



## Aplicación de pigmentos producidos por *Streptomyces coelicolor* en la síntesis de nanopartículas de plata con actividad antimicrobiana

Application of pigments produced by *Streptomyces coelicolor* in the synthesis of silver nanoparticles with antimicrobial activity

Laura N. Barrios<sup>1</sup>, Paola Santos<sup>1</sup>

### Resumen

*Streptomyces* son bacterias Gram positivas que pertenecen al phylum *Actinobacteria*. Dentro de este género, la especie que más se destaca es *Streptomyces coelicolor* que codifica más de 20 grupos de genes involucrados en la biosíntesis de metabolitos secundarios bioactivos como antibióticos, los cuales han sido relevantes en medicina y biotecnología. Esta revisión tiene como objetivo identificar el potencial que tienen los pigmentos producidos por *S. coelicolor* mediante la aplicación de la nanotecnología en la síntesis de nanopartículas de plata, como una alternativa en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes. Hallazgos obtenidos en diferentes trabajos, resaltan las propiedades de esta especie para producir metabolitos secundarios como compuestos antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antitumorales y anti-hipertensivos. Además, este grupo de bacterias son ideales para la formación de nanopartículas de plata extracelular e intracelularmente, ya que les proporciona una adecuada estabilidad como también polidispersidad, demostrando una amplia actividad bactericida contra microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella typhi*. De esta manera, surge un gran interés por estos nanomateriales con actividad antimicrobiana, como una alternativa terapéutica para el control de patógenos resistentes a los fármacos tradicionales y como nuevos biocidas seguros y beneficiosos en el control de infecciones.

**Palabras clave:** Resistencia bacteriana. Nanotecnología. Nanopartículas. Pigmentos. *Streptomyces coelicolor*. Actinorhodina.

Grupo de investigación Relaciones microbianas y Epidemiológicas aplicadas al Laboratorio Clínico y Molecular - REMA. Facultad Ciencias de la Salud, Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

Correo de correspondencia:  
psantos@unicolmayor.edu.co

Recepción: 24/09/2021. Aceptación: 9/06/2022

**Cómo citar este artículo:** Barrios L. N., Santos P. Aplicación de pigmentos producidos por *Streptomyces coelicolor* en la síntesis de nanopartículas de plata con actividad antimicrobiana. Hechos Microbiol. 2022;13(1):37-46. DOI: 10.17533/udea.hm.v13n1a04

## Abstract

*Streptomyces* are Gram-positive bacteria that belong to the phylum Actinobacteria. Within this genus, the species that stands out most is *Streptomyces coelicolor* (*S. coelicolor*), which encodes more than 20 groups of genes whose products are involved in the biosynthesis of bioactive secondary metabolites as antibiotics with extensive medical and biotechnological applications. The objective of this review is to identify the potential of pigments produced by *S. coelicolor* through the application of nanotechnology in the synthesis of silver nanoparticles as an alternative treatment for infections caused by resistant microorganisms. Findings obtained from different studies revealed the capacity of this species to produce secondary metabolites such as antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor, and antihypertensive compounds. This group of bacteria is ideal for the production of silver nanoparticles extracellularly and intracellularly since they provide adequate stability as well as polydispersity, demonstrating a broad bactericidal activity against microorganisms such as *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Salmonella typhi*. Therefore, there is great interest in these nanomaterials with antimicrobial activity as a therapeutic alternative to control the emergence and spread of antimicrobial resistance and new safe and beneficial biocides in infection control.

**Keywords:** Bacterial Drug Resistance. Nanotechnology. Nanoparticle. Pigments. *Streptomyces coelicolor*. Actinorhodin.

## Introducción

Desde tiempos inmemorables se ha empleado la plata en sus distintas formas como un medicamento para curar heridas y como tratamiento de distintas enfermedades. La actividad antimicrobiana de la plata, se ha explorado en diferentes formulaciones farmacéuticas como ungüentos, en ropa quirúrgica e incluso revestimientos de dispositivos médicos<sup>(1)</sup>. En la actualidad, esta propiedad antimicrobiana ha sido comprobada con mayor efectividad como partículas pequeñas de hasta 100 nm conocidas como nanopartículas de plata, demostrando que expresan mejor sus característi-

cas con respecto a las partículas de mayor tamaño. Su uso ha sido aplicado en distintos campos como la purificación del agua, el envasado de productos alimenticios y pinturas de partículas de plata, entre otros.<sup>(2)</sup>

En varios estudios se ha demostrado que las actinobacterias tienen la facultad de producir metabolitos secundarios que pueden sintetizar este tipo de partículas de plata<sup>(3)</sup>. Las bacterias pertenecientes a este género son bacterias Gram positivas distribuidas ampliamente en diferentes ambientes, desempeñando un rol fundamental en la mineralización de materias orgánicas complejas<sup>(4)</sup>. Dentro de este género, una de las especies que se destaca es *Streptomyces coelicolor*, la cual codifica más de 20 grupos de genes involucrados en la biosíntesis de metabolitos secundarios con propiedades antimicrobianas, antitumorales y anti-hipertensivas, entre otras<sup>(4,5)</sup>, constituyendo un importante potencial biotecnológico como fuente de nuevas moléculas antimicrobianas, o en la optimización de la actividad de los antibióticos actualmente en uso<sup>(6)</sup>. Así mismo, las nanopartículas de plata sintetizadas parecen ser tóxicas para bacterias aeróbicas y anaeróbicas aisladas de plantas de tratamiento de aguas residuales<sup>(7)</sup>.

Por otro lado, en los últimos años se ha evidenciado un incremento, a nivel mundial, de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de uso convencional. Esta situación ha generado en la comunidad científica, un gran interés en la búsqueda de alternativas al uso de antibióticos con el aprovechamiento de la tecnología de nanopartículas de plata, con el fin de encontrar nuevos materiales biocidas seguros y beneficiosos.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es identificar el potencial que tienen los pigmentos producidos por *S. coelicolor* mediante la aplicación de la nanotecnología en la síntesis de nanopartículas de plata, como una alternativa en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes. Se recopiló información del tema ampliando el conocimiento que servirá de base para futuras investigaciones acerca de la capacidad de estos metabolitos.

## Características generales del género *Streptomyces*

El género *Streptomyces* se representa por bacterias Gram positivas que pertenecen al Phylum Actinomybacteria,

clase Actinobacteria, orden Actinomycetales, familia Streptomycetaceae y género *Streptomyces*, dentro del cual, la especie más representativa es *Streptomyces coelicolor*. Estas bacterias se distribuyen ampliamente en el suelo y representan entre el 5 y 30 % del total de microorganismos y desempeñan un papel fundamental en la mineralización de materias orgánicas complejas<sup>(5)</sup>; son capaces de crecer y sobrevivir en ambientes adversos como suelos alcalinos o salinos, bosques, desiertos, playas y ambientes acuáticos.<sup>(8)</sup>

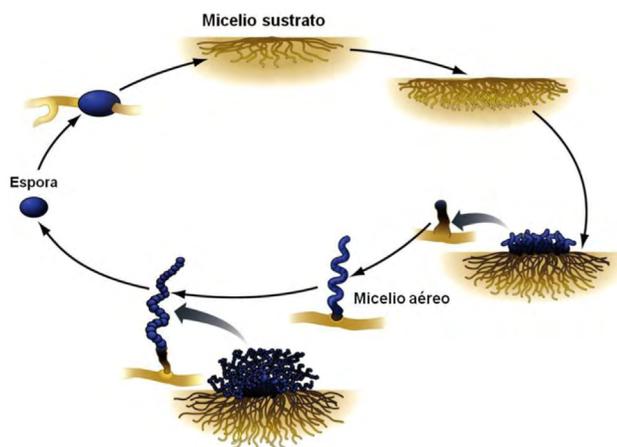
Esta especie se destaca por su capacidad para producir metabolitos secundarios, como compuestos antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antitumorales, anti-hipertensivos, antiprolifícos, antioxidantes, y varias enzimas extracelulares<sup>(4,9,10)</sup>, lo que suele ocurrir durante el cambio de la fase logarítmica a la fase estacionaria del crecimiento<sup>(11)</sup>. Se ha reconocido su potencial biotecnológico, siendo responsables de la producción de dos tercios de las moléculas microbianas comercialmente disponibles<sup>(12)</sup>. Estudios respecto a la producción antibiótica de este género comenzaron alrededor de 1940 y continúan en la actualidad debido a la urgencia de hallar nuevos fármacos efectivos contra bacterias multi-drogo-resistentes (MDR)<sup>(6)</sup>.

Las bacterias del género *Streptomyces* tienen una forma filamentosa, poseen un ciclo de vida complejo y un mecanismo de esporulación que implica tipos celulares diferenciados, cada uno con funciones definidas (Fig. 1). El ciclo comienza con una espora que germina cuando las condiciones del medio son favorables, conformándose una hifa vegetativa que se va ramificando para dar lugar a un micelio formado por un entramado de hifas. Estas hifas crecen en extensión y ramificación de la punta, generan paredes transversales en ubicaciones esporádicas, pero no se dividen; muchos cromosomas comparten cada compartimento delimitado por paredes cruzadas. Este micelio, que recibe el nombre de “micelio vegetativo o micelio sustrato”, crece de forma exponencial gracias a los nutrientes que encuentra en el sustrato en el cual penetran sus hifas<sup>(13)</sup>.

Un segundo tipo de células filamentosas ocurre cuando las condiciones se vuelven adversas, como por ejemplo cuando los nutrientes escasean, denominado “micelio aéreo”. A diferencia del micelio del sustrato, el micelio aéreo se somete a una septación que las divide en compartimentos, formando estructuras esporo-

génicas hidrófobas, emergiendo en el aire sobre el micelio vegetativo, del cual aprovechan los nutrientes que se generan tras la autólisis que se produce en el mismo, en un proceso de muerte celular programada<sup>(12)</sup>.

Cuando finaliza el crecimiento del micelio aéreo se forman septos sincrónicos, los cuales delimitan una única copia del genoma. Tras un proceso de maduración, cada compartimento da lugar a una espora viable durante largos periodos, que será dispersada por distintos medios antes de comenzar de nuevo el ciclo<sup>(14)</sup>. El proceso de germinación, cuando se considera la tasa de una sola espora o la probabilidad de germinación dentro de una población de esporas, cambia entre diferentes especies *Streptomyces*. Algunas especies como *S. viridochromogenes* y *S. granaticolor* muestran una germinación rápida, con casi todas las esporas germinando. Por el contrario, otras especies como *S. coelicolor* y *S. venezuelae* germinan más despacio con una parte de esporas que no se desarrollan o germinan<sup>(13)</sup>.



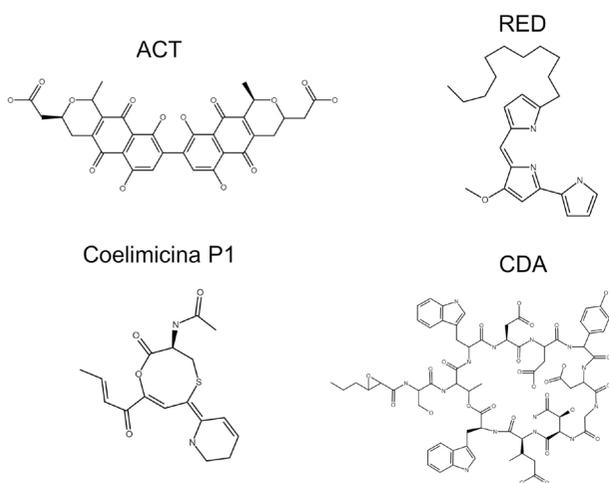
**Figura 1.** Ciclo de vida de *Streptomyces*. Se indican las principales fases del ciclo de vida del género *Streptomyces*. Tomado de:<sup>(15)</sup>.

Se han descrito más de 533 especies, la mayoría de las cuales tiene un estilo de vida saprofito, siendo el suelo su ambiente natural, donde sobreviven gracias a la acción de diversos tipos de enzimas hidrolíticas extracelulares, que descomponen restos de material orgánico, vegetal, fúngico y de otros organismos, liberando nutrientes al medio. Enzimas tipo celulasas, xilanasas y quitinasas son parte de esta variedad secretora, lo que le permite adaptarse a las necesidades de los hábitats que colonizan<sup>(16)</sup>.

*Streptomyces coelicolor* es el representante más conocido de este género, posee un genoma completamente secuenciado que lo ha posicionado como un organismo modelo de investigación<sup>(17)</sup>. Tiene un genoma de 8,7 Mb que codifica para más de 20 grupos de genes implicados en la biosíntesis de varios metabolitos secundarios especializados, los cuales son la base de gran parte de los antibióticos en uso<sup>(5)</sup>. Adicionalmente, la manipulación genética y química de estas vías reguladoras se han aprovechado en la búsqueda de nuevos fármacos<sup>(18,19)</sup>.

### Pigmentos producidos por *S. coelicolor* y sus aplicaciones

Muchos pasos del ciclo de vida de estas bacterias están coordinados con la producción de metabolitos secundarios, representados en algunos casos por una pigmentación brillante. Los micelios del sustrato producen metabolitos especializados, los cuales han sido caracterizados y nombrados como, actinorhodina o pigmento azul (ACT), undecilprodigeosina o pigmento rojo (RED), antibiótico dependiente del calcio (CDA) y Coelimicina A o pigmento amarillo (CPK A, precursor de las coelimicinas amarillas P1 y P2) (Fig. 2). La finalización de la maduración de las esporas está marcada por la deposición de un pigmento gris en las paredes de las esporas<sup>(12)</sup>. Estos pigmentos han demostrado una importante actividad antimicrobiana.



**Figura 2.** Pigmentos producidos por *S. coelicolor*. Estructuras 2D obtenidas desde ChemSpider (<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>).

Su producción es inducida por señales ambientales, fisiológicas o de limitación de nutrientes junto con la autólisis del micelio vegetativo y el posterior rescate de sus constituyentes para formar micelio aéreo que permita la esporulación<sup>(14,20)</sup>. Cada grupo de genes biosintéticos codifica su propia vía específica de proteínas reguladoras de antibióticos de *Streptomyces* (SARPS): CpkO (anteriormente KasO) y CpkN (grupo cpk), CdaR (grupo cda), RedZ y RedD (grupo rojo) y ActII-orf4 (grupo act)<sup>(18,21)</sup>.

La biosíntesis de estos metabolitos está bajo una regulación compleja que involucra reguladores situados en grupos (CSR) y reguladores globales (pleiotrópicos). Estos dos tipos de reguladores funcionan normalmente en cascada, los efectos de los reguladores globales sobre la biosíntesis de metabolitos secundarios suelen estar mediados directamente a través de CSR<sup>(22)</sup>.

El pigmento azul o actinorhodina (ACT), es un compuesto que ha servido como un modelo excepcional para la investigación genética y bioquímica del metabolismo secundario. El grupo de genes biosintéticos de ACT de *S. coelicolor* abarca más de 25 kb y contiene siete regiones de genes que codifican proteínas relevantes para su biosíntesis<sup>(23)</sup>. Tiene tres características químicas destacadas. Primero, su pigmentación es sensible al pH (es roja a pH ácido y azul a pH básico); en segundo lugar, es redox activa y puede actuar en reacciones de ciclo redox; y en tercer lugar, se ha demostrado que actúa como órgano catalizador de reacciones oxidativas *in vitro*<sup>(24)</sup>.

ACT es el primer antibiótico de *S. coelicolor* cuyo grupo de genes biosintéticos fue clonado y ha sido empleado como sistema para estudiar la biosíntesis y regulación de antibióticos. La razón primordial para seleccionar este pigmento es su capacidad antimicrobiana y que además, si se utiliza como un agente reductor, la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata sintetizadas puede potenciarse<sup>(25)</sup>. Aunque se ha considerado un antibiótico de baja actividad frente a bacterias Gram positivas, nuevos estudios revelan que es un contundente bacteriostático a pH apropiado, que actúa sobre la pared celular y el ADN, y puede inactivar enzimas como la ADN girasa o la topoisomerasa IV<sup>(24)</sup>.

El pigmento rojo o undecilprodigeosina (RED), es un compuesto con estructura de tripirrol hidrofóbico que puede ser producido como metabolito secundario por diferentes organismos<sup>(26)</sup>. Su esqueleto

se forma partiendo de una prolina, una glicina, una serina y varias unidades de acetato<sup>(27)</sup>. Tiene actividades antimicrobianas, propiedades inmunosupresoras, antipalúdicas y anticancerígenas<sup>(5,28)</sup>. No obstante, su función en la bacteria no está definida; sin embargo, se ha referido que tiene efectos protectores contra luz ultravioleta, radiación y daño oxidativo o que puede desempeñar un papel importante en los procesos de muerte programada del ciclo celular<sup>(29)</sup>.

El antibiótico dependiente del calcio (CDA), es un lipopéptido no ribosómico. Consta de una cadena lateral de ácido graso N-terminal trans-2,3-epoxyhexanoil y varios residuos de aminoácidos no proteínogénicos. Elimina bacterias Gram positivas solo en presencia de iones de calcio; por esta razón se le llamó «dependiente del calcio». Se desconoce su modo de acción, pero se cree que es similar al de otros antibióticos lipopéptidos ácidos, como daptomicina, friulimicinas y anfomicinas<sup>(30)</sup>. La actividad antibiótica de la daptomicina ocurre por la alteración de múltiples aspectos de la función de la membrana. Este mecanismo de acción hace que los compuestos relacionados con la daptomicina, incluido el CDA, inhiban bacterias resistentes a los antibióticos de uso común, como las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) y los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE)<sup>(30)</sup>.

La Coelimidina A o pigmento amarillo (CPK A), es el metabolito especializado que se sintetiza más temprano en el ciclo de vida del microorganismo (31). Está formado por 19 genes de los cuales se han caracterizado tres. El primero abCPK, es incoloro, es el único con actividad antibiótica, y se cree que sería un intermediario de la ruta biosintética de la coelimidina P1; el segundo coelimidina P1 está identificada como un alcaloide; y el tercero coelimidina P2, es un pigmento amarillo que se ha intentado asignar a un aducto de glutamato o a un intermediario de la ruta de la coelimidina P1, las dos últimas no tienen actividad antibiótica<sup>(32)</sup>.

### **Nanopartículas de plata, síntesis y usos potenciales**

La nanotecnología es una ciencia que se ocupa de la síntesis de materiales a nanoescala (tamaño entre 1 a 100 nm) y sus aplicaciones<sup>(33)</sup>. Las nanopartículas poseen características innovadoras con respecto

a las partículas de mayor dimensión del material que las componen<sup>(34)</sup>. Pueden ser producidas a partir de diferentes metales incluyendo oro, plata, zinc y otros. Dentro de los cuales se destacan las nanopartículas de plata, gracias a sus propiedades fisicoquímicas, lo que ha permitido que este metal sea empleado en una amplia gama de aplicaciones derivadas del control de la forma y el tamaño<sup>(33,34)</sup>.

De manera específica, las nanopartículas de plata han demostrado tener una importante aplicación en áreas como la producción de biomateriales, purificación del agua, envasado de productos alimenticios, formulaciones farmacéuticas como ungüentos para quemaduras<sup>(2,36)</sup>, antimicrobianos en sus distintas formas<sup>(33,34)</sup>, y más recientemente, en el recubrimiento estéril para dispositivos biomédicos y telas de uso clínico, favoreciendo el control de infecciones en pacientes a nivel intrahospitalario, donde actúan como agentes antimicrobianos, inhibiendo el crecimiento de varios patógenos<sup>(7)</sup>.

Las nanopartículas de plata pueden ser sintetizadas por métodos físicos y químicos; sin embargo, la síntesis química conlleva peligrosos efectos secundarios por el uso de productos tóxicos<sup>(38)</sup>. En contraste, los métodos biológicos se proyectan como una alternativa segura, rentable y ecológica<sup>(3,39)</sup>.

Se han propuesto dos enfoques básicos, “de abajo hacia arriba” y el “enfoque de arriba hacia abajo”, para la síntesis de nanopartículas. El «enfoque de arriba hacia abajo» se ocupa de la fabricación de nanopartículas utilizando material a granel (los más grandes) para dirigir su ensamblaje; y el «enfoque de abajo hacia arriba» es responsable de la construcción de sistemas más grandes y complejos comenzando en el nivel molecular y manteniendo un control preciso de la estructura molecular<sup>(40)</sup>.

Existen diferentes organismos unicelulares y multicelulares de los cuales se puede obtener materiales inorgánicos intra o extracelularmente. Algunos de estos son capaces de absorber y acumular metales favoreciendo la reducción y el control de la topografía nanoestructural de iones metálicos, siendo útiles en la síntesis de nanopartículas de plata<sup>(41)</sup>. Microorganismos como *Aspergillus flavus*<sup>(42)</sup>, *Rhizopus stolonifer*<sup>(43)</sup> y *Neurospora crassa*<sup>(43)</sup>, entre otros, han demostrado ser efectivos y de baja toxicidad, tanto así que es reconocido como un medio potencial de nanosíntesis<sup>(44)</sup>.

### Actividad de nanopartículas de plata contra bacterias resistentes

La plata iónica es altamente tóxica para la mayoría de las células bacterianas; sin embargo, se ha demostrado que varias cepas bacterianas resistentes a la plata, la acumulan en nanopartículas en su espacio periplásmico<sup>(45)</sup>. Los efectos de las nanopartículas de plata sobre los microorganismos han atraído una atención considerable; no obstante, hay pocos reportes sobre si éstas pueden afectar el metabolismo secundario de los microorganismos. De otro modo, estudios realizados en diferentes especies bacterianas indican que, podrían ser tóxicas al inducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y causar daño a la membrana celular<sup>(5)</sup>, así como afectar la formación de biopelículas<sup>(46)</sup>.

En estudios previos se ha planteado que estas se unen a la superficie de la membrana celular, afectando la permeabilidad celular y las funciones respiratorias de la célula, pero también pueden introducirse en el interior de las bacterias e inactivar la replicación del ADN provocando la muerte celular, siendo las partículas más pequeñas la que representan una mayor superficie disponible para la interacción e impacto bactericida con respecto a las más grandes<sup>(37)</sup>.

El potencial antimicrobiano de las nanopartículas de plata se ha evaluado frente a una amplia gama de patógenos, incluidos bacterias MDR y hongos. Las inusuales propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas de plata las han destacado como agente antimicrobiano para aplicaciones médicas<sup>(39,47)</sup>, se atribuyen a su tamaño (<10 nm), estructura superficial, grupos reactivos y recubrimientos.

Se ha demostrado que estas nanopartículas, exhiben una amplia actividad bactericida contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como cepas multi-drogo-resistentes, pero además de esto, tienen actividad antibacteriana reactiva contra patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella typhi*. Adicionalmente, se ha observado que al ser

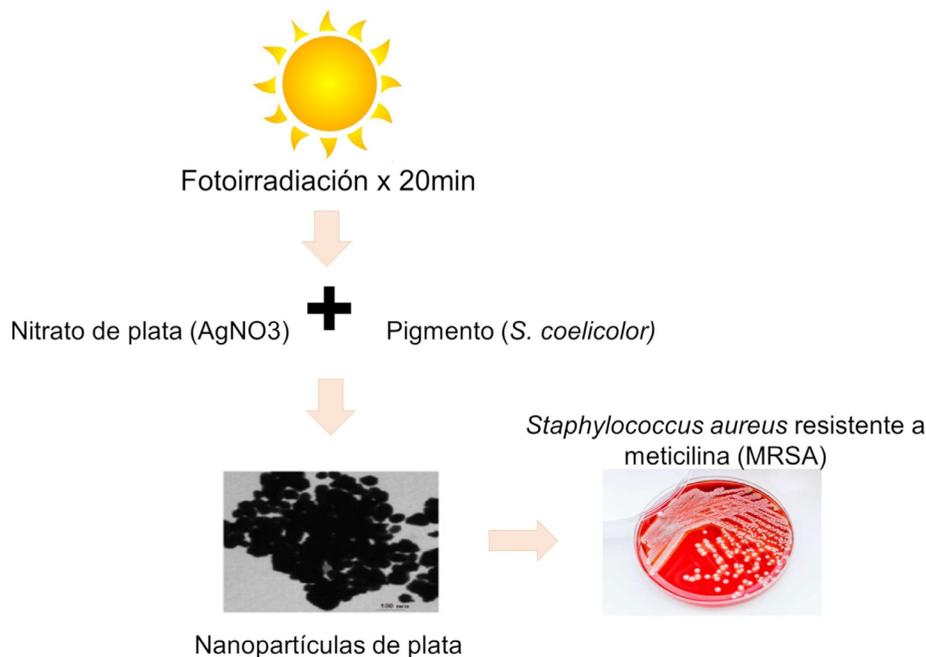
combinadas con antibióticos mejoran los efectos antimicrobianos al optimizar la potencia, lo que mejoraría las propiedades antimicrobianas de los antibióticos y disminuiría la dosis de antibiótico contra patógenos MDR<sup>(48)</sup>, lo que podría, a largo plazo, evitar la generación de resistencia bacteriana.

Una de las problemáticas más importantes que afronta la humanidad es el incremento de la resistencia que están presentando los microorganismos a fármacos, pues limitan su acción terapéutica. Esto causa gran preocupación dado que en un futuro pueden quedar pocos o ningún antibiótico para tratar este tipo de agentes infecciosos. Por consiguiente, avanzar en la producción de nuevos medicamentos o con mejoras, sin duda alguna generará un impacto positivo<sup>(47)</sup>.

El desarrollo e implementación de estrategias contra la propagación de superbacterias es una prioridad para la salud pública. Además de aumentar la conciencia social sobre el uso indiscriminado de antibióticos, enfoques como el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana y el esclarecimiento de los mecanismos de resistencia son medidas comunes que se deben fortalecer<sup>(49)</sup>.

### Síntesis de nanopartículas de plata con actividad antimicrobiana a partir de pigmentos producidos por *S. coelicolor*

Aun cuando es bien conocida la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata, se ha demostrado que la síntesis verde de estas, a partir de la combinación del pigmento azul (Actinorhodina) producido por *S. coelicolor* y el nitrato de plata ( $\text{AgNO}_3$ ) en solución, generó nanopartículas de plata mediante fotorradiación durante aproximadamente 20 minutos, con actividad mejorada frente a *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) (Fig. 3). Estas nanopartículas demostraron, además de producir un cambio de color, tener un tamaño bastante pequeño y forma irregular<sup>(37)</sup>.



**Figura 3.** Síntesis de nanopartículas de plata a partir de los pigmentos de *S. coelicolor* generadas por fotoirradiación y su actividad antimicrobiana. Tomada y modificada de: <sup>(37)</sup>.

Las adecuadas condiciones de crecimiento como componentes del medio, el pH, la temperatura, la concentración del sustrato y el tamaño del inóculo, favorecen no solo el crecimiento, sino que además contribuyen a la productividad y control de la actividad enzimática que interviene en la síntesis de estas nanopartículas<sup>(50)</sup>.

Se ha comprobado que los pigmentos por sí solos no revelan ninguna actividad antimicrobiana, pero por el contrario, si estos son utilizados para sintetizar nanopartículas de plata, manifiestan una notable capacidad para inhibir o eliminar el crecimiento de bacterias como *E. coli* productor de beta-lactamasa de espectro extendido (ESBL), entre otras<sup>(53)</sup>. Estudios en los que se ha evaluado la actividad antimicrobiana de nanopartículas de plata con pigmentos de *S. coelicolor*, destacan que es un proceso amigable con el medio ambiente, ya que solo se utiliza el pigmento microbiano para la síntesis en lugar de productos químicos tóxicos; no hay posibilidad de contaminación y el proceso es fácil de reproducir mediante una síntesis corta, por lo que se puede utilizar a escala industrial<sup>(37)</sup>.

De otro modo, se ha identificado actividad inhibitoria de las nanopartículas de plata sobre la formación de biopelículas al reducir la densidad de las células bacterianas, y evitando la agregación<sup>(46)</sup>. La formación de biopelículas es uno de los mecanismos más utilizados por los microorganismos patógenos para la persistencia y colonización de diferentes superficies, lo que les confiere una mayor resistencia a los antibióticos, por lo tanto, el efecto anti-biopelícula de estas nanopartículas es una propiedad importante, que debe ser considerada.

Esta evidencia demuestra que las nanopartículas de plata generadas a partir de pigmentos de *S. coelicolor*, son una interesante alternativa terapéutica contra las infecciones causadas por las bacterias resistentes más relevantes en salud pública<sup>(51)</sup>. Nuevos estudios son necesarios para evaluar su actividad frente a otras bacterias de vigilancia epidemiológica, conocer el mecanismo de acción o el blanco de estas partículas y evaluar su actividad combinada o sinergia con los antibióticos en uso.

## Conclusiones

La nanotecnología es la aplicación de materiales de escala de tamaño nano (1-100 nm) para el desarrollo de la ciencia. En el campo de la medicina y la biotecnología, las nano partículas de plata han tenido diferentes aplicaciones, especialmente como antimicrobianos. Sin embargo, existe una crucial necesidad de desarrollar protocolos ecológicos para la síntesis de nanopartículas, ya que los métodos químicos causan contaminación debido al uso de solventes tóxicos.

Los métodos biológicos para la biosíntesis de nanopartículas de plata, que utilizan microorganismos, ha generado un gran interés como alternativas sencillas y amigables con el medio ambiente. La biosíntesis de nanopartículas usando actinomicetos como *S. coelicolor* ha sido reportada. Estas bacterias son conocidas por la producción de antibióticos y otros metabolitos de importancia biotecnológica.

La biosíntesis de nanopartículas de plata a partir de la combinación de los metabolitos secundarios o pigmentos antibacterianos producidos por el *S. coelicolor*, mediante métodos como la fotoirradiación, resultan ser una alternativa innovadora para producir estos nanomateriales en corto tiempo, de manera amigable con el ambiente y pudiendo proyectarse a escala industrial.

La actividad antibacteriana de estas nanopartículas ha demostrado efectividad frente a bacterias de importancia clínica como MRSA y ESBL, entre otras. De manera interesante, estas nanopartículas presentan una actividad sinérgica cuando se usan en combinación con los antibióticos de uso común, potenciando la actividad frente a bacterias MDR y en concentraciones menores del antibiótico. Algunos estudios sugieren que las nanopartículas tienen efecto inhibitorio en la formación de biopelículas bacterianas, alterando este importante factor de virulencia y persistencia microbiana.

Por consiguiente, el uso de nanopartículas de plata a partir de pigmentos antibacterianos producidos por el *S. coelicolor*, podrían ser una potencial alternativa farmacéutica que logre hacer frente a la problemática mundial de resistencia bacteriana, considerando su efectividad y producción sustentable.

## Financiación

La presente revisión fue financiada por la Convocatoria Interna de Investigaciones de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, acuerdo 081 de 2020.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. **Medici S, Peana M, Nurchi VM, Zoroddu MA.** Medical Uses of Silver: History, Myths, and Scientific Evidence. *J Med Chem.* 62(13):5923-5943. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01439
2. **Ghosh S, Kaushik R, Nagalakshmi K, Hoti SL, Menezes GA, Harish BN, Vasan HN.** Antimicrobial activity of highly stable silver nanoparticles embedded in agar-agar matrix as a thin film. *Carbohydr Res.* 2010; 345(15):2220-7. DOI: 10.1016/j.carres.2010.08.001.
3. **Karthik L, Kumar G, Kirthi AV, Rahuman AA, Bhas-kara Rao K V.** Streptomyces sp. LK3 mediated synthesis of silver nanoparticles and its biomedical application. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2014;37(2):261-7. DOI: 10.1007/s00449-013-0994-3
4. **Hernández-Saldaña OF, Barboza-Corona JE, Bideshi DK, Casados-Vázquez LE.** New bacteriocin-like substances produced by Streptomyces species with activity against pathogens. *Folia Microbiol (Praha).* 2020;65(4):669-78. DOI: 10.1007/s12223-020-00770-z.
5. **Liu X, Tang J, Wang L, Giesy JP.** Al2O3 nanoparticles promote secretion of antibiotics in Streptomyces coelicolor by regulating gene expression through the nano effect. *Chemosphere.* 2019; 226: 687-695. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.03.156.
6. **Ubillus JA, Quispe JL, Durán RR, Trujillo SM, Salazar LL.** Actividad antimicrobiana y sinérgica de metabolitos producidos por Streptomyces erythrogriseus M10-77 de origen marino. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2015;(35):13-9. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-780209>
7. **Hebeish A, El-Rafie MH, EL-Sheikh MA, Seleem AA, El-Naggar ME.** Antimicrobial wound dressing and anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *Int J Biol Macromol.* 2014;65:509-15. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.071
8. **Tanasupawat S, Phongsopitanun W, Suwanborirux K, Ohkuma M, Kudo T.** Streptomyces actinomycinicus sp. Nov., isolated from soil of a peat swamp forest. *Int*

- J Syst Evol Microbiol. 2016; 66(1): 290–5. DOI: 10.1099/ijsem.0.000716
9. **Tenconi E, Traxler MF, Hoebreck C, van Wezel GP, Rigali S.** Production of prodiginines is part of a programmed cell death process in *Streptomyces coelicolor*. *Front Microbiol.* 2018; 9: 1742. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01742
  10. **Sivasankar P, Seedei P, Poongodi S, Sivakumar M, Murugan T, Sivakumar L, et al.** Characterization, antimicrobial and antioxidant property of exopolysaccharide mediated silver nanoparticles synthesized by *Streptomyces violaceus* MM72. *Carbohydr Polym.* 2018;181():752–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.082
  11. **Zhu Y, Lu T, Zhang J, Zhang P, Tao M, Pang X.** A novel XRE family regulator that controls antibiotic production and development in *Streptomyces coelicolor*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(23):10075–89. DOI: 10.1007/s00253-020-10950-z
  12. **Nodwell JR.** Microbe Profile: *Streptomyces coelicolor*: a burlesque of pigments and phenotypes. *Microbiology.* 2019;165:953–5. DOI: 10.1099/mic.0.000821
  13. **Bobek J, Šmídová K, Čihák M.** A waking review: Old and novel insights into the spore germination in *Streptomyces*. *Front Microbiol.* 2017;8:1–12. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02205
  14. **Yagüe P, Willemse J, Koning RI, Rioseras B, López-García MT, Gonzalez-Quiñonez N, et al.** Subcompartmentalization by cross-membranes during early growth of *Streptomyces* hyphae. *Nat Commun.* 2016; 12;7: 12467. DOI: 10.1038/ncomms12467
  15. **Antoraz S.** Mejora genética de cepas de *Streptomyces coelicolor* para la producción de metabolitos secundarios mediante el estudio de su regulación por sistema de dos componentes [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Salamanca CSIC-USAL - Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG); 2018.
  16. **Chater KF, Biró S, Lee KJ, Palmer T, Schrempf H. T** The complex extracellular biology of *Streptomyces*. *FEMS Microbiol Rev.* 2010; 34(2): 171-98. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00206.x
  17. **Mavituna F, Luti KJ, Gu L.** In Search of the *E. coli* Compounds that Change the Antibiotic Production Pattern of *Streptomyces coelicolor* During Inter-species Interaction. *Enzyme Microb Technol.* 2016; 90: 45-52. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2016.03.009
  18. **Bednarz B, Kotowska M, Pawlik KJ.** Multi-level regulation of coelimycin synthesis in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019; 103(16): 6423-6434. DOI: 10.1007/s00253-019-09975-w
  19. **Daniel-Ivad M, Hameed N, Tan S, Dhanjal R, Socoko D, Pak P, Gverzdys T, Elliot MA, Nodwell JR.** An Engineered Allele of *afsQ1* Facilitates the Discovery and Investigation of Cryptic Natural Products. *ACS Chem Biol.* 2017; 12(3): 628-634. DOI: 10.1021/acscchembio.6b01002.
  20. **Robertsen HL, Weber T, Kim HU, Lee SY.** Toward Systems Metabolic Engineering of *Streptomyces* for Secondary Metabolites Production. Vol. 13, *Biotechnology Journal.* 2018.
  21. **Robertsen HL, Weber T, Kim HU, Lee SY.** Toward Systems Metabolic Engineering of *Streptomyces* for Secondary Metabolites Production. *Biotechnol J.* 2018; 13(1). DOI: 10.1002/biot.201700465
  22. **Chen S, Zheng G, Zhu H, He H, Chen L, Zhang W, Jiang W, Lu Y.** Roles of two-component system *AfsQ1/Q2* in regulating biosynthesis of the yellow-pigmented coelimycin P2 in *Streptomyces coelicolor*. *FEMS Microbiol Lett.* 2016; 363(15):fnw160. DOI: 10.1093/femsle/fnw160
  23. **Fu J, Zong G, Zhang P, Zhao Z, Ma J, Pang X, Cao G.** *XdhR* negatively regulates actinorhodin biosynthesis in *Streptomyces coelicolor* M145. *FEMS Microbiol Lett.* 2017; 364(22).DOI: 10.1093/femsle/fnx226
  24. **Mak S, Nodwell JR.** Actinorhodin is a redox-active antibiotic with a complex mode of action against Gram-positive cells. *Mol Microbiol.* 2017; 106(4): 597-613. DOI: 10.1111/mmi.13837
  25. **Manikprabhu D, Lingappa K.** Antibacterial activity of silver nanoparticles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* synthesized using model *Streptomyces* sp. pigment by photo-irradiation method. *J Pharm Res.* 2013;6(2):255–60. DOI: 10.1016/j.jopr.2013.01.022
  26. **Fürstner A.** Chemistry and biology of roseophilin and the prodigiosin alkaloids: A survey of the last 2500 years. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2003; 42(31): 3582-603. DOI: 10.1002/anie.200300582
  27. **Mo S, Sydor PK, Corre C, Alhamadsheh MM, Stanley AE, Haynes SW, Song L, Reynolds KA, Challis GL.** Elucidation of the *Streptomyces coelicolor* pathway to 2-undecylpyrrole, a key intermediate in undecylprodiginine and streptorubin B biosynthesis. *Chem Biol.* 2008; 15(2): 137-48. DOI: 10.1016/j.chembiol.2007.11.015.
  28. **Liu P, Zhu H, Zheng G, Jiang W, Lu Y.** Metabolic engineering of *Streptomyces coelicolor* for enhanced prodigiosins (RED) production. *Sci China Life Sci.* 2017; 60(9): 948-957. DOI: 10.1007/s11427-017-9117-x.
  29. **Meschke H, Walter S, Schrempf H.** Characterization and localization of prodiginines from *Streptomyces lividans* suppressing *Verticillium dahliae* in the absence or presence of *Arabidopsis thaliana*. *Environ Microbiol.* 2012; 14(4):940-52. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2011.02665.x
  30. **Bum Kim H, Smith CP, Micklefield J, Mavituna F.** Metabolic flux analysis for calcium dependent antibiotic (CDA) production in *Streptomyces coelicolor*. *Metab Eng.* 2004; 6(4): 313–25. DOI: 10.1016/j.ymben.2004.04.001

31. **Bednarz B, Millan-Oropeza A, Kotowska M, Świat M, Quispe Haro JJ, Henry C, et al.** Coelimycin Synthesis Activatory Proteins Are Key Regulators of Specialized Metabolism and Precursor Flux in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Front Microbiol.* 2021; 12: 1–17. DOI: 10.3389/fmicb.2021.616050
32. **Gomez-Escribano JP, Song L, Fox DJ, Yeo V, Bibb MJ, Challis GL.** Structure and biosynthesis of the unusual polyketide alkaloid coelimycin P1, a metabolic product of the *cpk* gene cluster of *Streptomyces coelicolor* M145. *Chem Sci.* 2012; 3(9): 2716–20. DOI: 10.1039/C2SC20410J
33. **Zarina, Nanda A.** Combined efficacy of antibiotics and biosynthesised silver nanoparticles from *Streptomyces albaduncus*. *Int J PharmTech Res.* 2014;6(6):1862–9.
34. **Chauhan R, Kumar A, Abraham J.** A biological approach to the synthesis of silver nanoparticles with *Streptomyces* sp JAR1 and its antimicrobial activity. *Sci Pharm.* 2013;81(2):607–21. DOI: 10.3797/scipharm.1302-02
35. **Restrepo CV, Villa CC.** Synthesis of silver nanoparticles, influence of capping agents, and dependence on size and shape: A review. *Environ Nanotechnology, Monit Manag.* 2021; 15: 100428. DOI: 10.1016/j.enmm.2021.100428
36. **Sanjivkumar M, Vaishnavi R, Neelakannan M, Kannan D, Silambarasan T, Immanuel G.** Investigation on characterization and biomedical properties of silver nanoparticles synthesized by an actinobacterium *Streptomyces olivaceus* (MSU3). *Biocatal Agric Biotechnol.* 2019;17: 151–9. DOI: 10.1016/j.bcab.2018.11.014
37. **Manikprabhu D, Lingappa K.** Synthesis of silver nanoparticles using the *Streptomyces coelicolor* *klmp33* pigment: An antimicrobial agent against extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*. *Mater Sci Eng C.* 2014; 45: 434–7. DOI: 10.1016/j.msec.2014.09.034
38. **Dubey SP, Lahtinen M, Särkkä H, Sillanpää M.** Bio-prospective of *Sorbus aucuparia* leaf extract in development of silver and gold nanocolloids. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2010;80(1). DOI: 10.1016/j.colsurfb.2010.05.024
39. **Abdelrahim K, Younis S, Mohamed A, Salmeen K, Mustafa AEMA, Moussa S.** Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using *Rhizopus stolonifer*. *Saudi J Biol Sci.* 2017; 24(1): 208–16. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.02.025
40. **Golinska P, Wypij M, Ingle AP, Gupta I, Dahm H, Rai M.** Biogenic synthesis of metal nanoparticles from actinomycetes: biomedical applications and cytotoxicity. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014; 98(19): 8083–97. DOI: 10.1007/s00253-014-5953-7
41. **Singh T, Jyoti K, Patnaik A, Singh A, Chauhan R, Chandel SS.** Biosynthesis, characterization and antibacterial activity of silver nanoparticles using an endophytic fungal supernatant of *Raphanus sativus*. *J Genet Eng Biotechnol.* 2017;15(1):31–9. DOI: 10.1016/j.jgeb.2017.04.005
42. **Soltani-Horand P, Vaghari H, Soltani-Horand J, Adibpour M, Jafarizadeh-Malmiri H.** Extracellular Mycosynthesis of Antibacterial Silver Nanoparticles Using *Aspergillus flavus* and Evaluation of their Characteristics. *Int J Nanosci.* 2020;19(2). DOI: 10.1142/S0219581X19500091
43. **Binupriya AR, Sathishkumar M, Yun SI.** Biocrystallization of silver and gold ions by inactive cell filtrate of *Rhizopus stolonifer*. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2010;79(2):531–4. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2010.05.021
44. **Mohanta YK, Behera SK.** Biosynthesis, characterization and antimicrobial activity of silver nanoparticles by *Streptomyces* sp. SS2. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2014;37(11):2263–9. DOI: 10.1007/s00449-014-1205-6
45. **Abdeen S, Geo S, Sukanya, P.K. P, Dhanya.** Biosynthesis of silver nanoparticles from Actinomycetes for therapeutic applications. *Int J Nano Dimens.* 2014;5(2):155–62. DOI: 10.7508/IJND.2014.02.008
46. **Shanmugasundaram T, Radhakrishnan M, Gopikrishnan V, Pazhanimurugan R, Balagurunathan R.** A study of the bactericidal, anti-biofouling, cytotoxic and antioxidant properties of actinobacterially synthesised silver nanoparticles. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2013;111:680–7. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.06.045
47. **Skladanowski M, Wypij M, Laskowski D, Golińska P, Dahm H, Rai M.** Silver and gold nanoparticles synthesized from *Streptomyces* sp. isolated from acid forest soil with special reference to its antibacterial activity against pathogens. *J Clust Sci.* 2017; 28(1): 59–79. DOI: 10.1007/s10876-016-1043-6
48. **Abd-Elnaby HM, Abo-Elala GM, Abdel-Raouf UM, Hamed MM.** Antibacterial and anticancer activity of extracellular synthesized silver nanoparticles from marine *Streptomyces rochei* MHM13. *Egypt J Aquat Res.* 2016;42(3):301–12. DOI: 10.1016/j.ejar.2016.05.004
49. **Sánchez de la Nieta R, Antoraz S, Alzate JF, Santamaría RI, Díaz M.** Antibiotic Production and Antibiotic Resistance: The Two Sides of *AbrB1/B2*, a Two-Component System of *Streptomyces coelicolor*. *Front Microbiol.* 2020;11(October):1–16. DOI: 10.3389/fmicb.2020.587750
50. **Ei-Naggar NEA, Abdelwahed NAM.** Application of statistical experimental design for optimization of silver nanoparticles biosynthesis by a nanofactory *Streptomyces viridochromogenes*. *J Microbiol.* 2014;52(1):53–63. DOI: 10.1007/s12275-014-3410-z
51. **Bhosale RS, Hajare KY, Mulay B.** Biosynthesis, Characterization and Study of Antimicrobial Effect of Silver Nanoparticles by Actinomycetes spp. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2015;2(2):144–51.