirector:

Nelson Josué Fernández Parada
Doctor en Ciencias Aplicadas

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
Pamplona - Norte de Santander-Colombia, 2024

Dedicatoria:

A mis padres, por su amor incondicional, los valores que me inculcaron y su apoyo constante en cada paso de mi vida. Gracias por enseñarme con su ejemplo la importancia del esfuerzo, la disciplina y la perseverancia, valores que han sido fundamentales para alcanzar mis metas. Este logro es también de ustedes.
A mis hermanos, por ser una fuente constante de inspiración y fortaleza. Gracias por estar presentes en los momentos más difíciles, brindándome su apoyo moral y su confianza en mí.

A mi pareja, por caminar siempre a mi lado, llenando este camino de amor, comprensión y apoyo incondicional. Gracias por tu infinita paciencia, tus palabras de aliento en los momentos más complicados y por ser un refugio donde siempre encontré fuerzas para continuar.

A mi hijo, cuya inocencia y amor puro han sido mi mayor fortaleza. Tú has sido mi mayor motivación para superar cada obstáculo. Este logro es también para ti, como un ejemplo de que, con esfuerzo y dedicación, no hay límites para lo que podemos alcanzar. Finalmente, dedico este esfuerzo a mí mismo, como recordatorio de que los sueños y objetivos se pueden alcanzar con trabajo duro, constancia y determinación. Este logro es el resultado de años de sacrificio y dedicación, y es una muestra de lo que se puede lograr con perseverancia.

Agradecimientos:

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres, Lina María Suescun Izquierdo y Jorge Enrique Rueda Parada. Sin ustedes, este logro no habría sido posible. Gracias por su amor incondicional, por su eterna constancia y por enseñarme con su ejemplo la importancia de la perseverancia y el esfuerzo. Su apoyo constante y su fe en mí fueron fundamentales para superar los momentos más difíciles y alcanzar metas que en algún momento parecían inalcanzables.

A la Universidad de Pamplona y al Programa de Biología, gracias por estos años de aprendizaje y formación. Este proyecto no habría sido posible sin el entorno académico y el apoyo brindado durante este tiempo. Extiendo mi gratitud a todos los docentes que marcaron mi vida con sus enseñanzas y consejos, y a mis compañeros de carrera, quienes agregaron valor y buenos recuerdos a este camino compartido.

A mis directores de Trabajo de Grado, Dr. Jeysson Sánchez y Dr. Nelson Fernández, mi más sincero agradecimiento por su confianza y compromiso a lo largo de este proceso.

Gracias por el conocimiento compartido, su paciencia y resiliencia. Su guía no solo enriqueció mi formación académica, sino que también fortaleció mi carácter y mis valores como investigador y como persona.

A mis profesores y mentores, quienes con su dedicación y paciencia me guiaron durante estos años de estudio. Cada corrección, consejo y palabra de aliento contribuyeron a mi desarrollo académico y personal. También agradezco profundamente a mis amigos, quienes con su compañía, comprensión y motivación estuvieron a mi lado en los momentos de cansancio y dificultad.

A todas aquellas personas que, de una forma u otra, contribuyeron al éxito de este proyecto. Su apoyo, aunque a veces silencioso, fue invaluable para la realización de este logro.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	12
2.1. Planteamiento del problema	12
2.2. Justificación	13
3. MARCO TEÓRICO Y REFERENCIAL	14
3.1. Bioprospección: Clave para el Desarrollo Científico y Económico Global .	14
3.2. Desafíos éticos y legales en la bioprospección	16
3.3. Evolución histórica del uso de actinobacterias en la industria farmacéutica	17
3.4. Bioeconomía: papel de la bioprospección para una economía basada en la ciencia	18
3.5. Importancia de los productos naturales para el desarrollo de productos industriales	19
3.6. Estado actual de la investigación sobre <i>Gordonia</i>	20
3.7. Breve historia del género <i>Gordonia</i>	21
3.8. Biología del género <i>Gordonia</i>	22
3.9. Ecología del género <i>Gordonia</i>	23
3.10. Metabolismo especializado	24
3.11. Herramientas computacionales para el descubrimiento de fármacos: explo- ración <i>in silico</i> desde el cribado virtual hasta la integración de algoritmos de aprendizaje automático	25
3.12. Evolución y aplicaciones de la metodología PRISMA en revisiones sis- temáticas	26
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo General	27
4.2. Objetivos Específicos	27

5. METODOLOGÍA	27
5.1. Búsqueda y criterios de elegibilidad	27
5.2. Selección de estudios y recolección de datos	28
5.3. Análisis quimioinformático	29
5.3.1. Construcción y análisis de estructuras químicas con SMILES y Swiss Tools	29
5.3.2. Análisis de similitud estructural	29
5.3.3. Evaluación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas . . .	30
5.3.4. Identificación de <i>blancos</i> moleculares en metabolitos del género <i>Gordonia</i>	30
6. RESULTADOS	32
6.1. Resultados generales	32
6.2. Metabolitos derivados y cepas del género <i>Gordonia</i>	34
6.3. Actividad biológica de metabolitos derivados del género <i>Gordonia</i>	36
6.4. Similitud estructural	42
6.5. Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas	44
6.6. Metabolitos del género <i>Gordonia</i> como potencial terapéutico para <i>blancos</i> clave	46
7. DISCUSIÓN	49
8. CONCLUSIONES	50

Índice de Tablas

1. Cepas y referencias de las especies del género <i>Gordonia</i> utilizadas para el aislamiento, descripción y evaluación de los metabolitos especializados. .	36
2. Actividades biológicas de los compuestos identificados en cepas del género <i>Gordonia</i> , destacando propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antitumorales, entre otros. Los compuestos indicados como N/D no presentan una actividad biológica definida en los estudios referenciados.	37

Índice de Figuras

1.	Diagrama de flujo PRISMA. Diagrama de flujo para la identificación y selección de literatura sistemática según las pautas de PRISMA-S. Modificado de (Page et al., 2021). El diagrama de flujo se construyó utilizando la herramienta en línea PRISMA2020 (Haddaway et al., 2022).	32
2.	Número de estudios publicados sobre compuestos naturales bioactivos aislados del género <i>Gordonia</i> por años.	33
3.	Distribución geográfica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.	34
4.	Estructuras químicas de los compuestos derivados del género <i>Gordonia</i> . El nombre de cada estructura se puede encontrar en la Tabla 1. Construcción de las estructuras químicas realizada con SwissTargetPrediction.	35
5.	Matriz de similitud estructural entre 30 metabolitos especializados derivados de cepas del género <i>Gordonia</i> . Los nombres de los metabolitos se indican en las filas y columnas de la matriz como abreviaciones (i.e., BndA, CcnA, AtrA), las cuales corresponden a los compuestos descritos en las Tablas 1 y 2. Los valores de similitud (sin unidades) oscilan entre 1.0 (máxima similitud, estructuras idénticas) y valores cercanos a 0,0 o negativos (mínima similitud, estructuras divergentes). La diagonal principal muestra la autoidentidad de cada compuesto. Los colores varían de azul (alta similitud = 1,0) a rojo (baja similitud = -1,0). Los cálculos de similitud se realizaron mediante la herramienta ChemMine Tools y la matriz con Python versión 3.0.	43
6.	Evaluación fisicoquímica, farmacocinética y de afinidad hacia la química medicinal de los compuestos derivados del género <i>Gordonia</i> . (a) Peso molecular (MW; unidades en Da), (b) coeficiente de partición octanol/agua (<i>cLogP</i> ; sin unidades), (c) número de aceptores de hidrógeno y donadores de hidrógeno (H-aceptores y H-donadores; unidades en número de H) y (d) semejanza a fármacos (sin unidades; un valor positivo indica la presencia de fragmentos prevalentes en fármacos comerciales), (e) biodisponibilidad oral, (f) alerta PAINS, (g) alertas de Brenk, (h) similitud a prototipos, y (i) accesibilidad sintética (SA; sin unidades) fueron calculados con SwissADME.	45

RESUMEN

El desarrollo industrial y la expansión humana han generado un notable incremento de enfermedades zoonóticas y resistencia a los antibióticos. Esta situación ha creado una necesidad urgente de descubrir nuevos compuestos biológicos para la industria farmacéutica. En este contexto, las actinobacterias del género *Gordonia*, con 56 especies conocidas, se presentan como un recurso biológico con alto potencial para la producción de biocompuestos. Estas bacterias son reconocidas por su capacidad en procesos de biorremediación, así como en la síntesis de biosurfactantes y pigmentos útiles. También destacan por la producción de metabolitos secundarios con aplicaciones farmacéuticas prometedoras.

Este trabajo ofrece una revisión sistemática de la literatura científica sobre las capacidades bioactivas del género *Gordonia*, evaluando su potencial bioprospectivo en la medicina y la farmacología. La recopilación y el análisis de estudios previos se llevaron a cabo utilizando la metodología PRISMA 2020. Adicionalmente, los metabolitos secundarios identificados se tradujeron a notación SMILES para realizar un análisis detallado de sus características químicas. Mediante herramientas *in silico* del Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), se exploraron las interacciones moleculares potenciales de estos metabolitos y sus propiedades farmacocinéticas.

Los resultados identificaron 30 metabolitos especializados, clasificados como alcaloides, terpenoides, amidas y fenilpropanoides, que presentan propiedades destacadas como actividad antimicrobiana frente a patógenos resistentes y efectos anticancerígenos, entre otras. Se identificaron cepas clave productoras de compuestos con alta afinidad por blancos moleculares relevantes. Los análisis *in silico* confirmaron la viabilidad farmacocinética de varios metabolitos, destacando su potencial para el desarrollo de terapias innovadoras y eficaces. Además, se subrayó la capacidad del género *Gordonia* para sintetizar compuestos neuroactivos y antioxidantes, ampliando sus posibles aplicaciones médicas.

Estos hallazgos posicionan a *Gordonia* como una fuente prometedora para enfrentar desafíos críticos como la resistencia antimicrobiana, la inflamación crónica y las enfermedades metabólicas. Esto se debe a su diversidad química y afinidad molecular con blancos relacionados con enfermedades de difícil tratamiento o con opciones terapéuticas limitadas. Este estudio proporciona una base sólida para investigaciones futuras orientadas a maximizar el aprovechamiento del género *Gordonia* en biomedicina y farmacéutica, consolidándolo como un recurso clave frente a desafíos sanitarios globales.

Palabras clave: Biocompuestos, bioprospección, farmacéutica, *Gordonia*, Análisis *in silico*, Metabolitos secundarios, PRISMA, Actinobacterias.

ABSTRACT

Industrial development and human expansion have led to a significant increase in zoonotic diseases and antibiotic resistance. This situation has created an urgent need to discover new biological compounds for the pharmaceutical industry. In this context, actinobacteria of the genus *Gordonia*, with 56 known species, emerge as a biological resource with high potential for the production of biocompounds. These bacteria are recognized for their capacity in bioremediation processes, as well as in the synthesis of useful biosurfactants and pigments. They also stand out for the production of secondary metabolites with promising pharmaceutical applications.

This work provides a systematic review of the scientific literature on the bioactive capacities of the genus *Gordonia*, evaluating its bioprospective potential in medicine and pharmacology. The collection and analysis of previous studies were carried out using the PRISMA 2020 methodology. Additionally, the identified secondary metabolites were translated into SMILES notation to conduct a detailed analysis of their chemical characteristics. Potential molecular interactions of these metabolites and their pharmacokinetic properties were explored using *in silico* tools from the Swiss Institute of Bioinformatics (SIB).

The results identified 30 specialized metabolites, classified as alkaloids, terpenoids, amides, and phenylpropanoids, which exhibit notable properties such as antimicrobial activity against resistant pathogens and anticancer effects, among others. Key strains producing compounds with high affinity for relevant molecular targets were identified. *In silico* analyses confirmed the pharmacokinetic viability of several metabolites, highlighting their potential for the development of innovative and effective therapies. Moreover, the ability of the genus *Gordonia* to synthesize neuroactive and antioxidant compounds was underscored, expanding its possible medical applications.

These findings position *Gordonia* as a promising source to address critical challenges such as antimicrobial resistance, chronic inflammation, and metabolic diseases. This is due to its chemical diversity and molecular affinity with targets related to diseases that are difficult to treat or have limited therapeutic options. This study provides a solid foundation for future research aimed at maximizing the use of the genus *Gordonia* in biomedicine and pharmaceuticals, consolidating it as a key resource in the face of global health challenges.

Keywords: Biocompounds, bioprospecting, pharmaceutical, *Gordonia*, *in silico* analysis, Secondary metabolites, PRISMA, Actinobacteria

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo industrial y la expansión humana han generado un incremento en la incidencia de enfermedades zoonóticas y en la resistencia a antibióticos, aspectos que plantean desafíos significativos para la salud pública global (Cheah et al., 2015; Ma et al., 2021). Estas problemáticas han intensificado la necesidad de descubrir y desarrollar nuevos compuestos bioactivos con potencial farmacológico, especialmente frente a cepas patógenas resistentes. Las actinobacterias, particularmente aquellas del género *Gordonia*, emergen como una fuente prometedora de metabolitos secundarios con propiedades bioactivas que podrían responder a esta creciente demanda (Sowani et al., 2018).

El género *Gordonia*, descrito como género en 1988 por Stackebrandt y colaboradores, incluye 56 especies que forman parte de la familia *Gordoniaceae* dentro del filo *Actinomycetota*. Estas bacterias aerobias Gram-positivas se caracterizan por un crecimiento nocardioforme, con fragmentación micelial en elementos en forma de bastón o cocoides, y un contenido de G+C entre 63 % y 69 % (Arenskötter et al., 2004; Tsukamura, 1971). *Gordonia* ha sido aislada de diversos ecosistemas terrestres y acuáticos, incluyendo suelos contaminados, aguas residuales y sedimentos marinos, así como de organismos como invertebrados marinos, plantas y mamíferos, incluyendo humanos (Sowani et al., 2018; Drzyzga, 2012).

Dentro de este contexto, el género *Gordonia* ha captado la atención de la comunidad científica debido a sus notables capacidades, destacándose por su uso en biorremediación y síntesis de biocompuestos como biosurfactantes (Arenskötter et al., 2004; Drzyzga, 2012). Estas propiedades hacen del género *Gordonia* un género crucial en los procesos de recuperación y mantenimiento de los ecosistemas terrestres y marinos (Franzetti et al., 2008). Además, su capacidad para sintetizar una variedad considerable de pigmentos con aplicaciones industriales subraya su importancia (Arenskötter et al., 2004). Estas bacterias no solo tienen aplicaciones relevantes en biorremediación, sino que también presentan un potencial inexplorado en la farmacología, gracias a la producción de compuestos con actividades antimicrobianas, antioxidantes y antitumorales, entre otras (Sowani et al., 2018; Drzyzga, 2012). Sin embargo, a pesar de estos hallazgos preliminares, la investigación sobre los metabolitos bioactivos del género *Gordonia* es significativamente menor en comparación con otros géneros de actinobacterias como *Streptomyces* (Shintani et al., 2019).

Existen barreras importantes para avanzar en la bioprospección de metabolitos especializados, como los altos costos asociados, las dificultades en los procesos de aislamiento, la baja rentabilidad económica y las restricciones legales y ecológicas que limitan

la explotación de recursos naturales (Bernardini et al., 2018). Además, la falta de estudios sistemáticos que integren datos relevantes sobre los compuestos bioactivos y su potencial limita la capacidad de diseñar estrategias de investigación efectivas en este campo (Haddaway, 2018).

En este contexto, la bioprospección basada en decisiones fundamentadas por evidencia (*EBDM: Evidence-Based Decision Making*) se presenta como una estrategia clave para reducir la incertidumbre en investigaciones de alto riesgo. Este enfoque promueve la recopilación y análisis crítico de información relevante mediante metodologías como la revisión sistemática, que asegura la transparencia y calidad de los datos (Page et al., 2021; Siddaway et al., 2019). La utilización de la metodología PRISMA 2020 ofrece herramientas robustas para sintetizar la evidencia científica sobre metabolitos secundarios del género *Gordonia* (Page et al., 2021).

Adicionalmente, el empleo de herramientas computacionales como los análisis *in silico* permite predecir interacciones moleculares, bioactividad y propiedades farmacocinéticas de los compuestos, optimizando el descubrimiento de candidatos terapéuticos con alta especificidad y eficacia (Ciancetta et al., 2021; Lavecchia & Cerchia, 2016). Estas metodologías no solo reducen los costos asociados con los ensayos experimentales, sino que también facilitan la identificación de compuestos prometedores para enfrentar desafíos emergentes como la resistencia antimicrobiana (Shaker et al., 2021).

En base a la búsqueda de información científica publicada, hay pocas revisiones sistemáticas publicadas que aborden el potencial bioprospectivo del género *Gordonia* (Sowani et al., 2018; Arenskötter et al., 2004; Drzyzga, 2012; Andalibi & Fatahi-Bafghi, 2017). La mayoría de las investigaciones existentes se centran principalmente en sus roles ecológicos y biotecnológicos, destacando su capacidad para producir compuestos bioactivos. Sin embargo, persisten interrogantes críticas para avanzar en la bioprospección como: ¿qué tan diversa es la maquinaria biosintética del género *Gordonia*? ¿Qué similitudes y diferencias existen entre sus metabolitos y los de otros géneros de actinobacterias? ¿Qué nivel de eficiencia bioquímica y farmacocinética existe para la producción de nuevos fármacos en los metabolitos especializados del género *Gordonia*? Este estudio intenta abordar estos interrogantes mediante la recopilación sistemática de información sobre metabolitos derivados del género *Gordonia*, incluyendo un análisis *in silico* para evaluar su potencial biotecnológico y farmacológico, con el objetivo de establecer una base sólida para futuras investigaciones.

Finalmente, esta investigación sienta las bases para estudios futuros que exploren la producción a gran escala y la optimización de biocompuestos derivados del género *Gordonia*, con un enfoque particular en su aplicación en biomedicina y en la potencial

mejora de tecnologías emergentes (Drzyzga, 2012). De este modo, no solo se contribuye al conocimiento científico existente, sino que se impulsa la búsqueda de soluciones innovadoras y efectivas que respondan a los desafíos sanitarios y ambientales actuales (Sowani et al., 2018).

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

2.1 Planteamiento del problema

La creciente necesidad de compuestos bioactivos para abordar problemas en la medicina y la farmacéutica es cada vez más evidente. Un claro ejemplo de esto es el incremento de zoonosis en los últimos años y el desafío que representa la resistencia a los antibióticos por parte de diversas cepas patógenas. Esto subraya la urgencia de descubrir nuevos compuestos con actividad biológica efectiva en estos ámbitos. En este contexto, los compuestos producidos por microorganismos se presentan como una opción prometedora, dado que su potencial bioprospectivo aún no ha sido explorado en su totalidad (Cheah et al., 2015). Los metabolitos secundarios producidos por microorganismos, especialmente por actinobacterias, representan una de las principales fuentes para la síntesis de dichos biocompuestos. Estos metabolitos son fundamentales en la fabricación de fármacos, ya que poseen una amplia gama de propiedades bioactivas. Las actinobacterias, en particular, han demostrado ser sumamente eficaces en la producción de compuestos con potencial terapéutico, lo que las convierte en un recurso clave para el desarrollo de nuevos medicamentos (Ma et al., 2021). Según estimaciones, aproximadamente el 75 % de la producción de antibióticos que poseen una importancia comercial y de salud pública provienen de actinomicetos del género *Streptomyces* (Cheah et al., 2015). Por lo tanto, la búsqueda de compuestos bioactivos en actinobacterias diferentes a *Streptomyces* es un enfoque interesante y necesario para ampliar las opciones de organismos que tengan potencial como fuentes alternas de compuestos bioactivos.

Entre las diversas opciones de taxones microbianos para hacer la búsqueda de biocompuestos, las actinobacterias, especialmente los actinomicetos raros, son una opción interesante. Cuando hablamos de actinomicetos raros, se hace referencia a aquellos microorganismos que se descubren o estudian en menor medida que aquellas cepas de *Streptomyces*, según (Qi et al., 2020). Sin embargo, esto no las hace extrañas en la naturaleza, y las especies del género *Gordonia* tienen dicho calificativo. El género *Gordo-*

nia pertenece al suborden *Corynebacterineae*, dentro del orden de los *Actinomycetales* (Stackebrandt et al., 1997). Estas bacterias tienen un alto interés en la biotecnología ambiental e industrial, ya que gran parte de las especies que han sido aisladas y estudiadas han demostrado un alto potencial transformador, biodegradador y sintetizador de diversos compuestos químicos (Arenskötter et al., 2004). Aun así, sabemos muy poco del potencial antimicrobiano de sus metabolitos secundarios debido a la escasa investigación, comparada con la que se hace en *Streptomyces*, que hay en dicha área (Shintani et al., 2019).

Existen varias razones por las que ha aumentado el desinterés en la investigación y descubrimiento de productos naturales. Esto se debe a los altos costos en los procedimientos, la dificultad para obtener o recolectar el material biológico, la dificultad en los procesos de aislamiento de los biocompuestos, el nivel de toxicidad de algunos de los extractos, el bajo rendimiento económico en los resultados, y el tema ecológico y legal que considera dicha explotación del recurso natural (Bernardini et al., 2018). Todo esto, sumado al escaso desarrollo de trabajos de investigación de revisión de literatura sistemáticos orientados a la síntesis de evidencia sobre los beneficios o posibles dificultades en este campo (Haddaway, 2018), hace que, al momento de plantear y diseñar proyectos de investigación en bioprospección, exista un bajo grado de certeza. En este tipo de investigaciones, variables como el organismo sujeto de estudio, técnicas y equipos a implementar para la obtención de los productos (i.e., compuestos, proteínas, secuencias nucleotídicas, entre otras) y definir la bioactividad a evaluar, son cruciales para obtener resultados positivos del proyecto y aumentar su impacto en la sociedad. Esto provoca que, en una buena proporción, las investigaciones se desarrollen con un alto nivel de incertidumbre.

Por lo tanto, resultan de alta relevancia y utilidad trabajos como el que se plantea aquí: estudios de recolección y síntesis de evidencia que ofrezcan un panorama más claro para evitar que futuros proyectos de investigación trabajen a oscuras y sin una base literaria exhaustivamente revisada y sintetizada, la cual, de existir, permitiría una mejora en la toma de decisiones y en el desarrollo de proyectos de investigación relacionados (Nature, 2021).

2.2 Justificación

Aunque la búsqueda de compuestos bioactivos en el recurso natural ha sido una de las estrategias más exitosas para la industria farmacéutica, la investigación en bioprospección siempre representa un riesgo alto. No obstante, la vasta disponibilidad de datos con la que se cuenta en esta era provee la posibilidad de disminuir este riesgo a partir

de la toma de decisiones basadas en la evidencia (*EBDM*). Esta premisa se centra en la toma de decisiones sustentada en una correcta gestión de la calidad de la información disponible, asegurando que esta sea la mejor, más confiable, derivada de evidencia experimental y procesos sistemáticos de investigación altamente relevantes y contextuales, y que, bajo ningún motivo, se encuentre sesgada por supuestos o vaticinios (Dickinson, 1998).

La revisión sistemática es un método investigativo que permite realizar una síntesis de evidencia, es decir, la recopilación de información relevante y veraz basada en una pregunta de investigación. Su objetivo es identificar y dar respuesta a un vacío de conocimiento en un campo o área de estudio puntual (Siddaway et al., 2019). Los objetivos, métodos de revisión y síntesis investigativa deben estar siempre en concordancia con la pregunta a resolver, y dichos métodos deben estar encaminados y supeditados al tema y pregunta de interés (Siddaway et al., 2019).

A diferencia de una revisión narrativa, una revisión sistemática requiere la definición de una metodología rigurosa para la búsqueda y selección de la literatura (Terezinha, 2007), lo cual la convierte en una opción adecuada para resolver el problema planteado, como lo es el escaso conocimiento del potencial bioprospectivo del género *Gordonia* (Sánchez-Suárez et al., 2021). Este método investigativo se llevó a cabo utilizando bases de datos como *Scopus* y *Web of Science*, debido a que estas representan algunas de las bases de datos curadas más grandes y fiables en términos de literatura científica. Así mismo, se utilizó la guía metodológica PRISMA 2020 para garantizar una correcta ejecución de la investigación (Page et al., 2021).

De este modo, se pretende contribuir a la generación de información que respalde la *EBDM* en el campo de la bioprospección y llenar el vacío existente sobre el potencial bioactivo y farmacológico que posee el género *Gordonia*. En este sentido, se plantea llevar a cabo una revisión sistemática de literatura.

3 MARCO TEÓRICO Y REFERENCIAL

3.1 Bioprospección: Clave para el Desarrollo Científico y Económico Global

La bioprospección ha emergido como una herramienta clave en la búsqueda de nuevos productos con aplicaciones en diversos sectores, especialmente en la medicina

y la agricultura (Beattie et al., 2011). Este proceso consiste en explorar los recursos biológicos naturales, como plantas, microorganismos y otros seres orgánicos, para identificar compuestos químicos novedosos que puedan ser útiles en el desarrollo de productos farmacéuticos, agroquímicos y otras industrias (Beattie et al., 2011; Millum, 2010). La biodiversidad del mundo, particularmente la de los ecosistemas tropicales, ofrece un vasto potencial para descubrir nuevos compuestos que podrían revolucionar el tratamiento de enfermedades, mejorar la producción agrícola y la restauración de ecosistemas (Beattie et al., 2011; Millum, 2010; Ten Have & Patrão Neves, 2021).

Uno de los principales motivos por los cuales la bioprospección es tan importante radica en su capacidad para generar avances científicos que tengan un impacto directo en la salud humana y el bienestar global. A lo largo de la historia, varios de los medicamentos más exitosos han sido derivados de fuentes naturales (Beattie et al., 2011; Ten Have & Patrão Neves, 2021). La búsqueda continua de nuevos compuestos en la naturaleza permite a los científicos descubrir tratamientos innovadores que podrían abordar enfermedades para las cuales no existen terapias efectivas o mejorar las ya existentes. Este enfoque ha sido fundamental en la lucha contra enfermedades infecciosas, cánceres y otras afecciones crónicas (Ten Have & Patrão Neves, 2021).

En el ámbito agrícola, la bioprospección también ha demostrado ser vital para desarrollar nuevas variedades de cultivos que sean más resistentes a plagas y enfermedades o que puedan adaptarse mejor a condiciones climáticas cambiantes (Millum, 2010). Los compuestos biológicos identificados a través de la bioprospección permiten el desarrollo de pesticidas naturales o biofertilizantes que pueden contribuir a prácticas agrícolas más sostenibles. De esta forma, la bioprospección no solo impulsa la innovación en productos, sino que también promueve la sostenibilidad y el uso eficiente de los recursos naturales disponibles (Millum, 2010).

La importancia de la bioprospección en diferentes ámbitos es innegable. Las industrias farmacéutica y cosmética invierten grandes sumas en la investigación y desarrollo de productos derivados de la biodiversidad (Millum, 2010). Este enfoque no solo genera nuevos productos de alto valor comercial, sino que también puede impulsar economías locales a través del acceso a estos recursos naturales (Ten Have & Patrão Neves, 2021). Así, la bioprospección se convierte en un motor de crecimiento económico, con el potencial de crear nuevas oportunidades en mercados globales y desarrollar tecnologías de vanguardia que respondan a las necesidades crecientes de la población mundial (Ten Have & Patrão Neves, 2021).

3.2 Desafíos éticos y legales en la bioprospección

La bioprospección, definida como la búsqueda sistemática de recursos genéticos y compuestos naturales con potencial comercial, presenta numerosos desafíos éticos y legales en todo el mundo. En primer lugar, la explotación de la biodiversidad para fines comerciales plantea serias preocupaciones en torno a la propiedad intelectual y el acceso equitativo a los beneficios generados (Guyomard, 2010; Rose et al., 2012). A menudo, las empresas biotecnológicas y farmacéuticas obtienen recursos de comunidades locales o países en desarrollo, donde estos recursos han sido utilizados tradicionalmente sin el debido reconocimiento o compensación (Rose et al., 2012). Este fenómeno, conocido como biopiratería, ha sido una fuente recurrente de conflicto ético, ya que las comunidades locales suelen quedar al margen de los beneficios derivados de los productos desarrollados a partir de sus conocimientos y recursos naturales (Guyomard, 2010; Rose et al., 2012).

El marco legal internacional para regular la bioprospección sigue siendo inadecuado en muchos aspectos. Si bien existen acuerdos como el Convenio sobre la Diversidad Biológica (*CBD: Convention on Biological Diversity*), cuyo objetivo es garantizar la conservación de la biodiversidad y la distribución justa de los beneficios, la aplicación de estos acuerdos es desigual, lo que deja vacíos legales en muchas jurisdicciones (Rose et al., 2012). La falta de una regulación uniforme crea oportunidades para la explotación sin control de recursos naturales, lo que lleva a la degradación de los ecosistemas y al despojo de las comunidades locales de sus derechos sobre los recursos genéticos que tradicionalmente han gestionado (Rose et al., 2012; Leary & Walton, 2010).

Además, la bioprospección implica un desafío ético relacionado con el equilibrio entre la investigación científica y los intereses comerciales (Leary & Walton, 2010). Las empresas, impulsadas por la posibilidad de desarrollar nuevos medicamentos o productos derivados de recursos biológicos, pueden priorizar sus propios beneficios económicos a expensas de la investigación abierta y colaborativa (Rose et al., 2012). Esto plantea una contradicción inherente, ya que la ciencia se basa en el libre intercambio de conocimientos y datos, mientras que los intereses comerciales pueden generar barreras a la difusión de descubrimientos científicos mediante patentes y la confidencialidad de la información (Rose et al., 2012; Leary & Walton, 2010).

Por último, la bioprospección pone de relieve la necesidad de una mayor responsabilidad social por parte de las empresas (Guyomard, 2010). Las compañías involucradas en la explotación de recursos biológicos deben considerar no solo el impacto ambiental de sus actividades, sino también el bienestar de las comunidades locales que dependen de estos recursos (Rose et al., 2012). La equidad en el reparto de beneficios y el respeto a los derechos de los pueblos indígenas y otras comunidades afectadas son fundamentales para

garantizar que la bioprospección no contribuya a la marginación de estas poblaciones, sino que las empodere y les otorgue una participación justa en los avances científicos y tecnológicos resultantes (Guyomard, 2010; Rose et al., 2012).

3.3 Evolución histórica del uso de actinobacterias en la industria farmacéutica

El uso de actinobacterias en la industria farmacéutica ha sido clave en la producción de antibióticos y otros compuestos bioactivos, un proceso que ha evolucionado considerablemente desde la primera mitad del siglo XX (Bhakyashree & Kannabiran, 2020). La identificación de actinobacterias como fuente de compuestos antimicrobianos fue revolucionaria, ya que permitió la producción de antibióticos como la estreptomina y la tetraciclina, que transformaron la medicina moderna (De Simeis & Serra, 2021). El género *Streptomyces* es responsable de más del 70 % de los antibióticos derivados de microorganismos, posicionándose como una fuente vital en la lucha contra infecciones bacterianas. Además, se estima que más del 80 % de los antibióticos disponibles actualmente en el mercado provienen de estos microorganismos (Bhakyashree & Kannabiran, 2020; De Simeis & Serra, 2021; Jose et al., 2021).

Durante las décadas de 1950 a 1970, la investigación sobre actinobacterias experimentó un auge, con el descubrimiento de múltiples clases de antibióticos, como los macrólidos y las tetraciclinas (De Simeis & Serra, 2021). Este periodo, conocido como la edad dorada de los antibióticos, permitió a la humanidad hacer frente a enfermedades infecciosas que previamente eran intratables (De Simeis & Serra, 2021; Jose et al., 2021). No obstante, el uso de actinobacterias no se limitó únicamente a la producción de antibióticos. También se descubrieron otros compuestos bioactivos con propiedades anticancerígenas, inmunosupresoras y antifúngicas, subrayando la versatilidad de estas bacterias en la industria farmacéutica (Jose et al., 2021).

Con el avance de la biotecnología, la capacidad de las actinobacterias para producir metabolitos secundarios ha sido explotada de manera más eficiente, especialmente con el uso de herramientas genómicas (Jose et al., 2021). La secuenciación del genoma de especies de *Streptomyces* ha permitido identificar rutas biosintéticas complejas, que han llevado al descubrimiento de nuevas moléculas con potencial terapéutico (Jose et al., 2021). Este enfoque ha sido esencial para la producción de nuevos antibióticos y otros compuestos bioactivos, a medida que la demanda de fármacos innovadores aumenta frente a la creciente resistencia bacteriana (De Simeis & Serra, 2021).

Hoy en día, la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos es más urgente que

nunca, y las actinobacterias siguen siendo una fuente crucial de innovación en este campo (De Simeis & Serra, 2021; Jose et al., 2021). Los avances recientes en la identificación de cepas novedosas y la explotación de su potencial biosintético continúan siendo un motor importante para el descubrimiento de productos naturales con aplicaciones farmacéuticas (Jose et al., 2021). El futuro de la industria farmacéutica sigue estrechamente ligado a la capacidad de aprovechar el enorme potencial de estas bacterias (Jose et al., 2021).

3.4 Bioeconomía: papel de la bioprospección para una economía basada en la ciencia

En pleno siglo XXI, para hablar del desarrollo y crecimiento en las sociedades y su economía, ya no basta con tener un enfoque tradicional de la aplicabilidad del saber en la industria. Para ello, debemos virar la mirada a campos como las ciencias naturales y sus aplicaciones en la bioinformática y biotecnología, y verlas como nuevas fuentes de oportunidades de desarrollo socioeconómico de una región (Pyka & Prettnner, 2017). Bajo esta premisa, tenemos que, con la biotecnología aplicada y la bioprospección como disciplina, se pueden llegar a desarrollar proyectos de producción industrial sostenibles, todo esto en el marco del uso adecuado de los recursos naturales (Gallón, 2011). De igual modo, el desarrollo e innovación en procesos y productos biotecnológicos marca de manera altamente positiva industrias como la química, entre otras, en cualquier país o región (Silva et al., 2017).

Cuando analizamos la economía de un país como Colombia, y su precaria visión en cuanto al uso de la biotecnología y la bioprospección como ejes potenciales de crecimiento, notamos que no hay una disposición clara en cuanto a su implementación para la producción industrial (Wyatt & Brisman, 2017). El desinterés político y gubernamental a la hora de administrar y ejecutar proyectos que potencien las ciencias y su aplicabilidad ha evitado que se pueda aprovechar el valor e impacto que poseen a la hora de su implementación para el crecimiento de las industrias como la agricultura o la farmacéutica, entre muchas otras (DNP, 2011). Todo esto se agrava al observar que la información técnica y científica necesaria para su implementación es inexistente o muy escasa; es decir, hay poca producción científica en áreas de interés (Bueno & Ritoré, 2019). Los pocos trabajos desarrollados en bioprospección solo se dan en el marco de la publicación a la comunidad científica, pero sin ninguna visión en su potencial económico (Rodríguez et al., 2009). Esta indiferencia a la hora de darle una aplicabilidad a la información científica existente, en pro del desarrollo que podría ayudar a resolver problemas tanto sociales como ecosistémicos, es una afectación latente y perpetua para países como Colombia, que poseen un alto potencial en biodiversidad. Es fundamental y necesario ver y usar esta biodi-

versidad como un pilar de crecimiento económico sostenible y duradero (Purkayastha, 2016).

Por tal motivo, es evidente la necesidad de reconocer la importancia del desarrollo de la investigación en bioprospección, no solo para aumentar la producción de información científica aplicable, sino también para poder, como país, desarrollar el sector empresarial con bases biotecnológicas. De esta manera, se puede lograr un aporte a la innovación y al crecimiento económico de toda una nación, con énfasis en el uso responsable y sostenible de su diversidad biológica (Wyatt & Brisman, 2017).

3.5 Importancia de los productos naturales para el desarrollo de productos industriales

Es bien conocido que compuestos naturales sintetizados por microorganismos, como en el caso de las especies del género bacteriano *Gordonia*, tienen un gran valor ambiental, particularmente en la biorremediación, ya que muchos de estos son degradadores eficientes de hidrocarburos, contaminantes tóxicos, además de otros compuestos naturales que no permiten una fácil biodegradación por sí mismos (Arenskötter et al., 2004). Ahora bien, su utilidad puede ir más allá, ya que *Gordonia* y otras bacterias grampositivas también generan compuestos naturales que pueden tener un potencial factible en la síntesis de productos industriales (Arenskötter et al., 2004), como la lisina y sus respectivos análogos según (Kurimura et al., 1975). El compuesto natural conocido como carotenoide, mismo que puede ser sintetizado, no solo por especies del género *Gordonia*, sino también por géneros como *Micrococcus* y *Mycobacterium*, forma parte de la lista de estructuras con importancia productiva en la industria (Krubasik et al., 2001). La profundización en el estudio de la bioingeniería para cepas del género *Gordonia* y otras productoras de carotenoides y otros compuestos puede suministrarnos fuentes novedosas de producción de gran relevancia económica (Arenskötter et al., 2004). Aminoácidos como la histidina, que ha demostrado multiplicidad en su actividad biológica, se ha utilizado como antihistamínico según (Schwartz et al., 1991), y para el tratamiento antialérgico y del insomnio debido a que posee la propiedad de servir como sedante. Muchos otros imidazoles sustituidos también presentan utilidades como antimicóticos y anticonvulsivos, lo que demuestra su valor para el desarrollo de productos industriales como medicamentos, cosméticos, suplementos alimenticios, entre otros (Arenskötter et al., 2004).

Existe un amplio repertorio de productos industriales derivados de metabolitos naturales sintetizados por microorganismos, y gracias a la microbiología industrial se ha logrado la producción de variados productos indispensables para el uso y consumo de la

humanidad. Muchos de estos derivados incluyen alimentos, fármacos, biocombustibles, productos para procesos de biorremediación, aditivos alimentarios, entre otros (Prescott et al., 2005). Como ejemplos, podemos mencionar la producción de bebidas alcohólicas en la industria alimentaria, un proceso que se viene desarrollando y perfeccionando desde hace siglos, el cual se fundamenta en la utilización de levadura *Saccharomyces cerevisiae* como base para el proceso de fermentación de cereales malteados y jugos frutales para lograr obtener etanol (Slonczewski & Foster, 2009). Otro de los productos logrados a base de microorganismos, predominantemente actinomicetos del género *Streptomyces*, son los antibióticos, los cuales son considerados como uno de los descubrimientos más relevantes e importantes del siglo XX, mismo que ha dado forma, en parte, a la sociedad como la conocemos hoy día (Pelczar et al., 1993). Uno de los casos más relevantes es la producción de la penicilina o la tetraciclina. Por último, podemos mencionar la síntesis de enzimas por parte de los microorganismos, como la amilasa o la celulasa, que tienen un amplio espectro de acción en el procesamiento y conservación de los alimentos, además de ser utilizadas para la fabricación de detergentes, en la industria del cuero y del papel (Prescott et al., 2005).

3.6 Estado actual de la investigación sobre *Gordonia*

El género *Gordonia* ha sido objeto de creciente interés debido a su diversidad ecológica y biotecnológica, ya que este grupo ha mostrado adaptaciones notables en diversas condiciones ambientales (Drzyzga, 2012). Una de las características más relevantes del género *Gordonia* es su capacidad para degradar una amplia gama de compuestos orgánicos, incluidos aquellos difíciles de biodegradar, como hidrocarburos y polímeros naturales, lo que le ha dado un lugar destacado en los estudios de biorremediación y biodegradación ambiental (Sowani et al., 2018; Drzyzga, 2012). Esta capacidad ha llevado a su aislamiento en una variedad de ecosistemas, como suelos contaminados, sedimentos marinos y aguas residuales (Sowani et al., 2018; Drzyzga, 2012).

En los últimos años, se han identificado especies válidas dentro del género *Gordonia*, y se ha evidenciado que varias de ellas juegan un papel fundamental en la degradación de contaminantes industriales y agrícolas (Sowani et al., 2018; Liu et al., 2011). Por ejemplo, *Gordonia paraffinivorans* ha sido identificada como una de las especies capaces de degradar hidrocarburos de aceite y parafina líquida (Drzyzga, 2012). Asimismo, otras especies como *Gordonia amicalis* y *Gordonia terrae* han sido cruciales en la desulfuración de compuestos orgánicos, mostrando un gran potencial en aplicaciones industriales (Sowani et al., 2018; Drzyzga, 2012).

Además de sus capacidades biotecnológicas, algunas especies del género *Gordonia*

son oportunistas patógenos en humanos, especialmente en individuos inmunocomprometidos, lo que ha generado cierta preocupación sobre su uso en entornos no controlados (Sowani et al., 2018; Yassin et al., 2007). Esta dualidad entre su potencial industrial y sus riesgos para la salud ha motivado estudios para identificar las condiciones óptimas bajo las cuales estas bacterias pueden ser utilizadas de manera segura (Sowani et al., 2018; Liu et al., 2011).

En resumen, el estado actual de la investigación sobre *Gordonia* refleja un creciente reconocimiento de su importancia tanto ecológica como biotecnológica. Sus adaptaciones para sobrevivir en diversos ambientes, sumadas a sus aplicaciones en la biodegradación y la biotransformación de compuestos orgánicos, colocan a este género en una posición clave dentro de la microbiología aplicada. Sin embargo, el desafío futuro radica en maximizar su potencial mientras se mitigan los riesgos asociados con su patogenicidad (Sowani et al., 2018; Drzyzga, 2012; Liu et al., 2011; Yassin et al., 2007).

3.7 Breve historia del género *Gordonia*

El primer postulado de *Gordonia* fue hecho en 1971 por Tsukamura, quien lo aisló tanto de muestras ambientales como de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas (Tsukamura, 1971). Posteriormente fue revisado y establecido como género oficialmente en 1988 (Stackebrandt et al., 1988). Este género, que forma parte de la familia *Gordoniaceae* dentro del filo *Actinobacteria*, agrupa bacterias aerobias de tipo Gram-positivas, y tiene una relación cercana con otros géneros como *Rhodococcus* y *Mycobacterium* (Tsukamura, 1971). Inicialmente, estas bacterias fueron clasificadas bajo el género *Rhodococcus*, pero investigaciones filogenéticas y bioquímicas demostraron suficientes diferencias que justificaron la creación de un género independiente (Parte et al., 2012).

Desde su descubrimiento, se han identificado diversas especies del género *Gordonia* en entornos como suelos y aguas contaminadas con hidrocarburos, así como en muestras biológicas humanas y animales (Arenskötter et al., 2004). Algunas especies han mostrado un potencial biotecnológico significativo, gracias a su habilidad para degradar compuestos orgánicos complejos, mientras que otras se comportan como patógenos oportunistas en individuos con sistemas inmunológicos comprometidos (Arenskötter et al., 2004). Especies como *Gordonia bronchialis* y *Gordonia terrae* se han vinculado a infecciones en humanos, particularmente en aquellos con dispositivos médicos implantados (Brown-Elliott & Wallace, 2002). Estas infecciones resultan complicadas de tratar debido a la resistencia natural de las bacterias de este género (Brown-Elliott & Wallace, 2002).

El desarrollo de nuevas técnicas moleculares ha permitido revisar la clasificación

del género, posibilitando la identificación de nuevas especies y un entendimiento más profundo de las relaciones filogenéticas dentro del género *Gordonia* y con géneros cercanos (Parte et al., 2012). El nombre del género rinde homenaje a la bacterióloga estadounidense Ruth E. Gordon, reconocida por sus contribuciones en la taxonomía de bacterias del género *Nocardia* y otros actinomicetos (DSMZ, 2024).

3.8 Biología del género *Gordonia*

Las cepas pertenecientes al género *Gordonia* son actinobacterias sésiles grampositivas aeróbicas con metabolismo oxidativo de carbohidratos, con susceptibilidad comprobada a la lisozima y resistentes a medios ácidos (Arenskötter et al., 2004). Morfológicamente tienen un crecimiento nocardioforme, es decir, micelial y fragmentado en forma de bastón o cocoides (Arenskötter et al., 2004). La morfología de las colonias de las especies del género *Gordonia* se distingue según su grado de viscosidad, si son lisas, rugosas, opacas, si muestran patrones de ramificación e incluso pueden diferenciarse entre especies según el medio de cultivo en el que se encuentren (Linos et al., 2002).

Las cepas del género *Gordonia* crecen satisfactoriamente en medios nutritivos estándar que poseen temperaturas entre los 20°C y los 37°C, con un pH que puede ir entre 5 y 10 (Sowani et al., 2018). También se sabe que la cantidad de guanina y citosina en su ADN puede variar entre 63 y 69% en valor de moles (Arenskötter et al., 2004). Dentro de las descripciones realizadas por (Collins et al., 1985), se encuentran otras características importantes, como que su peptidoglicano está conformado por ácido meso-diaminopimérico, ácido murámico, también por *N*-glucolado, *D*-alanina, *L*-alanina, entre otros. Además, la consistencia general de las células de este género se basa en arabinosa como azúcar esencial y lípidos polares de la galactosa. Por último, en estos organismos hay una predominancia de menaquinona y ácidos micólicos que poseen cadenas de carbono con longitudes de entre 46 y 70 (Sowani et al., 2018).

La capacidad para sintetizar una gran variedad de compuestos por parte de los miembros del género *Gordonia* es amplia, entre estos, agentes antimicrobianos, compuestos neuroactivos y otros metabolitos secundarios como tensioactivos y exopolisacáridos (Lin et al., 2013). Estos organismos también producen enzimas hidrolíticas como lo son la β -glucosidasa, las xilanasas o nitrilasas, que son de interés por sus cualidades biotransformadoras (Kumar et al., 2015).

3.9 Ecología del género *Gordonia*

El género *Gordonia*, a diferencia de otros actinomicetos, cuenta con un número relativamente bajo de especies ($n=56$) que han sido identificadas y validadas (Parte et al., 2020), las cuales se han aislado de zonas como el suelo, arenisca, raíces de plantas, biofiltros, aguas residuales, complejos ecosistémicos marinos e incluso del ser humano (Sowani et al., 2018). Es bastante acertado afirmar que las especies de este género tienen una alta persistencia en diversos hábitats y que pueden asociarse fácilmente a otros organismos que habitan estos mismos entornos, ya sean animales o plantas tanto acuáticas como terrestres (de Menezes et al., 2016). Esta gran destreza se debe a que poseen características particulares de biosíntesis y degradación que usan versátilmente en su beneficio y que les proveen sustento y prevalencia en el ecosistema (Franzetti et al., 2008).

Las especies del género *Gordonia* y los actinomicetos en general, tienen una estrecha asociación con la flora y la fauna marina y acuática en general (Sowani et al., 2018). Esto resulta en un proceso de potenciación en la generación de compuestos por parte de los microorganismos, gracias a dicha relación simbiótica que solo busca el beneficio mutuo entre huésped y hospedador (Ward & Bora, 2006). Para el género *Gordonia* se conocen registros de interacciones con esponjas marinas, corales y gasterópodos marinos, en donde la relación que existe entre ellos resulta en la síntesis de compuestos bioactivos con fines de protección (para el hospedador) contra otros organismos (Elfalah et al., 2013). Al realizar aislamiento de muestras de esponjas o corales, se ha revelado que dichas moléculas generaron procesos antimicrobianos contra otros patógenos (Sowani et al., 2018). Asimismo, se sabe de asociaciones simbióticas entre peces de agua dulce y especies del género *Gordonia*, en donde dicha simbiosis se daba particularmente en la capa mucosa epidérmica del pez, y se concluyó que su papel era el de protección contra bacterias patógenas (Hansen & Olafsen, 1999; Ozaktas et al., 2012).

La asociación entre las especies del género *Gordonia* y animales terrestres también es bien conocida. Aun así, la falta de mayor profundidad en los estudios no da especificidad a nivel de qué especies del género *Gordonia* se asocian directamente con vertebrados o invertebrados terrestres (Sowani et al., 2018). Cuando hablamos de invertebrados, su mayor asociación está concentrada en los anélidos y los artrópodos, en donde estos se alojan mayoritariamente en los intestinos y su papel es el de contribuir a los procesos de degradación intestinal (Sowani et al., 2018). En el caso de los vertebrados, su estudio está más centrado en humanos, ya que las especies del género *Gordonia* son en su mayoría patógenos oportunistas (Depeursinge et al., 2010; Moser et al., 2012). Estas especies se enfocan en atacar a individuos inmunodeprimidos, con enfermedades de base (Kageyama et al., 2006). También son causantes de infecciones cutáneas (Lai et al., 2010) e infecciones

pulmonares (Aoyama et al., 2009).

3.10 Metabolismo especializado

En la actualidad y desde épocas antiguas, el humano ha utilizado una variedad de moléculas procedentes de plantas, hongos y bacterias para combatir infecciones o enfermedades bacterianas (Arenskötter et al., 2004). Hoy día, un alto porcentaje de los productos farmacológicos deriva de estos microorganismos, que han servido como base para la producción de antibióticos, mismos que se utilizan como inmunosupresores o para terapias contra diferentes patologías asociadas con cáncer (Tobias & Bode, 2019). Estas moléculas se denominan metabolitos especializados (también conocidos como secundarios); su metabolismo es la maquinaria biosintética con la que los organismos elaboran compuestos (usualmente de bajo peso molecular) que son específicos de su especie (incluso, en ocasiones, de una cepa en particular) y contrastan con el metabolismo primario (que es general entre los organismos biológicos, como la síntesis de bases nitrogenadas, aminoácidos, carbohidratos y lípidos) (Tobias & Bode, 2019).

Por medio de agrupaciones de genes biosintéticos que están codificadas en el genoma de muchos de los microorganismos, se puede detectar fácilmente el potencial de estos para sintetizar metabolitos especializados (Hertweck, 2009). Esto se debe a que estos metabolitos provienen de unas cuantas rutas bioquímicas particulares o mezclas de estas, como por ejemplo la péptido sintasa no ribosomal, terpeno sintasa, terpeno ciclase, entre otras (Dickschat, 2016). Debido a esto, es notorio el potencial de producción de estos compuestos, y así mismo, el descubrimiento de nuevos metabolitos debido a la alta versatilidad y variedad en sus rutas metabólicas (Tobias & Bode, 2019).

Se sabe de la existencia de moléculas que ayudan en la inhibición de quórum (Tobias & Bode, 2019). Este quórum es básicamente el proceso de comunicación interespecífica entre células para identificar densidad poblacional en los microorganismos (Waters & Bassler, 2005). Para tal proceso, se debe dar la detección de ciertas moléculas de bajo peso molecular llamadas autoinductoras, que son secretadas y detectadas por las mismas bacterias (Tobias & Bode, 2019). Muchos de los metabolitos especializados son, de hecho, autoinductores, y la identificación constante de señalizadores de quórum proviene precisamente de rutas metabólicas sintetizadoras de otros metabolitos especializados (Jenul et al., 2018).

La estrecha relación existente entre la biosíntesis de metabolitos especializados y su dependencia del quórum para los procesos de crecimiento de los cultivos de bacterias, o en procesos de infección y virulencia por parte de estos, muestra un camino para develar,

por medio de técnicas de manipulación del quórum, cómo se verían afectados los procesos ecológicos al manipular los microbiomas (Kalia et al., 2019). También queda clara la relevancia de los metabolitos especializados en la funcionalidad de la ecología microbiana y en los microbiomas donde se desarrollan y especializan las actinobacterias, lo que lleva a cuestionar el rol real a nivel ecológico que pueden desempeñar dichas moléculas secundarias (Tobias & Bode, 2019).

3.11 Herramientas computacionales para el descubrimiento de fármacos: exploración *in silico* desde el cribado virtual hasta la integración de algoritmos de aprendizaje automático

El avance en el desarrollo de algoritmos, así como en la capacidad de cómputo, ha permitido que en la actualidad se cuente con estrategias muy robustas para explorar el potencial de actividad biológica en librerías de compuestos (Sánchez-Suárez et al., 2020). Incluso, buena parte de estas herramientas son de libre acceso y han sido validadas por la comunidad científica (Lavecchia & Cerchia, 2016). La ejecución de estas estrategias permite la generación de hipótesis de investigación, especialmente en áreas poco exploradas. Estos métodos y herramientas predictivas de cómputo permiten, entre otros, identificar puntos clave para la unión de fármacos mayormente selectivos y eficientes, lo que lograría un aumento en la eficiencia terapéutica y menores efectos secundarios (Ciancetta et al., 2021).

El cribado virtual, que combina modelado estructural y técnicas de *docking* molecular, ha demostrado ser eficaz para identificar compuestos prometedores que se unen de manera específica a sitios activos de proteínas objetivo (Shaker et al., 2021). Por ejemplo, estudios recientes han utilizado estas técnicas para explorar librerías de compuestos naturales y fármacos aprobados, lo que ha permitido identificar nuevas interacciones moleculares potenciales que pueden guiar el diseño de tratamientos más selectivos y con menos efectos secundarios (Lavecchia & Cerchia, 2016; Shaker et al., 2021).

Adicionalmente, las simulaciones de dinámica molecular (MD) y los análisis ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad) permiten predecir la estabilidad y viabilidad de las interacciones droga-receptor, proporcionando datos críticos para el desarrollo de fármacos (Lavecchia & Di Giovanni, 2013). Estas metodologías *in silico* no solo reducen el costo y el tiempo asociados con la investigación experimental, sino que también ofrecen un marco para predecir la eficacia terapéutica y minimizar la toxicidad antes de la fase de ensayos clínicos (Li et al., 2007a).

Por último, la integración de algoritmos de aprendizaje automático ha mejorado aún más la capacidad de predicción de estas herramientas, optimizando la identificación de compuestos con alta afinidad y especificidad por dianas moleculares específicas. Esto representa un avance crucial en el descubrimiento de fármacos, pues permite un enfoque más personalizado y efectivo en el tratamiento de enfermedades emergentes y resistencia antimicrobiana (Shaker et al., 2021; Lowe et al., 2010).

3.12 Evolución y aplicaciones de la metodología PRISMA en revisiones sistemáticas

La metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) se desarrolló como una guía para mejorar la transparencia y la calidad en la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Su primera versión, lanzada en 2009, fue creada con el objetivo de abordar las deficiencias en la presentación de las revisiones sistemáticas que evalúan la efectividad de intervenciones en salud. PRISMA proporciona una lista de verificación de 27 ítems que los autores deben cumplir al reportar sus revisiones, permitiendo asegurar una descripción completa y clara de por qué se llevó a cabo la revisión, cómo se realizó y cuáles fueron los resultados obtenidos (Page et al., 2021).

En 2020, PRISMA fue actualizada para reflejar los avances en la metodología y las técnicas utilizadas en revisiones sistemáticas. Esta nueva versión incluye mejoras en la estructura de los ítems y en la presentación de los resultados para facilitar su implementación por parte de los autores. Entre los cambios más relevantes se encuentra la integración de tecnologías emergentes, como el uso de procesamiento de lenguaje natural y aprendizaje automático, que optimizan la identificación y selección de estudios (Page et al., 2021). También se han desarrollado métodos más robustos para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, lo que ayuda a mejorar la precisión y confiabilidad de los metaanálisis (Page et al., 2021).

El enfoque PRISMA también se ha extendido a diversos tipos de estudios, más allá de las revisiones de intervenciones en salud. Esto incluye revisiones sobre etiología, prevalencia, diagnóstico, pronóstico, y también se ha aplicado a revisiones que no incluyen síntesis estadística, como los estudios cualitativos. Esta versatilidad ha permitido que PRISMA se convierta en una norma de referencia, no solo en el ámbito de la salud, sino también en áreas como la evaluación del cambio climático y el análisis de la vulnerabilidad al calor en entornos urbanos (Li et al., 2022).

La metodología PRISMA ha demostrado ser un elemento clave para aumentar

la adherencia a estándares de calidad en la elaboración de revisiones sistemáticas. Por ejemplo, estudios han mostrado que la implementación de PRISMA está asociada con una mayor transparencia y exhaustividad en el reporte de revisiones, lo que, en última instancia, contribuye a la mejor toma de decisiones basadas en evidencia por parte de profesionales de la salud y responsables de políticas públicas (Page et al., 2021; Panic et al., 2013).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Reconocer el potencial bioprospectivo de actinobacterias del género *Gordonia* por medio de una revisión sistemática de la literatura siguiendo la guía PRISMA.

4.2 Objetivos Específicos

1. Identificar los tipos de metabolitos secundarios reportados para bacterias del género *Gordonia*.
2. Analizar el nivel de la exploración del potencial biofarmacéutico de los metabolitos secundarios del género *Gordonia*.
3. Explorar potenciales aplicaciones de los metabolitos identificados a partir de metodologías *in silico*.

5 METODOLOGÍA

5.1 Búsqueda y criterios de elegibilidad

La revisión sistemática de la literatura científica se llevó a cabo utilizando las bases de datos especializadas Scopus y Web of Science, ambas reconocidas por su rigor y exhaustividad en la indexación de publicaciones académicas. Para estructurar la búsqueda, se emplearon sinónimos y términos relacionados con el objetivo de abarcar la mayor

cantidad de artículos relevantes posible. Asimismo, se utilizaron operadores booleanos para optimizar los resultados, quedando la ecuación de búsqueda configurada de la siguiente manera: *Gordonia* AND (extract OR compound OR metabolite OR structure). Este enfoque permitió una búsqueda precisa y focalizada en estudios relacionados con el género *Gordonia* y sus biocompuestos.

En cuanto a la selección de los artículos recuperados, se establecieron criterios rigurosos de inclusión, sin restringir por año de publicación, lo que permitió abarcar tanto investigaciones recientes como históricas. Los principales criterios de inclusión fueron que los estudios fuesen artículos originales y que en el contenido de los mismos se proporcionara una descripción detallada o información relevante sobre biocompuestos aislados de cultivos pertenecientes a especies del género *Gordonia*. Estos criterios fueron fundamentales para garantizar la relevancia de los estudios en el contexto de la investigación.

Adicionalmente, se aplicaron criterios de exclusión para filtrar estudios que no cumplieran con los requisitos de la investigación. Entre estos criterios se estableció, que los artículos estuvieran escritos en un idioma distinto al inglés, dado que esta limitación idiomática podría afectar la interpretación precisa de los datos, y que los compuestos mencionados en los estudios no pudieran ser identificados claramente, lo que comprometía la validez y utilidad de la información para los objetivos planteados.

Es importante destacar que la aplicación de estos criterios permitió refinar la selección de los estudios, asegurando que los artículos analizados fueran tanto pertinentes como de alta calidad científica. Esto resultó crucial para el avance de la investigación, ya que se pudo contar con un corpus de estudios que aportaran datos sólidos y verificables sobre los biocompuestos de interés. Además, este proceso también contribuyó a reducir el sesgo en la selección de los artículos y garantizar una base sólida para la discusión de los resultados en etapas posteriores de la investigación.

5.2 Selección de estudios y recolección de datos

A través de los términos de búsqueda previamente mencionados, se identificaron diversos artículos, algunos de los cuales correspondían a los mismos estudios o estaban duplicados en ambas bases de datos consultadas. Los artículos duplicados fueron eliminados, lo que permitió consolidar un conjunto final de artículos únicos, libres de redundancia. Posteriormente, se realizó una fase de filtrado de títulos y resúmenes de los estudios, basándose de manera rigurosa en los criterios de elegibilidad previamente establecidos. Este proceso se llevó a cabo de forma independiente mediante el método de doble ciego, utilizando la herramienta Rayyan (Ouzzani et al., 2016), que facilitó la categorización

de los estudios en tres grupos: “incluidos”, “excluidos” o “tal vez”. Los artículos clasificados bajo la categoría “tal vez” fueron posteriormente reevaluados y reclasificados tras una discusión exhaustiva entre dos de los autores, alcanzando un consenso. La estrategia de búsqueda completa y la selección se muestran en el diagrama de flujo PRISMA (ver Figura 1).

Una vez finalizada esta primera etapa de clasificación, se procedió a la lectura detallada y al análisis exhaustivo de los textos completos de los artículos que habían sido incluidos. Para garantizar la precisión y confiabilidad de la recopilación de datos, minimizando así cualquier posible sesgo, se diseñó un formulario específico destinado a la recolección y categorización de los datos relevantes. Estos datos fueron tabulados cuidadosamente por ambos investigadores, asegurando que uno de ellos actuara como verificador del trabajo del otro, con el objetivo de reducir al máximo cualquier error en el proceso. De esta manera, se aseguró un proceso de análisis más robusto y confiable.

5.3 Análisis quimioinformático

5.3.1 Construcción y análisis de estructuras químicas con SMILES y Swiss Tools

Después de compilar la información obtenida, se analizaron los datos relacionados con los compuestos recuperados a partir de la revisión sistemática. Nos enfocamos en la conversión de los metabolitos identificados a notación SMILE (sistema simplificado de entrada lineal de moléculas) (Weininger, 1988), los cuales se obtuvieron por medio de PubChem, que es una base de datos pública y gratuita desarrollada por el NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica) (Wang et al., 2009). La construcción de las estructuras químicas de los compuestos se realizó con Swiss Target Prediction (Daina et al., 2019).

5.3.2 Análisis de similitud estructural

Para la generación de los bloques de construcción y similitud de los metabolitos seleccionados se utilizó la herramienta ChemMine Tools (Backman et al., 2011). Se clasificaron los compuestos en alcaloides, amidas, terpenoides y fenilpropanoides. Los compuestos se filtraron y agruparon, y se generó una matriz de similitud química para evaluar relaciones estructurales entre metabolitos del género *Gordonia*, con valores entre -1 y 1. Las similitudes se clasificaron en alta (> 80 %), moderada (50 %–80 %) y baja

(< 50 %), priorizando compuestos únicos (< 50 %) como candidatos bioprospectivos y analizando familias químicas altamente similares (> 80 %) como variantes funcionales. El análisis se representó mediante mapas de calor generados con Python (v 3.0), empleando las bibliotecas Matplotlib (v3.7.1) y Seaborn (v0.12.2).

5.3.3 Evaluación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas

Con el fin de obtener una descripción clara de sus características químicas, se analizaron los potenciales blancos moleculares con los que los compuestos podrían interactuar, así como sus propiedades farmacocinéticas y las similitudes estructurales entre ellos. Se evaluaron aspectos clave de su bioactividad reportada y se agruparon en una matriz para su posterior análisis.

Parámetros fisicoquímicos como el peso molecular (PM), el coeficiente de partición octanol/agua (*cLogP*), el número de donadores y aceptores de hidrógeno (H-donadores, H-aceptores), la semejanza a fármacos, los parámetros de farmacocinética (por ejemplo, absorción gastrointestinal, permeabilidad en la barrera hematoencefálica, inhibición potencial de enzimas CYP, biodisponibilidad) y de viabilidad en química medicinal (por ejemplo, alertas PAINS, alertas de Brenk, similitud a prototipos, accesibilidad sintética) se obtuvieron y estimaron mediante las herramientas del SIB (*Swiss Institute of Bioinformatics*), como SwissADME (Daina et al., 2017; Stockinger et al., 2014). El análisis se representó mediante gráficas generadas con Python (v 3.0).

5.3.4 Identificación de *blancos* moleculares en metabolitos del género *Gordonia*

Para la identificación de *blancos* moleculares relacionados con metabolitos especializados derivados de cepas del género *Gordonia*, se utilizó un enfoque computacional basado en herramientas bioinformáticas. En primer lugar, las estructuras químicas de los compuestos fueron introducidas en formato SMILES en la plataforma SwissSimilarity, seleccionando la categoría de compuestos bioactivos (*Bioactive compounds*) para enfocar el análisis en moléculas con actividad biológica potencialmente relevante (Zoete et al., 2016).

Posteriormente, se configuró el método de búsqueda como 2D&3D en la base de datos ChEMBL (activos únicamente), priorizando aquellos compuestos con actividades biológicas previamente reportadas. Los resultados obtenidos se filtraron considerando únicamente los compuestos con un puntaje de similitud mayor a 0.899.

Para cada uno de ellos, se accedió a la sección "*bioactivity summary*" dentro de la plataforma, permitiendo explorar todas las actividades biológicas relacionadas. Entre los datos recopilados y utilizados se incluyeron únicamente la descripción del ensayo (*Assay Description*) y el nombre del blanco molecular (*Target Name*). Esta información fue sistematizada para facilitar su análisis en el contexto de las potenciales aplicaciones farmacológicas de los metabolitos especializados.

6 RESULTADOS

6.1 Resultados generales

Los artículos revisados presentaron variables en las que no siempre se obtuvo información específica (como el estado de bioactividad, la descripción de esta, y la relación entre metabolito y actividad). Esto dificultó la estandarización; por lo tanto, se decidió incluir los estudios tras una revisión exhaustiva de cada artículo, comenzando por el título y el resumen en las búsquedas iniciales, y finalizando con la lectura completa para la selección definitiva. La búsqueda inicial en la literatura resultó en 477 documentos después de eliminar duplicados y artículos que no eran originales. Tras la revisión de títulos y resúmenes, se descartaron 452 artículos según los criterios de inclusión/exclusión. De los 25 restantes, 2 no pudieron ser recuperados para evaluación de texto completo, 7 no identificaron ningún metabolito, 5 tenían un enfoque diferente al propuesto (por ejemplo, optimización de condiciones de cultivo), y 3 involucraban la evaluación de oligosacáridos (es decir, no eran pequeñas moléculas). Finalmente, la revisión identificó 8 estudios que involucraban metabolitos especializados obtenidos de especies del género *Gordonia* (Figura 1).

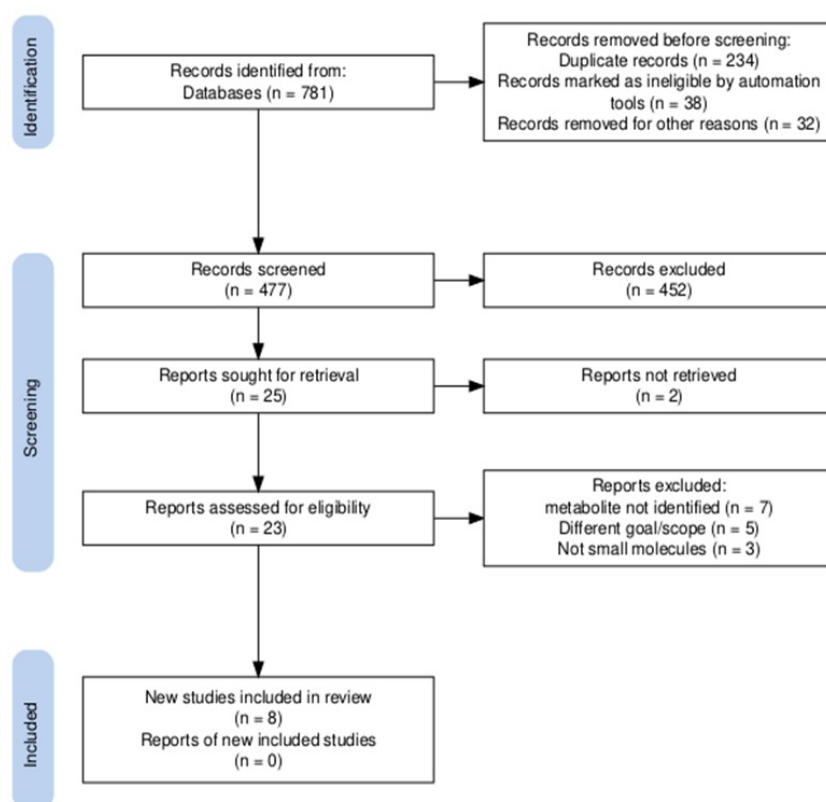


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA. Diagrama de flujo para la identificación y selección de literatura sistemática según las pautas de PRISMA-S. Modificado de (Page et al., 2021). El diagrama de flujo se construyó utilizando la herramienta en línea PRISMA2020 (Haddaway et al., 2022).

Los 8 artículos que cumplían con los criterios de elegibilidad fueron publicados entre 2001 y 2021, con la mayoría de las publicaciones concentradas entre 2008 y 2020 (Figura 2). Estos hallazgos indican un auge en el estudio del género *Gordonia* y en la identificación de nuevos compuestos naturales sintetizados por estas bacterias, especialmente hacia finales de la primera década de los 2000 y a lo largo de la década de 2010. Teniendo en cuenta que la investigación sobre la biología y producción de compuestos naturales por especies del género *Gordonia* comenzó en la década de 1990, en las primeras dos décadas del siglo XXI, las investigaciones se centraron en dos áreas principales: su potencial en la biotecnología ambiental y su rol en infecciones humanas (patogenicidad y resistencia antimicrobiana). Esto refleja un creciente interés en estudiar no solo a las especies de este género relativamente poco explorado, sino también sus compuestos y el prometedor potencial de sus actividades biológicas en el ámbito científico, industrial y médico.

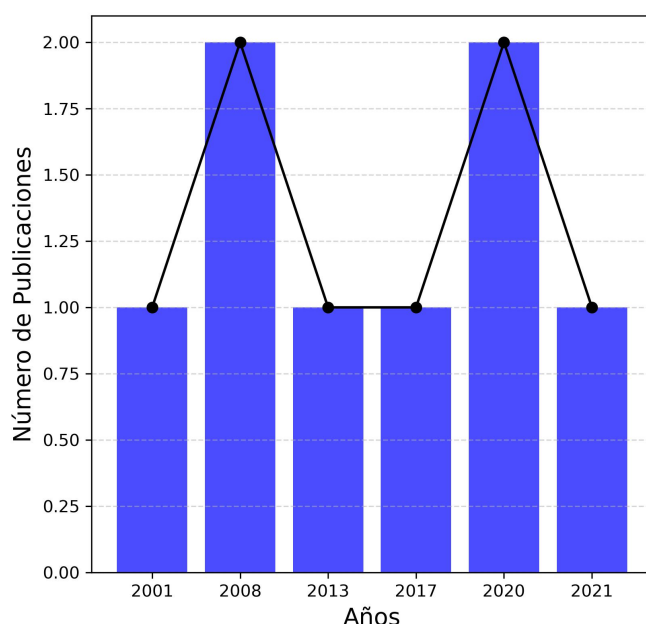


Figura 2: Número de estudios publicados sobre compuestos naturales bioactivos aislados del género *Gordonia* por años.

Los estudios incluidos en esta revisión sobre el género *Gordonia* se realizaron en diferentes regiones geográficas (Figura 3). Las investigaciones abarcan principalmente Asia Oriental y el sudeste asiático (Japón, Corea del Sur, China y Filipinas), Europa (España y Alemania), el norte de África (Egipto) y Oceanía (Australia). Esta distribución resalta un esfuerzo por comprender la diversidad ecológica y el potencial biotecnológico de estas actinobacterias en una variedad de ecosistemas. Esto resalta la diversidad ecológica y climática de este género y su potencial biotecnológico.

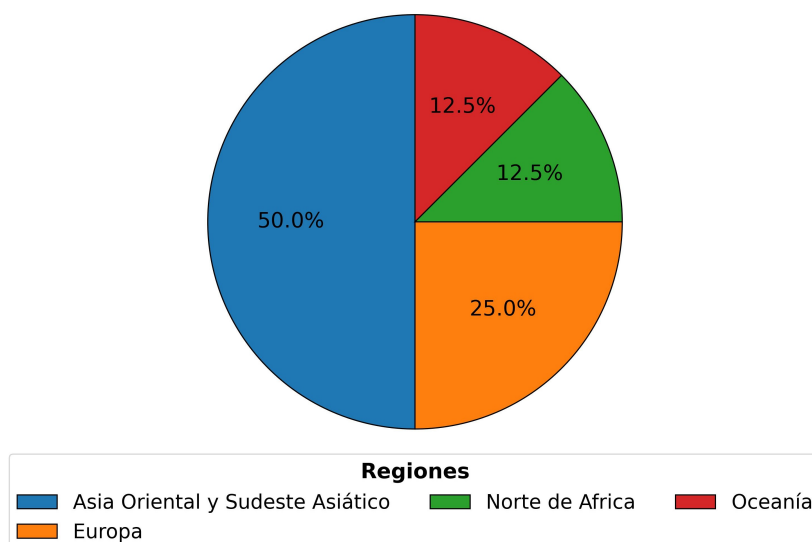


Figura 3: Distribución geográfica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

6.2 Metabolitos derivados y cepas del género *Gordonia*

Basándonos en la investigación, en total, se proporcionaron 30 estructuras químicas de los metabolitos especializados descritos en este trabajo (Figura 4), donde según sus bloques de construcción, encontramos compuestos como alcaloides (11, 12, 14, 15, 21, 22), amidas (26, 27, 28, 29, 30), fenilpropanoides (8, 9, 10, 13, 16, 17, 23, 24, 25) y terpenoides (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20). Estos compuestos provienen de las cepas del género *Gordonia* señaladas en la Tabla 1.

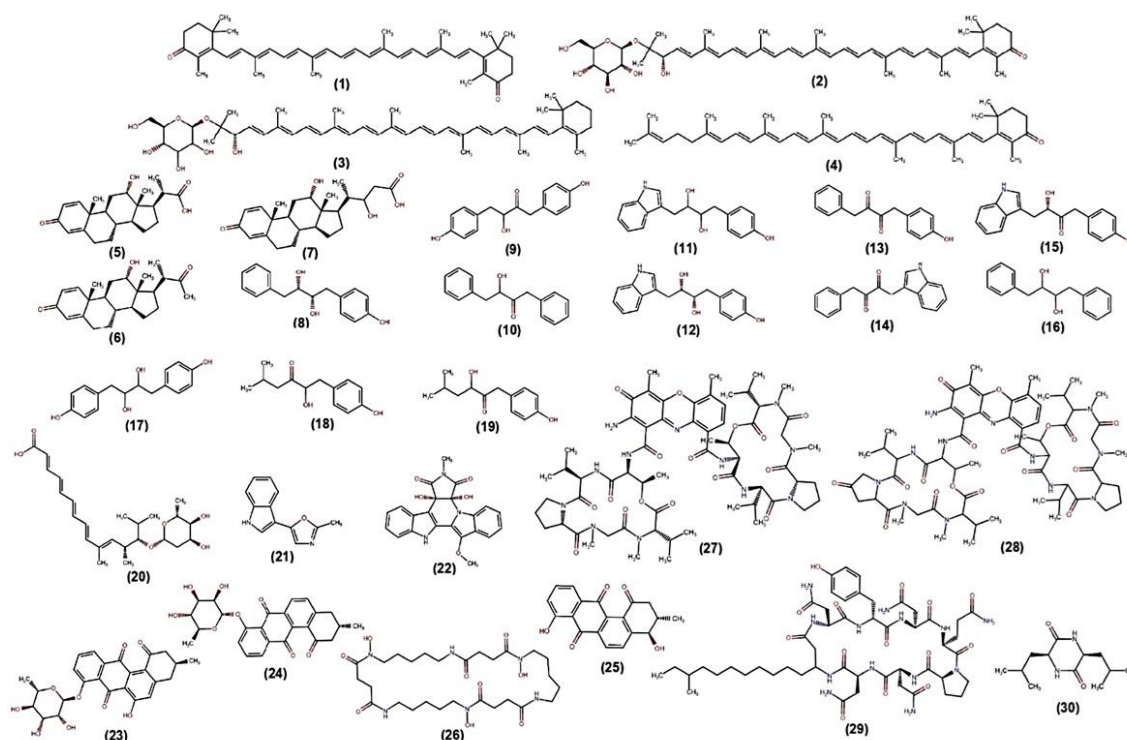


Figura 4: Estructuras químicas de los compuestos derivados del género *Gordonia*. El nombre de cada estructura se puede encontrar en la Tabla 1. Construcción de las estructuras químicas realizada con SwissTargetPrediction.

Todos los compuestos de esta investigación no fueron descritos en más de un estudio. 12 de los 30 compuestos fueron extraídos de la cepa *Gordonia* sp. 647 W.R.1a.05, seguida de la cepa *Gordonia* sp. UA19 de la cual se extrajeron 5 compuestos. Así mismo, la cepa *Gordonia terrae* WA 4-31 produjo 4 compuestos, *Gordonia terrae* AIST-1 y *Gordonia australis* Acta 2299 generaron 3 compuestos cada una, y por último, las cepas *Gordonia jacobaea* CECT 5282, *Gordonia* sp. KMC005 y *Gordonia rubripertincta* CWB2 (DSM 46758) contribuyeron con un compuesto descrito para cada una.

Gran parte de las cepas, es decir, un 62 % de estas, fueron aisladas como organismos independientes sin asociación con un hospedador, mientras que el resto se obtuvo de diferentes organismos específicos. Por ejemplo, *Gordonia* sp. 647 W.R.1a.05, *Gordonia* sp. UA19 y *Gordonia terrae* WA 4-31 fueron extraídas de un caracol cónico, una esponja marina y una cucaracha, respectivamente. Estas cepas se recolectaron en una amplia gama de ambientes, una característica común de las actinobacterias. Resulta relevante destacar que, en el contexto del creciente interés por las bacterias marinas, dos de las tres cepas mencionadas anteriormente, es decir, *G. sp.* 647 W.R.1a.05 y *G. sp.* UA19, junto con *G. terrae* AIST-1, se obtuvieron de ecosistemas marinos.

En cuanto a su potencial bioprospectivo, el 60 % de los estudios centraron sus análisis en la actividad biológica de dichas cepas, siendo la capacidad antimicrobiana el aspecto más investigado (Tabla 2). En la mayoría de estos estudios, se aisló al menos un compuesto significativo. En particular, los estudios realizados por (Lin et al., 2013; Takaichi et al., 2008; Shisheva, 2008; Shamikh et al., 2020), estos registraron la presencia

de 3, 3, 5 y 12 metabolitos, respectivamente.

La Tabla 1 proporciona una visión general de los metabolitos especializados y de las cepas del género *Gordonia* utilizadas en los estudios incluidos. En cinco de los ocho estudios, las cepas se definieron a nivel de especie, mientras que en los otros se definieron a nivel de género. Aunque cada estudio utilizó diferentes cepas, observamos 2 cepas estrechamente relacionadas con *G. terrae* (AIST-1 y WA 4-31) y otra (647 W.R.1a.05) según su secuencia del gen ribosomal 16S.

Tabla 1: Cepas y referencias de las especies del género *Gordonia* utilizadas para el aislamiento, descripción y evaluación de los metabolitos especializados.

N°	Metabolito especializado	Cepa del género <i>Gordonia</i>	Referencia
1	Cantaxantina	<i>Gordonia jacobaea</i> CECT 5282	(De Miguel et al., 2001)
2	Glucósido de cetodesoximixol	<i>Gordonia terrae</i> AIST-1	(Takaichi et al., 2008)
3	Glucósido de desoximixol	<i>Gordonia terrae</i> AIST-1	(Takaichi et al., 2008)
4	4-ceto-gamma-caroteno	<i>Gordonia terrae</i> AIST-1	(Takaichi et al., 2008)
5	Bendigol A	<i>Gordonia australis</i> Acta 2299	(Schneider et al., 2008)
6	Bendigol B	<i>Gordonia australis</i> Acta 2299	(Schneider et al., 2008)
7	Bendigol C	<i>Gordonia australis</i> Acta 2299	(Schneider et al., 2008)
8	Circuncina A	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
9	Circuncina B	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
10	Circuncina C	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
11	Diolmicina A1	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
12	Diolmicina A2	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
13	Kurasoin A	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
14	Kurasoin B	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
15	Sorafinol A	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
16	1,4-difenil-2,3-butanodiol	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
17	Diolmicina B2	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
18	4-hidroxisatabacina	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
19	Sorafinol C	<i>Gordonia</i> sp. 647 W.R.1a.05	(Lin et al., 2013)
20	Ácido gordonónico	<i>Gordonia</i> sp. KMC005	(Park et al., 2017)
21	Pimprinina	<i>Gordonia</i> sp. UA19	(Shamikh et al., 2020)
22	Cladoniamida C	<i>Gordonia</i> sp. UA19	(Shamikh et al., 2020)
23	Atramicina A	<i>Gordonia</i> sp. UA19	(Shamikh et al., 2020)
24	Atramicina B	<i>Gordonia</i> sp. UA19	(Shamikh et al., 2020)
25	Fujianmicina A	<i>Gordonia</i> sp. UA19	(Shamikh et al., 2020)
26	Deferoxamina E	<i>Gordonia rubripertincta</i> CWB2 (DSM 46758)	(Schwabe et al., 2020)
27	Actinomicina D	<i>Gordonia terrae</i> WA 4-31	(Ma et al., 2021)
28	Actinomicina X2	<i>Gordonia terrae</i> WA 4-31	(Ma et al., 2021)
29	Mojavensina A	<i>Gordonia terrae</i> WA 4-31	(Ma et al., 2021)
30	Ciclo (Leu-Leu)	<i>Gordonia terrae</i> WA 4-31	(Ma et al., 2021)

6.3 Actividad biológica de metabolitos derivados del género *Gordonia*

La Tabla 2 proporciona una visión general de los compuestos bioactivos aislados de diferentes cepas del género *Gordonia*, organizados según sus respectivas actividades biológicas. Cada compuesto identificado se clasifica de acuerdo con la actividad específica observada, incluyendo propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antitumorales, entre

otras. Además, para algunos compuestos, la tabla indica la falta de datos sobre actividad biológica (N/D), reflejando la ausencia de información disponible en los estudios revisados, ya que estos no abordaron o estudiaron las actividades biológicas específicas, sino que se centraron en el método de aislamiento, aspectos químicos y estructurales de los compuestos.

Tabla 2: Actividades biológicas de los compuestos identificados en cepas del género *Gordonia*, destacando propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antitumorales, entre otros. Los compuestos indicados como N/D no presentan una actividad biológica definida en los estudios referenciados.

Nº	Metabolito especializado	Actividad biológica	Referencia
1	Cantaxantina	N/D	(De Miguel et al., 2001)
2	Glucósido de cetodesoximixol	N/D	(Takaichi et al., 2008)
3	Glucósido de desoximixol	N/D	(Takaichi et al., 2008)
4	4-ceto-gamma-caroteno	N/D	(Takaichi et al., 2008)
5	Bendigol A	Unión a receptores de esteroides	(Schneider et al., 2008)
6	Bendigol B	Unión a receptores de esteroides	(Schneider et al., 2008)
7	Bendigol C	Unión a receptores de esteroides	(Schneider et al., 2008)
8	Circuncina A	Neuroactivo	(Lin et al., 2013)
9	Circuncina B	Neuroactivo	(Lin et al., 2013)
10	Circuncina C	Neuroactivo	(Lin et al., 2013)
11	Diolmicina A1	N/D	(Lin et al., 2013)
12	Diolmicina A2	N/D	(Lin et al., 2013)
13	Kurasoin A	N/D	(Lin et al., 2013)
14	Kurasoin B	Neuroactivo	(Lin et al., 2013)
15	Sorafinol A	Neuroactivo	(Lin et al., 2013)
16	1,4-difenil-2,3-butanodiol	N/D	(Lin et al., 2013)
17	Diolmicina B2	N/D	(Lin et al., 2013)
18	4-hidroxisatabacina	N/D	(Lin et al., 2013)
19	Sorafinol C	N/D	(Lin et al., 2013)
20	Ácido gordonónico	Antimicrobiano	(Park et al., 2017)
21	Pimprina	Antimicrobiano	(Shamikh et al., 2020)
22	Cladoniamida C	N/D	(Shamikh et al., 2020)
23	Atramicina A	Antimicrobiano	(Shamikh et al., 2020)
24	Atramicina B	Antimicrobiano	(Shamikh et al., 2020)
25	Fujianmicina A	Antimicrobiano	(Shamikh et al., 2020)
26	Deferoxamina E	N/D	(Schwabe et al., 2020)
27	Actinomicina D	Antimicrobiano y anticancerígeno	(Ma et al., 2021)
28	Actinomicina X2	Antimicrobiano y anticancerígeno	(Ma et al., 2021)
29	Mojavensina A	Antimicrobiano y anticancerígeno	(Ma et al., 2021)
30	Ciclo (Leu-Leu)	Antimicrobiano	(Ma et al., 2021)

Como parte de los resultados de la revisión sistemática, se observó que en el trabajo de (De Miguel et al., 2001), aunque se describe la extracción de cantaxantina y otros carotenoides a partir de mutantes de *Gordonia jacobaea* CECT 5282, no se mencionó una actividad biológica específica asociada a estos compuestos. Este estudio se centró en el análisis cromatográfico y espectrofotométrico de las variantes de pigmentación producidas por las cepas mutantes, subrayando su potencial industrial debido a la estabilidad genética y la capacidad de pigmentación de la cantaxantina (De Miguel et al., 2001).

Como ejemplos de estudios comparativos, (Esatbeyoglu & Rimbach, 2017) destacaron las propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras de la cantaxantina, derivada de bacterias como *Dietzia sp.* y *Paracoccus sp.*, lo que la posiciona como un compuesto relevante en la modulación de procesos celulares y la prevención de la peroxidación lipídica. Asimismo, (Teicher et al., 1999) exploraron los efectos biológicos de los derivados de la cantaxantina en la comunicación intercelular mediada por uniones *gap* en fibroblastos, señalando un posible rol en la estabilización del ARNm de conexina43. Estos resultados sugieren que, mientras *Gordonia jacobaea* CECT 5282 podría ser una fuente viable para el uso industrial de la cantaxantina, su potencial biológico requiere mayor investigación en comparación con cepas como *Dietzia* y *Paracoccus* que han demostrado actividades específicas (Esatbeyoglu & Rimbach, 2017; Teicher et al., 1999).

En el estudio de (Takaichi et al., 2008), se describen los metabolitos Glucósido de cetodesoximixol, Glucósido de desoximixol y 4-ceto-gamma-caroteno, derivados de *Gordonia terrae* cepa AIST-1, pero no se mencionan actividades biológicas específicas asociadas a estos compuestos. Estos carotenoides fueron identificados como derivados glucosilados con propiedades estructurales únicas, relevantes en términos de diversidad química dentro de los miembros del género *Gordonia* (Takaichi et al., 2008). Sin embargo, se destacó la carencia de estudios funcionales o experimentales que detallen sus actividades biológicas específicas.

Al comparar estos metabolitos con hallazgos en cepas de otros géneros bacterianos, se observó que, por ejemplo, en *Deinococcus radiodurans*, los carotenoides ketolados como la deinoxantina han mostrado propiedades antioxidantes destacadas, atribuidas a la presencia de enlaces dobles conjugados y grupos cetona en su estructura (Sun et al., 2009). De manera similar, en cianobacterias como *Anabaena* y *Nostoc*, carotenoides glucosilados, incluyendo myxol 2-fucosido y 4-ketomyxol, exhibieron roles antioxidantes y funcionales relacionados con la adaptación a estrés oxidativo (Mochimaru et al., 2008; Takaichi et al., 2005). Estos compuestos, estructuralmente análogos, dan una luz del potencial de la actividad biológica específica que podrían tener los metabolitos derivados del género *Gordonia*.

Los metabolitos Bendigol A, B y C, aislados de *Gordonia australis* Acta 2299, exhibieron actividades biológicas específicas, como afinidad de unión a receptores hormonales (Schneider et al., 2008). Se destacó que el Bendigol C mostró afinidad por el receptor de progesterona humana (hPR) con una afinidad de unión relativa del 2.8%, mientras que los tres compuestos mostraron afinidad por el receptor androgénico humano (hAR) en diferentes grados, siendo el Bendigol C el más activo con una EC50 de 40 nM. Sin embargo, ninguno presentó actividad en receptores mineralocorticoides o estrogénicos (Schneider et al., 2008). Estos resultados sugieren un potencial moderado de parte de estos metabolitos como moduladores de receptores hormonales, destacando la novedad de estos esteroides como metabolitos secundarios específicos del género *Gordonia* bajo condiciones de cultivo particulares (Schneider et al., 2008).

En el estudio de (Lin et al., 2013), se identificaron, entre otros, los metabolitos Circuncina A, B y C, aislados de la cepa bacteriana *Gordonia sp.* 647 W.R.1a.05, obtenida del conducto de veneno del caracol *Conus circumcissus*. Estos compuestos mostraron actividad neuroactiva, modulando el potencial de acción en neuronas de ganglios de la raíz dorsal de ratón. Específicamente, Circuncina A presentó una estructura única con

dos anillos aromáticos y un diol vicinal, contribuyendo a su actividad biológica. Además, se observó que los compuestos kurasoina B y sorafinol A, estructuralmente relacionados, exhibieron afinidad por el transportador de norepinefrina humano, con valores de K_i de 2575 nM y 867 nM, respectivamente, sugiriendo un potencial en la modulación de neurotransmisores (Lin et al., 2013).

Comparativamente, otros estudios han reportado metabolitos similares extraídos de diferentes cepas bacterianas. Por ejemplo, (Uchida et al., 1996) aislaron kurasoin A y B de *Streptomyces sp.*, los cuales mostraron actividad inhibitoria moderada sobre la farnesiltransferasa humana, con un IC_{50} de 59μ M. Asimismo, (Li et al., 2008) identificaron sorafinol A de *Sorangium cellulosum*, destacando su actividad antioxidante. Estas investigaciones indican que, aunque los metabolitos comparten estructuras similares, la actividad biológica puede variar según la cepa productora y el contexto ecológico. En este sentido, los metabolitos aislados de cepas del género *Gordonia*, como los Circuncinas, podrían poseer un potencial biológico distintivo, especialmente en aplicaciones neurofarmacológicas, debido a su origen y actividad específica observada en estudios preliminares (Lin et al., 2013).

En cuanto a los metabolitos Diolmicina A1 y A2 y Kurasoin A, abordados también en el estudio de (Lin et al., 2013), no fueron caracterizados directamente en términos de sus actividades biológicas específicas, sino que se discutieron en el contexto de su identificación en cepas de bacterias asociadas a caracoles cónicos. La literatura revisada, sin embargo, revela actividades biológicas definidas para estos compuestos cuando son producidos por otras cepas bacterianas. Por ejemplo, (Tabata et al., 1993) describieron que las Diolmicinas A1 y A2, extraídas de *Streptomyces sp.* WK-2955, inhibieron el crecimiento de *Eimeria tenella*, mostrando potencial anticoccidial. Por su parte, (Uchida et al., 1996) demostraron que Kurasoin A, obtenido de *Paecilomyces sp.* FO-3684, es un potente inhibidor de la proteína farnesiltransferasa, implicada en la regulación de vías oncogénicas (Lin et al., 2013; Uchida et al., 1996; Tabata et al., 1993).

Los metabolitos Kurasoin B y Sorafinol A han demostrado actividades biológicas distintivas y relevantes en diferentes contextos. Según (Lin et al., 2013), el Kurasoin B, aislado de *Gordonia sp.* 647 W.R.1a.05 asociado al caracol cónico *Conus circumcissus*, mostró actividad neuroactiva al modular la despolarización de neuronas ganglionares dorsales de ratón y presentó afinidad moderada hacia el transportador de norepinefrina humano, con un valor de K_i de 2575 nM. Este compuesto pertenece a una clase estructural sin reportes previos de neuroactividad, lo que resalta su potencial biológico innovador (Lin et al., 2013). Por otro lado, el Sorafinol A, aislado del mixobacterio *Sorangium cellulosum*, exhibió una estructura indólica con actividad inhibidora de la proteína farnesiltransferasa, sugiriendo un potencial antitumoral (Li et al., 2007b). Este metabolito mostró propiedades químicas y bioactivas similares a las del Kurasoin B, pero fue identificado en un contexto completamente distinto, enfatizando la diversidad metabólica entre las cepas productoras (Li et al., 2007b).

En comparación, los metabolitos derivados de *Gordonia sp.*, como el Kurasoin B, destacan por su capacidad neuroactiva única en ensayos relacionados con el sistema nervioso, en contraste con los efectos anticancerígenos más conocidos del Sorafinol A aislado de *Sorangium cellulosum*. Aunque ambos compuestos comparten similitudes estructurales, sus actividades biológicas reflejan la influencia del ambiente microbiano y del

hospedador en el metabolismo especializado (Lin et al., 2013; Li et al., 2007b).

Asimismo, se observó que en el trabajo de (Lin et al., 2013), donde también se describieron los metabolitos 1,4-difenil-2,3-butanodiol, Diolmicina B2, 4-hidroxisatabacina y Sorafinol C, obtenidos de *Gordonia* sp. 647 W.R.1a.05, no se reportaron actividades biológicas específicas de estos compuestos en el contexto de su estudio. Sin embargo, se encontró en otras investigaciones, como fuentes comparativas, que dichos metabolitos, cuando fueron aislados de diferentes cepas bacterianas, mostraron potenciales actividades biológicas significativas.

Por ejemplo, la Diolmicina B2, reportada como un agente anticoccidial derivado de actinobacterias, presentó una actividad destacada contra *Eimeria* sp., patógenos responsables de la coccidiosis en aves (Iwai, 2001). Asimismo, el compuesto 4-hidroxisatabacina, aislado de *Bacillus* sp., se identificó previamente como un antiviral con efectividad notable frente al virus del herpes simple tipo 1 y 2 (Patil & Tilve, 2016). En cuanto al Sorafinol C, extraído de *Sorangium cellulosum*, su capacidad como antioxidante y captador de radicales libres lo posicionó como un candidato prometedor para aplicaciones terapéuticas (Li et al., 2008).

Continuamente, el ácido gordonónico, identificado como un metabolito secundario derivado de la co-cultura de *Gordonia* sp. KMC005 y *Streptomyces tendae* KMC006 en el estudio de (Park et al., 2017), exhibió una actividad biológica específica débil frente a bacterias Gram-positivas como *Micrococcus luteus* y *Enterococcus hirae*. Este compuesto, perteneciente a la clase de los poliénicos lineales, se generó únicamente bajo condiciones de co-cultivo, destacando la interacción entre ambas cepas como un factor crítico para la activación de genes biosintéticos silenciosos (Park et al., 2017). De manera similar, otros estudios en actinobacterias como *Streptomyces endus* y *Micromonospora wenchangensis* han demostrado que la co-cultura con bacterias que contienen ácido micólico puede activar rutas biosintéticas crípticas, resultando en metabolitos como Alchivemicinas A-B y Dracolactamas A-B, con actividades antibacterianas y citotóxicas (Hoshino et al., 2019).

Seguido, la comparación literaria entre el ácido gordonónico y metabolitos de otras cepas resalta diferencias significativas en el potencial biológico. Por ejemplo, las Alchivemicinas producidas por *Streptomyces endus* bajo co-cultura con *Tsukamurella pulmonis* mostraron actividad antibacteriana potente, con un índice mínimo inhibitorio (MIC) de 0,004–0,03 µg/mL, superando en eficacia al ácido gordonónico (Hoshino et al., 2019). Asimismo, las Ciromicinas A y B, generadas por *Nocardioopsis* sp. en interacción con *Rhodococcus wratislaviensis*, demostraron citotoxicidad diferencial contra células de leucemia mieloide aguda, subrayando la diversidad funcional atribuible a las interacciones específicas entre cepas (Hoshino et al., 2019).

La exploración de metabolitos como el ácido gordonónico, derivado de *Gordonia* sp. KMC005, resalta la relevancia de investigar compuestos secundarios generados a través de co-culturas. Aunque este metabolito mostró una actividad biológica específica débil, su descubrimiento subraya el potencial de desbloquear rutas biosintéticas silenciadas mediante interacciones microbianas específicas (Park et al., 2017). Esto no solo amplía el repertorio de metabolitos disponibles, sino que también abre nuevas posibilidades para identificar compuestos bioactivos con aplicaciones farmacológicas y antimicrobianas. Ejemplos previos, como las Alchivemicinas y Dracolactamas, han demostrado actividades

significativas tras estrategias de co-cultivo, lo que evidencia que metabolitos inicialmente percibidos como de baja actividad pueden ser precursores o modelos para la modificación estructural y el desarrollo de nuevos fármacos (Park et al., 2017; Hoshino et al., 2019).

También se documentaron actividades biológicas específicas para los metabolitos reportados por (Shamikh et al., 2020), en donde la Pimprinina mostró propiedades antibacterianas y antifúngicas relevantes, mientras que la Atramicina A y la Atramicina B destacaron por su actividad antiparasitaria y antimicrobiana. Por su parte, la Fujianmicina A fue identificada con actividad antibacterial específica contra *Bacillus subtilis*. Sin embargo, la Cladoniamida C resaltó en los análisis debido a la ausencia de información sobre su actividad biológica, evidenciando un vacío en el conocimiento respecto a este compuesto (Shamikh et al., 2020).

En comparación literaria, en el caso de la Pimprinina, (Zhang et al., 2020) reportaron que este compuesto, producido principalmente por *Streptomyces pimprina*, posee actividades herbicidas, insecticidas y nematocidas, además de efectos antifúngicos. Por otro lado, la Atramicina A y la Atramicina B, derivados de actinobacterias raras que incluyen géneros como *Micromonospora*, *Actinomadura* y *Amycolatopsis*, se destacaron por sus propiedades antimicrobianas y antitumorales en análisis como los realizados por (Ding et al., 2019) y (Osama et al., 2022). En estos estudios, se aislaron estos compuestos de cepas como *Streptomyces* y *Micromonospora*, indicando que estas bacterias son fuentes confiables para compuestos bioactivos, pero resalta el potencial no explorado en cepas del género *Gordonia* para encontrar y utilizar metabolitos similares. Por último, la Fujianmicina A, producida por *Streptomyces griseorubiginosus*, mostró actividad antibacterial contra *Bacillus subtilis* y ha sido estudiada por sus aplicaciones terapéuticas en enfermedades como el Alzheimer (Vanga & Kaliappan, 2014). Esta actividad bactericida específica se puede contrastar con los hallazgos de (Shamikh et al., 2020) en cuanto a sus metabolitos hallados en cepas del género *Gordonia*, sugiriendo su alto potencial de obtención, utilización y efectividad en diferentes tratamientos.

En (Schwabe et al., 2020), se reportó la producción de Desferrioxamina E (DFOE) por *Gordonia rubripertincta* CWB2 (DSM 46758) bajo condiciones específicas de cultivo, destacándose como el primer sideróforo confirmado en este género; sin embargo, no se identificó una actividad biológica específica del compuesto. En contraste, (Ishida et al., 2011) demostraron que la DFOE extraída de *Actinomycete MS67*, aislada de sedimentos marinos, inhibió significativamente la formación de biofilms en *Mycobacterium smegmatis* y *M. bovis* BCG, lo que sugiere un mecanismo de acción relacionado con la depleción de hierro, aunque sin actividad antimicrobiana directa hasta concentraciones muy elevadas. Adicionalmente, (Mular et al., 2021) exploraron análogos cíclicos de la DFOE como agentes portadores de galio-68 para imágenes PET, destacando su capacidad para promover el crecimiento de *Staphylococcus aureus* bajo condiciones de restricción de hierro, lo que evidencia una potencial actividad como promotores de crecimiento bacteriano. Estos hallazgos resaltan el potencial biológico del DFOE producido por *Gordonia rubripertincta* CWB2 (DSM 46758), cuya actividad específica podría depender de las condiciones ambientales y de las cepas, diferenciándose de las actividades observadas en cepas marinas o patógenos clínicos.

Por último, (Ma et al., 2021) destacaron la actividad biológica de los metabolitos especializados Actinomicina D, Actinomicina X2, Mojavensina A y el dipéptido cíclico

(Leu-Leu), extraídos de *Gordonia terrae* WA 4-31. Estos compuestos exhibieron actividad antimicrobiana contra hongos como *Candida albicans* y bacterias como *Escherichia coli* y MRSA, además de propiedades anticancerígenas al inhibir la proliferación de líneas celulares CNE-2 y HepG2. Estos hallazgos subrayan el potencial de las cepas del género *Gordonia* como fuente de metabolitos con aplicaciones farmacéuticas.

En contraste, estudios en *Streptomyces*, como los de (Chen et al., 2012) y (Qureshi et al., 2021), evaluaron la producción de Actinomicina D y X2 en cepas marinas y de manglar, destacando actividades específicas contra *Mycobacterium tuberculosis* y MRSA. Además, se observó sinergia en mezclas de actinomicinas, mejorando la eficacia antimicrobiana. A diferencia de *Gordonia terrae* WA 4-31, las actinomicinas de *Streptomyces* mostraron una orientación más específica hacia patógenos resistentes, destacando su potencial para combatir infecciones bacterianas críticas (Chen et al., 2012; Qureshi et al., 2021).

En comparación con *Streptomyces*, los metabolitos de *Gordonia terrae* WA 4-31 destacan por su versatilidad, al mostrar actividades antimicrobianas tanto contra hongos como bacterias, además de un impacto anticancerígeno significativo.

6.4 Similitud estructural

El análisis de la matriz de similitud reveló patrones estructurales entre los metabolitos aislados del género *Gordonia*. Mediante un enfoque basado en la correlación de similitud, se identificaron valores cercanos a 1,0 (en azul) como indicativos de alta similitud entre compuestos, mientras que valores cercanos a 0.0 o negativos (de blanco a rojo) reflejaron diferencias significativas en sus estructuras químicas. Los nombres de los metabolitos fueron representados con abreviaciones para facilitar su graficación e identificación (Figura 5) de la siguiente forma: Cantaxantina (Ctx), Glucósido de cetodesoximixol (GCDM), Glucósido de desoximixol (GDM), 4-ceto-gamma-caroteno (4KGC), Bendigol A (BndA), Bendigol B (BndB), Bendigol C (BndC), Circuncina A (CcnA), Circuncina B (CcnB), Circuncina C (CcnC), Diolmicina A1 (DlmA1), Diolmicina A2 (DlmA2), Kurasoin A (KrnA), Kurasoin B (KrnB), Sorafinol A (SfnA), 1,4-difenil-2,3-butanodiol (DPBD), Diolmicina B2 (DlmB2), 4-hidroxisatabacina (4HS), Sorafinol C (SfnC), Ácido gordonónico (AGN), Pimprina (Pmp), Cladoniamida C (ClnC), Atramicina A (AtrA), Atramicina B (AtrB), Fujianmicina A (FjmA), Deferoxamina E (DfxE), Actinomicina D (ActD), Actinomicina X2 (ActX2), Mojavensina A (MvnA), Ciclo (Leu-Leu) (C(Leu-Leu)).

Los metabolitos se agruparon en 9 tipos según su similitud estructural, mientras que aquellos con baja o ninguna similitud quedaron sin asignación específica. El grupo 1, integrado por el Glucósido de cetodesoximixol y el Glucósido de desoximixol mostraron una alta similitud estructural de 0.99. Para el grupo 2, integrado por Circuncina A, 1,4-difenil-2,3-butanodiol y Diolmicina B2, estos mostraron similitudes estructurales entre 0.93 y 0.94. Por otra parte, se identificaron similitudes considerables con Circuncina A, B y C y con las Diolmicina A1 y A2, pero de tipo moderada para estas últimas de 0.74. En el grupo 3, integrado por Circuncina B y C y Kurasoin A, se registraron similitudes estructurales de entre 0.79 y 0.81. Así mismo, se identificaron similitudes considerables

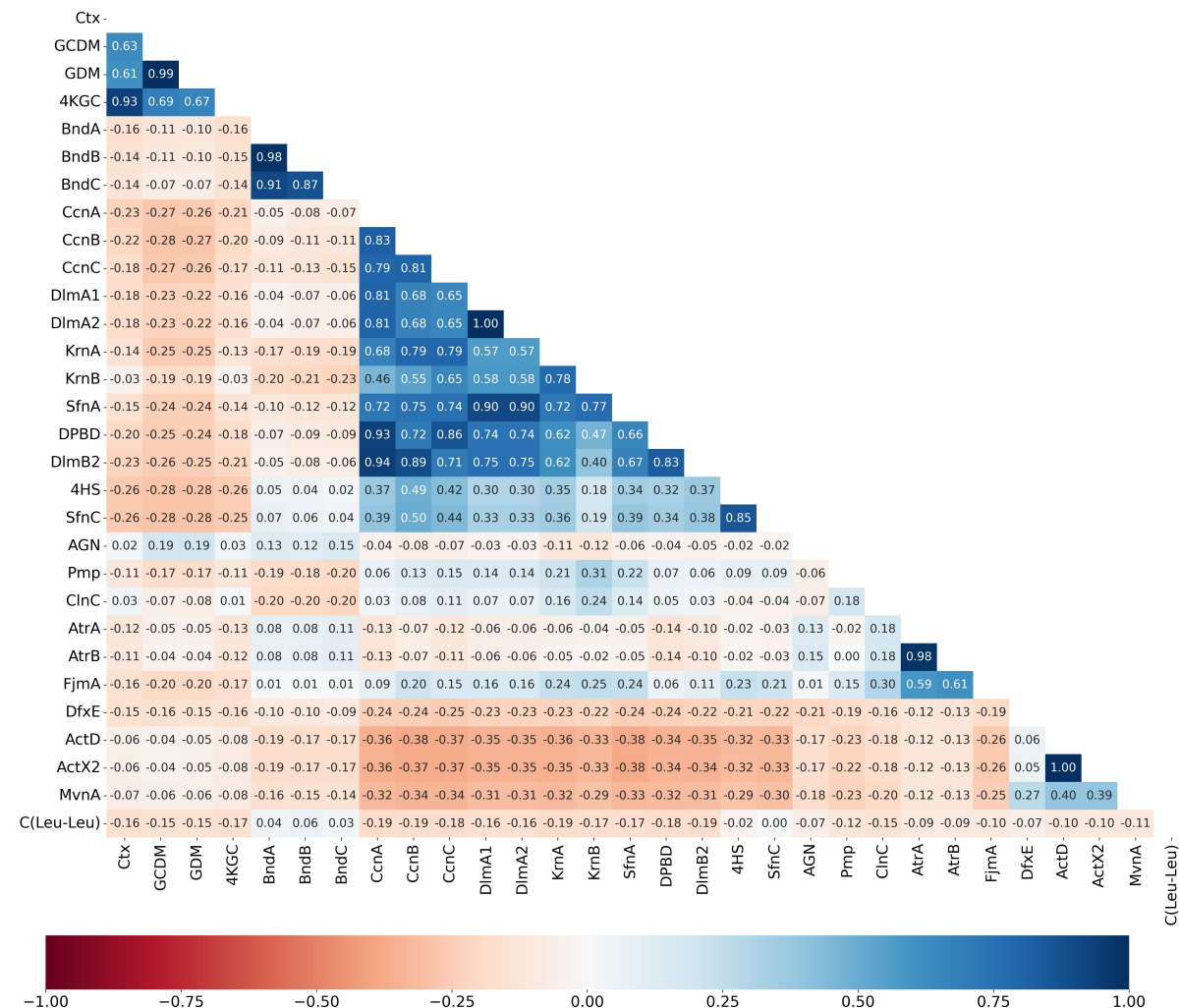


Figura 5: Matriz de similitud estructural entre 30 metabolitos especializados derivados de cepas del género *Gordonia*. Los nombres de los metabolitos se indican en las filas y columnas de la matriz como abreviaciones (i.e., BndA, CcnA, AtrA), las cuales corresponden a los compuestos descritos en las Tablas 1 y 2. Los valores de similitud (sin unidades) oscilan entre 1.0 (máxima similitud, estructuras idénticas) y valores cercanos a 0,0 o negativos (mínima similitud, estructuras divergentes). La diagonal principal muestra la autoidentidad de cada compuesto. Los colores varían de azul (alta similitud = 1,0) a rojo (baja similitud = -1,0). Los cálculos de similitud se realizaron mediante la herramienta ChemMine Tools y la matriz con Python versión 3.0.

con los compuestos 1,4-difenil-2,3-butanodiol y Diolmicina B2 de 0.86 y 0.89. El grupo 4, integrado por Bendigol A, B y C, estos mostraron altas similitudes estructurales con valores de entre 0.87 y 0.98. El grupo 5, integrado por Actinomicina X2 y D, presentó similitud estructural de 1.0. De forma similar, el grupo 8, integrado por Diolmicina A1 y A2, mostró una similitud de 1.0, además de una relación de 0.9 con Sorafinol A, destacando conexiones estructurales importantes. El grupo 6, integrado por Atramicina A y B, presentó una similitud de 0.98. El grupo 7, integrado por Cantaxantina y 4-ceto-gamma-caroteno, con una similitud de 0.93. El grupo 9, integrado por 4-hidroxisatabacina y Sorafinol C, registró una similitud de 0.85 entre estos metabolitos.

Por otro lado, algunos compuestos no pudieron agruparse debido a sus bajas similitudes, entre estos se encuentran el Ciclo (Leu-Leu), Mojavensina A, Deferoxamina E, Pimprinina, Fujianmicina A, Cladoniamida C y Ácido gordonónico, los cuales registraron valores inferiores a 0.5, llegando incluso a valores de -0.3 de relaciones estructurales entre ellos y la mayoría de los compuestos, evidenciando una singularidad estructural y funcional. Estos resultados posicionan a los compuestos no agrupados como candidatos interesantes para exploraciones químicas y biológicas específicas debido a su independencia estructural lo cual exhibe potenciales actividades o propiedades farmacológicas diferenciadas. El punto de corte para similitud fue del 0.8 (80 %) y se observó que aproximadamente el 35 % de los grupos de compuestos superó este umbral, confirmando que el 65 % de los metabolitos presentan diferencias sustanciales e importantes en sus estructuras.

6.5 Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas

Los parámetros fisicoquímicos, tales como la masa molecular (MW), el coeficiente de partición octanol/agua (*cLogP*), y la cantidad de grupos que actúan como aceptores o donantes de hidrógeno (H-aceptores y H-donantes), juegan un rol crucial en el desarrollo de nuevos fármacos (Lia2007; Gleeson et al., 2011). En cuanto a los compuestos derivados del género *Gordonia*, se observó una variabilidad significativa en estos parámetros fisicoquímicos, en donde la masa molecular (MW) estuvo en un rango entre 198,22 y 1269,42, el coeficiente de partición (*cLogP*) varió entre -3,17 y 14,32, los grupos aceptores de hidrógeno estuvieron de 1 a 29, y los donantes de hidrógeno de 0 a 13 (Figura 6(a)-(c)). Por otra parte, el análisis farmacocinético (*Druglikeness*) indicó un potencial favorable para el desarrollo como fármacos, ya que la mayoría de estos compuestos del género *Gordonia* mostraron resultados positivos (Figura 6(d)), lo que sugiere una correlación con medicamentos comerciales. Además, se evaluaron aspectos farmacocinéticos y su idoneidad en química medicinal mediante modelos de predicción (Figura 6(e)-(i)). Cabe señalar que el compuesto 27 fue excluido por exceder las limitaciones de tamaño de SwissADME.

Es importante destacar que poco más del 92 % de los compuestos presentaron una alta probabilidad de biodisponibilidad oral (Figura 6(e)), lo cual se relaciona con los resultados de los parámetros fisicoquímicos y el cumplimiento de las reglas o criterios de Lipinski, los mismos que ayudan a determinar la viabilidad de un compuesto para ser absorbido adecuadamente por el cuerpo humano al ser administrado vía oral (Lipinski, 2004). En cuanto a su aplicabilidad en química medicinal, estos compuestos obtuvieron resultados prometedores en aspectos como alertas de PAINS, alertas de Brenk y similitud

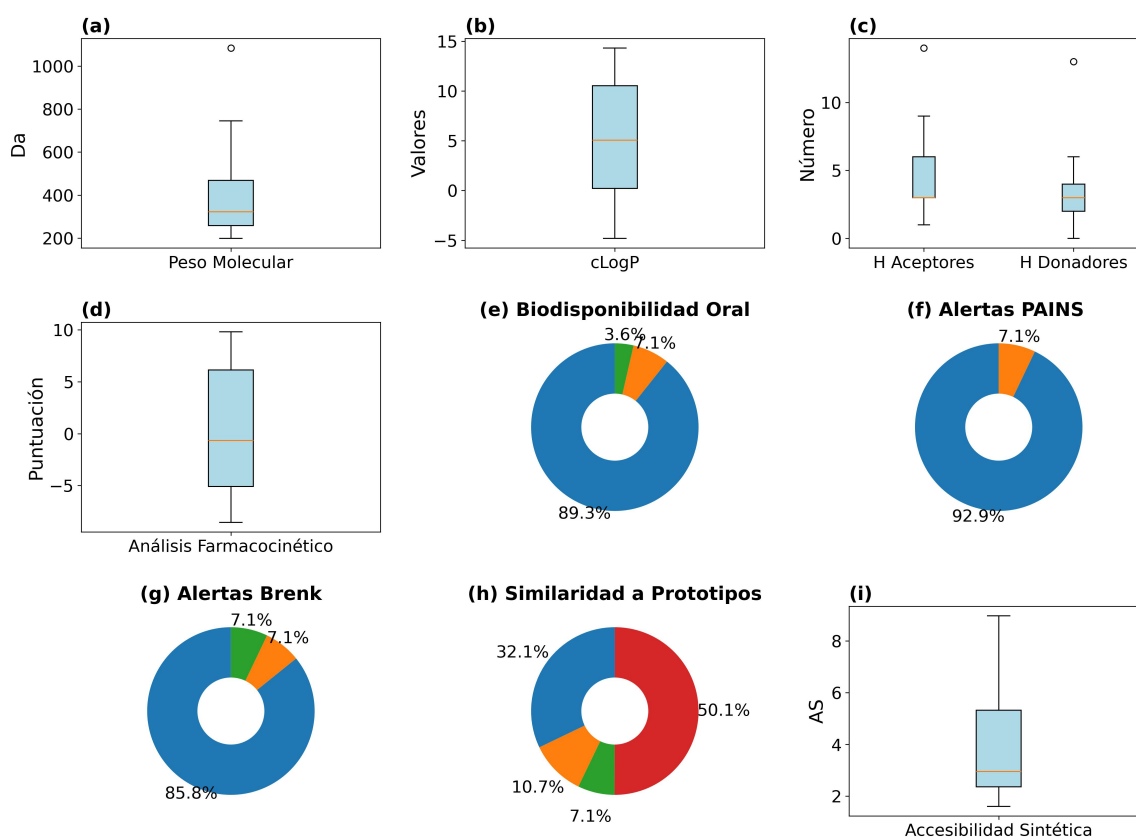


Figura 6: Evaluación fisicoquímica, farmacocinética y de afinidad hacia la química medicinal de los compuestos derivados del género *Gordonia*. (a) Peso molecular (MW; unidades en Da), (b) coeficiente de partición octanol/agua (*cLogP*; sin unidades), (c) número de aceptores de hidrógeno y donadores de hidrógeno (H-aceptores y H-donadores; unidades en número de H) y (d) semejanza a fármacos (sin unidades; un valor positivo indica la presencia de fragmentos prevalentes en fármacos comerciales), (e) biodisponibilidad oral, (f) alerta PAINS, (g) alertas de Brenk, (h) similitud a prototipos, y (i) accesibilidad sintética (SA; sin unidades) fueron calculados con SwissADME.

con compuestos prototipo (Figura 6(f)–(h)), respectivamente). Sin embargo, desde una perspectiva de accesibilidad sintética, ningún compuesto obtuvo una calificación inferior a 2 (indicando alta facilidad), y alrededor de un 28 % de los compuestos puntuó por encima de 5 (Figura 6(i)). Este desafío en la accesibilidad sintética es uno de los obstáculos más significativos en la investigación de productos naturales. Para superar este obstáculo, una estrategia probabilísticamente viable podría ser el empleo de microorganismos como micro fábricas celulares, diseñadas para producir estos compuestos de alto valor (Gohil & Gargi, 2021). En consecuencia, el lograr un entendimiento detallado de la diversidad oculta en el metabolismo especializado de un microorganismo se vuelve indispensable para fortalecer esta perspectiva de investigación.

6.6 Metabolitos del género *Gordonia* como potencial terapéutico para *blancos* clave

Los datos obtenidos en la identificación de *blancos* moleculares con mayor relevancia fueron analizados y organizados, seleccionando un total de 10 *blancos* clave asociados a enfermedades o procesos biológicos de alta relevancia médica. Estos *blancos* se relacionan con los metabolitos Bendigol A, Bendigol B y Pimprinina, basados en su afinidad estructural y química. La relevancia de estos *blancos* radica en la falta de avances satisfactorios en la generación de fármacos para tratamientos eficientes, según lo reportado en la literatura.

Esta información resalta la importancia de estos *blancos* en la investigación biomédica, ya que podrían ofrecer nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades críticas con opciones limitadas o ineficaces de tratamiento. Entre estas se incluyen el cáncer, enfermedades metabólicas (como la diabetes tipo 2 y la obesidad), enfermedades inflamatorias crónicas y patologías infecciosas con resistencia antimicrobiana. Los *blancos* fueron:

11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11 β -HSD1). Esta enzima es clave en la regulación de los glucocorticoides, ya que convierte la cortisona inactiva en cortisol activo. Su expresión en tejidos metabólicamente relevantes, como el hígado y el tejido adiposo, la vincula directamente con el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2 (Stewart, 2003). Actualmente, existen pocos fármacos eficaces dirigidos a este *blanco*, y muchos de ellos presentan problemas de toxicidad o limitada eficacia clínica (Stewart, 2003; Gathercole et al., 2013). La inhibición de 11 β -HSD1 se ha propuesto como estrategia terapéutica para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la adiposidad visceral. Sin embargo, los ensayos clínicos han mostrado resultados modestos en el control glucémico y la reducción de peso en pacientes (Rosenstock et al., 2010). Además, algunos inhibidores han sido asociados con efectos adversos como hipertensión y alteraciones en el perfil lipídico, limitando su uso clínico (Feig et al., 2011).

11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 2 (11 β -HSD2). Esta enzima desempeña un papel crucial en la protección de los receptores de mineralocorticoides al convertir el cortisol activo en cortisona inactiva, evitando la activación inapropiada de estos receptores (White et al., 1997). Alteraciones en su actividad se asocian con hipertensión y síndromes de exceso de mineralocorticoides (White et al., 1997). Las terapias disponibles son limitadas y a menudo ineficaces en condiciones crónicas (Gathercole et al.,

2013).

La actividad de la 11 β -HSD2 es especialmente relevante en tejidos sensibles a la aldosterona, como el riñón, donde asegura la especificidad del receptor de mineralocorticoides para la aldosterona (Funder et al., 1988). Su deficiencia congénita puede provocar el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, caracterizado por hipertensión severa y niveles bajos de potasio (Stewart et al., 1987). Además, esta enzima juega un papel esencial durante el desarrollo fetal, regulando la exposición del feto a glucocorticoides maternos en la placenta, protegiendo el crecimiento y el desarrollo metabólico del feto (Seckl & Meaney, 2004).

4'-Fosfopanteteinil Transferasa (PPTase). Esta enzima es esencial para la activación de proteínas portadoras de acilos, fundamentales en la biosíntesis de ácidos grasos y metabolitos secundarios (Beld et al., 2014). En bacterias, las PPTases son vitales para la producción de antibióticos y factores de virulencia, lo que las convierte en objetivos estratégicos para el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos (Beld et al., 2014). Sin embargo, los fármacos actuales dirigidos a PPTases son escasos y enfrentan crecientes tasas de resistencia bacteriana (Beld et al., 2014).

Investigaciones recientes han identificado inhibidores de PPTases con actividad antimicrobiana prometedora. Por ejemplo, estudios como los de (Anna et al., 2017) y (Foley et al., 2014) han descrito el desarrollo de inhibidores de PPTases que demostraron eficacia leve contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos. Estos hallazgos resaltan el potencial de las PPTases como dianas terapéuticas en la lucha contra la resistencia bacteriana.

Línea Celular 3T3-L1. Derivada de fibroblastos murinos, es un modelo ampliamente utilizado en estudios de adipogénesis y metabolismo lipídico (Green & Kehinde, 1975). Su capacidad para diferenciarse en adipocitos maduros la convierte en una herramienta invaluable para investigar los mecanismos moleculares subyacentes a la obesidad y enfermedades metabólicas relacionadas (Green & Kehinde, 1975). Sin embargo, los compuestos actuales que modulan estos procesos son limitados y, a menudo, tóxicos a largo plazo (Green & Kehinde, 1975).

La relevancia de este modelo radica en su capacidad para replicar fielmente los procesos de diferenciación y metabolismo de los adipocitos, permitiendo la identificación de nuevas dianas terapéuticas y la evaluación de compuestos con potencial para tratar la obesidad y trastornos metabólicos asociados (Green & Kehinde, 1975; Rosen et al., 2000; Malodobra-Mazur et al., 2019). No obstante, es crucial considerar las limitaciones de este modelo *in vitro* y complementar los hallazgos con estudios *in vivo* para una comprensión más completa de la fisiología adiposa y sus implicaciones clínicas (Green & Kehinde, 1975; Malodobra-Mazur et al., 2019).

15-Hidroxi Prostaglandina Deshidrogenasa [NAD⁺] (15-PGDH). Es la enzima principal en la degradación de prostaglandinas, mediadores clave en procesos inflamatorios y tumorales (Tai, 2011). La disminución de la actividad de 15-PGDH se ha asociado con la progresión del cáncer y la inflamación crónica (Wolf et al., 2006). Esta enzima cataliza la oxidación de prostaglandinas, convirtiéndolas en metabolitos inactivos y regulando así su concentración en los tejidos (Tai, 2011).

Esta regulación es crucial, ya que niveles elevados de prostaglandinas se han vinculado con la promoción de la angiogénesis, la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis, procesos que favorecen el desarrollo y la progresión tumoral (Wolf et al., 2006). Estudios han demostrado que la expresión reducida de 15-PGDH en tejidos tumorales se correlaciona con un peor pronóstico en diversos tipos de cáncer, incluyendo el de colon, mama y pulmón (Tai, 2011). Por ejemplo, en el cáncer colorrectal, la pérdida de 15-PGDH se asocia con una mayor invasividad y metástasis (Tai, 2011; Wolf et al., 2006). Aunque se han desarrollado algunos estimuladores de 15-PGDH, su eficacia sigue siendo limitada y, en muchos casos, están asociados con efectos adversos (Tai, 2011).

3-Oxo-5 β -Esteroido 4-Deshidrogenasa. Esta enzima participa en la síntesis de ácidos biliares, esenciales para la digestión y absorción de lípidos. Deficiencias en esta enzima pueden conducir a trastornos hepáticos y colestasis (Clayton, 2006). Además de su función en la síntesis de ácidos biliares, esta enzima participa en el metabolismo de hormonas esteroideas, incluyendo andrógenos y estrógenos, lo que subraya su importancia en la regulación endocrina. Alteraciones en su actividad pueden afectar la homeostasis hormonal y contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas y hepáticas (Clayton, 2006).

Línea Celular 4T1. Es un modelo murino de cáncer de mama altamente metastásico, utilizado para estudiar la biología tumoral y evaluar terapias anticancerígenas (Pulaski & Ostrand-Rosenberg, 2000). También ha sido utilizada para evaluar la eficacia de terapias dirigidas a inhibir la angiogénesis y la invasión tumoral. Por ejemplo, la sobreexpresión de trombospondina-1 en células 4T1 resultó en una reducción significativa del crecimiento tumoral y la formación de metástasis, destacando su potencial como objetivo terapéutico (Weinstat-Saslow et al., 1994). Aun así, a pesar de los avances en oncología, los tratamientos para el cáncer metastásico siguen siendo limitados y frecuentemente ineficaces (Pulaski & Ostrand-Rosenberg, 2000).

Línea Celular 1A9. Es una sublínea derivada de células de carcinoma de ovario humano, empleada en estudios de resistencia a fármacos y mecanismos moleculares del cáncer (Behrens et al., 1987). Aunque existen terapias dirigidas para este tipo de cáncer, muchas enfrentan problemas de resistencia adquirida. Por ejemplo, esta sublínea ha sido fundamental para estudiar la resistencia al cisplatino, un agente quimioterapéutico comúnmente utilizado en el tratamiento del cáncer de ovario. Investigaciones han demostrado que las células 1A9 pueden desarrollar resistencia al cisplatino, lo que se atribuye a mecanismos como la disminución de la acumulación intracelular del fármaco y la reparación eficiente del ADN dañado (Andrews & Howell, 1990).

Línea Celular 518A2. Originada de melanoma humano, es utilizada para investigar la biología del melanoma y evaluar la eficacia de nuevos agentes terapéuticos. Los tratamientos actuales contra el melanoma avanzado tienen una eficacia limitada y efectos adversos significativos (Hofmann et al., 2000).

1-Fosfatidilinositol-3-Fosfato 5-Quinasa (PIKfyve). Es una enzima que regula el tráfico vesicular y la homeostasis endosomal, y su disfunción se asocia con enfermedades neurodegenerativas y trastornos metabólicos. Aunque es un objetivo atractivo, los inhibidores actuales de PIKfyve presentan limitaciones en su especificidad y seguridad (Shisheva, 2008).

7 DISCUSIÓN

A lo largo de la historia, los compuestos bioactivos derivados de recursos naturales han sido esenciales para desarrollar productos con aplicaciones industriales, especialmente en el ámbito del descubrimiento de medicamentos (Newman & Cragg, 2020). En los últimos años, las investigaciones centradas, por ejemplo, en organismos marinos, han destacado por su capacidad para ofrecer compuestos novedosos con gran potencial (Voser et al., 2022). No obstante, los hallazgos más significativos en la búsqueda de compuestos innovadores parecen estar vinculados a la exploración de nuevas fuentes biológicas, con los microorganismos ocupando un papel fundamental en este proceso (Abdel-Razek et al., 2020). En este estudio, se examinó el potencial bioprospectivo de actinomicetos del género *Gordonia* mediante una revisión sistemática de la literatura, un análisis de similitud química estructural y una evaluación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. El análisis reveló que las especies del género *Gordonia* han sido escasamente investigadas como recursos biológicos, especialmente en lo que respecta a su metabolismo especializado.

La distribución geográfica de los estudios analizados en esta revisión (Asia Oriental, Europa, África y Oceanía.) demuestra un amplio interés por el género *Gordonia*, Sin embargo, la limitada representación de regiones ricas en biodiversidad, como América Latina, evidencia un vacío en el aprovechamiento de ecosistemas únicos que podrían albergar cepas con potencial bioactivo aprovechable. Esto destaca la importancia de expandir las investigaciones hacia áreas con alta diversidad microbiana y ecosistémica lo cual podría ofrecer un alto potencial para descubrir nuevas cepas y metabolitos con aplicaciones novedosas en bioprospección.

La identificación de los 30 metabolitos especializados a partir de diversas cepas del género *Gordonia* refleja la riqueza bioquímica del género. Destaca que la mayoría de los compuestos fueron aislados de unas pocas cepas, como *Gordonia sp. 647 W.R.1a.05* y *Gordonia sp. UA19*, lo que indica un enfoque limitado en términos de diversidad de especies estudiadas. Los compuestos identificados pertenecen a diferentes clases químicas, como alcaloides, amidas, fenilpropanoides y terpenoides, lo que resalta la versatilidad biosintética de estas bacterias. La diversidad estructural observada refuerza el valor del género como fuente de nuevas moléculas bioactivas, pero también subraya la necesidad de ampliar la exploración a otras cepas menos estudiadas.

Un análisis detallado de la actividad biológica reveló que aproximadamente el 60 % de los estudios se centraron en la actividad antimicrobiana, mientras que un porcentaje menor exploró propiedades neuroactivas 20 % y anticancerígenas 20 %. Compuestos como las Actinomicinas y las Circuncinas, entre otros, demostraron actividades bioactivas

destacadas, sugiriendo aplicaciones terapéuticas potenciales. Sin embargo, cerca del 43 % de los metabolitos carece de una evaluación funcional específica, lo que representa una oportunidad para investigaciones futuras que amplíen la caracterización bioactiva de estos compuestos.

El análisis de similitud estructural mostró que el 65 % de los metabolitos son compuestos con una singularidad o independencia estructural, lo que los posiciona como candidatos ideales para investigaciones farmacológicas debido a su potencial para ofrecer mecanismos de acción novedosos. Además, el agrupamiento jerárquico identificó familias químicas con similitudes superiores al 80 %, lo que permite priorizar estos compuestos para desarrollar análogos estructurales con aplicaciones específicas. Esta diversidad estructural refuerza el valor del género *Gordonia* en el descubrimiento de fármacos y resalta su capacidad para generar compuestos únicos y funcionalmente diversos.

El potencial terapéutico de los metabolitos especializados del género *Gordonia* ha sido subrayado por su capacidad para dirigirse a blancos moleculares. Estos metabolitos presentan una notable diversidad estructural que permite una interacción eficaz y específica con *blancos* asociados a enfermedades metabólicas, inflamatorias y resistencia antimicrobiana. Además, las limitaciones de los tratamientos actuales, como toxicidad y eficacia limitada, refuerzan la necesidad de fuentes alternativas para la generación de fármacos. Los análisis *in silico* y las propiedades farmacocinéticas reportadas sugieren que estos compuestos podrían superar barreras actuales, posicionándose como agentes terapéuticos de nueva generación.

Las herramientas *in silico*, permitieron evaluar la viabilidad farmacológica de los metabolitos identificados. Muchos de estos compuestos cumplieron con los parámetros de semejanza a fármacos, incluyendo buena absorción gastrointestinal, permeabilidad en la barrera hematoencefálica y bajo riesgo de interacciones tóxicas. Estas propiedades posicionan a gran parte de los metabolitos como candidatos prometedores para el desarrollo de fármacos, particularmente aquellos con actividades neuroactivas y antimicrobianas. Sin embargo, algunos compuestos presentaron limitaciones, como baja solubilidad y problemas de biodisponibilidad, lo que sugiere la necesidad de modificar químicamente estos metabolitos o desarrollar formulaciones específicas para superar estas barreras.

8 CONCLUSIONES

El género *Gordonia* se posiciona como un recurso biotecnológico de alto interés debido a su capacidad para producir metabolitos especializados con aplicaciones farma-

cológicas y ambientales. Los compuestos identificados en esta revisión sistemática abarcan diversas clases químicas, como alcaloides, fenilpropanoides y terpenoides, y destacan por sus actividades antimicrobianas, neuroactivas y anticancerígenas. Sin embargo, un porcentaje significativo de estos compuestos carece de una evaluación bioactiva específica, lo que pone de manifiesto la necesidad de investigaciones más profundas para caracterizar y maximizar su potencial.

Los análisis de similitud estructural revelaron una amplia diversidad química, con una alta proporción de compuestos únicos que son prometedores para el desarrollo de fármacos innovadores, mientras que las familias químicas identificadas ofrecen oportunidades para diseñar análogos funcionales y optimizar sus aplicaciones terapéuticas.

Adicionalmente, las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas evaluadas mediante herramientas *in silico* indican que muchos metabolitos cumplen con criterios esenciales para el desarrollo de fármacos, como buena absorción gastrointestinal y baja toxicidad potencial, aunque algunos presentan limitaciones como baja solubilidad que requieren estrategias de optimización química.

Los metabolitos del género *Gordonia* representan una fuente prometedora para la generación de terapias innovadoras debido a su diversidad química, afinidad molecular y bajo perfil de toxicidad. Estos compuestos ofrecen soluciones potenciales frente a desafíos como resistencia antimicrobiana, inflamación crónica y enfermedades metabólicas, que actualmente carecen de tratamientos satisfactorios. La integración de herramientas computacionales y enfoques bioprospectivos sistemáticos refuerzan su potencial como recurso clave en la farmacología moderna. Futuros estudios deberían enfocarse en validar experimentalmente estas interacciones y explorar la producción a escala de estos compuestos para maximizar su impacto terapéutico.

En síntesis, los resultados de esta investigación destacan el valor del género *Gordonia* como una fuente clave para el desarrollo de soluciones innovadoras y sostenibles, subrayando la importancia de combinar metodologías experimentales y computacionales para superar los desafíos actuales y potenciar su aprovechamiento en el diseño de terapias y tecnologías avanzadas.

Referencias

- Cheah, K., Lee, H., Yun, C., Chieng, C., Ling, V., & Wong, C. M. (2015). Isolation, identification and screening of Actinobacteria in volcanic soil of Deception Island (the Antarctic) for antimicrobial metabolites. *Polish Polar Research*, 36, 67-78. <https://doi.org/10.1515/popore-2015-0001>
- Ma, Y., Xu, M., Liu, H., Yu, T., Guo, P., Liu, W., & Jin, X. (2021). Antimicrobial compounds were isolated from the secondary metabolites of *Gordonia*, a resident of intestinal tract of *Periplaneta americana*. *AMB Express*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13568-021-01272-y>
- Sowani, H., Kulkarni, M., & Zinjarde, S. (2018). An insight into the ecology, diversity and adaptations of *Gordonia* species. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(4), 393-413. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1418286>
- Arenskötter, M., Bröker, D., & Steinbüchel, A. (2004). Biology of the metabolically diverse genus *Gordonia*. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(6), 3195-3204. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3195-3204.2004>
- Tsukamura. (1971). Proposal of a New Genus, *Goudona*, for Slightly Acid-fast Organisms Occurring in Sputa of Patients With Pulmonary Disease and in Soil. *Journal of General Microbiology*.
- Drzyzga, O. (2012). The strengths and weaknesses of *Gordonia*: A review of an emerging genus with increasing biotechnological potential. *Critical Reviews in Microbiology*, 38(4), 300-316. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.668134>
- Franzetti, A., Bestetti, G., Careda, P., la Colla, P., & Tamburini, E. (2008). Surface-active compounds and their role in the access to hydrocarbons in *Gordonia* strains. *FEMS Microbiology Ecology*, 63(2), 238-248. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2007.00406.x>
- Shintani, M., Sugiyama, K., Sakurai, T., Yamada, K., & Kimbara, K. (2019). Biodegradation of A-fuel oil in soil samples with bacterial mixtures of *Rhodococcus* and *Gordonia* strains under low temperature conditions. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 127(2), 197-200. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2018.07.018>
- Bernardini, S., Tiezzi, A., Laghezza Masci, V., & Ovidi, E. (2018). Natural products for human health: an historical overview of the drug discovery approaches. *Natural Product Research*, 32(16), 1926-1950. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1356838>
- Haddaway, N. R. (2018). Open Synthesis: On the need for evidence synthesis to embrace Open Science. *Environmental Evidence*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13750-018-0140-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Siddaway, A. P., Wood, A. M., & Hedges, L. V. (2019). How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu. Rev. Psychol*, 70, 747-770. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418>
- Ciancetta, A., Gill, A. K., Ding, T., Karlov, D. S., Chalhoub, G., McCormick, P. J., & Tikhonova, I. G. (2021). Probe Confined Dynamic Mapping for G Protein-

- Coupled Receptor Allosteric Site Prediction. *ACS Central Science*. <https://doi.org/10.1021/ACSCENTSCI.1C00802>
- Lavecchia, A., & Cerchia, C. (2016). In silico methods to address polypharmacology: Current status, applications and future perspectives. *Drug Discovery Today*, 21(2), 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.12.007>
- Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*, 137. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104851>
- Andalibi, F., & Fatahi-Bafghi, M. (2017). *Gordonia*: isolation and identification in clinical samples and role in biotechnology. *Folia Microbiologica*, 62(3), 245-252. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0491-1>
- Qi, S., Gui, M., Li, H., Yu, C., Li, H., Zeng, Z., & Sun, P. (2020). Secondary Metabolites from Marine Micromonospora: Chemistry and Bioactivities. *Chemistry and Biodiversity*, 17(4). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000024>
- Stackebrandt, E., Rainey, F. A., & Ward-Rainey, N. L. (1997). Proposal for a new hierarchical classification system, Actinobacteria classis nov. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 47(2), 479-491. <https://doi.org/10.1099/00207713-47-2-479>
- Nature, S. (2021). The value of evidence synthesis. *Nature Human Behaviour*, 5(5), 539. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01131-7>
- Dickinson, H. D. (1998). Evidence-based decision-making: an argumentative approach. *International Journal of Medical Informatics*, 51.
- Terezinha, E. (2007). Systematic literature review X narrative review.
- Sánchez-Suárez, J., Villamil, L., Coy-Barrera, E., & Díaz, L. (2021). Clona varians-Derived Actinomycetes as Bioresources of Photoprotection-Related Bioactive End-Products. *Marine Drugs*, 19(12), 674. <https://doi.org/10.3390/md19120674>
- Beattie, A. J., Hay, M., Magnusson, B., de Nys, R., Smeathers, J., & Vincent, J. F. V. (2011). Ecology and bioprospecting. *Austral Ecology*, 36(3), 341-356. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9993.2010.02170.x>
- Millum, J. (2010). How Should the Benefits of Bioprospecting Be Shared? *Hastings Center Report*, 40(1), 24-33. <https://doi.org/10.1353/hcr.0.0227>
- Ten Have, H., & Patrão Neves, M. d. C. (2021). *Dictionary of Global Bioethics*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-54161-3>
- Guyomard, A. I. (2010). Ethics and bioprospecting in Antarctica. *Ethics in Science and Environmental Politics*, 10(1), 31-44. <https://doi.org/10.3354/esep00104>
- Rose, J., Quave, C. L., & Islam, G. (2012). *The four-sided triangle of ethics in bioprospecting: Pharmaceutical business, international politics, socio-environmental responsibility and the importance of local stakeholders* (Vol. 1). Universidade Federal Rural de Pernambuco. <https://doi.org/10.15451/ec2012-8-1.3-1-25>
- Leary, D. K., & Walton, D. W. H. (2010). Science for profit. What are the ethical implications of bioprospecting in the Arctic and Antarctica? *Ethics in Science and Environmental Politics*, 10(1), 1-4. <https://doi.org/10.3354/esep00107>
- Bhakyashree, K., & Kannabiran, K. (2020). Pharmaceutical and biotechnological importance of actinobacterial products. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(4), 858-864. <https://doi.org/10.5530/ijper.54.4.178>
- De Simeis, D., & Serra, S. (2021). Actinomycetes: A never-ending source of bioactive compounds—an overview on antibiotics production. *Antibiotics*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050483>

- Jose, P. A., Maharshi, A., & Jha, B. (2021). Actinobacteria in natural products research: Progress and prospects. *Microbiological Research*, 246. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126708>
- Pyka, A., & Prettnner, K. Economic growth, development, and innovation: The transformation towards a knowledge-based bioeconomy. En: En *Bioeconomy: Shaping the Transition to a Sustainable, Biobased Economy*. Springer International Publishing, 2017, pp. 329-340. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68152-8_11
- Gallón, A. LA BIODIVERSIDAD Y LA BIOTECNOLOGÍA EN LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, A PROPÓSITO DEL DOCUMENTO CONPES 3697 DE 2011. En: En *VITAE, REVISTA DE LA FACULTAD DE QUIMICA FARMACÉUTICA*. Vol. 18. 2011, pp. 111-113.
- Silva, G., Silveira, J. M., Paranhos, J., Hasenclever, L., & Miranda, R. (2017). Innovation, market power and biotechnology in the Brazilian Chemical industry.
- Wyatt, T., & Brisman, A. (2017). The Role of Denial in the ‘Theft of Nature’: Comparing Biopiracy and Climate Change. *Critical Criminology*, 25(3), 325-341. <https://doi.org/10.1007/s10612-016-9344-5>
- DNP, M., MINAGRICULTURA. (2011). Documento CONPES 3697, Departamento Nacional de Planeación.
- Bueno, J., & Ritoré, S. Bioprospecting Model for a New Colombia Drug Discovery Initiative in the Pharmaceutical Industry. En: En *Analysis of Science, Technology, and Innovation in Emerging Economies*. Springer International Publishing, 2019, pp. 37-63. https://doi.org/10.1007/978-3-030-13578-2_3
- Rodríguez, J., Camargo, J., Osorio, J., Pineda, A., Arias, L., Echeverry, M., & Miranda, C. (2009). Valoracion de la biodiversidad en la ecorregion del eje cafetero 2009.
- Purkayastha, J. Emerging trends in sustainable bioprospecting of bioresources. En: En *Bioprospecting of Indigenous Bioresources of North-East India*. Springer Singapore, 2016, pp. 3-19. https://doi.org/10.1007/978-981-10-0620-3_1
- Kurimura, Y., Furutani, N., & Makiguchi, K. (1975). Method of producing L-lysine by fermentation [U.S. Patent].
- Krubasik, P., Kobayashi, M., & Sandmann, G. (2001). Expression and functional analysis of a gene cluster involved in the synthesis of decaprenoxanthin reveals the mechanisms for C 50 carotenoid formation. <http://www>.
- Schwartz, J.-C., Arrang, J.-M., Garbarg, M., & Ne Pollard, H. (1991). Physiological Reviews Histaminergic Transmission in the Mammalian Brain. *American Physiological Society Journal*, 71(1).
- Prescott, M., Lansing, Harley, J., & Klein, D. (2005). *Microbiology* (6th). McGraw Hill, Higher Education.
- Slonczewski, J., & Foster, J. (2009). *Microbiology: An Evolving Science*. Norton Co.
- Pelczar, M., Chan & Krieg, N. (1993). *Microbiology: Concepts and Applications*. McGraw Hill.
- Liu, Y., Ge, F., Chen, G., Li, W., Ma, P., Zhang, G., & Zeng, L. (2011). *Gordonia neofelifaecis* sp. nov., a cholesterol side-chain-cleaving actinomycete isolated from the faeces of *Neofelis nebulosa*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 61(1), 165-169. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.020321-0>
- Yassin, A. F., Shen, F. T., Hupfer, H., Arun, A. B., Lai, W. A., Rekha, P. D., & Young, C. C. (2007). *Gordonia malaquae* sp. nov., isolated from sludge of a wastewater treatment plant. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 57(5), 1065-1068. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.64893-0>

- Stackebrandt, E., Smida, J., & Collins, M. (1988). EVIDENCE OF PHYLOGENETIC HETEROGENEITY WITHIN THE GENUS RHODOCOCCLUS: REVIVAL OF THE GENUS GORDONA (TSUKAMURA). *The Journal of General and Applied Microbiology*, 34, 341-348. <https://doi.org/10.2323/jgam.34.341>
- Parte, A., Carbasse, J. S., Meier-Kolthoff, J., Reimer, L., & Göker, M. (2012). List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 63(8), 3020-3022.
- Brown-Elliott, B. A., & Wallace, R. J. (2002). Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(4), 716-746. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.716-746.2002>
- DSMZ, L. I. (2024). Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures. *Gordonia*. LPSN—List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature.
- Linos, A., M., B. M., A., S., K., K. K., C., S., & M., K. R. (2002). *Gordonia westfalica* sp. nov., a novel rubber-degrading actinomycete. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 4(52), 1133-1139.
- Collins, M. D., Goodfellow, M., Minnikin, D. E., & Alderson, G. (1985). Menaquinone composition of mycolic acid-containing actinomycetes and some sporoactinomycetes. *Journal of Applied Bacteriology*, 58.
- Lin, Z., Marett, L., Huguen, R. W., Flores, M., Forteza, I., Ammon, M. A., Concepcion, G. P., Espino, S., Olivera, B. M., Rosenberg, G., Haygood, M. G., Light, A. R., & Schmidt, E. W. (2013). Neuroactive diol and acyloin metabolites from cone snail-associated bacteria. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(17), 4867-4869. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.088>
- Kumar, V., Kumar, V., Thakur, N., & Bhalla, T. C. (2015). Bench scale synthesis of p-hydroxybenzoic acid using whole-cell nitrilase of *Gordonia terrae* mutant E9. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 38(7), 1267-1279. <https://doi.org/10.1007/s00449-015-1367-x>
- Parte, A., Carbasse, J. S., Meier-Kolthoff, J., Reimer, L., & Göker, M. (2020). List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70, 5607-5612. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004332>
- de Menezes, C., Afonso, R., de Souza, W. R., Parma, M., de Melo, I. S., Zucchi, T. D., & Fantinatti-Garboggini, F. (2016). *Gordonia didemni* sp. nov. an actinomycete isolated from the marine ascidium *Didemnum* sp. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology*, 109(2), 297-303. <https://doi.org/10.1007/s10482-015-0632-y>
- Ward, A. C., & Bora, N. (2006). Diversity and biogeography of marine actinobacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 9(3), 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.04.004>
- Elfalah, H. W. A., Ahmad, A., & Usup, G. (2013). Anti-Microbial Properties of Secondary Metabolites of Marine *Gordonia terrae* Extract. *Journal of Agricultural Science*, 5(6). <https://doi.org/10.5539/jas.v5n6p94>
- Hansen, G. H., & Olafsen, J. A. (1999). Bacterial interactions in early life stages of marine cold water fish. *Microbial Ecology*, 38(1), 1-26. <https://doi.org/10.1007/s002489900158>
- Ozaktas, T., Taskin, B., & Gozen, A. G. (2012). High level multiple antibiotic resistance among fish surface associated bacterial populations in non-aquaculture freshwater

- environment. *Water Research*, 46(19), 6382-6390. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.09.010>
- Depeursinge, A., Racocceanu, D., Iavindrasana, J., Cohen, G., Platon, A., Poletti, P.-A., & Muller, H. (2010). Fusing Visual and Clinical Information for Lung Tissue Classification in HRCT Data. *Artificial Intelligence in Medicine, ARTMED1118*. <https://doi.org/10.1016/j>
- Moser, B. D., Pellegrini, G. J., Lasker, B. A., & Brown, J. M. (2012). Pattern of antimicrobial susceptibility obtained from blood isolates of a rare but emerging human pathogen, *Gordonia polyisoprenivorans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4991-4993. <https://doi.org/10.1128/AAC.01251-12>
- Kageyama, A., Iida, S., Yazawa, K., Kudo, T., Suzuki, S. I., Koga, T., Saito, H., Inagawa, H., Wada, A., Kroppenstedt, R. M., & Mikami, Y. (2006). *Gordonia araii* sp. nov. and *Gordonia effusa* sp. nov., isolated from patients in Japan. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 56(8), 1817-1821. <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.64067-0>
- Lai, C. C., Wang, C. Y., Liu, C. Y., Tan, C. K., Lin, S. H., Liao, C. H., Chou, C. H., Huang, Y. T., Lin, H. I., & Hsueh, P. R. (2010). Infections caused by *Gordonia* species at a medical centre in Taiwan, 1997 to 2008. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(9), 1448-1453. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03085.x>
- Aoyama, K., Kang, Y., Yazawa, K., Gono, T., Kamei, K., & Mikami, Y. (2009). Characterization of clinical isolates of *Gordonia* species in Japanese clinical samples during 1998-2008. *Mycopathologia*, 168(4), 175-183. <https://doi.org/10.1007/s11046-009-9213-9>
- Tobias, N. J., & Bode, H. B. (2019). Heterogeneity in Bacterial Specialized Metabolism. *Journal of Molecular Biology*, 431(23), 4589-4598. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.042>
- Hertweck, C. (2009). The biosynthetic logic of polyketide diversity. *Angewandte Chemie - International Edition*, 48(26), 4688-4716. <https://doi.org/10.1002/anie.200806121>
- Dickschat, J. S. (2016). Bacterial terpene cyclases. *Natural Product Reports*, 33(1), 87-110. <https://doi.org/10.1039/c5np00102a>
- Waters, C. M., & Bassler, B. L. (2005). Quorum sensing: Cell-to-cell communication in bacteria. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 21, 319-346. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001>
- Jenul, C., Sieber, S., Daepfen, C., Mathew, A., Lardi, M., Pessi, G., Hoepfner, D., Neuburger, M., Linden, A., Gademann, K., & Eberl, L. (2018). Biosynthesis of fragin is controlled by a novel quorum sensing signal. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03690-2>
- Kalia, V. C., Patel, S. K. S., Kang, Y. C., & Lee, J. K. (2019). Quorum sensing inhibitors as antipathogens: biotechnological applications. *Biotechnology Advances*, 37(1), 68-90. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.006>
- Sánchez-Suárez, J., Coy-Barrera, E., Villamil, L., & Díaz, L. (2020). Streptomyces-derived metabolites with potential photoprotective properties - A systematic literature review and meta-analysis on the reported chemodiversity. *Molecules*, 25(14). <https://doi.org/10.3390/molecules25143221>
- Lavecchia, A., & Di Giovanni, C. (2013). Virtual screening strategies in drug discovery: A critical review. <http://www.enamine.net/>
- Li, H., Yap, C. W., Ung, C. Y., Xue, Y., Li, Z. R., Han, L. Y., Lin, H. H., & Chen, Y. Z. (2007a). Machine learning approaches for predicting compounds that interact with

- therapeutic and ADMET related proteins. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(11). <https://doi.org/10.1002/jps.20985>
- Lowe, R., Glen, R. C., & Mitchell, J. B. O. (2010). Predicting phospholipidosis using machine learning. *Molecular Pharmaceutics*, 7(5), 1708-1714. <https://doi.org/10.1021/mp100103e>
- Li, F., Yigitcanlar, T., Nepal, M., Thanh, K. N., & Dur, F. (2022). Understanding Urban Heat Vulnerability Assessment Methods: A PRISMA Review. *Energies*, 15(19). <https://doi.org/10.3390/en15196998>
- Panic, N., Leoncini, E., De Belvis, G., Ricciardi, W., & Boccia, S. (2013). Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083138>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Weininger, D. (1988). SMILES, a Chemical Language and Information System. 1. Introduction to Methodology and Encoding Rules. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 28, 31-36. <https://doi.org/10.1021/ci00057a005>
- Wang, Y., Xiao, J., Suzek, T. O., Zhang, J., Wang, J., & Bryant, S. H. (2009). PubChem: A public information system for analyzing bioactivities of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 37(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1093/nar/gkp456>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357-W3664. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Backman, T. W. H., Cao, Y., & Girke, T. (2011). ChemMine tools: An online service for analyzing and clustering small molecules. *Nucleic Acids Research*, 39(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1093/nar/gkr320>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Stockinger, H., Altenhoff, A. M., Arnold, K., Bairoch, A., Bastian, F., Bergmann, S., Bougueleret, L., Bucher, P., Delorenzi, M., Lane, L., Mercier, P. L., Lisacek, F., Michielin, O., Palagi, P. M., Rougemont, J., Schwede, T., Mering, C. V., Nimwegen, E. V., Walther, D., & Appel, R. D. (2014). Fifteen years SIB Swiss Institute of Bioinformatics: Life science databases, tools and support. *Nucleic Acids Research*, 42(W1). <https://doi.org/10.1093/nar/gku380>
- Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. (2016). SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 56(8), 1399-1404. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00174>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2), e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- Takaichi, S., Maoka, T., Akimoto, N., Carmona, M. L., & Yamaoka, Y. (2008). Carotenoids in a corynebacterineae, *Gordonia terrae* AIST-1: Carotenoid glucosyl mycoloyl esters. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 72(10), 2615-2622. <https://doi.org/10.1271/bbb.80299>

- Shisheva, A. (2008). PIKfyve: Partners, significance, debates and paradoxes. *Cell Biology International*, 32(6), 591-604. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.01.006>
- Shamikh, Y. I., El Shamy, A. A., Gaber, Y., Abdelmohsen, U. R., Madkour, H. A., Horn, H., Hassan, H. M., Elmaidomy, A. H., Alkhalifah, D. H. M., & Hozzein, W. N. (2020). Actinomycetes from the red sea sponge *coscinoderma mathewsi*: Isolation, diversity, and potential for bioactive compounds discovery. *Microorganisms*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050783>
- De Miguel, T., Sieiro, C., Poza, M., & Villa, T. G. (2001). Analysis of canthaxanthin and related pigments from *Gordonia jacobaea* mutants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(3), 1200-1202. <https://doi.org/10.1021/jf001169z>
- Esatbeyoglu, T., & Rimbach, G. (2017). Canthaxanthin: From molecule to function. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(6). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600469>
- Teicher, V. B., Kucharski, N., Martin, H.-D., Van Der Saag, P., Sies, H., & Stahl, W. (1999). Biological Activities of Apo-canthaxanthinoic Acids Related to Gap Junctional Communication. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1162>
- Sun, Z., Shen, S., Tian, B., Wang, H., Xu, Z., Wang, L., & Hua, Y. (2009). Functional analysis of -carotene ketolase involved in the carotenoid biosynthesis of *Deinococcus radiodurans*. *FEMS Microbiology Letters*, 301(1), 21-27. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01794.x>
- Mochimaru, M., Masukawa, H., Maoka, T., Mohamed, H. E., Vermaas, W. F. J., & Takaichi, S. (2008). Substrate specificities and availability of fucosyltransferase and -carotene hydroxylase for myxol 2-fucoside synthesis in *Anabaena* sp. strain PCC 7120 compared with *Synechocystis* sp. strain PCC 6803. *Journal of Bacteriology*, 190(20), 6726-6733. <https://doi.org/10.1128/JB.01881-07>
- Takaichi, S., Mochimaru, M., Maoka, T., & Katoh, H. (2005). Myxol and 4-ketomyxol 2-fucosides, not rhamnosides, from *Anabaena* sp. PCC 7120 and *Nostoc punctiforme* PCC 73102, and proposal for the biosynthetic pathway of carotenoids. *Plant and Cell Physiology*, 46(3), 497-504. <https://doi.org/10.1093/pcp/pci049>
- Schneider, K., Graf, E., Irran, E., Nicholson, G., Stainsby, F., Goodfellow, M., Borden, S., Keller, S., Süßmuth, R., & Fiedler, H.-P. (2008). Bendigoles A C, New Steroids from *Gordonia australis* Acta 2299. *The Journal of Antibiotics*, 61, 356-364.
- Uchida, R., Shiomi, K., Sunazuka, T., Inokoshi, J., Nishizawa, A., Hirose, T., Tanaka, H., Iwai, Y., & Omura, S. (1996). Kurasoins A and B, New Protein Farnesyltransferase Inhibitors Produced by *Paecilomyces* sp. FO-3684 II. Structure Elucidation and Total Synthesis.
- Li, X., Yu, T.-K., Hwan Kwak, J., Son, B.-Y., Seo, Y., Zee, O.-P., & Ahn, J.-W. (2008). Soraphinol C, a New Free-Radical Scavenger from *Sorangium cellulosum*. *J Microbial. Biotechnol*, 18(3).
- Tabata, N., Tomoda, H., Takahashi, Y., Haneda, K., Iwai, Y., Woodruff, H. B., & Omura, S. (1993). BYStreptomyces sp. I. PRODUCTION, ISOLATION AND PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES. *THE JOURNAL OF ANTI-BIOTICS*.
- Li, X., Zee, P. O., Shin, J., Seo, Y., & Ahn, J.-W. (2007b). Soraphinol A, a New Indole Alkaloid from *Sorangium cellulosum*. *Notes Bull. Korean Chem. Soc*, 28(5).
- Iwai, Y. (2001). Screening of Antianaerobic Antibiotics and Anticoccidial Antibiotics from Microorganisms. *Actinomycetologica*, 15, 15-2.

- Patil, S. N., & Tilve, S. G. (2016). Concise access toward chiral hydroxy phenylpropanoids: formal synthesis of virolongin B; kigelin; kurasoin A; 4-hydroxysattabacin, and actinopolymorphol A. *Tetrahedron Letters*, 57(30), 3371-3375. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.070>
- Park, H. B., Park, J. S., Lee, S. I., Shin, B., Oh, D. C., & Kwon, H. C. (2017). Gordonic Acid, a Polyketide Glycoside Derived from Bacterial Coculture of *Streptomyces* and *Gordonia* Species. *Journal of Natural Products*, 80(9), 2542-2546. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00293>
- Hoshino, S., Onaka, H., & Abe, I. (2019). Activation of silent biosynthetic pathways and discovery of novel secondary metabolites in actinomycetes by co-culture with mycolic acid-containing bacteria. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 46(3-4), 363-374. <https://doi.org/10.1007/s10295-018-2100-y>
- Zhang, M. Z., Mulholland, N., Seville, A., Hough, G., Smith, N., Dong, H. Q., Zhang, W. H., & Gu, Y. C. (2020). First discovery of pimprinine derivatives and analogs as novel potential herbicidal, insecticidal and nematocidal agents. *Tetrahedron*, 79. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131835>
- Ding, T., Yang, L. J., Zhang, W. D., & Shen, Y. H. (2019). The secondary metabolites of rare actinomycetes: Chemistry and bioactivity. *RSC Advances*, 9(38), 21964-21988. <https://doi.org/10.1039/c9ra03579f>
- Osama, N., Bakeer, W., Raslan, M., Soliman, H. A., Abdelmohsen, U. R., & Sebak, M. (2022). Anti-cancer and antimicrobial potential of five soil *Streptomyces*: A metabolomics-based study. *Royal Society Open Science*, 9(2). <https://doi.org/10.1098/rsos.211509>
- Vanga, D. G., & Kaliappan, K. P. (2014). Total syntheses of rubiginone A2, C2, and fujianmycin A. *RSC Advances*, 4(25), 12716-12722. <https://doi.org/10.1039/c3ra47775d>
- Schwabe, R., Senges, C. H. R., Bandow, J. E., Heine, T., Lehmann, H., Wiche, O., Schlömann, M., Levicán, G., & Tischler, D. (2020). Cultivation dependent formation of siderophores by *Gordonia rubripertincta* CWB2. *Microbiological Research*, 238. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126481>
- Ishida, S., Arai, M., Niikawa, H., & Kobayashi, M. (2011). Inhibitory Effect of Cyclic Trihydroxamate Siderophore, Desferrioxamine E, on the Biofilm Formation of *Mycobacterium* Species. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34, 917-920.
- Mular, A., Shanzer, A., Kozłowski, H., Hubmann, I., Misslinger, M., Krzywik, J., Decristoforo, C., & Gumienna-Kontecka, E. (2021). Cyclic Analogs of Desferrioxamine e Siderophore for 68Ga Nuclear Imaging: Coordination Chemistry and Biological Activity in *Staphylococcus aureus*. *Inorganic Chemistry*, 60(23), 17846-17857. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c02453>
- Chen, C., Song, F., Wang, Q., Abdel-Mageed, W. M., Guo, H., Fu, C., Hou, W., Dai, H., Liu, X., Yang, N., Xie, F., Yu, K., Chen, R., & Zhang, L. (2012). A marine-derived *Streptomyces* sp. MS449 produces high yield of actinomycin X2 and actinomycin D with potent anti-Tuberculosis activity. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 95(4), 919-927. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4079-z>
- Qureshi, K. A., Bholay, A. D., Rai, P. K., Mohammed, H. A., Khan, R. A., Azam, F., Jaremkó, M., Emwas, A. H., Stefanowicz, P., Waliczek, M., et al. (2021). Isolation, characterization, anti-MRSA evaluation, and in-silico multi-target anti-microbial validations of actinomycin X2 and actinomycin D produced by novel *Streptomyces*

- smyrnaeus UKAQ₂3. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93285-7>
- Gleeson, M. P., Hersey, A., Montanari, D., & Overington, J. (2011). Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(3), 197-208. <https://doi.org/10.1038/nrd3367>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Gohil, N. B., & Gargi, S. V. Microbial cell factories engineering for production of biomolecules (V. Singh, Ed.). En: *Microbial cell factories engineering for production of biomolecules* (V. Singh, Ed.). Ed. por Singh, V. 2021, pp. 1-19.
- Stewart. (2003). Tissue-specific Cushing's syndrome, 11-hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action. *European Journal of Endocrinology*, 149(3), 163-168. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490163>
- Gathercole, L. L., Lavery, G. G., Morgan, S. A., Cooper, M. S., Sinclair, A. J., Tomlinson, J. W., & Stewart, P. M. (2013). 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1: Translational and Therapeutic Aspects. *Endocrine Reviews*, 34(4), 525-555. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1050>
- Rosenstock, J., Banarer, S., Fonseca, V. A., Inzucchi, S. E., Sun, W., Yao, W., Hollis, G., Flores, R., Levy, R., Williams, W. V., Seckl, J. R., Huber, R., & Investigators, f. t. I.-. P. (2010). The 11--Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor INCB13739 Improves Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin Monotherapy. *Diabetes Care*, 33(7), 1516-1522. <https://doi.org/10.2337/dc09-2315>
- Feig, P. U., Shah, S., Hermanowski-Vosatka, A., Plotkin, D., Springer, M. S., Donahue, S., Thach, C., Klein, E. J., Lai, E., & Kaufman, K. D. (2011). Effects of an 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(6), 498-504. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01375.x>
- White, P. C., Mune, T., & Agarwal, A. K. (1997). 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase and the Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess. *Endocrine Reviews*, 18(1), 135-156. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0288>
- Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R., & Smith, A. I. (1988). Mineralocorticoid Action: Target Tissue Specificity Is Enzyme, Not Receptor, Mediated. *Science*, 242(4878), 583-585. <https://doi.org/10.1126/science.2845584>
- Stewart, P., Valentino, R., Wallace, A. M., Burt, D., Shackleton, C. L., & Edwards, C. W. (1987). MINERALOCORTICOID ACTIVITY OF LIQUORICE: 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE DEFICIENCY COMES OF AGE. *The Lancet*, 330(8563), 821-824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91014-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91014-2)
- Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (2004). Glucocorticoid Programming. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 63-84. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.006>
- Beld, J., Sonnenschein, E. C., Vickery, C. R., Noel, J. P., & Burkart, M. D. (2014). The phosphopantetheinyl transferases: Catalysis of a post-translational modification crucial for life. *Natural Product Reports*, 31(1), 61-108. <https://doi.org/10.1039/c3np70054b>
- Anna, J., H, S. D., Fabio, G., Hella, S., Thorsten, H., Maria, S., D, O. J., Mike, B., Nicola, B., S, D. K., Jane, G., Bharatkumar, R., Elaine, B., A, B. A., & J,

- B. M. (2017). A Nonredundant Phosphopantetheinyl Transferase, PptA, Is a Novel Antifungal Target That Directs Secondary Metabolite, Siderophore, and Lysine Biosynthesis in *Aspergillus fumigatus* and Is Critical for Pathogenicity. *mBio*, 8(4), 10.1128/mbio.01504-16. <https://doi.org/10.1128/mbio.01504-16>
- Foley, T. L., Rai, G., Yasgar, A., Daniel, T., Baker, H. L., Attene-Ramos, M., Kosa, N. M., Leister, W., Burkart, M. D., Jadhav, A., Simeonov, A., & Maloney, D. J. (2014). 4-(3-Chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N-(4-methoxypyridin-2-yl)piperazine-1-carbothioamide (ML267), a potent inhibitor of bacterial phosphopantetheinyl transferase that attenuates secondary metabolism and thwarts bacterial growth. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(3), 1063-1078. <https://doi.org/10.1021/jm401752p>
- Green, H., & Kehinde, O. (1975). An established preadipose cell line and its differentiation in culture II. Factors affecting the adipose conversion. *Cell*, 5(1), 19-27. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(75\)90087-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(75)90087-2)
- Rosen, E. D., Walkey, C. J., Puigserver, P., & Spiegelman, B. M. (2000). Transcriptional regulation of adipogenesis. *www.genesdev.org*.
- Malodobra-Mazur, M., Cierznia, A., & Dobosz, T. (2019). Oleic acid influences the adipogenesis of 3T3-L1 cells via DNA Methylation and may predispose to obesity and obesity-related disorders. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1173-6>
- Tai, H.-H. (2011). Prostaglandin catabolic enzymes as tumor suppressors. *Cancer and Metastasis Reviews*, 30(3), 409-417. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9314-z>
- Wolf, I., O'Kelly, J., Rubinek, T., Tong, M., Nguyen, A., Lin, B. T., Tai, H.-H., Karlan, B. Y., & Koeffler, H. P. (2006). 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Is a Tumor Suppressor of Human Breast Cancer. *Cancer Research*, 66(15), 7818-7823. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4368>
- Clayton, P. T. Disorders of Bile Acid Synthesis (N. Blau, J. Leonard, G. F. Hoffmann & J. T. R. Clarke, Eds.). En: *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases* (N. Blau, J. Leonard, G. F. Hoffmann & J. T. R. Clarke, Eds.). Ed. por Blau, N., Leonard, J., Hoffmann, G. F., & Clarke, J. T. R. Springer Berlin Heidelberg, 2006, pp. 341-351. https://doi.org/10.1007/3-540-28962-3_34
- Pulaski, B. A., & Ostrand-Rosenberg, S. (2000). Mouse 4T1 Breast Tumor Model. *Current Protocols in Immunology*, 39(1), 20.2.1-20.2.16. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im2002s39>
- Weinstat-Saslow, D. L., Zabrenetzky, V. S., VanHoutte, K., Frazier, W. A., Roberts, D. D., & Steeg, P. S. (1994). Transfection of Thrombospondin 1 Complementary DNA into a Human Breast Carcinoma Cell Line Reduces Primary Tumor Growth, Metastatic Potential, and Angiogenesis. *Cancer Research*, 54(24), 6504-6511.
- Behrens, B. C., Hamilton, T. C., Masuda, H., Grotzinger, K. R., Whang-Peng, J., Louie, K. G., Knutsen, T., McKoy, W. M., Young, R. C., & Ozols, R. F. (1987). Characterization of a cis-Diamminedichloroplatinum(II)-resistant Human Ovarian Cancer Cell Line and Its Use in Evaluation of Platinum Analogues1. *Cancer Research*, 47(2), 414-418.
- Andrews, P. A., & Howell, S. B. (1990). Cellular pharmacology of cisplatin: perspectives on mechanisms of acquired resistance. *Cancer Cells (Cold Spring Harbor, N.Y.: 1989)*, 2(2), 35-43. <http://europepmc.org/abstract/MED/2204382>

- Hofmann, U. B., Westphal, J. R., van Muijen, G. N. P., & Ruiter, D. J. (2000). Matrix Metalloproteinases in Human Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(3), 337-344. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00068.x>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 [doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285]. *Journal of Natural Products*, 83, 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Voser, T., Campbell, M., & Carroll, A. (2022). How different are marine microbial natural products compared to their terrestrial counterparts? *Natural Product Reports*, 39, 7-19.
- Abdel-Razek, A. S., El-Naggar, M. E., Allam, A., Morsy, O. M., & Othman, S. I. (2020). Microbial natural products in drug discovery. *Processes*, 8. <https://doi.org/10.3390/PR8040470>