



Evolución Química y Biotecnológica de Moléculas con Actividad de Tipo Auxina: Una Revisión

Chemical and Biotechnological Evolution of Molecules with Auxin-Type Activity: A Review

Harriette del Rosario Duran-Sandoval ^a; Jorge Eliecer Espitia-Baena ^a; Giovanni Cancino-Escalante ^b

^a Secretaría de Educación Departamental de Bolívar, Colombia

^b Universidad de Pamplona, Colombia

Correspondencia: harriettelrosa@yahoo.com.mx

Recibido: Marzo, 2022. Aceptado: Abril, 2022. Publicado: Junio, 2022

Resumen

Según valoraciones demográficas, se requiere aumentar un 70% la productividad agrícola para poder alimentar 9.000 millones de personas adicionales en el año 2050, aun cuando factores bióticos-abióticos dificultan dicho propósito. Con el objetivo de impulsar el desarrollo de nuevos herbicidas, esta revisión sistemática de compilación analizó la evolución química y biotecnológica de moléculas con actividad de tipo auxina. Para ello, se buscó información científica sobre descriptores físico-químicos de auxinas, clasificación agroquímica y usos según el sitio de acción, a fin de describir los cambios acaecidos desde su descubrimiento hasta nuestros días. El análisis crítico químico reveló que la síntesis industrial e innovación en los últimos 70 años ha sido escasa, y adicionalmente, los compuestos comercializados no siguen un patrón farmacofórico definido por carecer de homología estructural con el IAA. Es menester comprender desde un enfoque genómico la bioquímica ligando-receptor y los mecanismos transportadores asociados, para dirigir con herramientas computacionales la síntesis racional de moléculas que evadan mecanismos de resistencia. El análisis biotecnológico mostró que la industrialización de la agricultura y la aparición de plantas transgénicas forzó la incorporación de herbicidas tipo auxina para eliminar malezas y mejorar el rendimiento de cultivos, aunque su mala utilización provocó resistencia y contaminación ambiental, lo que está llevándolos al desuso y posesionando los PGPR y PGPB como alternativas funcionales a nivel de laboratorio y pequeña escala. Finalmente, se concluye que el problema de resistencia a herbicidas no podrá ser subsanado hasta que se articule el trinomio agricultor-gobierno-academia.

Palabras clave: Auxina; Regulador del Crecimiento Vegetal; Herbicida Sintético tipo Auxina.

Abstract

According to demographic assessments, it is necessary to increase agricultural productivity by 70% in order to feed an additional 9.000 million people in the year 2050, even when biotic-abiotic factors make this goal difficult. With the aim of promoting the development of new herbicides, this compilation systematic review analyzed the chemical and biotechnological evolution of molecules with auxin-like activity. For this, scientific information was sought on physical-chemical descriptors of auxins, agrochemical classification and uses according to the site of action, in order to describe the changes that have occurred since its discovery to the present day. The critical chemical analysis revealed that industrial synthesis and innovation in the last 70 years have been scarce, and additionally, the commercialized compounds do not follow a defined pharmacophoric pattern due to the lack of structural homology with IAA. It is necessary to understand the ligand-receptor biochemistry and the associated transport mechanisms from a genomic approach, in order to use computational tools to direct the rational synthesis of molecules that evade resistance mechanisms. The biotechnological analysis showed that the industrialization of agriculture and the appearance of transgenic plants forced the incorporation of auxin-type herbicides to eliminate weeds and improve crop yields, although their misuse caused resistance and environmental contamination, which is leading to disuse and possessing the PGPR and PGPB as functional alternatives at the laboratory and small scale level. Finally, it is concluded that the problem of resistance to herbicides cannot be corrected until the trinomial farmer-government-academy is articulated.

Keywords: Auxin; Plant Growth Regulation; Synthetic Auxin Herbicide.

1. Introducción

La humanidad ha experimentado un crecimiento demográfico tan acelerado, que es menester incrementar la productividad agrícola en un 70% [1] para ser capaces de alimentar 9.000 millones de personas adicionales hacia el año 2050 [2]; aun cuando diversos factores bióticos y abióticos limitan el desarrollo adecuado de cultivos vegetales en nuestro planeta [3]. Se prevé que las

técnicas de cultivo convencionales son insuficientes para satisfacer necesidades alimenticias actuales y futuras [4], ya que los mecanismos de respuesta al estrés ambiental en plantas son considerablemente diferentes y más complejos que en animales [5], por lo que identificar los procesos involucrados en las respuestas a tensiones ambientales es un aspecto crítico que debe resolverse [6].

Un grupo de moléculas denominadas Reguladores de Crecimiento (Plant Growth Regulators -PGRs-), han sido utilizadas para acrecentar la productividad agrícola ya que permiten el desarrollo adecuado de las plantas, así como también, la producción con altos rendimientos y a bajos costos de cultivos resistentes al clima [7], pero lo más importante evitando la manipulación genética directa [8]. Las auxinas son fitohormonas que exhiben buenos resultados como PGRs, dado que maximizan la productividad y calidad de muchos cultivos, superan limitaciones genéticas y abióticas propias de los ecosistemas, activan la regulación del crecimiento y desarrollo de las plantas [9], razón por la cual, comercialmente se han venido sintetizando para mejorar la producción agrícola [10]. No obstante, el crecimiento desmedido del mercado agrario, la contaminación medioambiental, la falta de innovación de la industria y la resistencia vegetal por el uso inadecuado de PGRs son en la actualidad importantes problemas que ameritan atención [11], lo cual obliga a la academia y científicos en general a encontrar nuevas moléculas rentables, específicas, seguras y efectivas [12].

Con base en lo anterior, el objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la evolución química y biotecnológica de moléculas que exhiban actividad de tipo auxina, con el fin de exponer el estado actual de las investigaciones en dicho campo y evaluar si es necesario dar un nuevo enfoque a los estudios sobre este tipo de moléculas, de tal suerte que la información suministrada sirva para impulsar y orientar el diseño estructural, síntesis orgánica racional, evaluación *in silico*, *in vitro* y/o *in vivo* de herbicidas y nuevas moléculas PGRs que incrementen el arsenal de fitohormonas más potentes, con mejores perfiles farmacocinéticos y capaces de aminorar los efectos negativos de una escasez alimenticia en un futuro mediano.

2. Método

La presente revisión se realizó en tres etapas usando un planteamiento metodológico de tipo bibliográfico y descriptivo Fig. 1, teniendo en cuenta lo recomendado por Raparelli et al., 2018 [13]; Párdal-Refoyo et al., 2020 [14]; Pelai et al., 2020 [15] y Yepes-Núñez et al., 2021 [16].

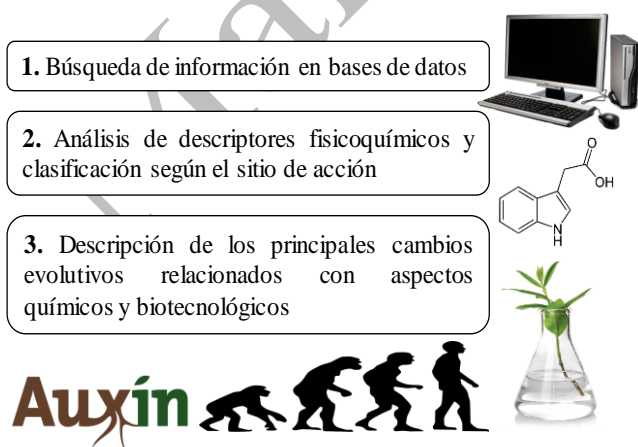


Figura 1. Etapas metodológicas para la construcción de la revisión.
Fuente: Autores.

Inicialmente, se obtuvo literatura científica de tres plataformas diferentes: Google Scholar, Pubmed y las Bibliotecas *on-line* de las Universidades de Cartagena y Pamplona. En el caso de Pubmed se trabajó con artículos Open Access y en las Universidades se utilizó el catálogo virtual. En detalle, la búsqueda se direccionó usando las mismas veinte (20) palabras claves en todas las plataformas *Agro-biotch*, *Agricultural biotechnology*, *Auxin*, *Auxin biotechnology*, *Auxin chemistry*, *Biotechnology*, *Design of synthetic auxin herbicide*, *Herbicide*, *Herbicide design*, *Plant biotechnology*, *Plant Growth Regulation (PGR)*, *Plant Growth Promoting Rhizobacteria (PGPR)*, *Plant Growth Promoting Bacteria (PGPB)*, *Phytohormonal*, *Pre-emergent herbicide*, *Pre-herbicide*, *Post-emergent herbicide*, *Post-herbicide*, *Synthetic auxin analogues*, *Synthetic Auxin Herbicide (SAH)* y filtrando por fecha de publicación. Se incorporaron artículos de fechas anteriores a los últimos cinco años dada su calidad científica, además, por la cantidad de veces que eran citados en el último lustro; esto trajo como resultado una serie de publicaciones que cumplían de manera general los criterios de inclusión Fig 2.

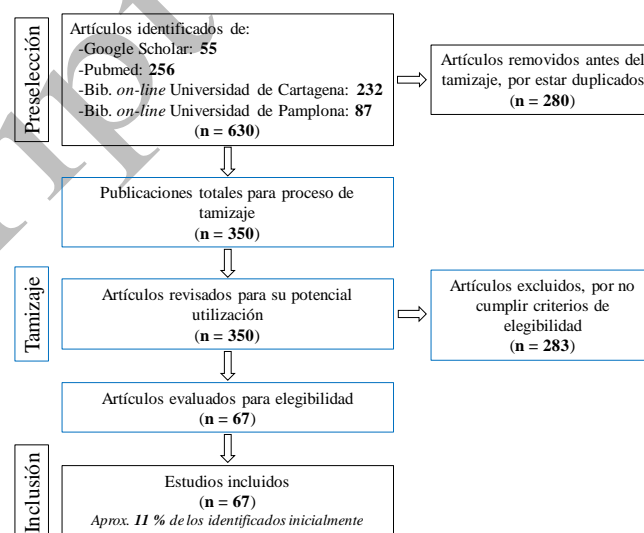


Figura 2. Diagrama para selección de artículos científicos.

Fuente: Autores.

Con los artículos filtrados, se construyó una base de datos de moléculas reportadas como auxinas o herbicidas tipo auxinas (SAH) y se recopiló datos físico-químicos de cada una realizando búsquedas especializadas en: PubChem, CAS Registry Number®, Pesticide Properties DataBase (PPDB), EU Pesticides Database, DataWarrior y Herbicide Resistance Action Committee (HRAC). La ficha técnica para las principales auxinas naturales, pre-emergentes, post-emergentes y análogas se describe en el análisis crítico. De forma adicional, se consultó las bases de datos PPDB y HRAC para complementar la información publicada por Busi et al. (2018) [17] y Quareshy et al. (2018) [12] en relación a la clasificación de herbicidas teniendo en cuenta su sitio de acción.

Finalmente, se analizó la tendencia científica de las publicaciones desde el año 2016 hasta la actualidad, con miras a comprender la evolución química y biotecnológica experimentada por compuestos de tipo auxina, ya sea como PGRs o SAH

3. Análisis Crítico

Al examinar de forma detallada cada una de las publicaciones científicas que soportan la presente revisión, es posible resumir los hallazgos de los últimos años así:

Para el 2016 se publicaron estudios experimentales de naturaleza molecular sobre la interacción del IAA (Indole-3-Acetic Acid) con su receptor.

En 2017 se evaluó la utilidad de todas las fitohormonas como grupo molecular importante para el crecimiento vegetal, logrando publicaciones de nuevos grupos de hormonas como los jasmonatos, brasinoesteroides, estrigonolactonas, entre otros.

Durante el año 2018, se incursionó con los nuevos conceptos de PGPR (Rizosfera) y PGPB (Bacterias Modificadas Genéticamente) como soluciones a la resistencia de las plantas a herbicidas y se buscó alternativas limpias para disminuir la contaminación ambiental producida por todos los herbicidas en general.

Teniendo en cuenta los reportes de 2018 por parte de agencias internacionales sobre el impacto ambiental de herbicidas, la tendencia en 2019 fue buscar soluciones a dicho problema. Es importante resaltar que la mayoría de artículos fueron reviews donde se recopiló información sobre el impacto de estas sustancias a nivel mundial.

En 2020 continuaron los estudios sobre herbicidas, pero enfocados a entender sus mecanismos de resistencia. Nuevamente la mayoría fueron publicaciones de tipo reviews.

Hasta finales de 2021 hubo un interés por retomar investigaciones experimentales basadas en la información publicada los dos años anteriores. Es por ello, que los estudios hogano están encaminados, desde un punto de vista genómico, a comprender el funcionamiento pleno de los genes que cambian tras la interacción del IAA y su receptor, así como también, aquellos que se modifican para las proteínas transportadoras y los encargados del metabolismo de auxinas.

En función de lo anterior, es indiscutible que la tendencia científica desde ahora hasta el 2050 estará marcada por la comprensión, desde un punto de vista genómico, de los cambios que se generan con la auxina natural. De tal forma, que se logre identificar plenamente los genes que se alteran cuando el herbicida es transportado por la planta y luego interactúa con el receptor, para de esta manera diseñar nuevas moléculas capaces de evadir los mecanismos de resistencia.

Con respecto a la evolución química y biotecnológica, se expondrá a continuación diversos elementos conceptuales

que van desde lo global hasta lo más específico, con el fin de tener una visión holística sobre el tema en cuestión y poder construir análisis inéditos.

3.1. Evolución Química

Las auxinas son un tipo de hormonas del crecimiento y PGRs que tomaron relevancia en la biología vegetal de finales del siglo XIX, cuando Charles y Francis Darwin las describieron como sustancias que favorecían el crecimiento de las raíces, y a su vez, este estímulo se transmitía a otros tejidos [18]. En 1933, Kögl y Haagen Smit acuñaron el nombre de auxina por la palabra griega 'auxein' que significa *crecer* [19]. Desde la introducción del 2,4-D a mediados de los años 40 para uso agrícola, la innovación sostenida resultó en el descubrimiento y desarrollo de varios SAH, con estructuras químicas tan variadas que llevaron a la introducción del florpyrauxifen-benzyl en 2016 Fig. 3 [17]. Todos estos compuestos que imitan a la auxina endógena, actúan al desencadenar la muerte de las plantas por incremento del ABA (Abscisic acid) y el ET (Ethylene), lo que provoca el cierre de estomas y la inhibición del transporte de auxinas, seguido de una represión general de la transcripción relacionada con la fotosíntesis, y la senescencia de las hojas, lo cual es la manifestación principal de muerte vegetal [20].

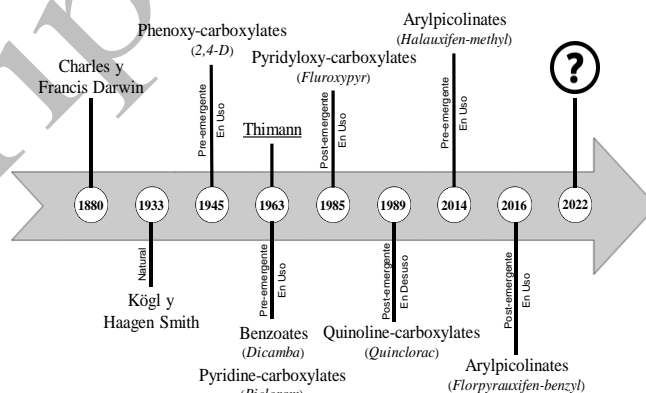


Figura 3. Evolución química de moléculas con actividad tipo de auxina.

Fuente: Autores.

Aunque las auxinas llegaron a posicionarse como pilares fundamentales de las prácticas agrícolas, ya que simbolizan el grupo de hormonas vegetales más estudiado por ser las primeras en descubrir y porque se utilizan ampliamente en protocolos de propagación vegetal dado su papel en la formación de raíces adventicias de diferentes especies [21], es importante resaltar que en los últimos años su mercado está limitado por la falta de innovación química, muy a pesar del momento crítico que vive la humanidad en términos alimentarios [22].

Uno de los paradigmas centrales de la química es la relación existente entre la estructura molecular y la función de los compuestos, por esta razón, se dedican grandes esfuerzos para conocer el ordenamiento atómico preciso de una

sustancia y los efectos farmacodinámicos derivados de la misma, ya que de esta forma es factible proponer modelos farmacofórico, que, en el caso de la biotecnología vegetal, ayudarían al diseño racional de nuevos PGRs [23]. Las auxinas, cuyo representante es el ácido indol-3-acético, son reconocidas a nivel mundial como las fitohormonas y/o PGRs con mayor número de estudios en los que se han empleado herramientas quimioinformáticas, lo que permitió indiscutiblemente un progreso importante en la predicción teórica del efecto biológico de las mismas [24].

En las primeras décadas de investigación sobre moléculas con actividad de tipo auxina, los avances en su comprensión química se lograron a través de bioensayos sobre plantas enteras para poder desarrollar relaciones estructura-actividad (SAR) y entender el funcionamiento hormonal de las mismas, ya sean naturales o sintéticas, con el propósito de alimentar bases de datos que pudieran predecir su comportamiento *in silico* y generar rutas útiles en el diseño racional de nuevos compuestos [25].

Inicialmente, las auxinas representaban una categoría de ácidos orgánicos de bajo peso molecular que, para exhibir su actividad, tenían que poseer tanto un anillo aromático como una cadena lateral de ácido carboxílico dentro de una distancia de 5.5 Å [26; 27], características que fueron conocidas como postulado de Thimann o teoría de la separación de carga (Separation Charge Theory -SCT-) Fig. 4. Ejemplo de lo anterior, son el IAA, 4-Cl-IAA (4-chloroindole-3-acetic acid) y PAA (phenylacetic acid) que poseen actividad de auxina directa en las plantas; por otro lado, el IBA (indole-3-butyric acid), que, aunque presenta una estructura y función similar en el crecimiento y desarrollo, algunos autores lo consideran un precursor del IAA porque puede evocar directamente la señalización y la respuesta de auxina solo después de convertirse en IAA [28].

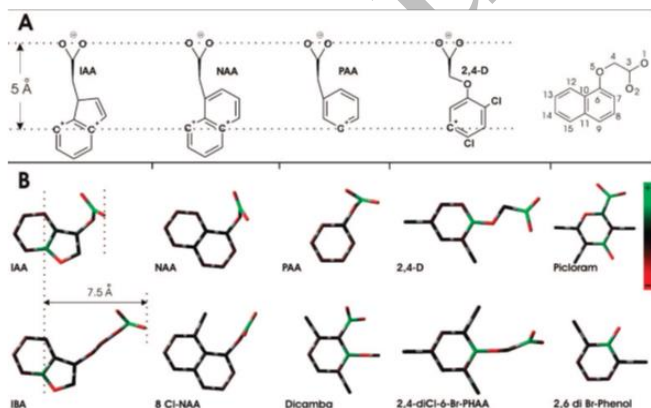


Figura 4. Postulado de Thimann para la SCT. (A) separación de 5 Å entre átomos cargados positiva y negativamente. (B) Estructura del IBA, molécula en la que no se cumple la teoría de separación de carga. Verde: átomos cargados positivamente. Rojo: átomos cargados negativamente
Fuente: [27]

Posteriormente, surgió un grupo diverso de compuestos sintéticos con estructura y actividad similares a las auxinas

endógenas denominados análogos sintéticos de auxinas, los cuales incluyen el NAA (1-naphthylacetic acid); el 2,4-DP (2-(2,4-dichlorophenoxy) propanoic acid); 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid), 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid); Dicamba (3,6-dichloro-2-methoxybenzoic acid), Picloram (4-Amino-3,5,6-trichloropyridine-2-carboxylic acid), Quinclorac (3,7-dichloro-8-quinolinecarboxylic acid), entre otros, que cumplían con esas características químicas en su diseño molecular, lo que les permitió ser utilizados ampliamente en estudios de biología de auxinas y como reguladores del crecimiento vegetal en agricultura y horticultura [29]; sin embargo, hoy en día existen compuestos comercializados que no cumplen con la SCT de Thimann y las propuestas de homología molecular para el desarrollo de nuevas fitohormonas, ya que se ha evidenciado que la evolución química está encaminada hacia el diseño de herbicidas capaces de mimetizar el efecto auxínico en plantas y evadir los mecanismos de resistencia que muchas malezas están presentando, sin importar su tamaño y presencia o ausencia de cargas [30]

Los herbicidas constituyen del 40-60% de todos los pesticidas comercializados a nivel mundial para el control de malezas y son un activo importante para garantizar la seguridad alimentaria, especialmente cuando nos enfrentamos a una demanda cada vez mayor de producción de alimentos [12]. Por ello, los Herbicidas Sintéticos de Auxina -SAH- (Weed Science Society of America / Herbicide Resistance Action Committee Group 4 / O) imitan la actividad de la hormona vegetal auxina Tab. 1 e induce efectos fisiológicos y fenotípicos similares a los producidos por el ácido indol-3-acético [31]. Dado que los SAH, suelen ser mucho más estables que el IAA en plantas, los efectos fenotípicos causados por estas sustancias son bastante severos y provocan la muerte de las mismas [32], por tal motivo, las auxinas sintéticas se utilizan con mayor frecuencia para controlar malezas de hoja ancha en cereales de grano pequeño, barbechos y sistemas de pastizales. A escala mundial, el uso de auxinas sintéticas ocupa el tercer lugar detrás del glifosato (Grupo 9 / G) y los inhibidores de la acetolactato sintasa (Grupo 2 / B) [10].

Las propiedades físico-químicas de los herbicidas (datos no reportados) les permiten ser absorbidos después del contacto inicial con los tejidos vegetales; luego se trasladan a los sitios objetivo, seguidos de lesiones y muerte en el caso de una especie de maleza o planta de cultivo susceptible [33]. El control de especies vegetales depende del modo de acción del herbicida, el cual se define como la secuencia de eventos bioquímicos y fisiológicos que ocurren en la planta desde el momento en que entra en contacto con él hasta su muerte completa [34]. Sin embargo, cuando una planta es resistente a un herbicida, este es ineficaz por dos mecanismos: alteraciones en el sitio objetivo del herbicida; o metabolismo y/o secuestro del herbicida durante la absorción y translocación antes de llegar a su diana [35].

Tabla 1. Clasificación HRAC: Grupo O

HRAC	SITIO DE ACCIÓN	FAMILIA QUÍMICA	INGREDIENTE ACTIVO	AIM
GRUPO "O"	Acción como el ácido indol acético	Phenoxy-carboxylates	Clomeprop	NR
			2,4-DB (Butyrac)	1944
			2,4-D	1945
			Fenoprop	1945
			2,4,5-T	1947
			MCPA	1950
			Chlorfenac (Fenac)	1960
			MCPB	1960
			2,4-DP (Dicloprop)	1961
			Chlorfenprop methyl	1973
MCCP (Mecoprop)	1987			
Benzoates	2,3,6-TBA (Trysben)	1952		
	Chloramben	1958		
	Dicamba	1963		
Pyridine-carboxylates	Picloram	1963		
	Clopyralid	1977		
	Aminopyralid	2005		
Pyridyloxy-carboxylates	Aminocyclopyrachlor	2008		
	Triclopyr	1979		
Quinoline-carboxylates	Fluroxypyr	1985		
	Quinclorac	1989		
Arylpicolinas	Quinmerac	1993		
	Halauxifen-methyl (Arylex)	2014		
Otros	Florpyrauxifen-benzyl (Rinskor)	2016		
	Benazolin-ethyl	NR		

AIM: Año de Introducción al Mercado

NR: No Registra

La tendencia para el manejo de malezas resistentes, debe incluir esfuerzos por parte de la industria agroquímica desde dos puntos de vista para que se favorezca la innovación y comercialización [36]. El primero de ellos, es la investigación para desentrañar los misterios de la resistencia a los SAH y los patrones de resistencia cruzada en las especies de malezas por medio de recursos genómicos que ayuden a identificar los genes de resistencia [10], y el segundo es que, a partir de estos resultados genómicos, el diseño molecular se enfoque en el herbicida ideal, para lo cual se proponen algunas características químicas [37]: inhibición en diferentes objetivos, incluyendo genes diana; adaptación firme y profunda al sitio activo de una enzima; diseño molecular con baja lipofilia y complejidad estructural; construcción de fuertes puentes de hidrógeno y superposición de gran volumen con el sustrato para una buena competencia

Es importante resaltar, que desde la primera aplicación de la biología-química a la investigación básica de las auxinas hace menos de dos décadas, se han logrado grandes avances no solo en la comprensión mecanicista de la acción de las mismas, sino también en la forma como este poderoso enfoque puede usarse para dar respuesta al misterio de las fitohormonas [12]. Con la disponibilidad actual de varias herramientas genéticas novedosas, fenotipado automático y

tecnologías de alto rendimiento, y una colección de bibliotecas de compuestos bioactivos sintéticos y naturales, la genómica química está intentando desarrollar instrumentos útiles en la investigación de auxinas y posterior síntesis, trayendo como consecuencia a mediano plazo la innovación de compuestos [38].

Muchos problemas biológicos exigen para su resolución enfoques moleculares con herramientas derivadas de la química, es por ello que los agroquímicos enfrentan los mismos desafíos de resistencia a herbicidas que padecen los productos farmacéuticos con la resistencia a antibióticos [24]. Se pueden plantear múltiples soluciones a la dificultad de hogaño en torno a los PGRs, en función de las perspectivas creativas que desde los distintos sectores planteen, no obstante, para lograr resultados contundentes es imperativo el desarrollo y/o descubrimiento de nuevas moléculas herbicidas que sean ecológicas y eficientes, a fin de detener la propagación de malezas y con ello evitar la manipulación genética que resulta en costos elevados [39].

Finalmente, en el análisis crítico químico debe considerarse que la biotecnología agrícola no es una panacea para solucionar los problemas de seguridad alimentaria, energética y nutricional, pero cuando se aplica de manera adecuada, puede lograr mejoras tangibles en la calidad de vida a escala mundial [40], además, no solo se deben abordar las inquietudes éticas y sociales de la misma, sino también fomentar la creación de modelos quimioinformáticos que faciliten el despliegue rápido y específico de nuevas tecnologías en respuesta a los desafíos futuros [41].

3.1. Evolución Biotecnológica

La agricultura es probablemente el mayor éxito de la creatividad humana, ya que permitió la domesticación de diversas especies vegetales y facilitó las condiciones que allanaron el camino para ser capaces de existir como sociedad [42]. Desde el desarrollo de este arte, hemos dependido de dicha actividad para satisfacer la creciente demanda de alimentos, medicamentos, productos naturales de uso variado y otras materias primas en general, razón por la cual es imperativo comprender el desarrollo de especies vegetales para poder realizar una correcta manipulación de las mismas [43].

La aplicación del conocimiento genético para el perfeccionamiento de cultivos provocó un aumento sin precedentes en la productividad agrícola; no obstante, es posible que la actual tasa de producción de alimentos no sea suficiente, ya que según estimaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura - FAO- para el 2050 la población mundial será superior a 9.000 millones (29% mayor que la de 2020) y el 70% estará concentrada en zonas urbanas, por lo que hay inmenso desafío para ser capaces de garantizar seguridad alimentaria a través de la producción de cultivos sostenibles [44]. En ese mismo sentido, la agricultura enfrenta dos retos

fundamentales que son: satisfacer de manera sostenible el ascendente requerimiento de alimentos y ser capaz de garantizar nutrición de calidad para una población que se multiplica de manera rápida e incontrolada; todo esto, contra un clima cambiante y con un uso reducido de los insumos necesarios para la producción de cultivos, los cuales, casi todos ya escasean -tierra, agua, fertilizantes, energía y mano de obra [45].

La creciente demanda de alimentos en países emergentes, la volatilidad de precios en la canasta familiar, el cambio climático, la degradación del suelo y la escasez de agua serán otros desafíos a enfrentar si deseamos combatir el hambre; de allí, la importancia de invertir en alternativas tecnológicas que permitan aumentar el cultivo de plantas con importancia comercial, mejorar la calidad de productos agrícolas, preservar los recursos naturales y combatir el estrés ambiental [46].

Un camino para ampliar el conocimiento sobre las plantas lo brinda la biotecnología vegetal, la cual implementa enfoques transgénicos que se combinan con prácticas como la domesticación, el mejoramiento y la selección de cultivos [6], gracias a la introducción de secuencias definidas de ADN (ácido desoxirribonucleico), que transforman de manera precisa genomas y genes nativos, a la vez que ofrecen nuevas oportunidades para explotar rápidamente la variación natural e incorporar cambios que lleven a cultivos productivos y especies vegetales de alto valor nutricional [47]. Los enfoques transgénicos generan mejoramiento de los componentes nutricionales y permiten que las plantas se puedan desarrollar en espacios geográficos, donde antaño, habría sido impensable obtener algún tipo de cultivo [48]. Es así, que hoy en día estamos experimentando un cambio de la superficie de nuestro planeta al expandir aún más el acervo genético utilizado por los fitomejoradores para optimizar las plantas [4]; aunque no se puede desconocer que tales enfoques en la agricultura también suscitan preocupaciones sobre los méritos, las implicaciones sociales, los riesgos ecológicos y los verdaderos beneficios a largo plazo de la biotecnología verde [42].

Según la FAO todavía es posible una ampliación en el potencial de producción de cultivos, ya que quedan disponibles aproximadamente 2.700 millones de hectáreas para una mayor expansión de superficies agrícolas. Sin embargo, esta tierra se concentra principalmente en África, América Central y del Sur, áreas con duras condiciones geoclimáticas [48], lo que exige indiscutiblemente, el estudio de tensiones bióticas (hongos biotróficos y necrotrofos, bacterias, fitoplasmas, oomicetos y nematodos, y patógenos no celulares, es decir, virus y viroides) y abióticas (calor, frío, sequía, salinidad, heridas mecánicas, alta intensidad lumínica, heladas, metales pesados y metaloides) que potencialmente podrían afectar la productividad de cultivos y amenazar la seguridad alimentaria mundial [49]. En función de lo anterior, es imperativo diseñar estrategias palpables

capaces de incrementar el rendimiento por área de tierra cultivable, si deseamos garantizar una adecuada producción de alimentos a corto, mediano y largo plazo [50].

Actualmente, es ineludible identificar los mecanismos desarrollados y desplegados por las plantas para contrarrestar el estrés biótico-abiótico y mantener su crecimiento y supervivencia en condiciones hostiles [51]; tanto así, que en investigaciones recientes se ha demostrado que las fitohormonas controlan una variedad de procesos celulares, trabajan como mensajeros químicos, coordinan vías de transducción de señales durante la respuesta al estrés ambiental y regulan estímulos externos e internos [52], aun cuando los mecanismos de señalización subyacentes a sus complejos modos de acción están lejos de resolverse [53].

Teniendo en cuenta que los PGRs son una clase de moléculas orgánicas activas a diferentes concentraciones, que incluyen hormonas vegetales naturales y sus análogos sintéticos [54]; constituyen un blanco molecular ideal para la integración de técnicas biotecnológicas encaminadas a mitigar dificultades existentes en los cultivos, tales como: presencia de fitopatógenos microbianos, entomopatógenos, cambios ambientales, cambios en el medio de cultivo, entre otros [55].

Casi todos los aspectos vitales de una planta son influenciados por las auxinas. Estas fitohormonas, no solo ayudan al desarrollo vegetal, sino que también pueden ajustar el crecimiento y adaptación a condiciones externas [56]. En los meristemos, regulan la división, elongación y diferenciación celular que conduce a la organogénesis y posteriormente da forma a la arquitectura de los brotes y las raíces [57], razón por la cual, hasta el día de hoy son consideradas importantes agroquímicos, aun con los recientes descubrimientos sobre su potencial impacto ambiental negativo y casos de resistencia [25].

Aunque las auxinas son necesarias para la supervivencia vegetal, se ha estudiado que ellas actúan dependiendo de la concentración aplicada, como estimuladores e inhibidores del crecimiento [58]; lo que permitió diseñar una generación de compuestos sintéticos conocidos como herbicidas, los cuales están disponibles comercialmente tanto en forma líquida (soluciones de inmersión y aerosoles posteriores a la siembra) como en polvo [54].

Los herbicidas clasificados como auxinas sintéticas –SAH– se utilizan con mayor frecuencia para controlar malezas de hoja ancha en una variedad de cultivos y en áreas no agrícolas, por ello, son los terceros herbicidas más manipulados a nivel mundial [59] y tienen una importancia económica considerable en muchas áreas de la agricultura, la horticultura, la gestión del césped y el paisaje, y también contribuyen a la seguridad alimentaria mundial, ya que las malezas reducen significativamente el rendimiento de los cultivos, al competir por la luz, el agua y los recursos nutricionales [12].

En vista de la aplicación frecuente de herbicidas por todo el mundo, sus bajas tasas de degradación y posible toxicidad para los seres humanos, hoy por hoy este tipo de sustancias están en el ojo de la comunidad científica debido al incesante monitoreo ambiental que demandan [60]. Además, el uso extensivo e intensivo de ellos desarrolló la propagación de malezas resistentes a estos SAH en muchos sistemas de producción de cultivos [35]. Dado que el modo de acción de los herbicidas auxínicos es complejo, los mecanismos de resistencia permanecen en gran parte sin caracterizar [61], por ello, los científicos han proporcionado dos mecanismos candidatos que son: modificaciones del sitio diana y cambios en el sistema transportador que incluye las enzimas que metabolizan los SAH [17].

Como existe un desasosiego generalizado sobre la resistencia a herbicidas, varios centros de investigación alrededor del mundo redireccionaron sus estudios hacia las interacciones planta-microorganismo [62] como una forma de eliminar el uso de herbicidas que resultan dañinos para el medio ambiente, acrecentar la productividad de cultivos al mejorar la absorción de nutrientes, aumentar el crecimiento vegetal y otorgar tolerancia al estrés biótico-abiótico; toda vez que se ha descubierto la utilidad de microorganismos en tales menesteres [51]; por ello, el uso de microbios como fertilizantes biológicos -biofertilizantes- es cada vez mayor, ya que representan organismos vivos naturales respetuosos con el medio ambiente [63].

Los dos tipos de biofertilizantes conocidos a la fecha son: rizobacterias promotoras del crecimiento de las plantas (PGPR), las cuales se aplican para optimizar el desarrollo y la productividad vegetal, aunque también tienen potencial para usarse en la mejora genética de la tolerancia a la sequía [7] y las bacterias promotoras del crecimiento de las plantas (PGPB), las cuales brindan múltiples beneficios en la agricultura al aumentar la productividad de los cultivos y el contenido de nutrientes, así como también al suprimir el crecimiento de patógenos [64]. En función de lo anterior, el objetivo de la agricultura sostenible en todo el mundo puede encaminarse a largo plazo, al uso generalizado de biofertilizantes en lugar de los sintetizados químicamente Fig. 5. Sin embargo, para alcanzar dicha meta es esencial que los mecanismos empleados por los PGPR/PGPB primero se comprendan a fondo, permitiendo así que los resultados obtenidos a nivel de laboratorio se puedan replicar en la agricultura extensiva [65].

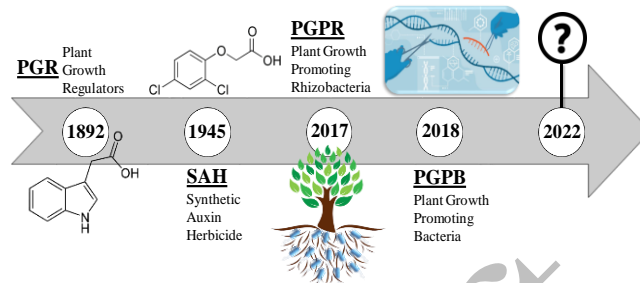


Figura 5. Evolución biotecnológica de moléculas con actividad de tipo auxina.

Fuente: Autores.

Los biofertilizantes promueven el crecimiento de las plantas mediante mecanismos tanto directos como indirectos. Los mecanismos directos se definen como el empleo de los rasgos bacterianos que dan como resultado la promoción directa del crecimiento de las plantas y los mecanismos indirectos se refieren a rasgos bacterianos que inhiben el funcionamiento de uno o más organismos fitopatógenos, tanto hongos como bacterias [45]. Mientras se comprende como las plantas se ven afectadas por los desafíos ambientales que amenazan la supervivencia e influyen negativamente en su crecimiento y productividad [66], es necesario que los agricultores protejan sus campos de las malas hierbas, los insectos y las enfermedades para poder producir un cultivo de forma rentable [11], ya sea con el uso de herbicidas innovadores que evadan los mecanismos de resistencia o con la ayuda de los PGPR/PGPB [51].

Para finalizar el análisis biotecnológico, hay que resaltar que la investigación biotecnológica moderna será, sin duda alguna, el núcleo de numerosas innovaciones que llegarán a la sociedad en el 2050 [6], ya que en temas de alimentación y agricultura representa una forma eficaz de abordar el desafío mundial de la seguridad alimentaria [67], mediante la manipulación de organismos, sistemas y procesos vivos en beneficio de la sociedad, el medio ambiente y la industria. La humanidad podrá responder a la creciente demanda en la producción de alimentos, con cultivos más adaptables a condiciones climáticas hostiles y menos vulnerables a patógenos y otras plagas [2]; no obstante, para evidenciar cualquier cambio tangible es un requisito *sine qua non* la articulación de la académica, la industria y el sector gubernamental, con el propósito de no poner en riesgo los procesos de innovación y satisfacer la progresiva demanda social de comida [40].

5. Conclusiones

Se logró realizar una revisión sistemática sobre la evolución química y biotecnológica de moléculas con actividad de tipo auxina, la cual constituye un recurso bibliográfico útil para impulsar investigaciones enfocadas al diseño racional y síntesis de nuevos PGRs y/o herbicidas con actividad de este tipo, que sean eficaces, efectivos, seguros, económicos y capaces de evadir los mecanismos de resistencia actuales. No

obstante, es menester la plena comprensión desde un punto de vista molecular, de los genes implicados en la interacción bioquímica ligando-receptor, los genes asociados a los mecanismos transportadores y los genes que codifican el metabolismo de herbicidas.

Los problemas de resistencia que atraviesan los herbicidas en la actualidad y los inconvenientes medioambientales derivados de su mala utilización, allanaron el camino para la implementación de biofertilizantes de tipo PGPR y PGPB, los cuales, aunque se muestran prometedores a nivel de laboratorio y pequeña escala, no cuentan a la fecha con estudios suficientes para predecir su comportamiento en la agricultura extensiva.

Finalmente, para aumentar la productividad agrícola hacia el año 2050 es necesario diseñar un modelo de agricultura sostenible que considere las implicaciones éticas y sociales de la biotecnología agrícola. Por tal motivo, para estar en capacidad de resolver problemas de seguridad alimentaria, energética y nutricional en un mundo con menos terreno cultivable y condiciones ambientales hostiles, es indiscutible que los gobiernos deben incentivar al interior de las universidades la implementación de investigaciones académico-científicas que conduzcan al descubrimiento de nuevas moléculas con mecanismos de acción más específicos, a la vez que se capacite al agricultor en el manejo adecuado de las mismas.

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no hay ninguna condición real, aparente y/o potencial que constituya conflicto de interés para la publicación de esta revisión. Por lo tanto, no existe riesgo en la transparencia de la información plasmada en este documento, toda vez que no hay intereses secundarios o situaciones de naturaleza personal, profesional o investigativa que pueden convertirse en conflictivas.

Referencias

[1] Yendrek, C., Tomaz, T., Montes, C., Cao, Y., Morse, A., Brown, P., McIntyre, L., Leakey, A., Ainsworth, E. (2017). High-Throughput phenotyping of maize leaf physiological and biochemical traits using hyperspectral reflectance. *Plant Physiology* 173:614–626. www.plantphysiol.org/cgi/doi/10.1104/pp.16.01447

[2] Yilmaz, R. (2019). Modern biotechnology breakthroughs to food and agricultural research in developing countries. *GM Crops & Food* 10:12–16. DOI: 10.1080/21645698.2019.1600969

[3] Ali, S., Baek, K. (2020). Jasmonic acid signaling pathway in response to abiotic stresses in plants. *Int. J. Mol. Sci.* 21:621. DOI:10.3390/ijms21020621

[4] Harfouche, A., Petoussi, V., Meilan, R., Sweet, J., Twardowski, T., Altman, A. (2021). Promoting ethically responsible use of agricultural biotechnology. *Trends in Plant Science* 26(6). <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.12.015>

[5] Ciura, J., Kruk, J. (2018). Phytohormones as targets for improving plant productivity and stress tolerance. *Journal of Plant Physiology* 229: 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2018.06.013>

[6] Dahabieh, M., Bröring, S., Maine, E. (2018). Overcoming barriers to innovation in food and agricultural biotechnology. *Trends in Food*

Science & Technology 79: 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.004>

[7] Khan, N., Bano, A., Rahman, M., Guo, J., Kang, Z., Babar, A. (2019). Comparative physiological and metabolic analysis reveals a complex mechanism involved in drought tolerance in chickpea (*Cicer arietinum* L.) induced by PGPR and PGRS. *Scientific Reports* 9:2097. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38702-8>

[8] Wani, S., Kumar, V., Shiram, V., Sah, S. (2016). Phytohormones and their metabolic engineering for abiotic stress tolerance in crop plants. *The Crop Journal* 4:162–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cj.2016.01.010>

[9] Zhen, Y., Ji-Yun, N., Yang, C., Zhi-Xia, L., Guo-Feng, X., Hai-Fei, L. (2017). Simultaneous determination of plant growth regulators in fruit by Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry coupled with modified quenchers procedure. *Chin J Anal Chem* 45(5):e1719–e1725. DOI: 10.1016/S1872-2040(17)61015-6

[10] Todd, O., Figueiredo, M., Morran, S., Soni, N., Preston, C., Kubeš, M., Napier, R., Gaines, T. (2020). Synthetic auxin herbicides: finding the lock and key to weed resistance. *Plant Science* 300: 110631. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2020.110631>

[11] Kaundun, S. (2020). Syngenta's contribution to herbicide resistance research and management. *Pest Manag Sci* 77:1564–1571. DOI 10.1002/ps.6072

[12] Quareshy, M., Prusinska, J., Li, J., Napier, R. (2018). A cheminformatics review of auxins as herbicides. *Journal of Experimental Botany*. doi:10.1093/jxb/erx258

[13] Raparelli, E., Macari, G., Scaglione, M., Bajocco, S., Scarascia, G. (2018). Structural trend and conceptual evolution of research on genetically modified organisms using a science mapping approach. *Journal of Cleaner Production* 205: 329e338. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.09.118>

[14] Pardal-Refoyo, J., Pardal-Peláez, B. (2020). Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Rev. ORL* 11(2): 155-160. DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.22882>

[15] Pelai, R., Hagerman, S., Kozak, R. (2020). Biotechnologies in agriculture and forestry: Governance insights from a comparative systematic review of barriers and recommendations. *Forest Policy and Economics* 117: 102191. <https://doi.org/10.1016/j.forpol.2020.102191>

[16] Yopez-Nuñez, J., Urrúti, G., Romero-García, M., Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 74(9):790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2021.06.016>

[17] Busi, R., Goggin, Heap, I., Horak, M., Jugulam, M., Masters, R., Napier, R., Riar, D., Satchivi, N., Torra, J., Westrah P., RWright, T. (2018). Weed resistance to synthetic auxin herbicides. *Pest Manag Sci* 74(10): 2265–2276. DOI 10.1002/ps.4823

[18] Casanova-Sáez, R., Voß, U. (2019). Auxin metabolism controls developmental decisions in land plants. *Trends in Plant Science* 24(8). <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.05.006>

[19] Kim, M., Seo, H., Park, C., Park, W. (2016). Examination of the auxin hypothesis of phytoalexin action in classical auxin assay systems in maize. *Journal of Plant Physiology* 190:67–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jplph.2015.11.009>

[20] Gaines, T. (2020). The quick and the dead: a new model for the essential role of ABA accumulation in synthetic auxin herbicide mode of action. *Journal of Experimental Botany* 71(12): 3383–3385. doi:10.1093/jxb/eraa178

[21] Porfirio, S., Gomes da Silva, M., Peixe, A., Cabrita, M., Azadi, P. (2016). Current analytical methods for plant auxin quantification – A review. *Analytica Chimica Acta* 902:8–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2015.10.035>

[22] Rodríguez-Furlán, C., Miranda, G., Reggiardo, M., Hicks, G., Norambuena, L. (2016). High throughput selection of novel plant growth regulators: Assessing the translatability of small bioactive molecules from Arabidopsis to crops. *Plant Science* 245:50–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plantsci.2016.01.001>

[23] Vela, A. (2016). Logros y perspectivas de la Química Teórica. *Educación Química* 27:278–285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.09.001>

[24] Lace, B., Prandi, C. (2016). Shaping small bioactive molecules to untangle their biological function: A focus on fluorescent plant

- hormones. *Molecular Plant* 9, 1099–1118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molp.2016.06.011>
- [25] Hoyerova, K., Hosek, P., Quareshy, M., Li, J., Klima, P., Kubes, M., Yemm, A., Neve, P., Tripathi, A., Bennett, M., Napier, R. (2017). Auxin molecular field maps define AUX1 selectivity: many auxin herbicides are not substrates. *New Phytologist*. Doi: 10.1111/nph.14950
- [26] Thimann, K. (1963). Plant growth substances; past, present and future. *Annu. Rev. Plant. Physiol.* 14:1-19
- [27] Ferro, N., Bredow, T., Jacobsen, H., Reinard, T. (2010). Route to novel Auxin: Auxin chemical space toward biological correlation carriers. *Chemical Reviews* 110(8): 4690–4708.
- [28] Cao, X., Yang, H., Shang, C., Ma, S., Liu, L., Cheng, J. (2019). The roles of auxin biosynthesis YUCCA gene family in plants. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 6343. doi:10.3390/ijms20246343
- [29] Ma, Q., Grones, P., Robert, S. (2018). Auxin signaling: a big question to be addressed by small molecules. *Journal of Experimental Botany* 69(2): 313–328. doi:10.1093/jxb/erx375176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jc.2016.01.010>
- [30] Weijers, D., Nemhauser, J., Yang, Z. (2018). Auxin: small molecule, big impact. *Special Issue Editorial. Journal of Experimental Botany*
- [31] Bushkov, N., Veselov, M., Chuprov-Netochin, R., Marusich, E., Majouga, A., Volynchuk, P., Shumilina, D., Leonov, S., Ivanenkov, Y. (2016). Computational insight into the chemical space of plant growth regulators. *Phytochemistry* 122:254–264. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.12.006>
- [32] Epp, J., Alexander, A., Balko, T., Buysse, A., Brewster, W., Bryan, K., Daeuble, J., Fields, C., Gast, R., Green, R., Irvine, N., Lo, W., Lowe, C., Renga, J., Richburg, J., Ruiz, J., Satchivi, N., Schmitzer, P., Siddall, L., Webster, J., Weimer, M., Whiteker, G., Yerkes, C. (2016). The discovery of Arylex™ active and Rinskor™ active: Two novel auxin herbicides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 24: 362–371. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.08.011>
- [33] Moss, S., Ulber, L., Hoed, I. (2019). A herbicide resistance risk matrix. *Crop Protection* 115: 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2018.09.005>
- [34] Rzemieniecki, T., Wojcieszak, M., Materna, K., Praczyk, T., Pernak, J. (2021). Synthetic auxin-based double salt ionic liquids as herbicides with improved physicochemical properties and biological activity. *Journal of Molecular Liquids* 334: 116452. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116452>
- [35] Nakka, S., Jugulam, M., Peterson, D., Asif, M. (2019). Herbicide resistance: Development of wheat production systems and current status of resistant weeds in wheat cropping systems. *The Crop Journal* 7: 750–760. <https://doi.org/10.1016/j.cj.2019.09.004>
- [36] Beckie, H., Ashworth, M., Flower, K. (2019). Herbicide resistance management: Recent developments and trends. *Plants* 8: 161. Doi: 10.3390/plants8060161
- [37] Gaines, T., Duke, S., Morran, S., Rigon, C., Tranel, P., Küpper, A., Dayan, F. (2020). Mechanisms of evolved herbicide resistance. *J. Biol. Chem.* 295(30): 10307–10330. Doi: 10.1074/jbc.REV120.013572
- [38] Das, S., Weijers, D., Borst, J. (2021). Auxin response by the numbers. *Trends in Plant Science* 26 (5). <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.12.017>
- [39] Muniz, D., García, J., Braga, T., Fátima, A., Modolo, L. (2019). Pre-emergence application of (thio)urea analogues compromises the development of the weed species *Bidens pilosa*, *Urochloa brizantha*, and *Urochloa decumbens*. *Journal of Advanced Research* 17: 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.01.017>
- [40] Cornelissen, M., Małyska, A., Nanda, A., Lankhorst, R., Parry, M., Rodrigues, V., Pribil, M., Nacry, P., Inzé, D., Baekelandt, A. (2021). Biotechnology for tomorrow's world: Scenarios to guide directions for future innovation. *Trends in Biotechnology* 39(5). <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.09.006>
- [41] Guo, W., Wang, W., Zhang, W., Li, W., Wang, Y., Zhang, S., Chang, J., Ye, Q., Gan, J. (2021). Mechanisms of the enantioselective effects of phenoxyalkanoic acid herbicides DCP and MCP. *Science of the Total Environment* 788: 147735. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147735>
- [42] Montagu, M. (2020). The future of plant biotechnology in a globalized and environmentally endangered world. *Genetics and Molecular Biology* 43:1(suppl 2), e20190040. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2019-0040>
- [43] Morales-Tapia, A., Cruz-Ramírez, A. (2016). Computational modeling of Auxin: A foundation for plant engineering. *Front. Plant Sci.* 7:1881. doi: 10.3389/fpls.2016.01881
- [44] Figueiredo, D., Köhler, C. (2018). Auxin: a molecular trigger of seed development. *Genes & Development* 32: 479–490. www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.312546.118
- [45] Gouda, S., Kerry, R., Das, S., Paramithiotis, S., Shin, H., Patra, J. (2018). Revitalization of plant growth promoting rhizobacteria for sustainable development in agriculture. *Microbiological Research* 206: 131–140. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2017.08.016>
- [46] Rischer, H., Szilvay, G., Oksman-Caldentey, K. (2020). Cellular agriculture — industrial biotechnology for food and materials. *Current Opinion in Biotechnology* 61:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.12.003>
- [47] Francis, D., Finer, J., Grotewold, E. (2017). Challenges and opportunities for improving food quality and nutrition through plant biotechnology. *Current Opinion in Biotechnology* 44:124–129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.009>
- [48] Tyczewska, A., Wozniak, E., Grac, J., Kuczynski, J., Twardowski, T. (2018). Towards food security: current state and future prospects of agrobiotechnology. *Trends in Biotechnology* 36(12). <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.07.008>
- [49] Nejat, N., Mantri, N. (2017). Plant immune system: crosstalk between responses to biotic and abiotic stresses the missing link in understanding plant defence. *Curr. Issues Mol. Biol.* 23: 1-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.21775/cimb.023.001>
- [50] Numan, M., Bashir, S., Khan, Y., Mumtaz, R., Shinwari, Z., Khan, A. L., Khan, A., AL-Harrasi, A. (2018). Plant growth promoting bacteria as an alternative strategy for salt tolerance in plants: A review. *Microbiological Research* 209: 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.02.003>
- [51] Leontidou, K., Genitsaris, S., Papadopoulou, A., Kamou, N., Bosmali, I., Matsi, T., Madesis, P., Vokou, D., Karamanolis, K., Mellidou, I. (2020). Plant growth promoting rhizobacteria isolated from halophytes and drought-tolerant plants: genomic characterisation and exploration of phyto-beneficial traits. *Scientific Reports*. 10: 14857. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71652-0>
- [52] Tian, H., Lv, B., Ding, T., Bai, M., Ding, Z. (2018). Auxin-BR interaction regulates plant growth and development. *Front. Plant Sci.* 8:2256. doi: 10.3389/fpls.2017.02256
- [53] Černý, M., Novák, J., Habánová, H., Cerna, H., Brzobohatý, B. (2016). Role of the proteome in phytohormonal signaling. *Biochimica et Biophysica Acta* 1864: 1003–1015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2015.12.008>
- [54] Small, C., Degenhardt, D. (2018). Plant growth regulators for enhancing revegetation success in reclamation: A review. *Ecological Engineering* 118: 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2018.04.010>
- [55] Alcantara, J., Acero, J., Alcántara, J.D., Sánchez, R. (2019). Principales reguladores hormonales y sus interacciones en el crecimiento vegetal. *NOVA* 17 (32): 109-129
- [56] Qin, H., Huang, R. (2018). Auxin controlled by ethylene steers root development. *Int. J. Mol. Sci.* 19: 3656. doi:10.3390/ijms19113656
- [57] Brumos, J., Robles, L., Yun, J., Vu, T., Jackson, S., Alonso, J., Stepanova, A. (2018). Local auxin biosynthesis is a key regulator of plant development. *Developmental Cell* 47: 306–318. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.09.022>
- [58] Mateo-Bonmati, E., Casanova-Sáez, R., Ljung, K. (2019). Epigenetic regulation of auxin homeostasis. *Biomolecules* 9: 623. doi:10.3390/biom9100623
- [59] Chen, H., Qin, Y., Pu, J., Hu, J., Wen, Y. (2021). Phytotoxicity of the chiral herbicide dichlorprop: Cross-talk between nitric oxide, reactive oxygen species and phytohormones. *Science of the Total Environment* 788: 147866. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147866>
- [60] Fan, C., Yang, J., Liang, Y., Dong, H., Zhang, W., Tang, G., Cao, Y. (2019). Effective tuning guanidinium ionic liquid as greener solvent for fast and sensitive determination of auxin herbicides. *Microchemical Journal* 144: 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.08.054>

- [61] Goggin, D., Kaur, P., Owen, M., Powles, S. (2018). 2,4-D and dicamba resistance mechanisms in wild radish: subtle, complex and population specific? *Annals of Botany* 122: 627–640. doi: 10.1093/aob/mcy097
- [62] Boivin, S., Fonouni-Farde, C., Frugier, F. (2016). How Auxin and Cytokinin phytohormones modulate root microbe interactions. *Frontiers in Plant Science*. 7: 1240. Doi: 10.3389/fpls.2016.01240
- [63] Olanrewaju, O., Glick, B., Babalola, O. (2017). Mechanisms of action of plant growth promoting bacteria. *World J Microbiol Biotechnol*. 33: 197. DOI 10.1007/s11274-017-2364-9
- [64] Ramakrishna, W., Yadav, R., Li, K. (2019). Plant growth promoting bacteria in agriculture: Two sides of a coin. *Applied Soil Ecology* 138: 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2019.02.019>
- [65] Gange, A., Gadhave, K. (2018). Plant growth-promoting rhizobacteria promote plant size inequality. *Scientific Reports*. 8:13828. DOI: 10.1038/s41598-018-32111-z
- [66] Bucker-Neto, L., Sobral, A., Machado, R., Arenhart, R., Margis-Pinheiro, M. (2017). Interactions between plant hormones and heavy metals responses. *Genetics and Molecular Biology*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0087>
- [67] Nascimento, F., Hernández, A., Glick, B., Rossi, M. (2020). Plant growth-promoting activities and genomic analysis of the stress-resistant *Bacillus megaterium* STB1, a bacterium of agricultural and biotechnological interest. *Biotechnology Reports* 25: e00406. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00406>