

МРНТИ: 34.27.01

Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА, Г.Б. БАЙМАХАНОВА, А.С. БАЛГИМБАЕВА\*,  
Б.Б. БАЙМАХАНОВА, И.Э. СМЕРНОВА, Э.Р. ФАЙЗУЛИНА, Г.А. СПАНКУЛОВА,  
Л.Г. ТАТАРКИНА, Г.А. МОМБЕКОВА, А.Е. ЕЛУБАЕВА, С.А. АЙТКЕЛЬДИЕВА,  
Д.А. ТЛЕУБЕКОВА

\*imv\_rk@list.ru

ТОО «Научно – производственный центр микробиологии и вирусологии»,  
Алматы, Казахстан

## **БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЭКСТРЕМОФИЛЬНЫХ АКТИНОМИЦЕТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И СТРАТЕГИИ ЕГО ОТКРЫТИЯ**

**doi: 10.53729/MV-AS.2021.04.01**

### **Аннотация**

Рост числа лекарственно-устойчивых возбудителей и ограниченный успех таких стратегий, как возможности комбинаторной химии в обеспечении медицины новыми активными агентами, дает неопределенный прогноз на будущее антимикробной терапии. Отсутствие новых классов антибиотиков в сочетании с повышенной устойчивостью к антибиотикам возбудителей инфекций требует незамедлительного скрининга новых природных соединений, имеющих новые механизмы действия и способных заменить уже применяемые лекарственные препараты, теряющие свою эффективность. Микроорганизмы из экстремальной среды обитания привлекают в последнее время особое внимание, так как, это наименее изученная и наиболее перспективная группа продуцентов новых биологически активных веществ. В кратком обзоре рассматривается предпосылка того, что экстремофильные актиномицеты, выделенные из разных необычных зон Земли в альтернативных селективных условиях pH и солености, способны синтезировать новые природные соединения с антибактериальной, антифунгальной, антивирусной и противоопухолевой активностью. Исследование разнообразия актиномицетов и их поведения в естественных средах обитания в сочетании с применением новых технологий в генетике, микробиологии и химии открывает новые стратегии в поисках природных лекарственных веществ. В обзоре представлены данные о том, что актиномицеты, адаптированные к жизни в экстремальных средах обитания, являются богатым источником новых специализированных вторичных метаболитов.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, экстремофильные актиномицеты, антибиотики, антибактериальные, антифунгальные, антивирусные и противоопухолевые свойства.

Хотя за последние 70 лет антибиотики спасли миллионы жизней, их широкомасштабное и утилитарное использование привело к появлению устойчивых к ним возбудителей инфекций [1-3]. Возникновение и широкое распространение мультирезистентных патогенов является причиной неэффективного лечения многих инфекций и увеличения смертности, а свободная продажа антибиотиков в ряде стран и самостоятельное лечение ими населения значительно усугубляют эту проблему. Действия многих стран по сдерживанию антибиотикорезистентности, которые заключаются в ограничении использования антибиотиков внутри отдельной страны, также не обеспечивают защиту от появления мультирезистентных патогенов, так как развитие туризма и постоянная миграция населения не могут предохранить от завоза резистентных возбудителей инфекций извне. Коронавирусная инфекция также вносит свои коррективы, значительно ослабляя организм человека и являясь причиной многочисленных сопутствующих бактериальных и грибковых инфекций. Особую обеспокоенность медицинского сообщества вызывает использование мощных резервных

антибиотиков в лечении последствий Covid-19, а в ряде стран их бесконтрольный и усиленный прием населением. Это готовит в недалеком будущем адекватный ответ, не только со стороны мультирезистентных бактериальных инфекционных агентов, но и со стороны резистентных патогенных грибов, которые быстро инфицируют ослабленный организм человека. В настоящее время мы еще не можем в полной мере оценить все последствия, которые могут ожидать медицину в недалеком будущем [4].

В связи с распространением мультирезистентных патогенов, медицинские эксперты уже давно предупреждают, что мы можем вскоре вернуться в преантибиотическую эру [5,6]. Результатом этих сомнений и разочарований, а также отсутствия новых методологических подходов, является сокращение количества программ скрининга для поиска новых природных антибиотиков. Однако, именно сейчас человечеству настоятельно необходимы принципиально новые эффективные лекарственные средства для борьбы не только с бактериальными и грибковыми патогенами, но и с вирусами [7-9].

Микроорганизмы продолжают оставаться наиболее многообещающим источником новых природных вторичных метаболитов, которые по химическому разнообразию значительно превосходят химические библиотеки синтезированных веществ [10 -12]. Поиск новых природных антибиотиков, в отличие от химической модификации уже имеющихся, позволяет обнаружить вещества с новой химической структурой и действующие на новые метаболические реакции клеток возбудителей инфекций.

Актинобактерии представляют собой многочисленный источник новых и жизненно важных биоактивных метаболитов для фармацевтического применения [13-15]. Актиномицеты - одна из наиболее распространенных в природе групп грамположительных микроорганизмов, заселивших как наземную, так и водную среды обитания. Это многофункциональная группа бактерий, обладающая, как функциями деструкции различных органических природных соединений, так и антагонизма в отношении других представителей микромира, конкурирующих с ними в потреблении питательных веществ – бактерий и грибов. Порядок *Actinomycetales* включает гетеротрофные, автотрофные, метилотрофные, термофильные, психрофильные, галофильные, ацидофильные и алкалофильные виды, которые, благодаря своим адаптационным способностям, присутствуют в различных экологических нишах [16, 17]. Подобные способности открывают для актиномицетов поистине потрясающие возможности выживания в любых условиях природной среды. Многие из них хорошо известны своей экономической значимостью как продуценты биологически активных веществ, таких как антибиотики, витамины и ферменты [18-20]. Это наиболее перспективная группа микроорганизмов, образующих антибактериальные соединения; более 90% химиотерапевтических антибиотиков выделено из этих микроорганизмов [21-23], 70% из которых, используемых при лечении множественных инфекций у людей, получают из актиномицетов рода *Streptomyces* [24-27]. *Streptomyces*, самый крупный род класса актинобактерий, представляет собой грамположительные, спорообразующие, нитчатые, аэробные бактерии. Геном *Streptomyces* содержит десятки кластеров генов вторичных метаболитов, имеющих высокую значимость для медицины, включая антибиотики, которые могут бороться с ростом устойчивости к противомикробным препаратам [28, 29]. Многие исследования показывают, что *Streptomyces* обладают огромным потенциалом образования вторичных метаболитов, включая противоопухолевые препараты, антибиотики, факторы роста и гербициды [30]. На сегодняшний день идентифицировано более 7000 соединений, продуцируемых видами *Streptomyces* [20]. В настоящее время для выделения новых антибиотиков изолированы и исследуются новые штаммы рода *Streptomyces* из экстремальных или заповедных мест

обитания [27], таких как высокогорье [31-33] и пустыня [34, 35]. Нет сомнения в том, что непрерывный скрининг *Streptomyces* в будущем приведет к открытию новых соединений с разнообразным применением.

Эпоха антибиотиков связана с широкомасштабным скринингом антагонистических актиномицетов в нейтральных условиях, все современные медицинские антибиотики являются результатом этого скрининга [8]. Во время скрининга штаммы актиномицетов, которые не проявляли активности в нейтральной среде, исключались, что снижало шансы обнаружения потенциально ценных новых соединений из этих штаммов. Широкое распространение резистентных возбудителей инфекций, «открытие» уже известных антибиотических веществ, заставляет расширять границы скрининга, меняя его методы и источники получения новых перспективных биологически активных соединений [36, 37]. Поэтому необычные природные субстраты, экстремальные экосистемы являются в настоящее время наиболее востребованными источниками исследований, именно из них можно ожидать выделения новых микроорганизмов с уникальными свойствами [38-41]. Морская среда, почвы с высоким уровнем засоления и щелочности активно исследуются как источники получения новых вторичных метаболитов [42-47]. Новые скрининговые программы по выделению природных соединений предполагают использование иных подходов, и, прежде всего, избирательных условий культивирования микроорганизмов при высоких значениях солей и pH в средах. Экстремофильные актинобактерии, выделенные в альтернативных селективных условиях pH и солености, и собранные из различных географических зон Земли, таких как солончаки, пустыни, зоны вечной мерзлоты и высокой температуры, соленые и горько-соленые озера, глубоководные отложения, представляют значительный потенциал для получения новых соединений с антибактериальным, противогрибковым, противоопухолевым и противовирусным действием [48-50]. С 2010 по 2018 годы было получено 186 новых структур из 129 представителей микробных таксонов, выделенных из экстремальных местообитаний.

Почвенные актиномицеты, по большей части, демонстрируют оптимальный рост в нейтральной и слегка щелочной среде и процедуры их скрининга были традиционно основаны на наличии у них нейтрофильных свойств. Однако в последние годы проведены исследования по скринингу ацидофильных, алкалофильных и галофильных актиномицетов, которые показали их огромное разнообразие. На сегодняшний день большинство опубликованных исследований по гало- и алкалофилам в основном ориентированы на их микробиологическую классификацию и генетическую характеристику, работы по исследованию их биотехнологического потенциала малочисленны [51].

Принято считать, что галофильные и галотолерантные актиномицеты, у которых обнаружены большое метаболическое разнообразие и биотехнологический потенциал, станут ценным ресурсом для новых продуктов, представляющих промышленный интерес, включая противомикробные, цитотоксические, нейротоксические, антимиотические, противовирусные и противоопухолевые препараты [52-54]. В ходе исследований по открытию новых натуральных продуктов из экстремофильных актиномицетов были получены новые линейные поликетиды, актинополиспорины А, В и С, а также известный противоопухолевый антибиотик туберцидин из галофильного актиномицета *Actinopolyspora erythraea* YIM 90600 [55]. Из галофильного актиномицета *Nocardiosis gilva* YIM 90087 выделены и охарактеризованы *n*-терфенилы с противогрибковой, антибактериальной и антиоксидантной активностью [56]. Описан новый антибиотик антрацимицин, который вырабатывается актиномицетами морского происхождения в солевой среде [57]. Антимикробный хинолиновый алкалоид был выделен из нового галофильного актиномицета *Nocardiosis terrae* YIM 90022 [58]. 83

актиномицета были выделены из гиперсоленых солончаков Индии и отнесены к восьми родам (*Streptomyces*, *Micromonospora*, *Nocardia*, *Nocardioopsis*, *Nonomuraea*, *Saccharopolyspora*, *Pseudonocardia* и *Actinoalloteichus*). Предварительный скрининг биологической активности показал образование антимикробных соединений, продуцируемых *Streptomyces* и редкими актиномицетами. Таким образом, подтверждено, что гиперсоленые солончаки являются перспективными резервуарами актиномицетов, продуцирующих антибиотики [43]. 18 видов рода *Streptomyces* выделены из различных засоленных экстремальных экологических ниш Непала, 12 изолятов проявили антибактериальную активность против бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL), продуцируемых *E. coli* [24]. Химические исследования галофильных штаммов стрептомицетов, полученных из солеварен на острове Шинуи (Республика Корея), привели к выделению новых биологически активных соединений: хлорированного манумицина, салтернамида А и нового индолесквитерпена, ксиамицина D. Салтернамид А показал сильнодействующую цитотоксичность в отношении клеток рака толстой кишки и желудка человека, тогда как ксиамицин D обладал сильным противовирусным действием [59, 60]. Новые антибиотики, такие как хиникомицин и ладжолламицин, обнаружены у галофильных и галотолерантных видов актиномицетов [42], несколько биотехнологических компаний и академических институтов в настоящее время работают над новыми стратегиями для фармацевтического применения этих новых соединений. Новый изолят *Paludifilum halophilum* SMBg3 со значительной антимикробной активностью выделен из солеварни на побережье Туниса. Показано, что он является потенциальным продуцентом грамицидина S и четырех циклических антимикробных дипептидов [61]. Экстракт из биомассы штамма SMBg3 оказывал ингибирующее действие на рост *S. aureus*, *Salmonella enterica*, *E. coli* и *P. aeruginosa*. *Streptomyces* spp. AJ8, выделенный из донных отложений соляных заводов в Индии, обладал сильным антагонистическим действием против *S. aureus*, *A. hydrophila* и *C. albicans*. Вторичные метаболиты, образуемые штаммом AJ8, также проявили противовирусную и противораковую активности [62]. Из солончака на побережье Бенгальского залива на юге Индии изолирован штамм *Streptomyces* VITSVK5 spp., образующий биологически активное вещество из группы пирролидинов с высокой активностью в отношении *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. fumigatus* и *A. niger* [63]. *Streptomyces albus* ULK2 и *Streptomyces avermitilis* ULK3 из образцов донных отложений лагуны Lagos, Нигерия, показали значительную противовирусную активность в концентрации 0,5 мг / мл в отношении вируса гриппа X-31 (H3N2) [64].

Алкалофильные актиномицеты также рассматриваются как перспективные микроорганизмы для скрининга новых биоактивных соединений. Противогрибковые вторичные метаболиты были выделены из алкалофильного актиномицета *N. dassonvillei* WA52 [65], показано, что противоопухолевое соединение пироколл синтезируется новым алкалофильным штаммом *Streptomyces* [66]. Алкалофильный галотолерантный актиномицет *Streptomyces sannanensis* RJT-1, изолированный из щелочных почв Индии, имел оптимум роста при 5% NaCl и pH 9. Он проявил антагонистические свойства против грамположительных бактерий [67]. Четыре изолята *Streptomyces coelicolor*, *Streptomyces flaveous*, *Streptomyces plicatus*, и *Streptomyces griseoruber*, выделенные из засоленных и щелочных почв Египта, показали высокие антимикробные антагонистические свойства [68]. Алкалофильный стрептомицет *Streptomyces tanashiensis* штамм A2D максимально синтезировал антибиотик при pH 8,0 с концентрацией соли 2% [69].

По мнению многих авторов, ацидофильные актиномицеты являются многообещающим источником биологического материала для программ скрининга новых лекарств. Из красных почв юго-востока Китая с высокой кислотностью и высоким

содержанием железа были выделены 600 штаммов актинобактерий, принадлежащие к 26 родам [70]. Почти одна треть изолятов показала ингибирующую активность против патогенных бактерий и / или грибов, чаще всего, против метициллин-резистентного *S. aureus* (13,7%). Высокие уровни активности были также показаны против *C. albicans* (13,2%), *F. oxysporum* (10,2%), *A. fumigatus* (7,3%) и *C. pseudorugosa* (6,8%), в меньшей степени активность проявилась против грамотрицательных бактерий, а именно, *E. coli*, продуцирующей БЛРС (5,7%), *K. pneumoniae* (5,0%), *P. aeruginosa* (4,2%) и *V. cholerae* (3,8%). Из почв Малайзии и листового опада в кислых условиях были выделены 122 актиномицета, 35 изолятов обладали активностью против *Aspergillus spp.* [71].

Помимо актиномицетов и грибов, другие представители таксонов малоизученных микроорганизмов с геномами, богатыми генами биосинтеза новых природных продуктов, такие как цианобактерии, ктенобактерии и миксобактерии, известны как привлекательные кандидаты для исследования в программах по открытию новых лекарств [72-74].

Однако, многообразие на Земле экстремальных мест обитания микроорганизмов и их способность создавать огромные сообщества в необычных, с точки зрения человека, условиях существования, не может гарантировать успешность скрининга новых лекарственных соединений. Так, несмотря на попытки изолировать новые соединения из морской среды, традиционные подходы, включая фракционирование под контролем биологических анализов, часто приводят к выделению уже известных соединений. Отчасти это связано с использованием классических подходов к отбору микробных штаммов, основанных исключительно на таксономической или антимикробной информации. Кроме того, в исследованиях, основанных исключительно на химическом разнообразии соединений, отсутствуют данные об их биологической активности, что ограничивает их влияние на дальнейший скрининг. По этим причинам биоразведка микробных штаммов для выделения новых биоактивных соединений перешла к интегрированным стратегиям, которые объединяют филогенетические данные и тесты биоактивности с подходами дерепликации в качестве быстрой альтернативы для идентификации известных и биоактивных метаболитов в смеси образцов. Эти стратегии, дополненные точным многовариантным анализом (РСА, НСА, OPLS и др.), показали свою эффективность при идентификации новых биоактивных соединений, улучшая методику программ открытия лекарств с использованием микроорганизмов [75-82].

Об отсутствии прорывных технологий в области культивирования микроорганизмов свидетельствует тот факт, что только около 1% бактерий культивируется в лабораторных условиях [83]. Поэтому, настоятельно необходимы новые методы для доступа к большому разнообразию природных веществ. Метагеномика, как подход, независимый от получения культур микроорганизмов, основана на извлечении ДНК непосредственно из окружающей среды для получения доступа к скрытому множеству последовательностей, кодирующих вторичные метаболиты [84]. Метагеномные методы, с одной стороны, позволяют получить информацию о биоразнообразии микроорганизмов в субстрате, с другой – провести функциональный скрининг отдельных клонов ДНК с использованием метагеномных библиотек. Клоны отбираются как обычным фенотипическим считыванием, так и направленным скринингом для поиска наиболее интересных химических структур [85]. Метагеномная библиотека проверяется либо на наблюдаемые фенотипы, либо на наличие целевой последовательности ДНК. Для обоих подходов новые гены собираются и модифицируются для гетерологичной экспрессии в соответствующем хозяине, а полученный природный продукт выделяется и структурно выясняется. Причем, очень часто этот процесс не дает положительного результата. Одним из основных препятствий в области метагеномики является использование модельного организма-хозяина *E. coli* с

ограниченными возможностями гетерологичной экспрессии сложных природных продуктов, поскольку *E. coli* в отличие от актинобактерий не является продуктивным продуцентом вторичных метаболитов [86]. Преодоление этих основных препятствий станет ключом к улучшению выхода новых натуральных продуктов на основе метагеномного подхода в будущем.

Геномы актиномицетов чаще всего обладают несколькими наборами генов (кластер биосинтетических генов BGC), кодирующих пути производства ценных вторичных метаболитов. Значительная часть идентифицированных BGC у актиномицетов кодирует пути биосинтеза поликетидных соединений, нерибосомных пептидов или гибридных продуктов, полученных в результате комбинации как поликетидсинтаз (PKS), так и нерибосомных пептидных синтаз (NRPS). Недавние геномные подходы показали, что один штамм *Streptomyces* может иметь в среднем от 30 до 50 кластеров BGC, которые могут составлять 8–10% его генома [87, 88]. Но при этом актиномицеты не всегда проявляют антагонистические свойства при культивировании *in vitro*, несмотря на присутствие в геноме штамма генов BGC. Это предполагает, что «спящие» или «молчащие» гены могут присутствовать, но не экспрессироваться [89]. Для решения этой проблемы в настоящее время используются различные подходы, такие как моделирование условий окружающей среды посредством культивирования микроколоний [90], совместное культивирование [91] и использование ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) [92]. Данная методология получила название OSMAC (one strain many compounds), она основана на возможности экспрессировать «молчащие» гены, изменив условия культивирования микроорганизмов, и, таким образом, получить новые природные биологически активные вещества [93, 94]. Недостатком этого метода, несмотря на впечатляющие результаты, является его эмпирический характер.

Таким образом, в настоящее время в области скрининга новых природных лекарственных соединений возникли две основные проблемы – выбор интересных источников выделения продуцентов природных продуктов и результативного методологического подхода. Причем, использование классических методов выделения обеспечивает получение лекарственных веществ, зачастую уже известных, а использование метагеномного подхода приводит к созданию огромных библиотек «молчащих» генов. Поэтому все более необходимым является иной подход к скринингу природных веществ, а именно, учитывая жизнедеятельность и поведение микроорганизмов в их естественной среде обитания, их адаптационные способности к выживанию и биосинтезу биологически активных веществ. В частности, актиномицеты являются не просто хранителями отдельных генов или их огромных кластеров, «молчащих» в лабораторных условиях. Эти гены непременно должны экспрессироваться в природе и можно предположить, что для этого могут существовать определенные естественные условия и целенаправленная, а не эмпирическая, идентификация этих условий очень важна при скрининге новых природных антибиотиков.

В исследованиях, ранее проведенных нами [95] на большом фактическом материале, было показано, что, по меньшей мере, более 90% изолятов актиномицетов, выделенных из экстремальных экосистем, способны расти и продуцировать антибиотики во всех изученных экологических нишах (нейтральной, соленой и щелочной). И только менее 10% количества всех изученных актиномицетов были способны расти и образовывать антибиотики в двух или одной экологических нишах. Такие высокие адаптационные способности актиномицетов обеспечивают им возможность выживания в самых разных средах обитания и, вместе с тем, именно это осложняет процесс традиционного скрининга новых лекарственных соединений из экстремальных источников, включая морскую среду, и приводит к «переоткрытию» уже известных антибиотиков. Нами создана классификация актиномицетов на группы на основе их

способности расти и проявлять антагонизм в естественной среде обитания и показано, что все многообразие исследованных актиномицетов можно разделить на два варианта, обозначенных, как F (fighters) и Q (quitters), по взаимосвязи их морфогенеза и антагонизма. Разработанная нами новая скрининговая программа, основанная на классификации актиномицетов в естественных условиях роста, позволяет исследователям сконцентрировать свои усилия на изучении штаммов, которые принадлежат к определенным группам, а также значительно ускоряет и упрощает процесс открытия новых лекарственных веществ. Кроме того, она дает возможность создать условия для целенаправленной экспрессии «молчащих» генов биосинтеза новых фармацевтически ценных природных веществ с использованием определенных природных факторов.

Ожидания в области скрининга новых натуральных продуктов с биологическими свойствами связаны у ведущих микробиологов и научных организаций с исследованием микробного разнообразия, прежде всего, экстремальных экосистем. Экстремофильные и экстремотолерантные микроорганизмы займут в будущем почетное место в обеспечении производства нового поколения клинически значимых лекарств, тем самым предотвращая возврат к преантибиотическим дням медицины. Однако экстремальные биомы неравномерно распределены по континентам и странам и доступ к ним для многих исследователей и организаций ограничен. Ученые стран Азии, Африки и Южной Америки активно используют свои преимущества для исследования экстремофильных микроорганизмов, так как именно на этих континентах в полной мере представлены все возможные типы необычных природных условий.

Почвенный покров Республики Казахстан также характеризуется большим разнообразием природных мест обитания для экстремофильных микроорганизмов (солончаки, солонцы, солоды, зоны промышленных разработок), которые могут быть источником перспективных продуцентов новых конкурентоспособных биологически активных веществ. Из-за физико-географических особенностей Казахстана на него приходится около 21,5% от общей площади засоленных почв планеты. Площадь засоленных земель в Казахстане составляет 15,2% от всей площади сельхозугодий, остальные почвы также в разной мере засолены, неоднородны по составу и характеризуются низким содержанием гумуса [96]. Большое разнообразие сред обитания для экстремофилов представляют водные ресурсы Казахстана: Каспийское и Аральское моря, озеро Балхаш и мелкие засоленные озера, в которых минерализация воды может достигать до 335 г/л. Многочисленные и разнообразные экстремальные экосистемы Казахстана являются резервуаром множества микробных сообществ, которые могут обеспечить получение лекарственных веществ нового поколения.

Экстремальные природные экосистемы могут быть подвержены негативному воздействию и изменениям как из-за естественных природных процессов, так и из-за нерациональной хозяйственной деятельности. Поэтому специалисты в области открытия новых лекарственных соединений призывают правительственные организации стран, имеющих уникальные природные ресурсы, обеспечить сохранение их микробиологического разнообразия, как источника получения новых микроорганизмов с ценными свойствами для медицины [97, 98].

### **Финансирование**

Работа выполнена при поддержке КН МОН РК (BR10965178)

### **Литература:**

1 Genilloud O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. *Nat. Prod. Rep.* 2017, 34(10):1203–1232 (doi: 10.1039/c7np00026j).

- 2 Hug J., Bader C., Cirnski K., Müller R. Concepts and methods to access novel antibiotics from actinomycetes. *J. Antibiot.* 2018, 7(2):44 (doi: 10.3390/antibiotics7020044).
- 3 Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect. Med. Chem.* 2014, 6:25–64 (doi: 10.4137/PMC.S14459).
- 4 Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G.S., et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019, 19:56–66 (doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
- 5 Kieser T., Bibb M. J., Buttner M. J., Chater K.F., Hopwood D.A. *Practical Streptomyces Genetics*, John Innes Foundation, Norwich, 2000.
- 6 Demain A.L. Pharmaceutically active secondary metabolites of microorganisms. *Appl. Microbiol. and Biotechnol.* 1999, 52 (4):455-463 (doi: 10.1007/s002530051546).
- 7 Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J. Antibiot.* 2013, 66:571–591 (doi: 10.1038/ja.2013.86).
- 8 Demain A.L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J. Antibiot.* 2009, 62:5–16 (doi: 10.1038/ja.2008.16).
- 9 Jose P.A., Jebakumar S.R.D. Unexplored hypersaline habitats are sources of novel actinomycetes. *Front. Microbiol.* 2014, 5:242 (doi: 10.3389/fmicb.2014.00242).
- 10 Sayed A.M., Hassan M.H.A., Alhadrami H.A., Hassan H.M., Goodfellow M., Rateb M.E. Extreme environments: microbiology leading to specialized metabolites. *J. Appl. Microbiol.* 2020, 128:630-657 (doi: 10.1111/jam.14386).
- 11 Katz L., Baltz R.H. Natural product discovery: past, present, and future. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2016, 43:155–176 (doi: 10.1007/s10295-015-1723-5).
- 12 Krug D., Muller R. Secondary metabolomics: the impact of mass spectrometry-based approaches on the discovery and characterization of microbial natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2014, 31:768–783 (doi: 10.1039/c3np70127a).
- 13 Barka E.A., Vatsa P., Sanchez L., Gaveau-Vaillant N., Jacquard C., Klenk H.P., Clément C., Ouhdouch Y., van Wezel G.P. Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016, 80:1–43 (doi: 10.1128/MMBR.00019-15).
- 14 Salwan R., Sharma V. Molecular and biotechnological aspects of secondary metabolites in actinobacteria. *Microbiol. Res.* 2020, 231:126374 (doi: 10.1016/j.micres.2019.126374).
- 15 Jose P.A., Anjisha R. Maharshi B. Jha. Actinobacteria in natural products research. *Microbiol. Res.* 2021, 246:126708 (doi: 10.1016/j.micres.2021.126708).
- 16 Jiang C., Xu L. Actinomycete diversity in unusual habitats. *Actinomycetes.* 1993, 4:47–57 (doi:10.3109/1040841X.2012.709819).
- 17 Selianin V.V., Oborotov G.E., Zenova G.M., Zvyagintsev D.G. Alkaliphilic soil actinomycetes. *Mikrobiol.* 2005, 74:838–844.
- 18 Raja A., Prabakarana P. Actinomycetes and drug-an overview. *Am. J. Drug Discovery.* 2011, 1:75–84 (doi: 10.3923/ajdd.2011.75.84).
- 19 Kurtböke D.I. Biodiscovery from microbial resources: actinomycetes leading the way. *Microbiol.* 2010, 31:53–57 (doi: 10.1071/MA10053).
- 20 Mast Y., Stegmann E. Actinomycetes: The Antibiotics Producers. *J. Antibiot.* 2019, 8(3): 105 (doi: 10.3390/antibiotics8030105).
21. van der Meij A., Worsley S.F., Hutchings M.I., van Wezel G.P. Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017, 41:392–416 (doi: 10.1093/femsre/fux005).
- 22 Talbot G.H., Bradley J., Edwards J.E. Jr., Gilbert D., Scheld M., Bartlett J.G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 2006, 42(5):657-668 (doi: 10.1086/499819).
- 23 Newman D.J., Gordon M., Cragg M.G. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Nat. Prod.* 2020, 83(3):770–803 (doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285).
- 24 Khadayat K., Sherpa D.D., Malla K.P., Shrestha S., Rana N., Marasini B.P., Khanal S., Rayamajhee B., Bhattarai B.R., Parajuli N. Molecular Identification and Antimicrobial Potential of



*Streptomyces* Species from Nepalese Soil. *Int. J. Microbiol.* 2020:8817467 (doi: 10.1155/2020/8817467).

25 Waksman A., Schatz A., Reynolds D.M. Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010, 1213:112-24 (doi: 10.1111/j.1746632.2010.05861.x).

26 Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. *J. Antibiot.* 2012, 65(8):385–395 (doi: 10.1038/ja.2012.27).

27 Sivalingam P., Hong K., Pote J., Prabakar K. Extreme environment *Streptomyces*: potential sources for new antibacterial and anticancer drug leads? *Int. J. Microbiol.* 2019, 2019:5283948 (doi: 10.1155/2019/5283948).

28 Hopwood D.A. Highlights of *Streptomyces* genetics. *Heredity.* 2019, 123(1):23–32 (doi: 10.1038/s41437-019-0196-0).

29 Quinn G.A., Banat A.M., Abdelhameed A.M., Banat I.M. *Streptomyces* from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. *J. Med. Microbiol.* 2020, 69:1040–1048 (doi: 10.1099/jmm.0.001232).

30 Harir M., Bendif H., Bellahcene M., Fortas Z., Pogni R. *Streptomyces* secondary metabolites. *Basic Biol. and Appl. of Actinobact.* 2018, 6:99–122 (doi: 10.5772/intechopen.79890).

31 Kumar P.S., Raj J.P.P., Duraipandiyam V., Ignacimuthu S. Antibacterial activity of some actinomycetes from Tamil Nadu, India. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012, 2(12):936–943 (doi: 10.1016/S2221-1691(13)60003-9).

32 Pandey B.P., Pradhan S.P., Adhikari K., Shrestha P.K. Screening and molecular identification of *Streptomyces* species isolated from high altitude soil of Nepal. *Korean J. Microbiol.* 2021, 57(3):174–182 (doi: 10.7845/kjm.2021.1035).

33 Maiti P.K., Das S., Sahoo P., Mandal S. *Streptomyces* sp. SM01 isolated from Indian soil produces a novel antibiotic picolinamycin effective against multi drug resistant bacterial strains. *Sci. Rep.* 2020, 10:10092 (doi:10.1038/s41598-020-66984-w).

34 Rateb M.E., Houssen W.E., Harrison W.T.A. et. al. Diverse metabolic profiles of a *Streptomyces* strain isolated from a hyper-arid environment. *J. Natur. Prod.* 2011, 74:1965–1971 (doi: 10.1021/np200470u).

35 Hamid M.E., Reitz T., Joseph M.R.P., Hommel K., Mahgoub A., Elhassan M.M., Buscot F., Tarkka M. Diversity and geographic distribution of soil streptomycetes with antagonistic potential against actinomycetoma-causing *Streptomyces sudanensis* in Sudan and South Sudan. *BMC Microbiol.* 2020, 20(1):33 (doi: 10.1186/s12866-020-1717-y).

36 Walsh C. Where will new antibiotics come from? *Nature Rev. Microbiol.* 2003, 1(1): 65–70 (doi: 10.1038/nrmicro727).

37 Tulp M., Bohlin L. Rediscovery of known natural compounds: nuisance or goldmine? *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13(17):5274–5282 (doi: 10.1016/j.bmc.2005.05.067).

38 Genilloud O., González I., Salazar O., Martín J., Tormo J.R., Vicente F. Current approaches to exploit actinomycetes as a source of novel natural products. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2011, 38(3):375–389 (doi: 10.1007/s10295-010-0882-7).

39 Bull A.T. *Actinobacteria of the extremobiosphere*. In: *Extremophiles Handbook* /K. Horikoshi (ed.). Springer, Tokio, 2011.

40 Horikoshi K., Bull A.T. *Prologue: Definition, categories, distribution, origin and evolution, pioneering studies, and emerging fields of extremophiles*. In: *Extremophiles Handbook* /K. Horikoshi (ed.). Springer, Tokio, 2011.

41 Bull A.T., Goodfellow M. Dark, rare and inspirational microbial matter in the extremobiosphere: 16 000 m of bioprospecting campaigns. *Microbiol.* 2019, 65(12):1252–1264 (doi: 10.1099/mic.0.000822).

42 Hamedi J., Mohammadipana F., Ventosa A. Systematic and biotechnological aspects of halophilic and halotolerant actinomycetes. *Extremophiles.* 2013, 17(1):1–13 (doi: 10.1007/s00792-012-0493-5).

43 Jose P.A., Jebakumar S.R.D. Diverse actinomycetes from Indian coastal solar salterns - a resource for antimicrobial screening. *J. Pure Appl. Microbiol.* 2013, 7:2569–2575.

44 Phoebe C.H., Cambie J., Albert F.G., Van Tran K., Cabrera J., Correia H.J., Guo Y., Lindermuth J. Extremophilic organisms as an unexplored source of antifungal compounds. *J. Antibiot.* 2001, 54:56-65 (doi: 10.7164/antibiotics.54.56).

45 Basilio A., Gonzalez I., Vicente M. F., Gorrochategui J., Cabello A., Gonzalez A., Genilloud O. Patterns of antimicrobial activities from soil actinomycetes isolated under different conditions of pH and salinity. *J. Appl. Microbiol.* 2003, 95(4):814-817 (doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.02049.x).

46 Jose P.A., Santhi V.S., Jebakumar, S.R.D. Phylogenetic-affiliation, antimicrobial potential and PKS gene sequence analysis of moderately halophilic *Streptomyces* sp. inhabiting an Indian saltpan. *J. Basic Microbiol.* 2011, 51:348–356 (doi:10.1002/jobm.201000253).

47 Poulsen M., Oh D.C., Clardy J., Currie C. R. Chemical Analyses of Wasp-Associated *Streptomyces* bacteria reveal a prolific potential for natural products discovery. *PLoS One.* 2011, 6(2):e16763 (doi: 10.1371/journal.pone.0016763).

48 Hui M.L.Y., Tan L.T.H., Letchumanan V., He Y.W., Fang C.M., Chan K.G., Law J.W.F., Lee L.H. The Extremophilic Actinobacteria: From Microbes to Medicine. *J. Antibiot.* 2021, 10(6):682 (doi: 10.3390/antibiotics10060682).

49 Jagannathan S.V., Manemann E.M., Rowe S.E., Callender M.C., Soto W. Marine Actinomycetes, New Sources of Biotechnological Products. *Mar Drugs* 2021, 19(7):365 (doi: 10.3390/md19070365).

50 Paul S.I., Majumdar B.S., Ehsan R., Hasan M., Baidya A., Bakky M.A.H. Bioprospecting Potential of Marine Microbial Natural Bioactive Compounds. *J. Appl. Biotechnol. Rep.* 2021, 8(2):96-108 (doi: 10.30491/JABR.2020.233148.1232).

51 Wilson Z.E., Brimble M.A. Molecules derived from the extremes of life. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26:44–71 (doi: 10.1039/B800164M).

52 Yuan M., Yu Y., Li H.R., Dong N., Zhang X.H. Phylogenetic diversity and biological activity of actinobacteria isolated from the chukchi shelf marine sediments in the Arctic Ocean. *Mar. Drugs.* 2014, 12:1281–1297 (doi: 10.3390/md12031281).

53 Waditee-Sirisattha R., Kageyama H., Takabe T. Halophilic microorganism resources and their applications in industrial and environmental biotechnology. *AIMS Microbiol.* 2016, 2(1):42–54 (doi: 10.3934/microbiol.2016.1.42).

54 Diaz-Cardenas C., Cantillo A., Rojas L.Y., Sandoval T., Fiorentino S., Robles J., Ramos F.A., Zambrano M.M. et al. Microbial diversity of saline environments: searching for cytotoxic activities. *AMB Express.* 2017, 7(1):223 (doi: 10.1186/s13568-017-0527-6).

55 Zhao L.X., Huang S.X., Tang S.K., Jiang C.L., Duan Y., Beutler J.A., et al. Actinopolysporins A–C and Tubercidin as a Pcd4 stabilizer from the halophilic actinomycete *Actinopolyspora erythraea* YIM 90600. *Nat. Prod.* 2011, 74(9):1990–1995 (doi: 10.1021/np200603g).

56 Tian S.Z., Pu X., Luo G., Zhao L.X., Xu L.H., Li W.J., et al. Isolation and characterization of new *p*-Terphenyls with antifungal, antibacterial, and antioxidant activities from halophilic actinomycete *Nocardiopsis gilva* YIM 90087. *J. Agr. Food Chem.* 2013, 61(12):3006–3012 (doi: 10.1021/jf400718w).

57 Jang K.H., Nam S.J., Locke J.B., Kauffman C.A., Beatty D.S., Paul L.A., et al. Anthracimycin, a potent Anthrax antibiotic from a marine-derived actinomycete. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2013, 52(30):7822–7824 (doi: 10.1002/anie.201302749).

58 Tian S., Yang Y., Liu K., Xiong Z., Xu L., Zhao L. Antimicrobial metabolites from a novel halophilic actinomycete *Nocardiopsis terrae* YIM 90022. *Nat. Prod. Res.* 2014, 28(5):344–346 (doi: 10.1080/14786419.2013.858341).

59 Kim S-H., Shin Y., Lee S-H., Oh K-B., Lee S.K., Shin J., Oh D-C. Salternamides A–D from a Halophilic *Streptomyces* sp. Actinobacterium. *J. Nat. Prod.* 2015, 78(4):836–843 (doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00002).

60 Kim S-H., Ha T-K-Q., Oh W.K., Shin J., Oh D-C. Antiviral Indolosesquiterpenoid Xiamycins C-E from a Halophilic Actinomycete. *J. Nat. Prod.* 2016, 79(1):51–58 (doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00634).

61 Frikha Dammak D., Zarai Z., Najah S., Abdennabi R., Belbahri L., Rateb M.E., Mejdoub H., Maalej S. Antagonistic Properties of Some Halophilic Thermoactinomycetes Isolated from Superficial

Sediment of a Solar Saltern and Production of Cyclic Antimicrobial Peptides by the Novel Isolate *Paludifilum halophilum*. *Biomed. Res. Int.* 2017, 2017:1205258 (doi: 10.1155/2017/1205258).

62 Jenifer J.S.C.A., Donio M.B.S., Michaelbabu M., et al. Haloalkaliphilic *Streptomyces* spp. AJ8 isolated from solar salt works and its' pharmacological potential. *AMB Expr.* 2015, 5(1):143 (doi: 10.1186/s13568-015-0143-2).

63 Saurav K., Kannabiran K. In vitro activity of 5-(2,4-dimethylbenzyl) pyrrolidin-2-one extracted from marine *Streptomyces* VITSVK5 spp. against fungal and bacterial human pathogens. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2012, 29(1):29-33 (doi: 10.1016/j.riam.2011.06.008).

64 Adeleye Isaac Adeyemi, Davies-Bolorunduro Olabisi Flora, Wang Peng George. Antiviral activities of marine actinomycetes from lagos lagoon sediments *Proc. of 2<sup>nd</sup> International Conference on Retroviruses and Novel Drugs*, Cape Town, South Africa, 2016.

65 Ali M.I., Ahmad M.S., Hozzein W.N. Macrolide Antibiotic Produced by Alkalophile *Nocardopsis Dassionvillei* WA52. *Australian J. Basic and Appl. Sci.* 2009, 3(2):607-616.

66 Dietera A., Hamm A., Fiedler H.P., Goodfellow M., Muller W.E., Brun R., Bringmann G. Pyrocoll, an antibiotic, antiparasitic and antitumor compound produced by a novel alkaliphilic *Streptomyces* strain. *J. Antibiot.* 2003, 56(7):639–646 (doi: 10.7164/antibiotics.56.639).

67 Vasavada S.H., Thumar J.T., Singh S.P. Secretion of a potent antibiotic by salt-tolerant and alkaliphilic actinomycete *Streptomyces sannanensis* strain RJT-1. *Cur. sci.* 2006, 91(10):1393-1399.

68 Hozzein W.N., Ali M.I., Ahmad M.S. Antimicrobial activities of some alkaliphilic and alkaline-resistant microorganisms isolated from Wadi Araba, the eastern desert of Egypt. *J. Life Sci.* 2013, 10(4):1823-1828.

69 Singh L.S., Mazumder S., Bora T.C. Optimisation of process parameters for growth and bioactive metabolite produced by a salt-tolerant and alkaliphilic actinomycete, *Streptomyces tanashiensis* strain A2D. *J. Mycol. Med.* 2009, 19(4):225-233 (doi: 10.1016/j.mycmed.2009.07.006).

70 Guo X., Liu N., Li X., Ding Y., Shang F., Gao Y., Ruan J., Huang Y. Red Soils Harbor Diverse Culturable Actinomycetes That Are Promising Sources of Novel Secondary Metabolites. *Appl. and Envir. Microbiol.* 2018, 81(9):3086-3103 (doi: 10.1128/AEM.03859-14).

71 Muramatsu H., Murakami R., Ibrahim Z., et al. Phylogenetic diversity of acidophilic actinomycetes from Malaysia. *J. Antibiot.* 2011, 64(9):621–624 (doi: 10.1038/ja.2011.57).

72 Dixit R.B., Suseela M.R. Cyanobacteria: potential candidates for drug discovery. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2013, 103(5):947–961 (doi: 10.1007/s10482-013-9898-0).

73 Nouioui I., Cortez-albayay C., Carro L., Castro J.J., Gtari M., Ghodhbane-Gtari F., Klenk P.H., Tisa L.S., et al. Genomic insights into plant-growth promoting potential of the genus *Frankia*. *Front. Microbiol.* 2019, 10:1457 (doi: 10.3389/fmicb.2019.01457).

74 Bader C.D., Panter F., Müller R. In depth natural product discovery - Myxobacterial strains that provided multiple secondary metabolites. *Biotechnol. Adv.* 2020, 39:107480 (doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.107480).

75 Baltz R.H. Natural product drug discovery in the genomic era: conjectures, misconceptions and opportunities. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2019, 46(3-4):281–299 (doi: 10.1007/s10295-018-2115-4).

76 Handayani I., Saad H., Ratnakomala S., Lisdiyanti P., Kusharyoto W., Krause J., et al. Mining Indonesian Microbial Biodiversity for Novel Natural Compounds by a Combined Genome Mining and Molecular Networking Approach. *Mar. Drugs.* 2021, 19(6):316 (doi: 10.3390/md19060316).

77 Wu G.Y., Zhu Z.Y., Zhang X., Wang M.M., Li J.X., Hu Y.J., Tan H.B. Chemical constituents from the *Streptomyces morookaensis* strain Sm4-1986. *Nat. Prod. Res.* 2021, 1-8 (doi: 10.1080/14786419.2021.1881095).

78 Li S., Dong L., Lian W.H., Lin Z.L., Lu C.Y., Xu L., Li L., Hozzein W.N., Li W.J. Exploring untapped potential of *Streptomyces* spp. in Gurbantunggut Desert by use of highly selective culture strategy. *Sci. Total. Environ.* 2021, 790:148235 (doi: 10.1080/14786419.2021.1881095).

79 Nicault M., Tidjani A.R., Gauthier A., Dumarcay S., Gelhaye E., Bontemps C., Leblond P. Mining the Biosynthetic Potential for Specialized Metabolism of a *Streptomyces* Soil Community. *J. Antibiot.* 2020, 9(5):271 (doi: 10.3390/antibiotics9050271).

80 Atanasov A.G., Zotchev S.B., Dirsch V.M. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021, 20(3):200-216 (doi: 10.1038/s41573-020-00114-z).

81 Wex K.W., Saur J.S., Handel F., Ortlieb N., Mokeev V., Kulik A., Niedermeyer T.H.J., et al. Bioreporters for direct mode of action-informed screening of antibiotic producer strains. *Cell. Chem. Biol.* 2021, 28(8):1242-1252 (doi: 10.1016/j.chembiol.2021.02.022).

82 Bhattarai K., Bastola R., Baral B. Antibiotic drug discovery: Challenges and perspectives in the light of emerging antibiotic resistance. *Adv. Genet.* 2020, 05:229-292 (doi: 10.1016/bs.adgen.2019.12.002).

83 Vartoukian S.R., Palmer R.M., Wade W.G. Strategies for culture of "unculturable" bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010, 309(1):1-7 (doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02000.x).

84 Brady S.F., Simmons L., Kim J.H., Schmidt E.W. Metagenomic approaches to natural products from free-living and symbiotic organisms. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26:1488-1503 (doi: 10.1039/b817078a).

85 Lok C. Mining the microbial dark matter. *Nature.* 2015, 522:270-273. (doi: 10.1038/522270a).

86 Altaee N., Jawad M., Hameed I. Characterization of metabolites produced by *E. coli* and analysis of its chemical compounds using GC-MS. *IJCPR.* 2017, 7:393-399.

87 Baltz R.H. Gifted microbes for genome mining and natural product discovery. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2017, 44:573-588 (doi: 10.1007/s10295-016-1815-x).

88 Aigle B., Lautru S., Spitteller D., Dickschat J.S., Challis G.L., Leblond P., Pernodet J.L. Genome mining of *Streptomyces ambofaciens*. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2014, 41:251-263 (doi: 10.1007/s10295-013-1379-y).

89 Rutledge P.J., Challis G.L. Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015, 13:509-523. (doi: 10.1038/nrmicro3496).

90 Ferrari B.C., Binnerup S.J., Gillings M. Microcolony cultivation on a soil substrate membrane system selects for previously uncultured soil bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71:8714-8720 (doi: 10.1128/AEM.71.12.8714-8720.2005).

91 Maimone N.M., de Oliveira L.F.P., Santos S.N., de Lira S.P. Elicitation of *Streptomyces lunalinharesii* secondary metabolism through co-cultivation with *Rhizoctonia solani*. *Microbiol. Res.* 2021, 251:126836 (doi: 10.1016/j.micres.2021.126836).

92 Moore J.M., Bradshaw E., Seipke R.F., Hutchings M.I., McArthur M. Use and discovery of chemical elicitors that stimulate biosynthetic gene clusters in *Streptomyces* bacteria. *Methods Enzymol.* 2012, 517:367-385 (doi: 10.1016/B978-0-12-404634-4.00018-8).

93 Romano S., Jackson S.A., Patry S., Dobson A.D.W. Extending the "One Strain Many Compounds" (OSMAC) Principle to Marine Microorganisms. *Mar. Drugs.* 2018, 23;16(7):244 (doi: 10.3390/md16070244).

94 Pan R., Bai X., Chen J., Zhang H., Wang H. Exploring Structural Diversity of Microbe Secondary Metabolites Using OSMAC Strategy: A Literature Review. *Front Microbiol.* 2019, 26;10:294 (doi: 10.3389/fmicb.2019.00294).

95 Trenozhnikova L., Azizan A. Discovery of Actinomycetes from Extreme Environments with Potential to Produce Novel Antibiotics. *Cent. Asian J. Glob. Health.* 2018, 7(1):337 (doi: 10.5195/CAJGH.2018.337).

96 *Мониторинг земель в РК (состояние и перспективы развития).* Астана: ГосНПЦзем; 2001.

97 Goodfellow M., Nouioui I., Sanderson R., Xie F., Bull A.T. Rare taxa and dark microbial matter: novel bioactive actinobacteria abundant in Atacama Desert soils. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018, 111:1315-1332 (doi: 10.1007/s10482-018-1088-7).

98 Bull A.T., Asenjo J.A., Goodfellow M., Gomez-Silva B. The Atacama Desert: technical resources and the growing importance of novel microbial diversity. *Ann. Rev. Microbiol.* 2016, 70:215-234 (doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095236).

Л.П.ТРЕНОЖНИКОВА, Г.Б.БАЙМАХАНОВА, А.С.БАЛГИМБАЕВА\*,  
Б.Б.БАЙМАХАНОВА, И.Э.СМИРНОВА, Э.Р.ФАЙЗУЛИНА, Г.А.СПАНКУЛОВА,  
Л.Г.ТАТАРКИНА, Г.А.МОМБЕКОВА, А.Е.ЕЛУБАЕВА, С.А.АЙТКЕЛЬДИЕВА,  
Д.А.ТЛЕУБЕКОВА

\*imv\_rk@list.ru

«Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталық» ЖШС, Алматы,  
Қазақстан

## МЕДИЦИНА ҮШІН ЭКСТРЕМОФИЛЬДІ АКТИНОМИЦЕТТЕРДІҢ БИОТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ МҮМКІНШІЛІГІ ЖӘНЕ ОНЫ АШУ СТРАТЕГИЯСЫ

### Аннотация

Дәріге төзімді патогендердің санының өсуі және комбинаторлық химияның медицинаны жаңа белсенді агенттермен қамтамасыз ету мүмкіндігі сияқты стратегиялардың шектеулі жетістігі микробқа қарсы терапияның болашағы үшін белгісіз болжамды қамтамасыз етеді. Инфекция қоздырғыштарының антибиотиктерге төзімділігінің жоғарылауымен үйлесетін антибиотиктердің жаңа кластарының болмауы, тиімділігін жоғалтып жатқан бұрыннан қолданылған препараттарды ауыстыруға қабілетті жаңа әсер ету механизмдері бар және жаңа табиғи қосылыстарды дереу скринингтеуді талап етеді. Соңғы кездерде экстремальді коректік ортада өсетін микроағзалар өздеріне ерекше назар аудартуда, өйткені бұлар ең аз зерттелген және жаңа биологиялық белсенді заттарды өндіруші ең перспективті топ. Бұл қысқаша шолуда рН және тұздылықтың балама селективті жағдайында Жердің әртүрлі ерекше аймақтарынан бөліп алынған экстремофильді актиномицеттер бактерияға қарсы, зенге қарсы, вирусқа қарсы және ісікке қарсы белсенділігі бар жаңа табиғи қосылыстарды синтездеуге қабілетті деген алғышарттарды қарастырады. Актиномицеттердің алуан түрлілігін және олардың табиғи ортадағы қасиетін зерттеу генетикадағы, микробиологиядағы және химиядағы жаңа технологияларды қолданумен ұштастыра отырып, табиғи дәрілік заттарды іздеуде жаңа стратегияларды ашады. Шолуда экстремальді коректік ортада өмір сүруге бейімделген актиномицеттер жаңа арнайы қайталама метаболиттердің бай көзі болып табылатыны туралы мәліметтерді ұсынады.

**Кілтті сөздер:** антибиотиктерге төзімділік, экстремофильді актиномицеттер, антибиотиктер, бактерияға қарсы, зенге қарсы, вирусқа қарсы және ісікке қарсы қасиеттері.

IRSTI: 34.27.01

L.P. TRENOZHNIKOVA, G.B. BAIMAKHANOVA, A.S. BALGIMBAYEVA\*,  
B.B. BAIMAKHANOVA, I.E. SMIRNOVA, E.R. FAIZULINA, G.A. SPANKULOVA,  
L.G. TATARKINA, G.A. MOMBEKOVA, A.E. ELUBAEVA, S.A. AITKELDIEVA,  
D.A. TLEUBEKOVA

\*imv\_rk@list.ru

Scientific Production Center for Microbiology and Virology LLP,  
Almaty, Kazakhstan

## BIOTECHNOLOGICAL POTENTIAL OF EXTREMOPHILIC ACTINOMYCETES FOR MEDICINE AND ITS DISCOVERY STRATEGIES

doi: 10.53729/MV-AS.2021.04.01

### Summary

The growth in the number of drug-resistant pathogens and the limited advancement of strategies such as the ability of combinatorial chemistry to support medicine with new active agents give an

uncertain forecast for the future of antimicrobial therapy. A shortage of new classes of antibiotics in combination with increased resistance of infectious agents to antibiotics requires immediate screening of novel natural compounds having new mechanisms of action and capable of replacing drugs already in use that are losing their effectiveness. Microorganisms from extreme habitats have recently attracted particular attention since this is the least examined and most promising group of producers of novel biologically active substances. This brief review addresses the prerequisite that extremophilic actinomycetes isolated from different unusual zones of the Earth under alternative selective pH and salinity conditions are capable of synthesizing novel natural compounds with antibacterial, antifungal, antiviral, and antitumor activity. Study of the diversity of actinomycetes and their behavior in natural habitats in combination with the use of new technologies in genetics, microbiology, and chemistry discovers new strategies in the search for natural drug substances. The review paper presents data confirming that actinomycetes adapted for life in extreme habitats are a rich source of novel specialized secondary metabolites.

**Keywords:** antibiotic resistance, extremophilic actinomycetes, antibiotics, antibacterial, antifungal, antiviral, and antitumor properties.

Even though antibiotics have saved millions of lives over the past 70 years, their large-scale and utilitarian use has resulted in the emergence of infectious agents resistant to them [1-3]. The emergence and widespread distribution of multi-resistant pathogens is the reason for the ineffective treatment of numerous infections and the increased mortality, while the free sale of antibiotics in a number of countries and the self-medication with them among the population significantly exacerbate this problem. The actions of many countries to prevent antibiotic resistance which consist in limiting the use of antibiotics within a single country also do not ensure protection against the emergence of multi-resistant pathogens since the development of tourism and constant migration of the population cannot preserve from the import of resistant infectious agents from outside. Coronavirus infection also brings its own adjustments, significantly weakening the human body and causing numerous concomitant bacterial and fungal infections. Of particular concern to the medical community is the use of powerful reserve antibiotics in the treatment of the consequences of Covid-19 as well as their uncontrolled and intensified consumption among the population in a number of countries. This prepares an adequate response in the near future not only from multi-resistant bacterial infectious agents, but also from resistant pathogenic fungi that rapidly infect a weakened human body. At present, we still cannot fully assess all the consequences that medicine can expect in the near future [4].

Because of the spread of multi-resistant pathogens, medical experts have long warned that we may soon return to the pre-antibiotic era [5, 6]. The result of these doubts and disappointments as well as the lack of new methodological approaches is the reduction in the number of screening programs for the search for novel natural antibiotics. However, mankind urgently needs right now fundamentally novel effective drugs to combat not only bacterial and fungal pathogens, but also viruses [7-9].

Microorganisms continue to be the most promising source of novel natural secondary metabolites which, in terms of chemical diversity, significantly exceed the chemical libraries of synthesized substances [10-12]. The search for novel natural antibiotics, in contrast to the chemical modification of existing ones, makes it possible to discover substances with a new chemical structure and acting on new metabolic reactions of cells that make up infectious agents.

Actinobacteria represent a plentiful source of novel and vitally important bioactive metabolites for pharmaceutical use [13-15]. Actinomycetes are one of the most widespread groups of gram-positive microorganisms in nature, occupying both terrestrial and aquatic habitats. This is a multifunctional group of bacteria that has both the functions of destruction of various organic natural compounds and antagonism towards other representatives of the microworld, competing with them in the consumption of nutrients, namely bacteria and fungi.

The order *Actinomycetales* includes heterotrophic, autotrophic, methylotrophic, thermophilic, psychrophilic, halophilic, acidophilic, and alkalophilic species which, due to their adaptive abilities, occupy various ecological niches [16, 17]. Such abilities open for actinomycetes truly amazing opportunities for survival under any conditions of the natural environment. Many of them are well known for their economic importance as producers of biologically active substances such as antibiotics, vitamins and enzymes [18-20]. This is the most promising group of microorganisms that produce antibacterial compounds; more than 90% of chemotherapeutic antibiotics are isolated from these microorganisms [21-23], 70% of which, used in the treatment of multiple infections in humans, are extracted from actinomycetes of the genus *Streptomyces* [24-27]. *Streptomyces*, the largest genus of the class *Actinobacteria*, includes gram-positive, spore-forming, filamentous, aerobic bacteria. *Streptomyces* genome contains dozens of secondary metabolite gene clusters of high importance to medicine, including antibiotics, which can combat the rise of resistance to antimicrobial drugs [28, 29]. Numerous studies have reported that *Streptomyces* possess an enormous potential to yield secondary metabolites, including anticancer drugs, antibiotics, growth factors, and herbicides [30]. To this day, more than 7,000 compounds produced by *Streptomyces* species have been identified [20]. In order to discover novel antibiotics, new strains of the genus *Streptomyces* from extreme or reserved habitats [27], such as highlands [31-33] and desert [34, 35], have been currently isolated and are being examined. There is no doubt that the continuous screening of *Streptomyces* will lead in the future to the discovery of novel compounds with a variety of uses.

The era of antibiotics is associated with large-scale screening of antagonistic actinomycetes under neutral conditions; all modern medicinal antibiotics are the outcome of this screening [8]. During screening, actinomycete strains that did not exhibit any activity in neutral environment were excluded, which reduced the chances of extracting potentially valuable novel compounds from these strains. The widespread distribution of resistant infectious agents, the "discovery" of already known antibiotic substances forced to expand the boundaries of screening due to changing its methods and sources for producing novel promising biologically active compounds [36, 37]. The unusual natural substrates, extreme ecosystems are therefore currently the most in-demand sources of scientific research; it is from them that one can expect the isolation of new microorganisms with unique properties [38-41]. The marine environment, soils with a high level of salinity and alkalinity are actively being examined as sources of novel secondary metabolites [42-47]. New screening programs for the isolation of natural compounds involves the use of other approaches, and, first of all, selective conditions for culturing microorganisms at high levels of salts and pH in environments. Extremophilic actinobacteria, isolated under alternative selective pH and salinity conditions, and collected from various geographic zones of the Earth, such as salt marshes, deserts, permafrost and high-temperature zones, salt-water and bitter lakes, deep-sea sediments, represent a significant potential for extracting novel compounds with antibacterial, antifungal, antitumor, and antiviral activity [48-50]. During the period 2010-2018, 186 novel structures were obtained from 129 representatives of microbial taxa isolated from extreme habitats.

For the most part, soil actinomycetes demonstrate optimal growth in neutral to slightly alkaline environment, and screening procedures have traditionally been based on their neutrophilic properties. However, studies have been carried out in recent years on screening acidophilic, alkalophilic, and halophilic actinomycetes, which exhibited their tremendous diversity. Up to now, most of the published studies on halo- and alkalophiles are mainly focused on their microbiological classification and genetic characteristics; studies aimed at their biotechnological potential assessment are not numerous [51].

It is generally accepted that halophilic and halotolerant actinomycetes, which have a great metabolic diversity and biotechnological potential, will become a valuable resource for novel products of industrial interest, including antimicrobial, cytotoxic, neurotoxic, antimitotic,

antiviral, and anticancer drugs [52-54]. In the course of studies on the discovery of novel natural products from extremophilic actinomycetes, new linear polyketides, actinopolysporins A, B, and C have been extracted, as well as the well-known antitumor antibiotic tubercidin from the halophilic actinomycete *Actinopolyspora erythraea* YIM 90600 [55]. p-Terphenyls with antifungal, antibacterial, and antioxidant activities have been isolated from the halophilic actinomycete *Nocardiosis gilva* YIM 9008 and characterized [56]. A new antibiotic, anthracimycin, has been described, which is produced by the marine-derived actinomycetes in saline medium [57]. The antimicrobial quinoline alkaloid has been extracted from the novel halophilic actinomycete *Nocardiosis terrae* YIM 90022 [58]. 83 actinomycetes have been isolated from the hypersaline salt marshes in India and assigned to eight genera (*Streptomyces*, *Micromonospora*, *Nocardia*, *Nocardiosis*, *Nonomuraea*, *Saccharopolyspora*, *Pseudonocardia*, and *Actinoalloteichus*). Preliminary screening of biological activity showed the formation of antimicrobial compounds produced by *Streptomyces* and rare actinomycetes. It was thus confirmed that hypersaline salt marshes are promising reservoirs of antibiotic-producing actinomycetes [43]. 18 species of the genus *Streptomyces* were isolated from various extreme saline ecological niches in Nepal, 12 isolates exhibited antibacterial activity against extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) produced by *E. coli* [24]. Chemical studies of halophilic streptomycete strains obtained from solar salterns on Shinui Island (Republic of Korea) have resulted in the isolation of novel biologically active compounds: chlorinated manumycin, salternamide A and a new indolosesquiterpene, xiamycin D. Salternamide A exhibited potent cytotoxicity against human colon and stomach cancer cells, while xiamycin D possessed strong antiviral activity [59, 60]. New antibiotics such as quinicomycin and ladjollamycin have been found in halophilic and halotolerant species of actinomycetes [42], and several biotechnology companies and academic institutions are currently working on new strategies for the pharmaceutical use of these novel compounds. A new isolate of *Paludifilum halophilum* SMBg3 with significant antimicrobial activity was isolated from a solar saltern on the coast of Tunisia. It has been shown to be a potential producer of gramicidin S and four cyclic antimicrobial dipeptides [61]. The extract from biomass of the strain SMBg3 exerted an inhibitory effect on the growth of *S. aureus*, *Salmonella enterica*, *E. coli*, and *P. aeruginosa*. *Streptomyces* spp. AJ8, isolated from solar soltern bottom sediments in India, possessed strong antagonistic effect against against *S. aureus*, *A. hydrophila*, and *C. albicans*. The secondary metabolites produced by the strain AJ8 also exhibited antiviral, and anticancer activities [62]. The strain *Streptomyces* VITSVK5 spp., which produces a biologically active substance from the group of pyrrolidines with high activity against *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. fumigates*, and *A. niger*, was isolated from a salt marsh on the coast of the Bay of Bengal in the southern India [63]. *Streptomyces albus* ULK2 and *Streptomyces avermitilis* ULK3 isolated from the bottom sediment samples collected in the Lagos Lagoon, Nigeria, exhibited significant antiviral activity at a concentration of 0.5 mg/mL against influenza X-31 (H3N2) virus [64].

Alkalophilic actinomycetes are also considered as promising microorganisms for screening novel bioactive compounds. Antifungal secondary metabolites were isolated from the alkalophilic actinomycete *N. dassonvillei* WA52 [65]; it was shown that the antitumor compound pyrocoll is synthesized by a new alkalophilic *Streptomyces* strain [66]. The alkalophilic halotolerant actinomycete *Streptomyces sannanensis* RJT-1, isolated from the alkaline soils in India, had an optimum growth at 5% NaCl and pH 9. It exhibited antagonistic properties against gram-positive bacteria [67]. Four isolates *Streptomyces coelicolor*, *Streptomyces flaveous*, *Streptomyces plicatus*, and *Streptomyces griseoruber* from saline and alkaline soils in Egypt showed high antimicrobial antagonistic properties [68]. An alkalophilic streptomycete *Streptomyces tanashiensis* strain A2D synthesized the antibiotic maximally at pH 8.0 and a salt concentration of 2% [69].



According to many authors, acidophilic actinomycetes represent a very promising source of biological material to implement screening programs for new drugs. 600 strains of actinobacteria belonging to 26 genera were isolated from red soils in the southeastern China with excessive acidity and high iron content [70]. Nearly one third of the isolates exhibited inhibitory activity against pathogenic bacteria and/or fungi, most frequently against methicillin-resistant *S. aureus* (13.7%). High levels of activity were also found against *C. albicans* (13.2%), *F. oxysporum* (10.2%), *A. fumigatus* (7.3%), and *C. pseudorugosa* (6.8%); less activity was shown against gram-negative bacteria, such as ESBL-producing *E. coli* (5.7%), *K. pneumoniae* (5.0%), *P. aeruginosa* (4.2%), and *V. cholerae* (3.8%). 122 actinomycetes were isolated from Malaysian soils and leaf litter under acidic conditions, 35 isolates possessed activity against *Aspergillus* spp. [71].

In addition to actinomycetes and fungi, other representatives of taxa including poorly examined microorganisms with genomes rich in genes responsible for the biosynthesis of novel natural products, such as cyanobacteria, ctedonobacteria, and myxobacteria, are known to be attractive candidates for research studies in new drug discovery programs [72–74].

However, the diversity of microbial extreme habitats on the Earth and their ability to create huge communities under unusual, from a human point of view, conditions of existence, cannot guarantee the successful implementation of screening for novel drug compounds. Despite attempts to isolate new compounds from the marine environment, traditional approaches, including fractionation under the control of biological analyses, frequently result in the isolation of already known compounds. This is partly due to the use of classical approaches to the selection of microbial strains based exclusively on taxonomic or antimicrobial information. In addition, studies on the basis of only the chemical diversity of compounds lack data on their biological activity, which limits their influence on further screening. For these reasons, bioprospecting of microbial strains aimed to isolate new bioactive compounds has moved towards integrated strategies that combine phylogenetic data and bioactivity tests with dereplication approaches in the capacity of a fast alternative for identifying known and bioactive metabolites in a mixture of samples. These strategies, supplemented with accurate multivariate analysis (PCA, HCA, OPLS, etc.), have demonstrated their effectiveness in identifying novel bioactive compounds by improving the methodology of drug discovery programs using microorganisms [75-82].

The absence of breakthrough technologies used in microorganism culturing is evidenced by the fact that only about 1% of bacteria are cultured under laboratory conditions [83]. Therefore, new methods are insistently needed to access a greater variety of natural substances. Metagenomics, as an approach independent of obtaining cultures of microorganisms, is based on extracting DNA directly from the environment to gain access to a hidden set of sequences encoding secondary metabolites [84]. Metagenomic methods, on the one hand, permit to acquire information on the biodiversity of microorganisms in the substrate, while on the other hand to carry out functional screening of individual DNA clones with the use of metagenomic libraries. Clones are selected by both conventional phenotypic readout and directed screening to search for the most interesting chemical structures [85]. The metagenomic library is screened for either observable phenotypes or the presence of the target DNA sequence. In both approaches, new genes are assembled and modified for heterologous expression in an appropriate host, and the resulting natural product is isolated and structurally elucidated. However, this process very frequently does not produce a positive result. One of the major obstacles in the field of metagenomics is the use of a model host organism *E. coli* with limited possibilities for heterologous expression of complex natural products, since *E. coli*, unlike actinobacteria, is not a productive producer of secondary metabolites [86]. Overcoming these major barriers will be a key to improving the yield of novel natural products on the basis of a metagenomic approach in the future.

The genomes of actinomycetes most often possess several sets of genes (biosynthetic gene clusters BGC) encoding pathways for the production of valuable secondary metabolites. A significant portion of the identified BGCs in actinomycetes encodes pathways for the biosynthesis of polyketide compounds, nonribosomal peptides, or hybrid products resulting from a combination of both polyketide synthases (PKS) and nonribosomal peptide synthetases (NRPS). Recent genomic approaches have shown that one *Streptomyces* strain can have on average 30 to 50 BGC clusters, which may make up 8–10% of its genome [87, 88]. But at the same time, actinomycetes do not always exhibit antagonistic properties during *in vitro* culturing, despite the presence of BGC genes in the genome of the strain. This suggests that "dormant" or "silent" genes may be present but not expressed [89]. Various approaches are currently used to solve this problem, such as simulating environmental conditions through the culturing of microcolonies [90], co-culturing [91], and the use of histone deacetylase (HDAC) inhibitors [92]. This methodology is called OSMAC (one strain many compounds); it is based on the ability to express "silent" genes by changing the conditions for culturing microorganisms and to obtain novel natural biologically active substances [93, 94]. The disadvantage of this method, despite its impressive outcomes, lies in its empirical nature.

Currently, two major problems have thus arisen in the screening for novel natural drug compounds - a choice of interesting sources for the isolation of producers of natural products and an effective methodological approach. In addition, the use of classical isolation methods ensures the production of drug substances, which are frequently already known, while the use of the metagenomic approach results in the creation of huge libraries of "silent" genes. A different approach to the screening of natural substances is therefore becoming more and more necessary, namely, taking into account the vital activity and behavior of microorganisms in their natural habitat, their adaptive abilities for survival and biosynthesis of biologically active substances. In particular, actinomycetes are not just keepers of individual genes or their huge clusters, which are "silent" under laboratory conditions. These genes must certainly be expressed in nature, and it can be assumed that certain natural conditions may exist for this, and purposeful, rather than empirical, the identification of these conditions is very significant in the screening of novel natural antibiotics.

In our earlier studies [95] based on a large amount of factual material, it was shown that at least more than 90% of actinomycete isolates from extreme ecosystems were able to grow and produce antibiotics in all examined ecological niches (neutral, saline, and alkaline). And only less than 10% of all examined actinomycetes have demonstrated the ability to grow and produce antibiotics in two or one ecological niches. Such high adaptive capacities of actinomycetes provide them with the chance to survive in a wide variety of habitats and, at the same time, it is this that complicates the process of traditional screening of novel drugs from extreme sources, including the marine environment, and leads to the "rediscovery" of already known antibiotics. We have developed a classification of actinomycetes into groups based on their ability to grow and exhibit antagonism in their natural habitat and have shown that a whole variety of examined actinomycetes can be divided into two variants, designated as F (fighters) and Q (quitters) according to the relationship between their morphogenesis and antagonism. The new screening program that we have developed, based on the *in vivo* classification of actinomycetes, allows researchers to concentrate their efforts on the study of strains that belong to certain groups, and also significantly speeds up and simplifies the process of discovering novel drug substances. In addition, it makes it possible to create conditions for the targeted expression of "silent" genes for the biosynthesis of novel pharmaceutically valuable natural substances using certain natural factors.

Expectations in the sphere of screening of novel natural products with biological properties are associated by leading microbiologists and scientific organizations with the study of microbial diversity, primarily in extreme ecosystems. Extremophilic and extreme tolerant

microorganisms will take pride of place in the future in ensuring the production of a new generation of clinically significant drugs, thus preventing a return to the pre-antibiotic days in medicine. However, extreme biomes are unevenly distributed across continents and countries, and access to them is limited for many researchers and organizations. Scientists from Asia, Africa and South America are actively using their advantages to study extremophilic microorganisms, since it is on these continents that all possible types of unusual natural conditions are represented to the full extent.

The soil cover of the Republic of Kazakhstan is also characterized by a wide variety of natural habitats for extremophilic microorganisms (salt marshes, solonchaks, solonchaks, industrial development zones), which can be a source of promising producers of novel competitive biologically active substances. Due to the physical and geographical characteristics, Kazakhstan accounts for about 21.5% of the total area of saline soils in the planet. The area of saline lands in Kazakhstan is 15.2% of the total area of agricultural land, the rest of the soils are also saline to varying degrees, heterogeneous in composition and are characterized by low humus content [96]. A wide variety of habitats for extremophiles is represented by the water resources of Kazakhstan: the Caspian and Aral seas, Lake Balkhash and small saline lakes, in which water mineralization can reach up to 335 g/L. Numerous and diverse extreme ecosystems of Kazakhstan are a reservoir for a large number of microbial communities that can ensure the production of a new generation of drug substances.

Extreme natural ecosystems may be subject to negative impacts and changes due to both natural processes and irrational economic activities. Experts in the field of the discovery of novel drug compounds therefore urge government organizations of countries with unique natural resources to ensure the preservation of their microbiological diversity as a source of isolating new microorganisms with valuable properties for medicine [97, 98].

### Financing

This work has been conducted with the support from SC MES RK (BR10965178)

### References:

- 1 Genilloud O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. *Nat. Prod. Rep.* 2017, 34(10):1203–1232 (doi: 10.1039/c7np00026j).
- 2 Hug J., Bader C., Cirnski K., Müller R. Concepts and methods to access novel antibiotics from actinomycetes. *J. Antibiot.* 2018, 7(2):44 (doi: 10.3390/antibiotics7020044).
- 3 Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect. Med. Chem.* 2014, 6:25–64 (doi: 10.4137/PMC.S14459).
- 4 Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G.S., et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019, 19:56–66 (doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
- 5 Kieser T., Bibb M. J., Buttner M. J., Chater K.F., Hopwood D.A. *Practical Streptomyces Genetics*, John Innes Foundation, Norwich, 2000.
- 6 Demain A.L. Pharmaceutically active secondary metabolites of microorganisms. *Appl. Microbiol. and Biotechnol.* 1999, 52 (4):455-463 (doi: 10.1007/s002530051546).
- 7 Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J. Antibiot.* 2013, 66:571–591 (doi: 10.1038/ja.2013.86).
- 8 Demain A.L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J. Antibiot.* 2009, 62:5–16 (doi: 10.1038/ja.2008.16).
- 9 Jose P.A., Jebakumar S.R.D. Unexplored hypersaline habitats are sources of novel actinomycetes. *Front. Microbiol.* 2014, 5:242 (doi: 10.3389/fmicb.2014.00242).
- 10 Sayed A.M., Hassan M.H.A., Alhadrami H.A., Hassan H.M., Goodfellow M., Rateb M.E. Extreme environments: microbiology leading to specialized metabolites. *J. Appl. Microbiol.* 2020, 128:630-657 (doi: 10.1111/jam.14386).

- 11 Katz L., Baltz R.H. Natural product discovery: past, present, and future. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2016, 43:155–176 (doi: 10.1007/s10295-015-1723-5).
- 12 Krug D., Muller R. Secondary metabolomics: the impact of mass spectrometry-based approaches on the discovery and characterization of microbial natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2014, 31:768–783 (doi: 10.1039/c3np70127a).
- 13 Barka E.A., Vatsa P., Sanchez L., Gaveau-Vaillant N., Jacquard C., Klenk H.P., Clément C., Ouhdouch Y., van Wezel G.P. Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016, 80:1–43 (doi: 10.1128/MMBR.00019-15).
- 14 Salwan R., Sharma V. Molecular and biotechnological aspects of secondary metabolites in actinobacteria. *Microbiol. Res.* 2020, 231:126374 (doi: 10.1016/j.micres.2019.126374).
- 15 Jose P.A., Anjisha R., Maharshi B. Jha. Actinobacteria in natural products research. *Microbiol. Res.* 2021, 246:126708 (doi: 10.1016/j.micres.2021.126708).
- 16 Jiang C., Xu L. Actinomycete diversity in unusual habitats. *Actinomycetes.* 1993, 4:47–57 (doi:10.3109/1040841X.2012.709819).
- 17 Selianin V.V., Oborotov G.E., Zenova G.M., Zvyagintsev D.G. Alkaliphilic soil actinomycetes. *Mikrobiol.* 2005, 74:838–844.
- 18 Raja A., Prabakarana P. Actinomycetes and drug-an overview. *Am. J. Drug Discovery.* 2011, 1:75–84 (doi: 10.3923/ajdd.2011.75.84).
- 19 Kurtböke D.I. Biodiscovery from microbial resources: actinomycetes leading the way. *Microbiol.* 2010, 31:53–57 (doi: 10.1071/MA10053).
- 20 Mast Y., Stegmann E. Actinomycetes: The Antibiotics Producers. *J. Antibiot.* 2019, 8(3): 105 (doi: 10.3390/antibiotics8030105).
21. van der Meij A., Worsley S.F., Hutchings M.I., van Wezel G.P. Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017, 41:392–416 (doi: 10.1093/femsre/fux005).
- 22 Talbot G.H., Bradley J., Edwards J.E. Jr., Gilbert D., Scheld M., Bartlett J.G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 2006, 42(5):657-668 (doi: 10.1086/499819).
- 23 Newman D.J., Gordon M., Cragg M.G. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Nat. Prod.* 2020, 83(3):770–803 (doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285).
- 24 Khadayat K., Sherpa D.D., Malla K.P., Shrestha S., Rana N., Marasini B.P., Khanal S., Rayamajhee B., Bhattarai B.R., Parajuli N. Molecular Identification and Antimicrobial Potential of *Streptomyces* Species from Nepalese Soil. *Int. J. Microbiol.* 2020:8817467 (doi: 10.1155/2020/8817467).
- 25 Waksman A., Schatz A., Reynolds D.M. Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010, 1213:112-24 (doi: 10.1111/j.1746632.2010.05861.x).
- 26 Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. *J. Antibiot.* 2012, 65(8):385–395 (doi: 10.1038/ja.2012.27).
- 27 Sivalingam P., Hong K., Pote J., Prabakar K. Extreme environment *Streptomyces*: potential sources for new antibacterial and anticancer drug leads? *Int. J. Microbiol.* 2019, 2019:5283948 (doi: 10.1155/2019/5283948).
- 28 Hopwood D.A. Highlights of *Streptomyces* genetics. *Heredity.* 2019, 123(1):23–32 (doi: 10.1038/s41437-019-0196-0).
- 29 Quinn G.A., Banat A.M., Abdelhameed A.M., Banat I.M. *Streptomyces* from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. *J. Med. Microbiol.* 2020, 69:1040–1048 (doi: 10.1099/jmm.0.001232).
- 30 Harir M., Bendif H., Bellahcene M., Fortas Z., Pogni R. *Streptomyces* secondary metabolites. *Basic Biol. and Appl. of Actinobact.* 2018, 6:99–122 (doi: 10.5772/intechopen.79890).
- 31 Kumar P.S., Raj J.P.P., Duraipandiyar V., Ignacimuthu S. Antibacterial activity of some actinomycetes from Tamil Nadu, India. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012, 2(12):936–943 (doi: 10.1016/S2221-1691(13)60003-9).

32 Pandey B.P., Pradhan S.P., Adhikari K., Shrestha P.K. Screening and molecular identification of *Streptomyces* species isolated from high altitude soil of Nepal. *Korean J. Microbiol.* 2021, 57(3):174-182 (doi: 10.7845/kjm.2021.1035).

33 Maiti P.K., Das S., Sahoo P. Mandal S. *Streptomyces* sp. SM01 isolated from Indian soil produces a novel antibiotic picolinamycin effective against multi drug resistant bacterial strains. *Sci. Rep.* 2020, 10:10092 (doi:10.1038/s41598-020-66984-w).

34 Rateb M.E., Houssen W.E., Harrison W.T.A. et. al. Diverse metabolic profiles of a *Streptomyces* strain isolated from a hyper-arid environment. *J. Natur. Prod.* 2011, 74:1965-1971 (doi: 10.1021/np200470u).

35 Hamid M.E., Reitz T., Joseph M.R.P., Hommel K., Mahgoub A., Elhassan M.M., Buscot F., Tarkka M. Diversity and geographic distribution of soil streptomycetes with antagonistic potential against actinomycetoma-causing *Streptomyces sudanensis* in Sudan and South Sudan. *BMC Microbiol.* 2020, 20(1):33 (doi: 10.1186/s12866-020-1717-y).

36 Walsh C. Where will new antibiotics come from? *Nature Rev. Microbiol.* 2003, 1(1): 65–70 (doi: 10.1038/nrmicro727).

37 Tulp M., Bohlin L. Rediscovery of known natural compounds: nuisance or goldmine? *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13(17):5274–5282 (doi: 10.1016/j.bmc.2005.05.067).

38 Genilloud O., González I., Salazar O., Martín J., Tormo J.R., Vicente F. Current approaches to exploit actinomycetes as a source of novel natural products. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2011, 38(3):375–389 (doi: 10.1007/s10295-010-0882-7).

39 Bull A.T. *Actinobacteria of the extremobiosphere*. In: *Extremophiles Handbook* /K. Horikoshi (ed.). Springer, Tokio, 2011.

40 Horikoshi K., Bull A.T. *Prologue: Definition, categories, distribution, origin and evolution, pioneering studies, and emerging fields of extremophiles*. In: *Extremophiles Handbook* /K. Horikoshi (ed.). Springer, Tokio, 2011.

41 Bull A.T., Goodfellow M. Dark, rare and inspirational microbial matter in the extremobiosphere: 16 000 m of bioprospecting campaigns. *Microbiol.* 2019, 65(12):1252-1264 (doi: 10.1099/mic.0.000822).

42 Hamed J., Mohammadipana F., Ventosa A. Systematic and biotechnological aspects of halophilic and halotolerant actinomycetes. *Extremophiles.* 2013, 17(1):1-13 (doi: 10.1007/s00792-012-0493-5).

43 Jose P.A., Jebakumar S.R.D. Diverse actinomycetes from Indian coastal solar salterns - a resource for antimicrobial screening. *J. Pure Appl. Microbiol.* 2013, 7:2569–2575.

44 Phoebe C.H., Cambie J., Albert F.G., Van Tran K., Cabrera J., Correia H.J., Guo Y., Lindermuth J. Extremophilic organisms as an unexplored source of antifungal compounds. *J. Antibiot.* 2001, 54:56-65 (doi: 10.7164/antibiotics.54.56).

45 Basilio A., Gonzalez I., Vicente M. F., Gorrochategui J., Cabello A., Gonzalez A., Genilloud O. Patterns of antimicrobial activities from soil actinomycetes isolated under different conditions of pH and salinity. *J. Appl. Microbiol.* 2003, 95(4):814-817 (doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.02049.x).

46 Jose P.A., Santhi V.S., Jebakumar, S.R.D. Phylogenetic-affiliation, antimicrobial potential and PKS gene sequence analysis of moderately halophilic *Streptomyces* sp. inhabiting an Indian saltpan. *J. Basic Microbiol.* 2011, 51:348–356 (doi:10.1002/jobm.201000253).

47 Poulsen M., Oh D.C., Clardy J., Currie C. R. Chemical Analyses of Wasp-Associated *Streptomyces* bacteria reveal a prolific potential for natural products discovery. *PLoS One.* 2011, 6(2):e16763 (doi: 10.1371/journal.pone.0016763).

48 Hui M.L.Y., Tan L.T.H., Letchumanan V., He Y.W., Fang C.M., Chan K.G., Law J.W.F., Lee L.H. The Extremophilic Actinobacteria: From Microbes to Medicine. *J. Antibiot.* 2021, 10(6):682 (doi: 10.3390/antibiotics10060682).

49 Jagannathan S.V., Manemann E.M., Rowe S.E., Callender M.C., Soto W. Marine Actinomycetes, New Sources of Biotechnological Products. *Mar Drugs* 2021, 19(7):365 (doi: 10.3390/md19070365).

50 Paul S.I., Majumdar B.S., Ehsan R., Hasan M., Baidya A., Bakky M.A.H. Bioprospecting Potential of Marine Microbial Natural Bioactive Compounds. *J. Appl. Biotechnol. Rep.* 2021, 8(2):96-108 (doi: 10.30491/JABR.2020.233148.1232).

51 Wilson Z.E., Brimble M.A. Molecules derived from the extremes of life. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26:44–71 (doi: 10.1039/B800164M).

52 Yuan M., Yu Y., Li H.R., Dong N., Zhang X.H. Phylogenetic diversity and biological activity of actinobacteria isolated from the chukchi shelf marine sediments in the Arctic Ocean. *Mar. Drugs.* 2014, 12:1281–1297 (doi: 10.3390/md12031281).

53 Waditee-Sirisattha R., Kageyama H., Takabe T. Halophilic microorganism resources and their applications in industrial and environmental biotechnology. *AIMS Microbiol.* 2016, 2(1):42–54 (doi: 10.3934/microbiol.2016.1.42).

54 Diaz-Cardenas C., Cantillo A., Rojas L.Y., Sandoval T., Fiorentino S., Robles J., Ramos F.A., Zambrano M.M. et al. Microbial diversity of saline environments: searching for cytotoxic activities. *AMB Express.* 2017, 7(1):223 (doi: 10.1186/s13568-017-0527-6).

55 Zhao L.X., Huang S.X., Tang S.K., Jiang C.L., Duan Y., Beutler J.A., et al. Actinopolysporins A–C and Tubercidin as a Pcd4 stabilizer from the halophilic actinomycete *Actinopolyspora erythraea* YIM 90600. *Nat. Prod.* 2011, 74(9):1990–1995 (doi: 10.1021/np200603g).

56 Tian S.Z., Pu X., Luo G., Zhao L.X., Xu L.H., Li W.J., et al. Isolation and characterization of new *p*-Terphenyls with antifungal, antibacterial, and antioxidant activities from halophilic actinomycete *Nocardiopsis gilva* YIM 90087. *J. Agr. Food Chem.* 2013, 61(12):3006–3012 (doi: 10.1021/jf400718w).

57 Jang K.H., Nam S.J., Locke J.B., Kauffman C.A., Beatty D.S., Paul L.A., et al. Anthracimycin, a potent Anthrax antibiotic from a marine-derived actinomycete. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2013, 52(30):7822–7824 (doi: 10.1002/anie.201302749).

58 Tian S., Yang Y., Liu K., Xiong Z., Xu L., Zhao L. Antimicrobial metabolites from a novel halophilic actinomycete *Nocardiopsis terrae* YIM 90022. *Nat. Prod. Res.* 2014, 28(5):344–346 (doi: 10.1080/14786419.2013.858341).

59 Kim S-H., Shin Y., Lee S-H., Oh K-B., Lee S.K., Shin J., Oh D-C. Salternamides A–D from a Halophilic *Streptomyces* sp. Actinobacterium. *J. Nat. Prod.* 2015, 78(4):836–843 (doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00002).

60 Kim S-H., Ha T-K-Q., Oh W.K., Shin J., Oh D-C. Antiviral Indolosesquiterpenoid Xiamycins C-E from a Halophilic Actinomycete. *J. Nat. Prod.* 2016, 79(1):51–58 (doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00634).

61 Frikha Dammak D., Zarai Z., Najah S., Abdennabi R., Belbahri L., Rateb M.E., Mejdoub H., Maalej S. Antagonistic Properties of Some Halophilic Thermoactinomycetes Isolated from Superficial Sediment of a Solar Saltern and Production of Cyclic Antimicrobial Peptides by the Novel Isolate *Paludifilum halophilum*. *Biomed. Res. Int.* 2017, 2017:1205258 (doi: 10.1155/2017/1205258).

62 Jenifer J.S.C.A., Donio M.B.S., Michaelbabu M., et al. Haloalkaliphilic *Streptomyces* spp. AJ8 isolated from solar salt works and its' pharmacological potential. *AMB Expr.* 2015, 5(1):143 (doi: 10.1186/s13568-015-0143-2).

63 Saurav K., Kannabiran K. In vitro activity of 5-(2,4-dimethylbenzyl) pyrrolidin-2-one extracted from marine *Streptomyces* VITSVK5 spp. against fungal and bacterial human pathogens. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2012, 29(1):29-33 (doi: 10.1016/j.riam.2011.06.008).

64 Adeleye Isaac Adeyemi, Davies-Bolorunduro Olabisi Flora, Wang Peng George. Antiviral activities of marine actinomycetes from lagos lagoon sediments *Proc. of 2<sup>nd</sup> International Conference on Retroviruses and Novel Drugs*, Cape Town, South Africa, 2016.

65 Ali M.I., Ahmad M.S., Hozzein W.N. Macrolide Antibiotic Produced by Alkalophile *Nocardiopsis Dassonvillei* WA52. *Australian J. Basic and Appl. Sci.* 2009, 3(2):607-616.

66 Dietera A., Hamm A., Fiedler H.P., Goodfellow M., Muller W.E., Brun R., Bringmann G. Pyrocoll, an antibiotic, antiparasitic and antitumor compound produced by a novel alkaliphilic *Streptomyces* strain. *J. Antibiot.* 2003, 56(7):639–646 (doi: 10.7164/antibiotics.56.639).

67 Vasavada S.H., Thumar J.T., Singh S.P. Secretion of a potent antibiotic by salt-tolerant and alkaliphilic actinomycete *Streptomyces sannanensis* strain RJT-1. *Cur. sci.* 2006, 91(10):1393-1399.

68 Hozzein W.N., Ali M.I., Ahmad M.S. Antimicrobial activities of some alkaliphilic and alkaline-resistant microorganisms isolated from Wadi Araba, the eastern desert of Egypt. *J. Life Sci.* 2013, 10(4):1823-1828.

69 Singh L.S., Mazumder S., Bora T.C. Optimisation of process parameters for growth and bioactive metabolite produced by a salt-tolerant and alkaliphilic actinomycete, *Streptomyces tanashiensis* strain A2D. *J. Mycol. Med.* 2009, 19(4):225-233 (doi: 10.1016/j.mycmed.2009.07.006).

70 Guo X., Liu N., Li X., Ding Y., Shang F., Gao Y., Ruan J., Huang Y. Red Soils Harbor Diverse Culturable Actinomycetes That Are Promising Sources of Novel Secondary Metabolites. *Appl. and Envir. Microbiol.* 2018, 81(9):3086-3103 (doi: 10.1128/AEM.03859-14).

71 Muramatsu H., Murakami R., Ibrahim Z., et al. Phylogenetic diversity of acidophilic actinomycetes from Malaysia. *J. Antibiot.* 2011, 64(9):621–624 (doi: 10.1038/ja.2011.57).

72 Dixit R.B., Suseela M.R. Cyanobacteria: potential candidates for drug discovery. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2013, 103(5):947–961 (doi: 10.1007/s10482-013-9898-0).

73 Nouioui I., Cortez-albayay C., Carro L., Castro J.J., Gtari M., Ghodhbane-Gtari F., Klenk P.H., Tisa L.S., et al. Genomic insights into plant-growth promoting potential of the genus *Frankia*. *Front. Microbiol.* 2019, 10:1457 (doi: 10.3389/fmicb.2019.01457).

74 Bader C.D., Panter F., Müller R. In depth natural product discovery - Myxobacterial strains that provided multiple secondary metabolites. *Biotechnol. Adv.* 2020, 39:107480 (doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.107480).

75 Baltz R.H. Natural product drug discovery in the genomic era: conjectures, misconceptions and opportunities. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2019, 46(3-4):281–299 (doi: 10.1007/s10295-018-2115-4).

76 Handayani I., Saad H., Ratnakomala S., Lisdiyanti P., Kusharyoto W., Krause J., et al. Mining Indonesian Microbial Biodiversity for Novel Natural Compounds by a Combined Genome Mining and Molecular Networking Approach. *Mar. Drugs.* 2021, 19(6):316 (doi: 10.3390/md19060316).

77 Wu G.Y., Zhu Z.Y., Zhang X., Wang M.M., Li J.X., Hu Y.J., Tan H.B. Chemical constituents from the *Streptomyces morookaensis* strain Sm4-1986. *Nat. Prod. Res.* 2021, 1-8 (doi: 10.1080/14786419.2021.1881095).

78 Li S., Dong L., Lian W.H., Lin Z.L., Lu C.Y., Xu L., Li L., Hozzein W.N., Li W.J. Exploring untapped potential of *Streptomyces* spp. in Gurbantunggut Desert by use of highly selective culture strategy. *Sci. Total. Environ.* 2021, 790:148235 (doi: 10.1080/14786419.2021.1881095).

79 Nicault M., Tidjani A.R., Gauthier A., Dumarcay S., Gelhaye E., Bontemps C., Leblond P. Mining the Biosynthetic Potential for Specialized Metabolism of a *Streptomyces* Soil Community. *J. Antibiot.* 2020, 9(5):271 (doi: 10.3390/antibiotics9050271).

80 Atanasov A.G., Zotchev S.B., Dirsch V.M. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021, 20(3):200-216 (doi: 10.1038/s41573-020-00114-z).

81 Wex K.W., Saur J.S., Handel F., Ortlieb N., Mokeev V., Kulik A., Niedermeyer T.H.J., et al. Bioreporters for direct mode of action-informed screening of antibiotic producer strains. *Cell. Chem. Biol.* 2021, 28(8):1242-1252 (doi: 10.1016/j.chembiol.2021.02.022).

82 Bhattarai K., Bastola R., Baral B. Antibiotic drug discovery: Challenges and perspectives in the light of emerging antibiotic resistance. *Adv. Genet.* 2020, 05:229-292 (doi: 10.1016/bs.adgen.2019.12.002).

83 Vartoukian S.R., Palmer R.M., Wade W.G. Strategies for culture of “unculturable” bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010, 309(1):1-7 (doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02000.x).

84 Brady S.F., Simmons L., Kim J.H., Schmidt E.W. Metagenomic approaches to natural products from free-living and symbiotic organisms. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26:1488–1503 (doi: 10.1039/b817078a).

85 Lok C. Mining the microbial dark matter. *Nature.* 2015, 522:270–273. (doi: 10.1038/522270a).

86 Altaee N., Jawad M., Hameed I. Characterization of metabolites produced by *E. coli* and analysis of its chemical compounds using GC-MS. *IJCPR.* 2017, 7:393–399.

87. Baltz R.H. Gifted microbes for genome mining and natural product discovery. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2017, 44:573–588 (doi: 10.1007/s10295-016-1815-x).

88 Aigle B., Lautru S., Spitteller D., Dickschat J.S., Challis G.L., Leblond P., Pernodet J.L. Genome mining of *Streptomyces ambofaciens*. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2014, 41:251–263 (doi: 10.1007/s10295-013-1379-y).

89. Rutledge P.J., Challis G.L. Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015, 13:509–523. (doi: 10.1038/nrmicro3496).

90 Ferrari B.C., Binnerup S.J., Gillings M. Microcolony cultivation on a soil substrate membrane system selects for previously uncultured soil bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71:8714–8720 (doi: 10.1128/AEM.71.12.8714-8720.2005).

91 Maimone N.M., de Oliveira L.F.P., Santos S.N., de Lira S.P. Elicitation of *Streptomyces lunalinharesii* secondary metabolism through co-cultivation with *Rhizoctonia solani*. *Microbiol. Res.* 2021, 251:126836 (doi: 10.1016/j.micres.2021.126836).

92 Moore J.M., Bradshaw E., Seipke R.F., Hutchings M.I., McArthur M. Use and discovery of chemical elicitors that stimulate biosynthetic gene clusters in *Streptomyces* bacteria. *Methods Enzymol.* 2012, 517:367–385 (doi: 10.1016/B978-0-12-404634-4.00018-8).

93 Romano S., Jackson S.A., Patry S., Dobson A.D.W. Extending the "One Strain Many Compounds" (OSMAC) Principle to Marine Microorganisms. *Mar. Drugs.* 2018, 23;16(7):244 (doi: 10.3390/md16070244).

94 Pan R., Bai X., Chen J., Zhang H., Wang H. Exploring Structural Diversity of Microbe Secondary Metabolites Using OSMAC Strategy: A Literature Review. *Front Microbiol.* 2019, 26;10:294 (doi: 10.3389/fmicb.2019.00294).

95 Trenzhanikova L., Azizan A. Discovery of Actinomycetes from Extreme Environments with Potential to Produce Novel Antibiotics. *Cent. Asian J. Glob. Health.* 2018, 7(1):337 (doi: 10.5195/CAJGH.2018.337).

96 Monitoring zemel' v RK (sostoyanie i perspektivy razvitiya). Astana: GosNPCzem; 2001.

97 Goodfellow M., Nouioui I., Sanderson R., Xie F., Bull A.T. Rare taxa and dark microbial matter: novel bioactive actinobacteria abundant in Atacama Desert soils. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018, 111:1315–1332 (doi: 10.1007/s10482-018-1088-7).

98 Bull A.T., Asenjo J.A., Goodfellow M., Gomez-Silva B. The Atacama Desert: technical resources and the growing importance of novel microbial diversity. *Ann. Rev. Microbiol.* 2016, 70:215–234 (doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095236).