

Las fenazinas como antimicrobianos en la agricultura

Estephanie Elizabeth Luna Pérez*¹ 

¹Grupo “Ecology and Survival of Microorganisms”, Laboratorio de Ecología Molecular Microbiana, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Email de autor para correspondencia: *estephanie.lunaperez@viep.com.mx

Recibido: 26 noviembre 2023. **Aceptado:** 31 marzo 2024

RESUMEN

Las fenazinas son compuestos heterocíclicos con nitrógeno y son producidas principalmente por bacterias, estas moléculas son utilizadas para impedir el crecimiento de otros microorganismos. En los últimos años se han estudiado ampliamente y se han descubierto diversas funciones; siendo las más relevantes su acción antibiótica, antifúngica, antiparasitaria, antiinflamatoria, anticancerígena, entre otras. Esta breve revisión se centrará principalmente en el uso de las fenazinas para el biocontrol de enfermedades y plagas en cultivos, ya que diversos estudios han demostrado el gran potencial que presentan algunas fenazinas contra hongos y bacterias fitopatógenas. Además, se menciona el mecanismo de acción de las fenazinas así como también algunos ejemplos de las fenazinas más importantes. Finalmente se menciona la relevancia de las fenazinas en agricultura haciendo énfasis en las patentes generadas en los últimos años.

Palabras clave: Fenazinas; metabolito; biocontrol; bacterias; patentes.

ABSTRACT

The phenazines are heterocyclic compounds with two nitrogen atoms and are primarily produced by bacteria. These molecules are used to hinder the growth of other microorganisms. In recent years they have been extensively studied, revealing various functions, with the most notable being their antibiotic, antifungal, antiparasitic, anti-inflammatory, anticancer properties among others. This brief review will mainly focus on the use of phenazines for biocontrol of diseases and pests in crops, as numerous studies have demonstrated the significant potential of certain phenazines against phytopathogenic fungi and bacteria. Additionally, the mechanism of action of phenazines is discussed, long with some examples

of the most important ones. Finally, the relevance of phenazines in agriculture is highlighted, emphasizing the patents generated in recent years.

Keywords: Phenazines; metabolite; biocontrol; bacteria, patents.

INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que las bacterias utilizan diversos mecanismos para competir por los nutrientes y espacio disponible. Uno de estos mecanismos es la producción de sustancias que inhiben y/o ralentizan el crecimiento de otros microorganismos. Una de estas sustancias son las fenazinas las cuales son metabolitos secundarios heterocíclicos que en su estructura poseen nitrógeno. Su estructura central se compone de un anillo de pirazina (1,4-diazabenceno) con dos bencenos [1] (Figura 1), estas moléculas tienen una actividad antibiótica de amplio espectro contra bacterias, hongos y parásitos [2].

Una característica muy notable de estos metabolitos secundarios es la coloración que aporta, siendo el color naranja, el más representativo. Sin embargo, también puede ser azul e inclusive morado dependiendo de la fenazina presente (o más abundante) en la bacteria [3] (Figura 2). La importancia de estos compuestos se debe a su potencial redox, siendo éste el responsable de su actividad antimicrobiana, y gracias a esta propiedad también se pueden aplicar en celdas de combustible. Además, debido a su potencial redox al cambiar el pH estas moléculas pueden presentar un cambio en su coloración [4].

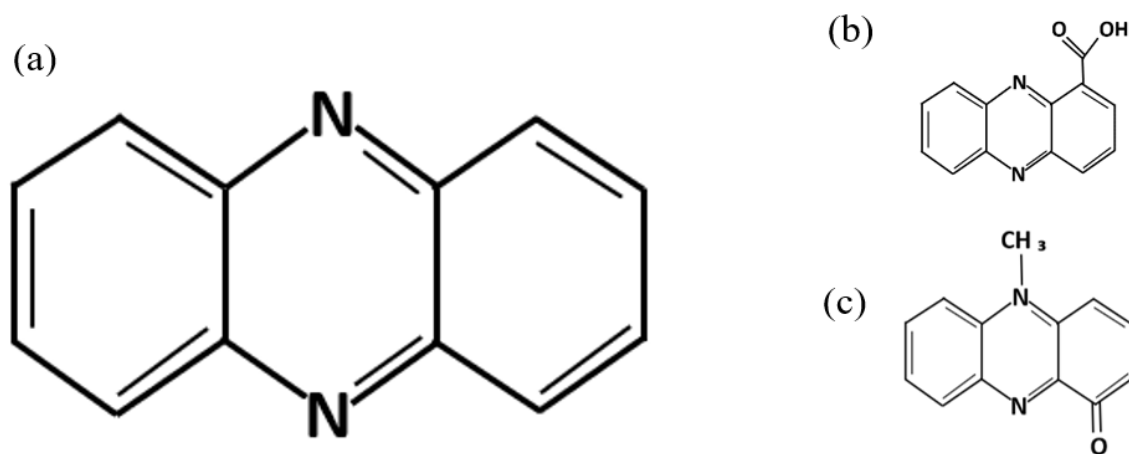


Figura 1. (a) Estructura química central de las fenazinas, su fórmula es $(C_6H_4)_2N_2$. Todas las fenazinas contienen esta estructura central, pero varían en el resto de la molécula ya que pueden tener diferentes grupos funcionales, un ejemplo de ello es la PCA (b) y la piocianina (c).

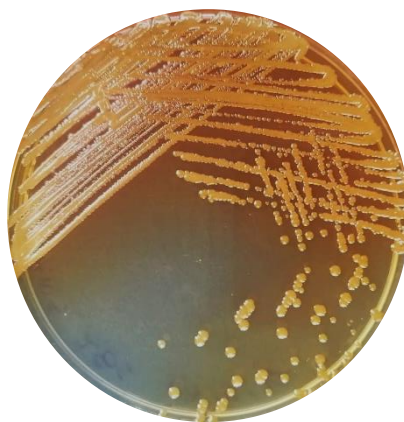


Figura 2. La bacteria *Pseudomonas chlororaphis* se caracteriza por la producción de fenazinas, en la imagen se puede apreciar el color naranja característico de estos metabolitos. La bacteria fue caracterizada en el laboratorio de Ecología Molecular Microbiana, BUAP [8, 42]

Recientemente se han registrado más de 100 fenazinas naturales aisladas de microorganismos marinos y terrestres, además de más de 6000 derivados sintéticos los cuales difieren en las propiedades fisicoquímicas según el grupo funcional presente [5].

En 1859 se descubrió y aisló la primera fenazina por un farmacéutico de origen francés Joseph-Maturin Fodos, quien al observar una infección purulenta azulada, realizó un procedimiento de extracción usando cloroformo y al compuesto aislado lo denominó “piocianina”, el nombre fue derivado de la mezcla de dos palabras griegas “pus” y “azul”. Fue hasta 1882 cuando Carle Gessard identificó la fuente de la piocianina, siendo una bacteria llamada “*Bacterium aeruginosum*” la responsable, más tarde en 1900 Walter Migula le dio el nombre de “*Pseudomonas aeruginosa*” [6, 25]

Las fenazinas son producidas principalmente por bacterias aisladas del suelo y de la rizósfera

[7], entre los géneros que producen estos metabolitos se encuentran: *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Soranqium*, *Brevibacterium*, *Burkholderia*, *Erwina*, *Vibrio* y *Pelagiobacter* [8]. Al estudiar estos metabolitos se han observado diversos efectos biológicos como su actividad antimicrobiana, insecticida y antiparasitaria además de propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas [5].

La relevancia de estos metabolitos heterocíclicos en la agricultura se debe a que se ha demostrado que son capaces de inhibir el crecimiento de patógenos causantes de enfermedades en plantas, así como también disminuir síntomas de ciertas enfermedades como la enfermedad de petín del trigo, la cual es causada por el hongo *Gaeumannomyces graminis* var. *Tritici* [14] y el mejoramiento del fitness bacteriano al influir en el desarrollo de biopelículas en la rizósfera, la adquisición de hierro y procesos enzimáticos [15, 38]. Además, de las propiedades antimicrobianas también mejora la supervivencia de algunas

bacterias productoras en condiciones de anaerobiosis [16].

A las bacterias productoras de fenazina se les conoce como “*phz*⁺”, ya que cuentan con los genes para la biosíntesis de estos metabolitos. Estos estudios realizados han demostrado que las bacterias “*phz*⁺” constituyen del 0 al 2.7% de la comunidad microbiana de la rizósfera [18].

Se ha observado una conexión entre los climas cálidos y poca diversidad de especies en rizósfera con niveles altos de fenazina, sugiriendo un mayor efecto antimicrobiano en climas áridos [42]. Además de ser sintetizadas por rizobacterias, también pueden ser degradadas y consumidas por otros microorganismos en el suelo como lo son las micobacterias, y de esta forma se mantiene una renovación activa [17].

MECANISMO DE ACCIÓN

La actividad antimicrobiana de las fenazinas se debe a su actividad redox, esto es, generan especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), las cuales son moléculas altamente inestables, un ejemplo de estos compuestos son los radicales libres. Los radicales libres son tóxicos para las células ya que tienen como característica principal un electrón desapareado en su último orbital, lo cual genera que reaccionen con la membrana, proteínas o moléculas del microorganismo blanco, afectando su viabilidad [9]. Algunos ejemplos de las ROS son los radicales hidroxilos (OH), el superóxido (O₂⁻), y el

peróxido de hidrógeno (H₂O₂) [10, 11].

Otro mecanismo de acción estudiado es la unión de las fenazinas al DNA, al unirse incrementan la transferencia de electrones generando modificaciones estructurales importantes [12]. Además, también se ha demostrado que inhiben el transporte de K⁺, afectando la permeabilidad celular [13].

FENAZINAS EN LA BIOTECNOLOGÍA AGRÍCOLA

Las bacterias productoras de fenazinas tienen actividad antagonista contra cepas de microorganismos causantes de enfermedades en cultivos [2]. Además, se ha reportado que algunas tienen la capacidad de colonizar eficazmente la rizósfera por lo que podrían ser una gran alternativa para disminuir el uso de agroquímicos; los cuales son conocidos por sus efectos adversos al medio ambiente [31].

Como se mencionó anteriormente hay más de 100 fenazinas naturales descubiertas [5], entre las más relevantes se encuentra la fenazina carboxi amida o PCN, la cual es una molécula conocida por su gran potencial para inhibir hongos fitopatógenos [19]. Entre los hongos sensibles a esta fenazina se encuentran: *Fusarium oxysporum* f. sp. *radicis-lycopersici*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium ultimum*, y *Verticillium albo-atrum*, es por ello que es una buena alternativa para el biocontrol de las enfermedades causadas por estos patógenos [20]. Un ejemplo del biocontrol ejercido por este metabolito es la eficacia que tiene para erradicar la enfermedad de la pudrición de la

corona de raíz de tomate causada por *Fusarium oxysporum* f. sp. *radicis lycopersici* (Forl) [21]. En el proceso de biosíntesis el PCA se transforma en PCN por medio de la enzima glutamina amidotransferasa, ampliando las capacidades antimicrobianas de la molécula precursora [22]. El PCN también es usado para reducir el hierro en estado férrico a ferroso, aumentando la biodisponibilidad de este elemento limitado y vital para la supervivencia bacteriana [23].

Dentro de este grupo de metabolitos secundarios también se encuentra la fenazina ácido carboxílico o PCA, esta fenazina es producida principalmente por bacterias del género *Pseudomonas* y *Streptomyces*, este compuesto tiene la propiedad de biocontrol de enfermedades en cultivo [24]. Otra característica relevante es la promoción del desarrollo de biopelículas y la colonización de la rizósfera [25]. También se ha observado que puede regular positivamente genes involucrados en la producción de energía, motilidad, sistemas de secreción y mecanismos de defensa [26]. En el año 2010 en China un pesticida microbiano llamado “Shenqinmycin” compuesto por PCA fue lanzado al mercado y actualmente es usado contra fitopatógenos en cultivos, especialmente contra hongos como *Phytilium* spp., *Fusarium* spp. y *Colletotrichum orbiculare*. La fenazina ácido carboxílico fue aislada de una bacteria llamada *Pseudomonas* sp. M18GQ [27].

La 2-hidroxi fenazina ácido carboxílico o 2-OH-PCA es el resultado de la hidroxilación del PCA, esta molécula favorece la producción de

la matriz extracelular y la liberación de DNA extracelular (eDNA), el cual es liberado al lisar las células en las biopelículas promoviendo la formación de estas estructuras. El 2-OH-PCA, al igual que el PCA mejora la estructura de las biopelículas pero en comparación de su metabolito precursor estimula una mayor liberación de eDNA que conlleva a una mejor adhesión celular [26].

La piocianina fue la primera fenazina caracterizada por lo que es el compuesto perteneciente a esta familia más estudiado [30]. Es un metabolito de interés ya que es un factor de virulencia en *Pseudomonas aeruginosa*, la cual es una bacteria oportunista y causante de muchas infecciones nosocomiales [28]. Hoy en día tiene importancia en el sector agrícola ya que se ha visto que tiene un gran potencial para el biocontrol de fitopatógenos [29], además de múltiples ventajas entre las cuales destacan: que es un compuesto biodegradable, la bacteria productora se manipula fácilmente y se puede usar para una alta producción, los procesos de extracción de la sustancia son más factibles en comparación con la síntesis de productos agroquímicos [30].

Las aplicaciones de las fenazinas en la agricultura son amplias y ofrecen múltiples beneficios como los mencionados anteriormente, además también pueden controlar algunas enfermedades que no son erradicadas eficientemente por agroquímicos como es el caso de la pudrición de la corona y raíz del tomate [21]. Algunos productos antimicrobianos agrícolas ya han incluido en sus formulaciones a las fenazinas, como es el

caso del pesticida Shenqinmycin [27], el cual ha mostrado una alta eficacia para erradicar enfermedades fúngicas en diversos cultivos [32].

LAS FENAZINAS EN PRODUCTOS AGRÍCOLAS

Se realizó una búsqueda de patentes en Espacenet para analizar el empleo de las fenazinas en el sector agrícola, para el rastreo se usaron las siguientes palabras “phenazine”, “agriculture” y “pesticide” para enforzar la búsqueda al uso de las fenazinas como biopesticidas.

Los resultados analizados muestran un aumento de patentes registradas a partir del año 1968

hasta el año 2024 (Figura 3), se han registrado hasta la fecha alrededor de mil patentes, lo que muestra el interés en el uso de estos metabolitos en el área de la biotecnología agrícola.

OTRAS APLICACIONES

Debido a su potencial redox, las fenazinas son las responsables de la transferencia de electrones en las celdas de combustible microbiano [33], las cuales utilizan bacterias para convertir la energía química a energía eléctrica siendo así energía renovable [34]. También se han aplicado en biosensores de metales pesados como el mercurio, plomo y cobre [36].

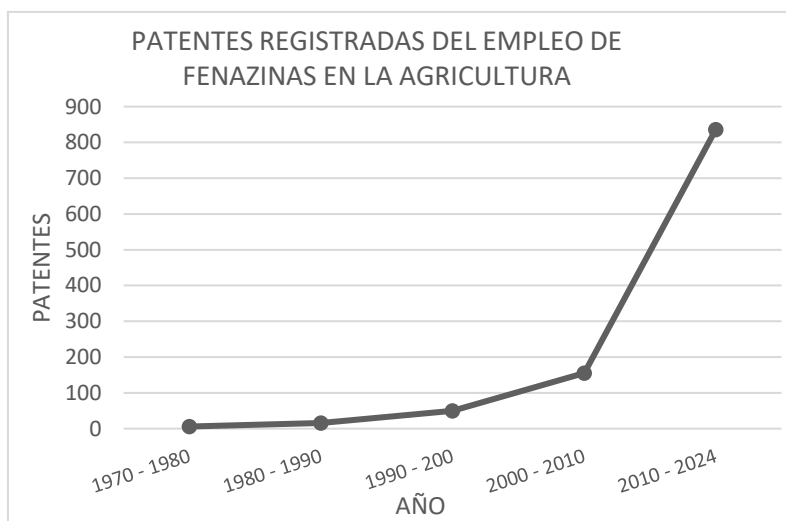


Figura 3. Gráfico lineal que representa el aumento de patentes relacionadas con el uso de las fenazinas en el sector agrícola, se puede observar un notable aumento en los últimos diez años.

Además, los derivados de fenazinas también han sido empleados para rastrear señales moleculares y fisiológicas en células vivas, debido a que su estructura les permite intercalarse entre los ácidos nucleicos [39]. El metosulfato de fenazina (PMS) es un derivado sintético que es ampliamente usado en investigación científica ya que sirve para marcar procesos redox y seguir cinéticas enzimáticas, este derivado también ha sido empleado como marcador en histoquímica enzimática [40, 41].

Estudios recientes han demostrado que las fenazinas tienen potencial anticancerígeno en líneas celulares de cáncer de pulmón y mama [35]. La fenazina-1-carboxiamida induce apoptosis en células cancerígenas por medio de la activación de caspasas, por lo que podría ser un fármaco anticancerígeno prometedor [37].

CONCLUSIONES

En esta mini revisión se abordaron las diversas propiedades y aplicaciones que tienen las fenazinas que van desde la inhibición de microorganismos de importancia agrícola hasta sus aplicaciones en biosensores y en terapias anticancerígenas, es por ello que el estudio de estos metabolitos es sumamente relevante.

La fenazinas han demostrado buenos resultados en el sector agrícola para erradicar enfermedades fúngicas, es por ello que ya se han patentado productos en base a este metabolito, además estas formulaciones tienen diversas ventajas en contraste con los productos agroquímicos tradicionales siendo la

sostenibilidad, la seguridad al consumidor y al medio ambiente las más relevantes.

CONFLICTO DE INTERESES

No se tienen ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Centro de Investigaciones Microbiológicas del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) por el apoyo en la realización de mi proyecto de investigación. También agradezco a la VIEP-BUAP, por el apoyo otorgado para continuar con mi proyecto de maestría. De igual forma agradezco al CONACYT ya que soy becaria de Maestría de la Institución.

REFERENCIAS

- [1]. Chaudhary A, Khurana JM. Synthetic routes for phenazines: an overview. *Res Chem Intermed* [Internet]. 2018;44(2):1045–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11164-017-3152-8>
- [2]. Biessy A, Filion M. Phenazines in plant-beneficial *Pseudomonas* spp.: biosynthesis, regulation, function and genomics. *Environ Microbiol* [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2023];20(11):3905–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159978/>
- [3]. Briard B, Bomme P, Lechner BE, Mislin GLA, Lair V, Prévost M-C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* manipulates redox and iron

homeostasis of its microbiota partner *Aspergillus fumigatus* via phenazines. *Sci Rep* [Internet]. 2015 [citado el 4 de enero de 2024];5(1):1–13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep08220>

[4]. Chin-A-Woeng TFC, Bloemberg GV, Lugtenberg BJJ. Phenazines and their role in biocontrol by *Pseudomonas* bacteria. *New Phytol* [Internet]. 2003;157(3):503–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-8137.2003.00686.x>

[5]. Yan J, Liu W, Cai J, Wang Y, Li D, Hua H, *et al.* Advances in phenazines over the past decade: Review of their pharmacological activities, mechanisms of action, biosynthetic pathways and synthetic strategies. *Mar Drugs* [Internet]. 2021 [citado el 3 de enero de 2024];19(11):610. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/19/11/610>

[6]. Blankenfeldt W. The Biosynthesis of Phenazines. En: *Microbial Phenazines*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1–17. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40573-0_1

[7]. Mavrodi DV, Peever TL, Mavrodi OV, Parejko JA, Raaijmakers JM, Lemanceau P, *et al.* Diversity and evolution of the phenazine biosynthesis pathway. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2010 [citado el 10 de noviembre de 2023];76(3):866–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008172/>

[8]. Pierson LS III, Pierson EA. Metabolism and function of phenazines in bacteria: impacts

on the behavior of bacteria in the environment and biotechnological processes. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2010 [citado el 10 de noviembre de 2023];86(6):1659–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-010-2509-3>

[9]. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614697/>

[10]. Shields HJ, Traa A, Van Raamsdonk JM. Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: A comprehensive review of comparative and experimental studies. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 [citado el 10 de noviembre de 2023];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644065/>

[11]. Yuan P, Pan H, Boak EN, Pierson LS III, Pierson EA. Phenazine-producing rhizobacteria promote plant growth and reduce redox and osmotic stress in wheat seedlings under saline conditions. *Front Plant Sci* [Internet]. 2020;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2020.575314>

[12]. Das T, Kutty SK, Tavallaie R, Ibugo AI, Panchompoo J, Sehar S, *et al.* Phenazine virulence factor binding to extracellular DNA is important for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Sci Rep* [Internet]. 2015 [citado el 17 de enero de 2024];5(1):1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep08398>

[13]. Xu S, Pan X, Luo J, Wu J, Zhou Z, Liang X, *et al.* Effects of phenazine-1-carboxylic acid

on the biology of the plant-pathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. Pestic Biochem Physiol [Internet]. 2015;117:39–46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357514001886>

[14]. Yu JM, Wang D, Pierson LS 3rd, Pierson EA. Effect of producing different phenazines on bacterial fitness and biological control in *Pseudomonas chlororaphis* 30-84. Plant Pathol J [Internet]. 2018;34(1):44–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5423/PPJ.FT.12.2017.0277>

[15]. LeTourneau MK, Marshall MJ, Cliff JB, Bonsall RF, Dohnalkova AC, Mavrodi DV, *et al.* Phenazine-1-carboxylic acid and soil moisture influence biofilm development and turnover of rhizobacterial biomass on wheat root surfaces. Environmental Microbiology [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2023];20(6):2178. Disponible en: https://aquila.usm.edu/fac_pubs/15473/

[16]. Dar D, Thomashow LS, Weller DM, Newman DK. Global landscape of phenazine biosynthesis and biodegradation reveals species-specific colonization patterns in agricultural soils and crop microbiomes. eLife, 2020; 9: e59726. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/elife.59726>

[17]. Costa KC, Bergkessel M, Saunders S, Korfach J, Newman DK. Enzymatic degradation of phenazines can generate energy and protect sensitive organisms from toxicity. MBio [Internet]. 2015 [citado el 9 de enero de 2024]; 6 (6). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507234/>

[18]. Wolfson SJ, Kelly L. Finding phenazine. eLife, 2020; 9: e62983. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/elife.62983>

[19]. Peng H, Zhang P, Bilal M, Wang W, Hu H, Zhang X. Enhanced biosynthesis of phenazine-1-carboxamide by engineered *Pseudomonas chlororaphis* HT66. Microb Cell Fact [Internet]. 2018;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-018-0962-3>

[20]. Chin-A-Woeng TFC, Bloemberg GV, van der Bij AJ, van der Drift KMG, Schripsema J, Kroon B, *et al.* Biocontrol by Phenazine-1-carboxamide-Producing *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391 of Tomato Root Rot Caused by *Fusarium oxysporum* f. sp. *radicis-lycopersici*. Mol Plant Microbe Interact [Internet]. 1998;11(11):1069–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1094/mpmi.1998.11.11.1069>

[21]. Lugtenberg B, Girard G. Role of phenazine-1-carboxamide produced by *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391 in the control of tomato foot and root rot. En: Microbial Phenazines. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 163–75. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40573-0_8

[22]. Xiong Z, Niu J, Liu H, Xu Z, Li J, Wu Q. Synthesis and bioactivities of Phenazine-1-carboxylic acid derivatives based on the modification of PCA carboxyl group. Bioorg Med Chem Lett [Internet]. 2017 [citado el 10 de

noviembre de 2023];27(9):2010–3. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320617/>

[23]. Hernandez ME, Kappler A, Newman DK. Phenazines and other redox-active antibiotics promote microbial mineral reduction. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2004;70(2):921–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aem.70.2.921-928.2004>

[24]. LeTourneau MK, Marshall MJ, Cliff JB, Bonsall RF, Dohnalkova AC, Mavrodi DV, *et al.* Phenazine-1-carboxylic acid and soil moisture influence biofilm development and turnover of rhizobacterial biomass on wheat root surfaces. *Environ Microbiol* [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2023];20(6):2178–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687554/>

[25]. Du X, Li Y, Zhou Q, Xu Y. Regulation of gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* M18 by phenazine-1-carboxylic acid. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2015 [citado el 10 de noviembre de 2023];99(2):813–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304879/>

[26]. Wang D, Yu JM, Dorosky RJ, Pierson LS, Pierson EA. The phenazine 2-hydroxyphenazine-1-carboxylic acid promotes extracellular DNA release and has broad transcriptomic consequences in *Pseudomonas chlororaphis* 30–84. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2023];11(1):e0148003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.014800>

3

[27]. Su J-J, Zhou Q, Zhang H-Y, Li Y-Q, Huang X-Q, Xu Y-Q. Medium optimization for phenazine-1-carboxylic acid production by a *gacA qscR* double mutant of *Pseudomonas* sp. M18 using response surface methodology. *Bioresour Technol* [Internet]. 2010;101(11):4089–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852410000660>

[28]. Hall S, McDermott C, Anoopkumar-Dukie S, McFarland A, Forbes A, Perkins A, *et al.* Cellular effects of pyocyanin, a secreted virulence factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2023];8(8):236. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins8080236>

[29]. Priyaja P, Jayesh P, Philip R, Bright Singh IS. Pyocyanin induced *in vitro* oxidative damage and its toxicity level in human, fish and insect cell lines for its selective biological applications. *Cytotechnology* [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2023];68(1):143–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091858/>

[30]. Gonçalves T, Vasconcelos U. Colour me blue: The history and the biotechnological potential of pyocyanin. *Molecules* [Internet]. 2021 [citado el 10 de noviembre de 2023];26(4):927. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26040927>

[31]. Biessy A, Novinscak A, St-Onge R, Léger G, Zboralski A, Fillion M. Inhibition of three potato pathogens by phenazine-producing *Pseudomonas* spp. Is associated with multiple

- biocontrol-related traits. mSphere [Internet]. 2021 [citado el 10 de noviembre de 2023];6(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077259/>
- [32]. Zhao X, Chen Z, Yu L, Hu D, Song B. Investigating the antifungal activity and mechanism of a microbial pesticide Shenqinmycin against *Phoma* sp. Pestic Biochem Physiol [Internet]. 2018; 147:46-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.08.014>
- [33]. Rabaey K, Boon N, Höfte M, Verstraete W. Microbial phenazine production enhances electron transfer in biofuel cells. Environ Sci Technol [Internet]. 2005 [citado el 10 de noviembre de 2023];39(9):3401–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15926596/>
- [34]. Revelo DM, Hurtado NH, Ruiz JO. Celdas de Combustible Microbianas (CCMs): Un Reto para la Remoción de Materia Orgánica y la Generación de Energía Eléctrica. CIT Inform Tecnol [Internet]. 2013 [citado el 10 de noviembre de 2023];24(6):7–8. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-07642013000600004
- [35]. Kennedy RK, Veena V, Naik PR, Lakshmi P, Krishna R, Sudharani S, *et al.* Phenazine-1-carboxamide (PCN) from *Pseudomonas* sp. strain PUP6 selectively induced apoptosis in lung (A549) and breast (MDA MB-231) cancer cells by inhibition of antiapoptotic Bcl-2 family proteins. Apoptosis [Internet]. 2015;20(6):858–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10495-015-1118-0>
- [36]. Xiao-Ni Q, Dang L-R, Qu W-J, Zhang Y-M, Yao H, Lin Q, *et al.* Phenazine derivatives for optical sensing: a review. J Mater Chem C Mater Opt Electron Devices [Internet]. 2020 [citado el 24 de enero de 2024];8(33):11308–39. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/xx/d0tc01401j/unauth>
- [37]. Ali HM, El-Shikh MS, Salem MZM, Muzaaheed. Isolation of bioactive phenazine-1-carboxamide from the soil bacterium *Pantoea* agglomerans and study of its anticancer potency on different cancer cell lines. J AOAC Int [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2023];99(5):1233–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349444/>
- [38]. Sousa CA, Ribeiro M, Vale F, Simões M. Phenazines: Natural products for microbial growth control. hLife [Internet]. 2023; 2(3):100-112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949928323000305>
- [39]. Ryazanova OA, Voloshin IM, Makitruk VL, Zozulya VN, Karachevtsev VA. pH-Induced changes in electronic absorption and fluorescence spectra of phenazine derivatives. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc [Internet]. 2007;66(4–5):849–59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.04.027>
- [40]. Ksenzhek OS, Petrova SA, Kolodyazhny MV. Electrochemical properties of some redox indicators. Bioelectrochem Bioenerg [Internet]. 1977;4(4):346–57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0302459877800366>

[41]. Brooke MH, Engel WK. Use of phenazine methosulfate in enzyme histochemistry of human muscle biopsies. *Neurology* [Internet]. 1966;16(10):986–986. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.16.10.986>

[42]. Raio A, Puopolo G. *Pseudomonas*

chlororaphis metabolites as biocontrol promoters of plant health and improved crop yield. *World J Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2021 [citado el 24 de febrero de 2024];37(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978868/>