УДК 579.873: 601

DOI: https://doi.org/10.33730/2077-4893.3.2025.340780

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ БІОСИНТЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ *STREPTOMYCES AVERMITILIS*

Н.С. Сергійчук, Ю.В. Коломієць

Національний університет біоресурсів і природокористування України
(м. Київ, Україна)
e-mail: nataliiaserhiichuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6690-0114
e-mail: julyja12345@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1919-6336

Проведено аналіз сучасних наукових джерел щодо ефективних підходів підвищення біосинтетичного потенціалу за культивування Streptomyces avermitilis. Серед значного різноманіття стрептоміцетів, які відіграють ключову роль у сучасних біотехнологіях та медицині, штами S. avermitilis є найдосліджуванішими, оскільки мають потенціал синтезувати різноманітні біологічно активні сполуки, включаючи антибіотики та інші корисні речовини, зокрема авермектин. Серед ефективних методів підвищення виробництва корисних продуктів культурою S. avermitilis є генетичні маніпуляції та підбір середовища культивування, зокрема із застосуванням екзогенних метаболітів. Поєднання методів метаболічної інженерії, спрямованих на відповідні гени для постачання поживних елементів, зі стратегіями додавання живильних речовин визнано ефективними для штамів Streptomyces щодо оптимізації виробництва цільових сполук. Детально розглянуто поняття екзогенних метаболітів та їх значення для посилення біосинтетичного потенціалу S. avermitilis, що відкриває нові можливості для оптимізації процесу виробництва та підвищення виходу корисних сполук. Результати досліджень свідчать, що введення екзогенних метаболітів є перспективним напрямом для інтенсифікації виробництва вторинних метаболітів у біотехнологічних процесах. Ці метаболіти можуть слугувати як прекурсори для синтезу цільових продуктів або впливати на ензиматичні шляхи синтезу, покращуючи ефективність і швидкість реакцій. Водночас варто враховувати, що вплив екзогенних метаболітів може бути комплексним і залежить від конкретно внесеного виду метаболіту та його концентрації. Подальші дослідження в області взаємодії екзогенних метаболітів із культурою S. avermitilis здатні сприяти розробленню нових стратегій оптимізації процесу виробництва корисних продуктів. Розуміння впливу екзогенних метаболітів на біосинтетичний потенціал мікроорганізмів є ключовим для подальшого розвитку біотехнологій та медицини, зокрема вітчизняного штаму S. avermitilis IMB Ac-5015, що має важливе значення для медицини, ветеринарії і сільського господарства. Оптимізація складу та концентрації екзогенних метаболітів, а також розуміння їхнього впливу на біосинтетичні шляхи, є основними напрямами подальших досліджень у цій галузі.

Ключові слова: *стрептоміцети, мікробна біотехнологія, біосинтез, екзогенні метаболіти, біологічно активні сполуки.*

ВСТУП

Світ сучасної науки постійно шукає нові можливості для підвищення ефективності біосинтезу корисних сполук. Останніми десятиліттями технологічне застосування мікроорганізмів, відоме як мікробна біотехнологія, стало ключовим чинником у виробництві життєво важливих природних біологічно активних сполук, харчових продуктів, фармацевтичних препаратів, препаратів для сільського господарства та вирішення екологічних проблем [1; 2]. Саме завдяки мікроорганізмам протягом багатьох століть людство отримувало цінні й необхідні для життя та здоров'я продукти. Нині мікробна біотехнологія відіграє важливу роль у формуванні сучасних продовольчих систем, підвищенні продовольчої безпеки і просуванні сталих практик та є життєво необхідною стратегію для вирішення викликів світу, що швидко змінюється [3; 4].

Незважаючи на значні досягнення в мікробіології й біотехнології, такі проблеми, як оптимізація метаболічних шляхів, масштабування виробничих процесів і забезпечення дотримання нормативних вимог, залишаються істотними перешкодами для впровадження інновацій мікробної біотехнології та новим простором для досліджень. Подальший прогрес вимагає глибшого розуміння мікроорганізмів та їх властивостей.

Метою нашої роботи є аналіз результатів сучасних досліджень щодо посилення біосинтетичного потенціалу *Streptomyces avermitilis* для розробки нових стратегій підвищення виходу корисних природних продуктів.

МАТЕРІЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під час виконання дослідження використано комплекс загальнонаукових і спеціальних методів дослідження, які застосовують для оглядових робіт у галузі біології та біотехнології. Зокрема, методи узагальнення, порівняння й системного аналізу наукової літератури з відкритих міжнародних баз (Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar) щодо штамів *Streptomyces*, поняття екзогенних метаболітів та їх впливу на біосинтетичний потенціал. Синтез та узагальнення інформації — для зібрання, обробки й узагальнення результатів наукових досліджень для формулювання висновків та рекомендацій щодо подальших напрямів досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мікроорганізми визнано безцінними ресурсами для багатьох галузей, що відіграють ключову роль у виробництві широкого спектра біоактивних сполук та розробці біотехнологічних інструментів [5].

Серед усього біорізноманіття корисних мікроорганізмів, рід *Streptomyces* є одним із найуніверсальніших для біотехнологічного використання. Відповідно до різних фаз життєвого циклу та стадій метаболізму, представники *Streptomyces* можуть бути застосовані в різних біотехнологічних процесах [6; 7]. Це грампозитивні, аеробні, ниткоподібні, спороутворювальні бактерії (родина *Streptomycetaceae*, клас *Actinobacteria*), які здатні рости в різних середовищах (у ґрунті, болотних екосистемах, прибережних морських середовищах) та колонізувати широкий спектр наземних і водних ніш. Вони утворюють ниткоподібний міцелій, схожий на еукаріотичні гриби [6; 8]. У відповідь на дефіцит поживних речовин або стресові сигнали навколишнього середовища, у *Streptomyces* відбуваються морфологічні зміни і вони починають продукувати вторинні метаболіти, які мають велику економічну цінність та широке потенційне застосування [9].

У фазі вторинного метаболізму *Streptomyces* здатні виробляти різноманітні біоактивні сполуки з високою комерційною цінністю. Власне саме ця їх властивість робить представників роду *Streptomyces* найперспективнішими у виробництві антибіотиків та інших біологічно активних сполук, що мають значення для різних галузей, зокрема медицині й ветеринарії, сільському господарстві, харчовій промисловості тощо.

Біологічно активні природні продукти, отримані з *Streptomyces*, виявляють антибактеріальну, протигрибкову, антигіпертензивну, противірусну, протипухлинну, імуносупресивну та інсектицидну дію. Продукти, одержані з *Streptomyces*, характеризуються своєю структурною різноманітністю, такою як аміноглікозиди, ансаміцини, глікопептиди, макроліди, терпени та тетрацикліни. Останні результати досліджень показують, що мікроорганізми цього роду спроможні продукувати майже на 150 тис. біоактивних сполук більше, ніж усі зареєстровані нині вторинні метаболіти *Streptomyces* [10]. Вторинні метаболіти стрептоміцетів — це різноманітні органічні сполуки, що не беруть безпосередньої участі в первинному рості культури, але мають різноманітне екологічне значення та біотехнологічне застосування.

Різноманітність хімічних структур вторинних метаболітів роду *Streptomyces* охоплює нерибосомні пептиди, полікетиди, рибосомно синтезовані та посттрансляційно модифіковані пептиди, терпени, індоли, хінони та ін. Виявлені метаболіти поділяють на чотири групи: 1) регулятори росту; 2) антагоністичні агенти, до яких належать антипротозойні, антибактеріальні, протигрибкові та противірусні засоби; 3) агробіологічні препарати, до яких належать пестициди; 4) фармакологічні агенти, до яких належать неврологічні агенти, імуномодулятори, протипухлинні засоби та інгібітори ферментів [10].

У сучасних дослідженнях одним із ключових напрямів є пошук шляхів підвищення біосинтетичного потенціалу корисних видів мікроорганізмів, зокрема важливого виробничого виду *Streptomyces avermitilis* [7; 11]. Серед інших, цей вид є високоефективним продуцентом макроциклічних лактонів із біоцидними властивостями. Крім того, авермектин забезпечує ефективний контроль ектопаразитів та ендопаразитів, що має важливе значення у сфері охорони здоров'я людини, ветеринарії й сільському господарстві. Важливо, що він є сполукою, яка є нешкідливою для хазяїна (немає побічних ефектів), нецільових організмів та навколишнього середовища.

Представники роду *Streptomyces* відрізняються складним первинним і вторинним метаболізмом, циклом розвитку та можуть утворювати різноманітні природні продукти. Види *Streptomyces* мають генетичну здатність виробляти в середньому 30 вторинних метаболітів [8]. Первинні метаболіти — це низькомолекулярні речовини, необхідні для росту мікроорганізмів як мономери для макромолекул та коферментів. Вони включають амінокислоти, вітаміни, органічні кислоти та цукри. Вторинні — це сполуки, які не потрібні для росту мікроорганізмів, але виділяються ними у зовнішнє середовище, як-от антибіотики, токсини, алкалоїди та гормони. Спроможність мікроорганізмів виділяти вторинні метаболіти використовується у біотехнології для отримання цінних речовин, як-от антибіотики, ферменти, біогаз тощо [7; 12].

Streptomyces характеризується здатністю синтезувати антимікробні сполуки, зокрема як-от антибіотики, токсини та ін., що дає змогу ефективно контролювати розвиток фітопатогенів [12–15]. Також *Streptomyces* можуть додатково знизити тиск збудників хвороб, стимулюючи елементи імунної системи рослини та підвищуючи продуктивність [16].

Українські мікробіологи, зокрема Г. Іутинська, Л. Білявська, Т. Галаган, В. Козирицька, Т. Петрук свою наукову роботу присвятили ґрунтовим стрептоміцетам. Із південного каштанового ґрунту було виділено ізоляти із роду *Streptomyces*, що проявляють антагонізм до деяких фітопатогенів і нематод, які зареєстровано в Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України й на основі яких розроблено біопрепарати для різних галузей. Зокрема, доведено високу антагоністичну активність штамів *Streptomyces netropsis* ІМВ Ас-5025, *S. avermitilis* ІМВ Ас-5015, *S. violaceus* ІМВ Ас-5027 щодо фітопатогенних грибів *Alternaria alternata* 16814, *Fuzarium oxysporum* 54201 і *F. oxysporum* 33 та широкого спектра фітопатогенних бактерій родів *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Pantoea*, *Clavibacter* [12; 17]. Ці штами спричиняють, окрім антагоністичних, також і фітостимулювальні властивості. Встановлено, що штам *S. avermitilis* ІМВ Ас-5015 накопичує компоненти авермектинового комплексу лише в біомасі та виявляє активну дію проти фітопатогенів і нематод [12; 18].

На продукування вторинних метаболітів мікроорганізмів впливають різноманітні умови культивування, зокрема склад живильного середовища, співвідношення вуглець/азот, наявність іонів металів, температура, pH, концентрація кисню. На відміну від первинних метаболітів, які безпосередньо беруть участь у рості, розмноженні або розвитку мікроорганізмів, вторинні метаболіти часто опосередковують мікробні взаємодії в їхньому середовищі. У *Streptomyces* вторинний метаболізм зазвичай обмежується стаціонарною фазою і вважається, що він є результатом обмеження поживних речовин або зниження швидкості росту культури, та є сигналом для вторинного метаболізму.

Останніми роками активно розвиваються дослідження, спрямовані на підвищення потенціалу виробництва вторинних метаболітів мікроорганізмами, зокрема за внесення екзогенних метаболітів, вивчення чинників, що впливають на біосинтетичну здатність штамів [18; 19].

Серед найперспективніших джерел екзогенних метаболітів, які позитивно діють на культуру *S. avermitilis*, відзначають рослинні екстракти, мікробні ферменти та синтетичні сполуки. Знання про їх вплив на активність і біосинтетичний потенціал штамів *S. avermitilis* сприятиме розширенню асортименту біопродуктів та матиме важливе значення для різних галузей.

Екзогенні метаболіти — це хімічні сполуки (природні або синтетичні) необхідні для росту та розвитку організму, але не синтезуються ним самостійно, які застосовуються для підвищення продуктивності біосинтезу цільових метаболітів. Ці сполуки здатні регулювати метаболічні шляхи, активуючи захисні механізми та оптимізуючи метаболічні мережі. Їх вводять в організм або в культуру мікроорганізмів ззовні для впливу на їх метаболічну активність. Це можуть бути прекурсори, індуктори, регулятори або навіть інгібітори, які модулюють метаболічні шляхи, оптимізуючи вихід цільових продуктів.

Деякі екзогенні метаболіти можуть слугувати прекурсорами для синтезу бажаного продукту. Додавання таких сполук може збільшити швидкість та ефективність біосинтезу. Крім того, інші екзогенні метаболіти можуть впливати на ензиматичні шляхи синтезу, активуючи або інгібуючи окремі ферменти. Це може призвести до посилення виробництва цільових сполук або покращання їх якості [20]. Для виробничих штамів *S. avermitilis* ці метаболіти є важливими для стимулювання процесу біосинтезу корисних сполук.

Так, наприклад, доведено позитивний вплив екзогенного β-ситостеролу не лише на поділ клітин штаму *S. netropsis* IMB Ac-5025, а й на біосинтетичну здатність та накопичення полієнових антибіотиків та інших вторинних метаболітів, як-от стероли, ауксини й цитокініни [17]. Додавання β-ситостеролу збільшило як накопичення гептаєну кандидину та тетраєнових антибіотиків, так і їх виведення з клітин у культуральну рідину [21].

Деякі види *Streptomyces* мають певні недоліки у виробництві залізохелатних сполук, що пов’язано з їх споруляцією, а тому мають використовувати ті, що вивільняються іншими видами. Доведено, що введення очищених сидерофорів або спільне культивування з видами-продуцентами сидерофорів — це ефективні стратегії для виробництва вторинних метаболітів виробничими штамами стрептоміцетів [22].

Важливо враховувати, що вплив екзогенних метаболітів на штами *S. avermitilis* може бути складним. Деякі сполуки можуть мати стимулювальний ефект на біосинтез, тоді як інші — пригнічувати його. Також слід зважати на потенційну токсичність деяких екзогенних метаболітів для мікроорганізму, що може спричинити зниження виходів продукту або навіть до загибелі культури [23].

Серед екзогенних метаболітів найефективнішими є:

1. *Прекурсори біосинтезу*. Введення екзогенних прекурсорів здатне підвищити вихід кінцевих продуктів шляхом забезпечення необхідних будівельних блоків. Наприклад, додавання ізопренових одиниць, які є прекурсорами для синтезу тетрациклічних макроциклів авермектинів, сприяє збільшенню їх виробництва.

2. *Індуктори біосинтезу*. Деякі сполуки можуть діяти як індуктори, активуючи специфічні гени, що кодують ферменти біосинтетичних шляхів. Наприклад, введення низьких концентрацій бутирил- або пропіоніл-КоА зумовлює індукцію генного кластера авермектинів.

3. *Регулятори метаболічних шляхів*. Використання алостеричних регуляторів або інгібіторів ключових ферментів допомагає оптимізувати потік метаболітів через бажані шляхи. Це включає додавання екзогенних амінокислот або вітамінів, які здатні регулювати активність ферментів через зворотний зв’язок.

4. *Захисні агенти*. Деякі метаболіти спроможні захищати клітини від стресових умов, підвищуючи їх життєздатність і, відповідно, продуктивність. Наприклад, введення осмопротекторів (таурину, трегалози) допомагає стабілізувати клітинні мембрани та білки під час ферментації.

Використання екзогенних метаболітів дає можливість підвищити ефективність виробництва авермектинів у *S. avermitilis*. Це досягається за рахунок оптимізації метаболічних шляхів, індукції специфічних генів та підвищення стійкості клітин до стресових умов. Окрім того, застосування екзогенних метаболітів сприяє скороченню тривалості виробничого циклу та зменшенню витрат на ферментацію, що є важливим чинником у промисловому виробництві біологічно активних речовин [10].

Також перспективним напрямом поліпшення виробництва авермектину *S. avermitilis* є застосування мутагенезу. Як фізичний мутагенез використовують ультрафіолетові та гамма-промені, високомагнітне гравітаційне середовище, плазмовий струмінь. Такі сполуки, як метилметансульфонат, N-метил-N-нітро-N-нітрозогуанідин та азотиста кислота застосовують для хімічного мутагенезу [24].

Нещодавні досягнення в стратегіях синтетичної біології та генетичної маніпуляції *Streptomyces*, що включають пропозиції значної різноманітності синтетичних компонентів для генетичного інструментарію, а також нові підходи до видобутку геному, складання генетичних конструкцій та їх доставки в клітину, дали можливість поліпшити виробництво натуральних продуктів у промислових масштабах. Стратегії генної інженерії в *Streptomyces* включають експресію кількох копій цілих BGC, рефакторинг BGC шляхом заміщення або модифікації нативних регуляторних елементів, експресію BGC в оптимізованих нативних або гетерологічних хазяїнах, експресію регуляторних генів та делецію генів, що кодують репресори. Однак, залишаються ключові проблеми в розробці генетичних методів для актиноміцетів, як-от відсутність відповідних векторів для перенесення ДНК, труднощі у внесенні ДНК у клітину шляхом проходження через товстий бар'єр клітинної стінки, обмеження екзогенно введеної ДНК, неефективна експресія генів через високий вміст GC тощо [25].

ВИСНОВКИ

Представники роду *Streptomyces* мають ключове значення у виробництві низки важливих біопродуктів для різних галузей промисловості. З метою підвищення біосинтетичного потенціалу виробничих штамів *Streptomyces* в усьому світі проводяться дослідження із використанням сучасних підходів, зокрема молекулярно-генетичних методів, генної інженерії та ін.

Серед ефективних методів посилення біосинтезу цільових продуктів штамами *S. avermitilis* та покращання їх якості є генетичні методи та додавання екзогенних метаболітів. Їх використання допомагає ефективно модулювати метаболічні процеси, збільшуючи вихід цільових продуктів, як-от авермектини. Врахування впливу конкретних метаболітів та їх концентрації дуже цінне для досягнення оптимальних результатів. Подальші дослідження в області взаємодії екзогенних метаболітів із *S. avermitilis* забезпечать запровадження нових стратегій оптимізації процесу виробництва корисних продуктів у промислових масштабах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Santos-Beneit, F. (2024). What is the role of microbial biotechnology and genetic engineering in medicine? *Microbiologyopen, 13*(2), e1406. DOI: https://doi.org/10.1002/mbo3.1406.
2. Pham, J. V., Yilma, M. A., Feliz, A., Majid, T. T., Maffetone, N., Walker, J. R., ... Yoon, Y. J. (2019). A review of the microbial production of bioactive natural products and biologics. *Front. Microbiol, 10*, 1404. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01404.
3. Mirsalami, S. M., & Mirsalami, M. (2025). Advances in genetically engineered microorganisms: Transforming food production through precision fermentation and synthetic biology. *Future Foods, 11*, 100601. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fufo.2025.100601.
4. Дем'янюк, О. С., Гуменюк, І. І., Левішко, А. С.,

Вакуленко, С. О., & Полтава, О. П. (2022). Екологічні аспекти формування стійких продовольчих систем. *Збалансоване природокористування, 4*, 119–128. DOI: https://doi.org/10.33730/2310-4678.4.2022.275863.
5. Maraz, K. M., & Khan, R. A. (2021). An overview on impact and application of microorganisms on human health, medicine and environment. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 14*(01), 89–104. DOI: https://doi.org/10.30574/gscbps.2021.16.1.0200.
6. Barbuto, S., Cammarota, M., Schiraldi, C., & Restaino, O. F. (2021). Streptomycetes as platform for biotechnological production processes of drugs. *Appl. Microbiol. Biotechnol, 105*(2), 551–568. DOI: https://doi.org/10.1007/s00253-020-11064-2.
7. Wackett, L. P. (2020). *Streptomyces* in biotechnology. Microb. *Biotechnol, 13*, 2077–2078. DOI: https://doi.org/10.1111/1751-7915.13677.
8. Chevrette, M. G., Carlson, C. M., Ortega, H. E., Thomas, C., Ananiev, G. E., Barns, K. J., ... Currie, C. R. (2019). The antimicrobial potential of *Streptomyces* from insect microbiomes. *Nat. Commun, 10*(1), 516. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-019-08438-0.
9. Chater, K. F. (2016). Recent advances in understanding Streptomyces. *F1000Res, 5*, 2795. DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.9534.1.
10. Lacey, H. J., & Rutledge, P. J. (2022). Recently Discovered Secondary Metabolites from *Streptomyces* Species. *Molecules, 27*(3), 887. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules2703088787.
11. Rodríguez, M., Cuervo, L., Prado-Alonso, L., González-Moreno, M. S., Olano, C., & Méndez, C. (2024). The role of *Streptomyces* to achieve the United Nations sustainable development goals. Burning questions in searching for new compounds. *Microb. Biotechnol, 17*, e14541. DOI: https://doi.org/10.1111/1751-7915.14541.
12. Білявська, Л. О., Галаган, Т. О., & Іутинська, Г. О. (2016). Антинематодна активність метаболітів, що продукуються ґрунтовими стрептоміцетами. *Мікробіологічний журнал, 78*(4), 34–47.
13. Mani, J., Kandasamy, D., Vendan, R. T., Sankarasubramanian, H., Mannu, J., & Nagachandrabose, S. (2024). Unlocking the potential of *Streptomyces* species as promising biological control agents against phytonematodes. *Physiological and Molecular Plant Pathology, 134*, 102465. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2024.102465.
14. Khan, S., Srivastava, S., Karnwal, A., & Malik, T. (2023). *Streptomyces* as a promising biological control agents for plant pathogens. *Front. Microbiol, 14*, 1285543. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1285543.
15. Vurukonda, S. S. K. P., Giovanardi, D., & Stefani, E. (2018). Plant growth promoting and biocontrol activity of *Streptomyces* spp. as endophytes. *Int. J. Mol. Sci, 19*, 952. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms19040952.
16. Olanrewaju, O. S., & Babalola, O. O. (2019). *Streptomyces*: Implications and interactions in plant growth promotion. *Appl. Microbiol. Biotechnol, 103*, 1179–1188. DOI: https://doi.org/10.1007/s00253-018-09577-y.
17. Loboda, M., Biliavska, L., Iutynska, G., Newitt, J., & Mariychuk, R. (2024). Natural Products Biosynthesis by *Streptomyces netropsis* IMV Ac-5025 under Exogenous Sterol Action. *Antibiotics, 13*(2), 146. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics13020146.
18. Іутинська, Г. О., Козиритська, В. Е., Білявська, Л. О., & Петрук, Т. В. (2004). Штам *Streptomyces avermitilis* — продуцент авермектинів, речовин протипаразитарної дії. Патент 69639А. Україна. С12N1/20 №2003109795.
19. Méndez-Hernández, J. E., Rodríguez-Durán, L. V., Páez-Lerma, J. B., & Soto-Cruz, N. O. (2023). Strategies for Supplying Precursors to Enhance the Production of Secondary Metabolites in Solid-State Fermentation. *Fermentation, 9*(9), 804. DOI: https://doi.org/10.3390/fermentation9090804.
20. Rohmer, M., Knani, M., Simonin, P., Sutter, B., & Sahm, H. (1993). Isoprenoid biosynthesis in bacteria: a novel pathway for the early steps leading to isopentenyl diphosphate. *Biochem J, 295*(2), 517–524. DOI: https://doi.org/10.1042/bj2950517.
21. Loboda, M., & Biliavska, L. (2021). Biosynthesis of Polyene Antibiotics and Phytohormones under the Action of Exogenous β-Sitosterol by Soil Streptomycete *Streptomyces netropsis* IMV Ac-5025. In *Proceedings of the Modern Biotechnologies — Solutions to the Challenges of the Contemporary World, Chisinau, Moldova*; Institute of Microbiology and Biotechnology: Chișinău, Moldova.
22. Antoraz, S., Santamaría, R.I., Díaz, M., Sanz, D., & Rodríguez, H. (2015). Toward a new focus in antibiotic and drug discovery from the *Streptomyces* arsenal. *Front. Microbiol, 6*, 461. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00461.
23. Zauber, H., Burgos, A., Garapati, P., & Schulze, W. X. (2014). Plasma membrane lipid-protein interactions affect signaling processes in sterol-biosynthesis mutants in *Arabidopsis thaliana*. *Front Plant Sci, 5*, 78. DOI: https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00078.
24. Chen, J., Liu, M., Liu, X., Miao, J., Fu, C., Gao, H., ... Zhang, L. (2016). Interrogation of *Streptomyces avermitilis* for efficient production of avermectins. *Synthetic and Systems Biotechnology, 1*(1), 7–16. DOI: https://doi.org/10.1016/j.synbio.2016.03.002.
25. Krysenko, S. (2025). Current Approaches for Genetic Manipulation of *Streptomyces* spp. — Key Bacteria for Biotechnology and Environment. *BioTech, 14*(1), 3. DOI: https://doi.org/10.3390/biotech14010003.

Стаття надійшла до редакції журналу 21.07.2025