



## Péptidos Bioactivos de *Streptomyces*: Una Revisión Actualizada de su Potencial Terapéutico

Bioactive Peptides from *Streptomyces*: An Updated Review of their Therapeutic Potential

Nicol Bilbao Moreno<sup>\*</sup>, Nelson Alexander Ramirez Roncancio<sup>\*\*</sup>, Andrés Rincón-Riveros<sup>\*\*\*</sup>

### Resumen

**Introducción:** Las actinobacterias, en especial la especie *Streptomyces*, se destacan dentro de la investigación debido a su amplia capacidad de producir metabolitos secundarios mediante un grupo de genes biosintéticos denominados (BCG), los cuales poseen un gran potencial medicinal alrededor del mundo en la era post pandemia por la Covid-19. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo proporcionar una descripción exhaustiva de los péptidos bioactivos más recientes e innovadores aislados a partir de diversas especies de *Streptomyces* spp., resaltando su potencial como candidatos para el desarrollo de fármacos terapéuticos efectivos. **Metodología:** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de literatura en las bases de datos PubMed Central (PMC), ScienceDirect, ResearchGate y Microbiology Society, adicionalmente se consultó Research Rabbit un software de redes bibliométricas donde se limitó la búsqueda únicamente en idioma inglés, abarcando el periodo de tiempo comprendido entre 2018-2023. Se emplearon los siguientes términos: *Streptomyces*, peptides, antimicrobial, antiviral y antitumoral. **Resultados:** Los resultados de la presente revisión del estado del arte de los péptidos bioactivos más recientes y novedosos, es prometedor respecto a la amplia variedad de sustancias con posible desarrollo como fármacos a partir de los metabolitos secundarios producidos por diferentes especies de *Streptomyces* spp., dentro de ellos encontramos metabolitos con actividad antibacteriana tales como gausemicina A-B y cadasides A-B, metabolitos que expresaron actividad antiviral como siamicina I y valinomicina; finalmente taeanamidas A-B y sungsanpin las cuales presentan citotoxicidad frente a diferentes líneas celulares tumorales. **Conclusión:** Sin duda alguna, *Streptomyces* tendrá un papel fundamental en la lucha contra la resistencia a los medicamentos disponibles en la actualidad, dada la amplia producción de metabolitos secundarios bioactivos entre los que se destacan los péptidos antimicrobianos. Estas sustancias han demostrado ser una fuente prometedora de nuevos fármacos contra diversos microorganismos y patologías de interés. **Palabras clave:** Antimicrobiano; Antiviral; Antitumoral; Péptidos; Resistencia; *Streptomyces*.

<sup>\*</sup> Estudiante programa de Bacteriología, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Correo: nbilbao@unicolmayor.edu.co

<sup>\*\*</sup> Estudiante programa de Bacteriología, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Correo: naramirez@unicolmayor.edu.co

<sup>\*\*\*</sup> Docente Investigador, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Correo: warincon@unicolmayor.edu.co

Recepción: 5/07/2023. Aceptación: 10/11/2023

**Cómo citar este artículo:** Bilbao N., Ramirez-Roncancio NA., Rincón-Riveros A. Péptidos bioactivos de *Streptomyces*: una revisión actualizada de su potencial terapéutico. Hechos Microbiol. 2023;14(1). DOI: 10.17533/udea.hm.v14n2a02

## Abstract

**Introduction:** Actinobacteria, particularly *Streptomyces* species, have garnered significant attention in research due to their remarkable capacity to produce secondary metabolites through biosynthetic cluster gene (BCGs). These BCGs possess substantial medicinal potential on a global scale, especially in the post-Covid-19 era.

**Objective:** This study aims to provide a comprehensive description of the latest and innovative bioactive peptides isolated from diverse species of the genus *Streptomyces*, highlighting their potential as candidates for the development of effective therapeutic drugs.

**Methodology:** A literature search was conducted in the PubMed Central (PMC), ScienceDirect, ResearchGate, and Microbiology Society databases. Additionally, Research Rabbit, a bibliometric network software, focusing only on English-language publications between 2018 and 2023. The search terms employed included: *Streptomyces*, peptides, antimicrobial, antiviral, and antitumoral. **Results:** The findings of this state-of-the-art review present promising prospects for the vast array of substances derived from secondary metabolites produced by different species of *Streptomyces*, which hold potential for drug development. Noteworthy, compounds include antibacterial metabolites like gausemicin A-B and cadasides A-B, antiviral metabolites such as siamycin I and valinomycin, and taeanamides A-B and sungsanpin, exhibiting cytotoxicity against various tumor cell lines.

**Conclusion:** Undoubtedly, *Streptomyces* is poised to play a pivotal role in combating drug resistance, given its extensive production of bioactive secondary metabolites, particularly antimicrobial peptides. These substances have demonstrated great promise as a compelling source for developing novel drugs targeting diverse microorganisms and relevant pathologies.

**Keywords:** Antibacterial. Antitumoral. Antiviral. Peptides. Resistance. *Streptomyces*.

## Introducción

La necesidad de encontrar nuevos fármacos activos frente a diferentes microorganismos se reconoce cada vez más, la resistencia a los medicamentos disponibles es un desafío emergente, impulsado por la creciente

carga de resistencia a los antimicrobianos y al aumento significativo de infecciones que no responden a los tratamientos con los antibióticos existentes [1,2]. Como es el caso de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM) responsable de infecciones en la piel, tejidos blandos y en el torrente sanguíneo [3]. Lo anterior ha llevado a la obligatoriedad de investigar nuevas moléculas alternativas para hacer frente a dicho problema.

Autores como Haney et. al., en 2019, postularon a los péptidos antimicrobianos (AMP) como una solución a la inminente crisis médica; la mayoría de los estudios relacionados han buscado identificar y caracterizar péptidos con propiedades antimicrobianas y de amplio espectro [4]. Actualmente, se utilizan diferentes criterios para clasificar los AMP; se pueden clasificar según su origen: mamíferos, anfibios, insectos, microorganismos y sintéticos; de acuerdo con su secuencia de aminoácidos se categorizan por la longitud del péptido, su carga neta (88% de los AMP son catiónicos), su composición de aminoácidos, así como, según su afinidad con el agua se clasifican en hidrofóbicos, hidrofílicos y anfipáticos; y, finalmente conforme a su actividad biológica: antibacterianos, antifúngicos, antivirales y anticancerígenos [5,6].

En ese sentido es fundamental conocer con precisión el modo de acción que ejercen los péptidos antimicrobianos sobre su objetivo diana. De esta manera, se encuentran AMP que actúan frente a la pared celular, interviniendo en la biosíntesis de peptidoglicano y ácido teicoico en bacterias, y en el caso de los hongos inhibiendo la síntesis de quitina, glucano y algunas glicoproteínas [7]. Por otro lado, aquellos que alteran la membrana citoplasmática mediante interacciones electrostáticas entre los AMP catiónicos y las membranas citoplasmáticas bacterianas cargadas negativamente, provocando un aumento de la permeabilidad y posterior lisis del microorganismo; para explicar este mecanismo se han propuesto 4 modelos: modelo *barrel – stave*, modelo poro toroidal, modelo alfombra y modelo de agregados [8].

A su vez, se describen mecanismos no activos en la membrana celular, estos actúan sobre componentes celulares esenciales, como lo son la síntesis de proteínas y enzimas o al interactuar con el ribosoma e inhibir la traducción. De igual manera, afectan la replicación y transcripción del material genético e interfieren en procesos de la división celular [9,10]. La actividad antiviral de los péptidos antimicrobianos se categoriza por ser

péptidos que inhiben la fusión, la entrada del virus a la célula huésped, la replicación, el ensamblaje y liberación del virus [11]. Con respecto a la acción antitumoral de estos péptidos, se caracteriza por la inducción de necrosis, relacionados con la disrupción de la membrana plasmática o procesos de apoptosis [12].

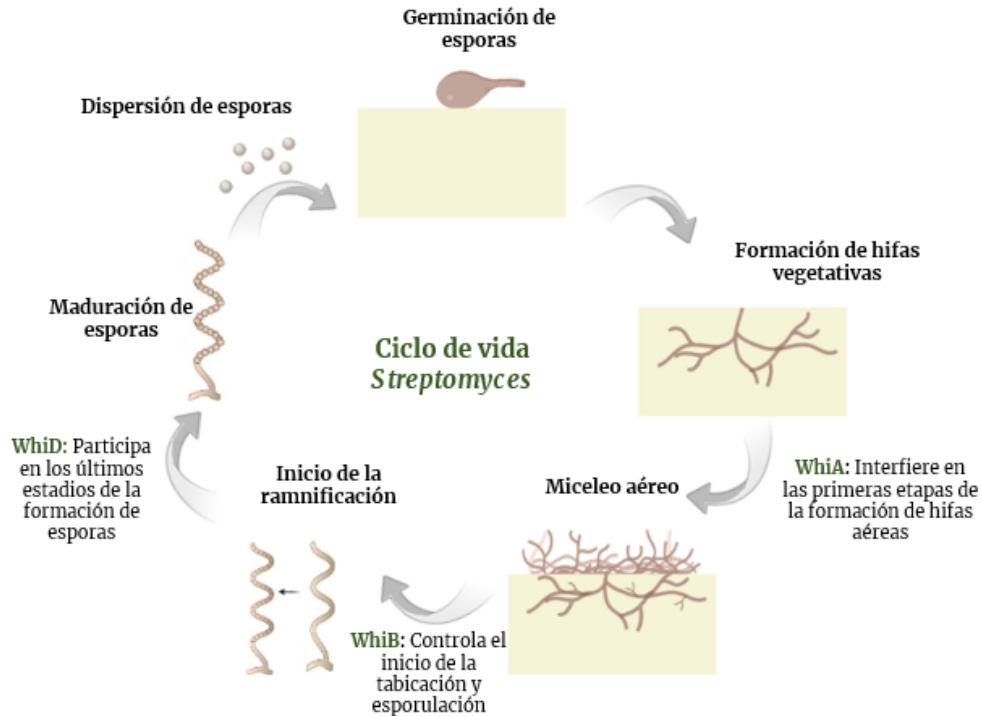
Por esta razón, actualmente se estudian diversas especies de *Streptomyces* spp., actinobacterias con aplicaciones biotecnológicas extremadamente valiosas. Esfuerzos recientes de secuenciación del genoma han revelado que poseen potencial genético para producir metabolitos secundarios de gran relevancia, para la producción de productos farmacéuticos como antibióticos y medicamentos contra el cáncer [13,14].

### Streptomyces

*Streptomyces* es un miembro del filo Actinobacteria, perteneciente a la familia Streptomycetaceae, son

bacterias Gram positivas, aerobias facultativas, crecen a una temperatura entre 25-35°C, el pH óptimo para su crecimiento es entre 6,5 y 8,0, son filamentosas y productoras de esporas [15]. Su genoma se caracteriza por un alto contenido de G-C (70%), y se diferencian de otras bacterias por su gran cromosoma lineal con repeticiones terminales invertidas y un tamaño que oscila entre 6 a 12 Mb producto de la recombinación, duplicación y transferencia horizontal de genes, que codifican de 5300 a 11000 proteínas. [16]

El ciclo de vida consiste en tres etapas, la primera es el crecimiento vegetativo donde ocurre la germinación de esporas, posteriormente ocurre la formación de hifas aéreas para así formar el micelio vegetativo y, por último, ocurre la esporulación [17]. En estos procesos intervienen un grupo de enzimas codificadas por su propio grupo de genes biosintéticos que trabajan junto a vías reguladoras los cuales funcionan con la familia de proteínas WhiB-like (Wbl) de factores transcripcionales (**Fig. 1**) [18].



**Figura 1.** Ciclo de vida de *Streptomyces* spp. [Elaboración propia]

El género *Streptomyces* se encuentra ampliamente distribuido en la microbiota del suelo, sintetizando alrededor del 80% de moléculas bioactivas, su presencia en el suelo es favorecida debido a su capacidad de formación de esporas, siendo así una forma de resistencia en ambientes extremos, como lo son los desérticos, criogénicos, volcánicos, kársticos y ecosistemas marinos profundos, en todos estos hábitats se evidencia el estrés ambiental durante largos periodos de tiempo [19].

Bajo estas circunstancias, *Streptomyces* produce hifas aéreas las cuales se dividen formando esporas, y de esta forma en la fase exponencial, este actinomiceto sintetiza metabolitos secundarios (MS) análogos a los péptidos como las celulasas, lipasas, quitinasas, sideróforos, fitohormonas, terpenoides y furanos, los cuales ayudan a su supervivencia [17,20,21].

Hasta la fecha (31 de octubre del 2023) se registraron 3386 genomas de *Streptomyces* almacenados en la base de datos del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI). Avances recientes en la minería del genoma han revelado que los genomas pertenecientes al género de *Streptomyces* spp. poseen una gran cantidad de grupos de genes biosintéticos (BCG) de metabolitos secundarios [22].

### **Streptomyces en Colombia**

En Colombia algunos estudios como los de Cantillo et. al., en 2018, reportaron diferentes cepas de *Streptomyces* con propiedades anticancerígenas, las cuales han sido aisladas de diferentes entornos, desde terrenos profundos como la mina de sal en Zipaquirá, afluentes de agua en áreas selváticas como río Guaviare, hasta terrenos elevados como el páramo Andino y el Parque Nacional de los Nevados en Tolima [23].

De las cepas que se lograron obtener extractos, destacan las especies de *Streptomyces aburaviensis* la cual presentó actividad anticancerígena contra la línea de cáncer de pulmón (A549) con una concentración inhibitoria IC<sub>50</sub> 25 ± 1,86 ppm. *S. gramineus* presenta mayor actividad citotóxica frente a la línea celular de próstata (PC3) IC<sub>50</sub> 6,14 ± 2,07 ppm; y *S. psammoticus*, cuya actividad frente a la línea celular del cáncer de mama (MDA-MB-231), presentó una IC<sub>50</sub> 35,42 ± 2,71 ppm [24,25].

Como se mencionó anteriormente, en el Parque Nacional de los Nevados en Tolima, se aislaron cepas de *Streptomyces* tales como: *Streptomyces* spp. CG885, *Streptomyces* spp. CG893 y *Streptomyces* spp. CG926. Estas cepas fueron analizadas y se confirmó que producen metabolitos secundarios activos que tienen actividad contra varios patógenos del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) [26].

### **Metabolitos secundarios**

Los actinomicetos sintetizan una gran variedad de metabolitos secundarios a través de un grupo de genes biosintéticos denominados Grupo de Genes Biosintéticos [*biosynthetic cluster gene* (BCG)]; dentro de este grupo de genes se encuentran las policétidos sintetasas (PKS), los péptidos sintetasas no ribosomales (NRPS) y el híbrido PKS-NRPS [27]. En el sistema PKS los antibióticos se sintetizan como un monómero de cétido unido a una proteína transportadora de acilo, continuando con una serie de pasos donde involucran enzimas como las aciltransferasas y cetosintasas, que forman el esqueleto del antibiótico policétido; así mismo, se agrupan en PKS de tipo I, dando lugar a policétidos grandes y complejos, de tipo II, generando policétidos aromáticos, y los de tipo III [28].

Finalmente, el metabolito constituido está sujeto a modificaciones postraduccionales adicionales como lo son la ciclación, descarboxilación, deshidratación, reducción y metilación [29]. Este tipo de péptidos se conoce como lasso; dentro de sus características más destacables se encuentra su estabilidad térmica y proteolítica, otorgándole una gran variedad de actividad biológica frente a diferentes microorganismos [30]. Se describieron cuatro clases de péptidos lasso según la estructura, los pertenecientes a la clase I presentan dos enlaces disulfuro, la clase II no contiene ningún enlace disulfuro y los de clase III y IV únicamente tienen un enlace disulfuro [31].

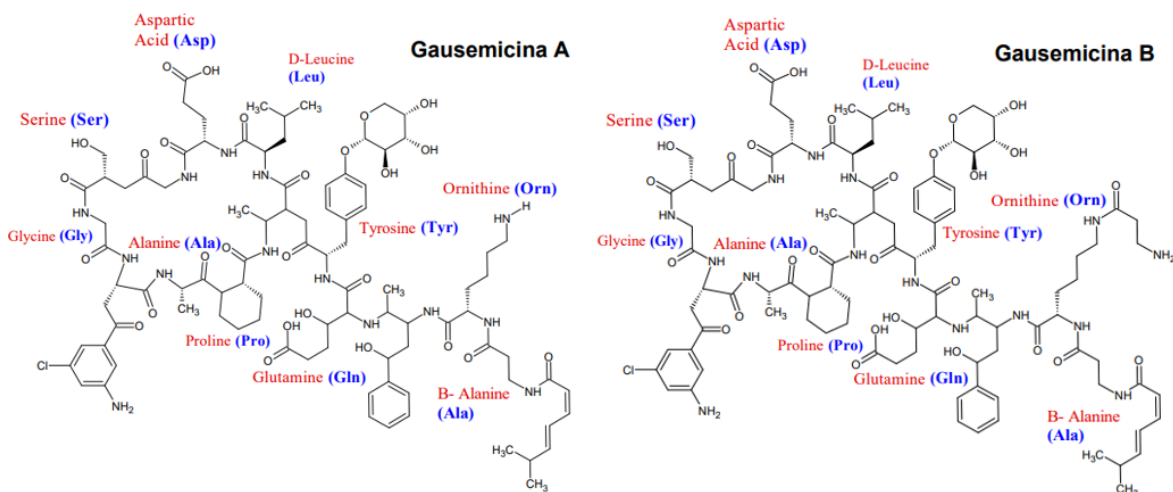
Por otro lado, los NRPS se llevan a cabo mediante grandes complejos enzimáticos y pueden contener aminoácidos no estándar como el ácido diaminobutírico y de igual manera pueden modificarse mediante glicosilación, amidación y halogenación [29].

## Péptidos Antibacterianos

### COMPLEJO PEPTÍDICO ANTIMICROBIANO 5812- A/C

Es un agente conocido también como gausemicina A y B, el cual es producido y aislado a partir de *Streptomyces roseoflavus* INA- Ac 5812, sintetizado de forma no ribosomal, la estructura está compuesta por una parte peptídica cíclica (Leu-Asp-Gly-Ser-Gly) unida de forma covalente a un residuo de arabinosa mediante Tyr [32] (**Fig. 2**). Asimismo, se demostró que presenta una actividad antibacteriana y antibiofilm contra las células planctónicas de microorganismos Gram positivos, específicamente contra las cepas de *Staphylo-*

*coccus aureus* resistente a meticilina (SARM) y las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM), pero no presentó actividad frente a bacterias Gram negativas o *Enterococcus* spp [33]. Se describió que el mecanismo de acción es similar a la daptomicina, el primer lipopéptido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el 2003, el cual inhibe la biosíntesis de la pared celular, mediante su capacidad de dislocación e inhibición de la actividad metabólica y enzimática de las células bacterianas para erradicar la presencia de biofilms maduros asociada a dispositivos biomédicos [34,35].



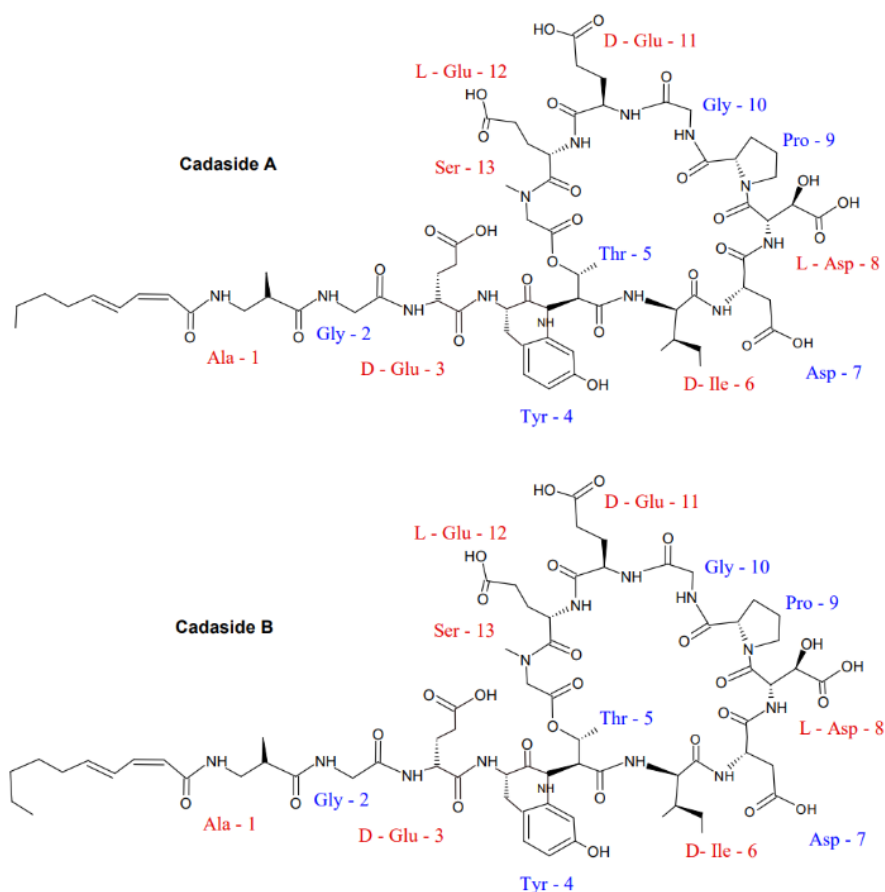
**Figura 2.** Estructura de Gausemicina A – B. [Elaboración propia]

### CADASIDES A Y B

Es un lipopéptido ácido cíclico dependiente del calcio, sintetizado mediante el sistema NRPS y aislado de *Streptomyces albus* J1074, un huésped utilizado comúnmente en la industria por su rápido crecimiento y genoma naturalmente minimizado [36]. La estructura de cadasides está conformada por 13 aminoácidos de los cuales nueve forman el macrociclo (contiene  $\beta$ -hidroxi-Asp y un  $\gamma$ -hidroxi-Glu) y cuatro el exociclo, los cuales se encuentran acoplados a un ácido

graso (cadena media) a través del extremo N-terminal [37] (**Fig. 3**).

El mecanismo de acción de este péptido se basa en la actividad enzimática catalítica, mediante las cuales realizan la interrupción de la biosíntesis de la pared celular de microorganismos Gram positivos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*. No obstante, se debe tener en cuenta que cadasides A requiere mayor concentración de calcio que la daptomicina para alcanzar su máxima actividad antibacteriana [38,39].



**Figura 3.** Estructura de Cadasides A – B. [Elaboración propia]

## Péptidos antivirales

### SIAMICINA I

La Siamicina I o también conocido como MS-271, es aislado de *Streptomyces* spp. M-271. Se trata de un péptido cíclico ribosómico que pertenece al grupo de péptidos lasso, compuesto por 21 residuos de aminoácidos con un D-triptófano (D-Trp) en su extremo C-terminal y dos enlaces disulfuro [40] (**Fig. 4**).

Estudios recientes han demostrado, *in vitro*, su actividad antiviral contra VIH NL4-3 (tipo 1), debido a que inhibe la fusión del virus con la membrana celular linfocitaria al interferir con la función de la glicoproteína viral gp41, esto gracias a su carácter anfipático

el cual le permite interactuar de forma no covalente con la gp41 [41]. Sumado a eso, este péptido posee una actividad antiviral con una dosis efectiva de 0,08  $\mu\text{M}$  (ED50) y una actividad citotóxica con una dosis de 150 (TC50) en células linfoblastoides T4 humanas (CEM-SS); además, se reporta que tiene la capacidad de combatir bacterias Gram positivas como el *Micrococcus luteus*, con una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [42,43].

### VALINOMICINA

Es un ciclododecadesipéptido que se descubrió a partir de *Streptomyces fulvisimus* en 1955, se produce de forma ribosomal y posee un amplio espectro de

bioactividad [44]. Sin embargo, puede ser sintetizado a partir de otras especies de *Streptomyces* spp. como *Streptomyces lavendulae* ACR-DA1, optimizando las condiciones de crecimiento y fermentación [45]. Posee una estructura de 36 miembros, donde no solo se incluyen dos aminoácidos proteinogénicos y no proteinogénicos (D-valina y L-valina), sino también dos ácidos (ácido D- $\alpha$ -hidroxiisovalérico y ácido L-Láctico) (Fig. 4). Consiste en una unidad de repetición triple de cada residuo de D- $\alpha$ -hidroxiisovalérico – D-valina- L-Láctico – L-Valina, mediante enlaces peptídicos y éster alternos, lo que genera una superficie hidrofóbica y una cavidad polar que lo convierte en un ionóforo específico de potasio [46,47].

Se ha comprobado que la acción antiviral es efectiva contra el agente causal de la epidemia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), la actividad de la valinomicina contra el SARS-CoV se basa en la inhibición de la replicación viral con una concentración efectiva máxima (EC<sub>50</sub>) 0,85  $\mu$ M, basados en ensayos de la línea celular Vero E6, presentando una actividad antiviral más potente que ciertos fármacos disponibles actualmente [48].

No obstante, la valinomicina no solo exhibe actividad antiviral contra el SARS-CoV, sino también contra virus como el MERS-CoV, Zika, Sincitial respiratorio y Enterovirus. Además de actuar frente a patógenos bacterianos y fúngicos de importancia clínica como *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria innocua*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* [49].

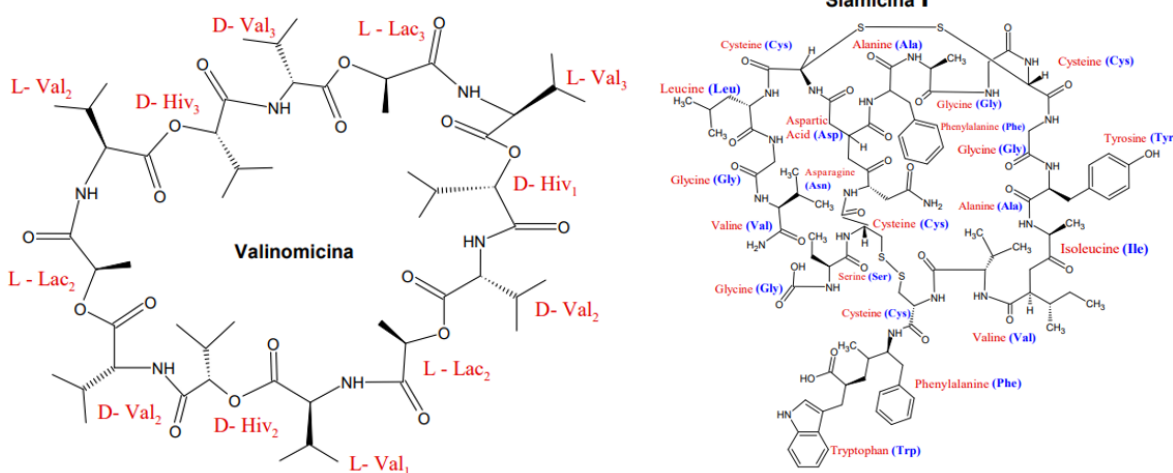


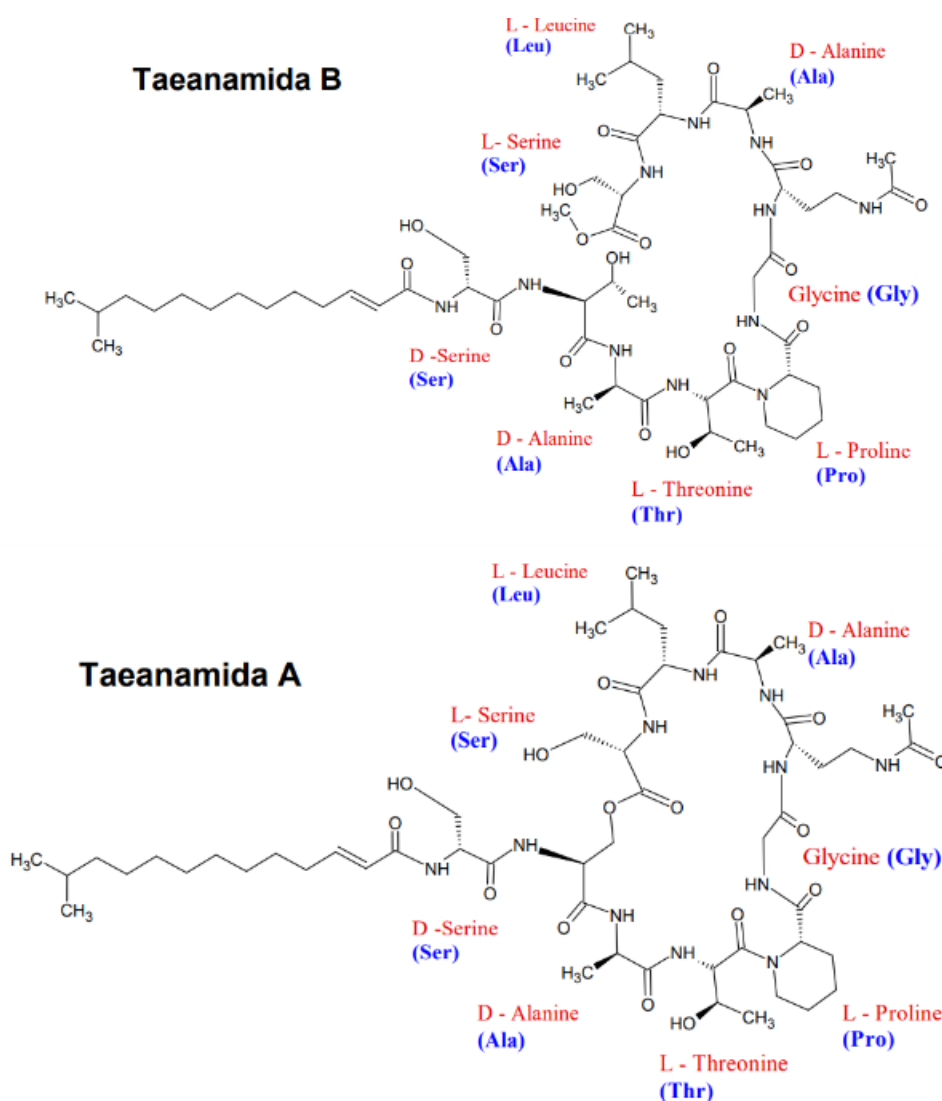
Figura 4. Estructura Valinomicina y Siamicina I. [Elaboración propia]

### Péptidos anticancerígenos

#### TAEANAMIDAS A Y B

Se descubrieron a partir de *Streptomyces* spp. AMD43 aislado de una muestra de marisma de Anmyeondo en la costa oeste de la República de Corea, se denominaron como lipodecapéptido cíclico no ribosómico, la estructura consta de 10 residuos de aminoácidos, incluidos nueve proteinogénicos (Ser-Ser-Thr-Thr-Ala-Ala-Pro-Gly-) y un aminoácido inusual (N(4)-ácido acetil-2,4-diaminobutírico) (Fig. 5).

Recientemente se estudió la actividad citotóxica de Taenamidas B frente a diferentes líneas celulares tumorales, con valores de concentración letal media (CL<sub>50</sub>) para las siguientes líneas: A549 (cáncer de pulmón) CL<sub>50</sub> 0,60  $\pm$  0,29  $\mu$ M; HCT116 (cáncer de colon) CL<sub>50</sub> 0,26  $\pm$  0,07  $\mu$ M; MDA-MB-231, MCF-7 (cáncer de mama) CL<sub>50</sub> 1,13  $\pm$  0,74  $\mu$ M; y SK-Hep-1 (cáncer de hígado) CL<sub>50</sub> 0,67  $\pm$  0,66  $\mu$ M. Por otro lado, Taenamida A mostró actividad antituberculosa frente a *M. tuberculosis* con una concentración mínima inhibitoria (MIC<sub>50</sub>) de 27  $\mu$ M [50,51].



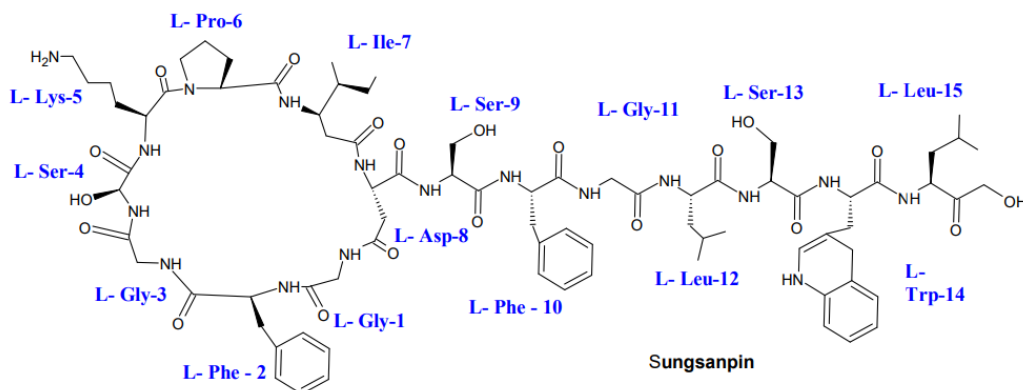
**Figura 5.** Estructura Taeanamida A – B. [Elaboración propia]

### SUNGSANPIN

Es un péptido bicíclico lasso aislado por primera vez de *Streptomyces* spp. SNJ013 de un sedimento de aguas profundas de la isla de Jeju, Corea. Es un compuesto peptídico que contiene 15 unidades de aminoácidos, que se compone de un anillo macrocíclico de ocho aminoácidos (Gly-Phe-Gly-Ser-Lys-Pro-Ile-Asp) y una cadena o cola de siete aminoácidos (Ser-Phe-Gly-Leu-Ser-Trp-Leu) [52] (**Fig. 6**).

En cuanto a su actividad, actualmente se ha descrito que el péptido presenta un efecto sobre la invasión de las células de cáncer de pulmón humano (Células A549). El mecanismo anticancerígeno se relaciona con su capacidad de aumentar los niveles de expresión del inhibidor tisular de metalopeptidasa-1 (TIMP-1 – TIMP2), por lo tanto, inhibe la degradación de las metaloproteinasas de matriz (MMP), resultando en una disminución de la metástasis de las células cancerígenas [53,54].





**Figura 6.** Estructura Sungsanpin. [Elaboración propia]

## Perspectivas y conclusiones

Sin duda alguna, *Streptomyces* spp. tendrá un papel fundamental contra la lucha del aumento de la resistencia a los medicamentos disponibles en la actualidad, dada su amplia producción de metabolitos secundarios bioactivos como lo son los péptidos antimicrobianos. Estas sustancias han demostrado ser una fuente prometedora de nuevos fármacos contra diversos microorganismos y patologías de interés.

En la actualidad se han identificado una gran variedad de AMP, de los cuales pocos han llegado a ensayos clínicos y un reducido número han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). La mayoría de los AMP que alcanzaron ensayos clínicos se limitan a aplicaciones tópicas, debido a la toxicidad sistémica, la susceptibilidad de los péptidos a la degradación por proteasas y su rápida eliminación renal. A su vez, al ser administrados de forma oral los AMP conducen a una digestión proteolítica mediante enzimas como la tripsina y pepsina [55].

En contraste, autores como Serrano et. al., y Makowski et.al., en 2019, describieron estrategias para mejorar la eficacia de los AMP mediante el uso

de vehículos de reparto como los liposomas y las nanopartículas metálicas [56,57]. Sumado a esto, se han aplicado modificaciones químicas como la sustitución de L-aminoácidos por D-aminoácidos y la lipidación, con el fin de mejorar la farmacocinética, estabilidad, y la biocompatibilidad metabólica [58–60].

Adicionalmente, *Streptomyces* también sintetiza metabolitos secundarios de otra naturaleza, que junto a los AMP poseen actividad antimicrobiana que merece ser estudiada, ya que son una fuente valiosa de sustancias bioactivas de uso clínico.

En conclusión, se logró identificar numerosos péptidos bioactivos aislados a partir de diferentes especies de *Streptomyces* spp. (Ver tabla 1). Sin embargo, ante el inminente surgimiento de cepas bacterianas resistentes a los tratamientos disponibles, estos péptidos actúan como una potencial herramienta frente al difícil manejo terapéutico en bacterias multidrogoresistentes (MDR). Por otro lado, es primordial incentivar la investigación en Colombia dada su diversidad en flora y fauna, lo cual potenciaría el estudio de nuevas especies de *Streptomyces* con sus derivados metabólicos bioactivos, dando así un gran paso en la Biotecnología con impacto en la salud humana.

**Tabla 1.** Péptidos bioactivos producidos por las especies *Streptomyces* spp.

Tipo de péptido		Cepa productora	Capacidad antimicrobiana	Cepas inhibidas	Referencias
Péptidos antibacterianos	Gausemicina A y B	<i>Streptomyces roseoflavus</i>	Bacterias Gram positivas	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM) <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a meticilina (SASM)	[32,33]
	Cadasides A y B	<i>Streptomyces albus</i> J1074	Bacterias Gram positivas multirresistentes	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecium</i>	[36,38,39]
Péptidos antivirales	Siamicina I	<i>Streptomyces</i> sp. M-271	Virus Bacterias Gram positivas	VIH NL4-3 (tipo 1) <i>Micrococcus luteus</i>	[40,42,43]
	Valinomicina	<i>Streptomyces fulvissimus</i> <i>Streptomyces lavendulae</i> ACR-DA1	Virus Bacterias Gram positivas y negativas Hongos	Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) SARS-CoV MERS-CoV Zika Virus sincitial respiratorio Enterovirus <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Candida albicans</i>	[44,45,48,49]
Péptidos anticancerígenos	Taeanamidas A y B	<i>Streptomyces</i> sp. AMD43	Líneas celulares tumorales Bacterias Gram positivas	A549 HCT116 MCF-7 SK-Hep1	[50,51]
	Sungsanpin	<i>Streptomyces</i> sp. SNJ013	Líneas celulares tumorales	A549	[53,54]

[Elaboración propia]

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Referencias

1. Talapko J, Meštrović T, Juzbašić M, Tomas M, Erić S, Horvat Aleksijević L, et al. Antimicrobial Peptides—Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. *Antibiotics*. 2022;11(10):1417. doi: 10.3390/antibiotics11101417
2. Moretta A, Scieuzo C, Petrone AM, Salvia R, Manniello MD, Franco A, et al. Antimicrobial Peptides: A New Hope in Biomedical and Pharmaceutical Fields. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:668632. doi: 10.3389/fcimb.2021.668632
3. Li C, Zhu C, Ren B, Yin X, Shim SH, Gao Y, et al. Two optimized antimicrobial peptides with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Med Chem*. 2019;183:111686. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111686
4. Haney EF, Straus SK, Hancock REW. Reassessing the Host Defense Peptide Landscape. *Front Chem*. 2019;7:43. doi: 10.3389/fchem.2019.00043.
5. Wang G. Unifying the classification of antimicrobial peptides in the antimicrobial peptide database. *Methods Enzymol*. 2022;663:1–18. doi: 10.1016/bs.mie.2021.09.006.
6. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol*. 2020;11:582779. doi: 10.3389/fmicb.2020.582779
7. Li X, Zuo S, Wang B, Zhang K, Wang Y. Antimicrobial Mechanisms and Clinical Application Prospects of Antimicrobial Peptides. *Molecules*. 2022;27(9):2675. doi: 10.3390/molecules27092675.
8. Hassan M, Flanagan TW, Kharouf N, Bertsch C, Mancino D, Haikel Y. Antimicrobial Proteins: Structure, Molecular Action, and Therapeutic Potential. *Pharmaceutics*. 2022;15(1):72. doi: 10.3390/pharmaceutics15010072.
9. Erdem Büyükkiraz M, Kesmen Z. Antimicrobial peptides (AMPs): A promising class of antimicrobial compounds. *J Appl Microbiol*. 2022;132(3):1573–96. doi: 10.1111/jam.15314

10. **Rončević T, Puizina J, Tossi A.** Antimicrobial Peptides as Anti-Infective Agents in Pre-Post-Antibiotic Era? *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5713. doi: 10.3390/ijms20225713.
11. **Mustafa S, Balkhy H, Gabere MN.** Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): A review. *J Infect Public Health.* 2018;11(1):9–17. doi: 10.1016/j.jiph.2017.08.009.
12. **Arias M, Haney EF, Hilchie AL, Corcoran JA, Hyndman ME, Hancock REW, et al.** Selective anticancer activity of synthetic peptides derived from the host defence peptide tritripticin. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020;1862(8):183228. doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183228.
13. **Lee N, Hwang S, Lee Y, Cho S, Palsson B, Cho BK.** Synthetic Biology Tools for Novel Secondary Metabolite Discovery in *Streptomyces*. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29(5):667–86. doi: 10.4014/jmb.1904.04015.
14. **del Carratore F, Hanko EK, Breitling R, Takano E.** Biotechnological application of *Streptomyces* for the production of clinical drugs and other bioactive molecules. *Curr Opin Biotechnol.* 2022;77:102762. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102762.
15. **Pacios-Michelena S, Aguilar González CN, Alvarez-Perez OB, Rodriguez-Herrera R, Chávez-González M, Arredondo Valdés R, et al.** Application of *Streptomyces* Antimicrobial Compounds for the Control of Phytopathogens. *Front Sustain Food Syst.* 2021;5. doi: 10.3389/fsufs.2021.696518
16. **Nikolaidis M, Hesketh A, Frangou N, Mossialos D, Van de Peer Y, Oliver SG, et al.** A panoramic view of the genomic landscape of the genus *Streptomyces*. *Microb Genom.* 2023;9(6):mgen001028. doi: 10.1099/mgen.0.001028.
17. **Olanrewaju OS, Babalola OO.** *Streptomyces*: implications and interactions in plant growth promotion. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(3):1179–88. doi: 10.1007/s00253-018-09577-y.
18. **Bush MJ.** The actinobacterial WhiB-like (Wbl) family of transcription factors. *Mol Microbiol.* 2018;110(5):663–76. doi: 10.1111/mmi.14117
19. **Sivalingam P, Hong K, Pote J, Prabakar K.** Extreme Environment *Streptomyces* : Potential Sources for New Antibacterial and Anticancer Drug Leads? *Int J Microbiol.* 2019;1–20. doi: 10.1155/2019/5283948.
20. **Quinn GA, Banat AM, Abdelhameed AM, Banat IM.** *Streptomyces* from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. *J Med Microbiol.* 2020;69(8):1040–8. doi: 10.1099/jmm.0.001232.
21. **Lacey HJ, Rutledge PJ.** Recently Discovered Secondary Metabolites from *Streptomyces* Species. *Molecules.* 2022;27(3):887. doi: 10.3390/molecules27030887
22. **Lee N, Kim W, Hwang S, Lee Y, Cho S, Palsson B, et al.** Thirty complete *Streptomyces* genome sequences for mining novel secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Sci Data.* 2020;7(1):55. doi: 10.1038/s41597-020-0395-9.
23. **Cantillo A, Shapiro N, Woyke T, Kyrpidis NC, Baena S, Zambrano MM.** Genome Sequences of Actinobacteria from Extreme Environments in Colombia. *Microbiol Resour Announc.* 2018;7(22):e01384-18. doi: 10.1128/MRA.01384-18.
24. **Agarwal H, Bajpai S, Mishra A, Kohli I, Varma A, Fouillaud M, et al.** Bacterial Pigments and Their Multifaceted Roles in Contemporary Biotechnology and Pharmacological Applications. *Microorganisms.* 2023;11(3):614. doi: 10.3390/microorganisms11030614.
25. **Ramirez-Rodriguez L, Stepanian-Martinez B, Morales-Gonzalez M, Diaz L.** Optimization of the Cytotoxic Activity of Three *Streptomyces* Strains Isolated from Guaviare River Sediments (Colombia, South America). *Biomed Res Int.* 2018;2839356. doi: 10.1155/2018/2839356.
26. **Escobar LP, Zambrano MM, Fernández Martínez L.** Unmasking the potential as antibiotic makers of three *Streptomyces* strains isolated in a high-altitude ecosystem in Colombia. *Access Microbiol.* 2019;1(1A). doi: 10.1099/acmi.ac2019.po0314.
27. **Robertsen HL, Musiol-Kroll EM.** Actinomycete-Derived Polyketides as a Source of Antibiotics and Lead Structures for the Development of New Antimicrobial Drugs. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(4):157. doi: 10.3390/antibiotics8040157.
28. **Risdian C, Mozef T, Wink J.** Biosynthesis of Polyketides in *Streptomyces*. *Microorganisms.* 2019;7(5):124. doi: 10.3390/microorganisms7050124.
29. **Quinn GA, Banat AM, Abdelhameed AM, Banat IM.** *Streptomyces* from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. *J Med Microbiol.* 2020;69(8):1040–8. doi: 10.1099/jmm.0.001232.
30. **Cheng C, Hua ZC.** Lasso Peptides: Heterologous Production and Potential Medical Application. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:571165. doi: 10.3389/fbioe.2020.571165.
31. **Liu T, Ma X, Yu J, Yang W, Wang G, Wang Z, et al.** Rational generation of lasso peptides based on biosynthetic gene mutations and site-selective chemical modifications. *Chem Sci.* 2021;12(37):12353–64. doi: 10.1039/d1sc02695j.
32. **Vasilchenko AS, Julian WT, Lapchinskaya OA, Kattrukha GS, Sadykova VS, Rogozhin EA.** A Novel Peptide Antibiotic Produced by *Streptomyces roseoflavus* Strain INA-Ac-5812 With Directed Activity Against Gram-Positive Bacteria. *Front Microbiol.* 2020;11:556063. doi: 10.3389/fmicb.2020.556063.
33. **Poshvina D V, Dilbaryan DS, Kasyanov SP, Sadykova VS, Lapchinskaya OA, Rogozhin EA, et al.** *Staphylococcus aureus* is able to generate resistance to novel lipoglycopeptide antibiotic gausemycin

- A. *Front Microbiol.* 2022;13:963979. doi: 10.3389/fmicb.2022.963979.
- 34. Tyurin AP, Alferova VA, Paramonov AS, Shuvalov M V, Kudryakova GK, Rogozhin EA, et al.** Gausemycins A,B: Cyclic Lipoglycopeptides from *Streptomyces* sp.\*. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2021;60(34):18694–703. doi: 10.1002/anie.202104528.
- 35. Pusparajah P, Letchumanan V, Law JWF, Ab Mutalib NS, Ong YS, Goh BH, et al.** *Streptomyces* sp.—A Treasure Trove of Weapons to Combat Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm Associated with Biomedical Devices. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9360. doi: 10.3390/ijms22179360.
- 36. Kittikunapong C, Ye S, Magadán-Corpas P, Pérez-Valero Á, Villar CJ, Lombó F, et al.** Reconstruction of a Genome-Scale Metabolic Model of *Streptomyces albus* J1074: Improved Engineering Strategies in Natural Product Synthesis. *Metabolites.* 2021;11(5):304. doi: 10.3390/metabo11050304.
- 37. Wood TM, Martin NI.** The calcium-dependent lipopeptide antibiotics: structure, mechanism, & medicinal chemistry. *Medchemcomm.* 2019;10(5):634–46. doi: 10.1039/c9md00126c.
- 38. Wu C, Shang Z, Lemetre C, Ternei MA, Brady SF.** Cadasides, Calcium-Dependent Acidic Lipopeptides from the Soil Metagenome That Are Active against Multidrug-Resistant Bacteria. *J Am Chem Soc.* 2019;141(9):3910–9. doi: 10.1021/jacs.8b12087.
- 39. Kang HS, Kim ES.** Recent advances in heterologous expression of natural product biosynthetic gene clusters in *Streptomyces* hosts. *Curr Opin Biotechnol.* 2021;69:118–27. doi: 10.1016/j.copbio.2020.12.016.
- 40. Feng Z, Ogasawara Y, Nomura S, Dairi T.** Biosynthetic Gene Cluster of a d-Tryptophan-Containing Lasso Peptide, MS-271. *ChemBioChem [Internet].* 2018;19(19):2045–8. doi: 10.1002/cbic.201800315.
- 41. Fu Y, Jaarsma AH, Kuipers OP.** Antiviral activities and applications of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPPs). *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2021;78(8):3921–40. doi: 10.1007/s00018-021-03759-0.
- 42. Lee YCJ, Shirkey JD, Park J, Bisht K, Cowan AJ.** An Overview of Antiviral Peptides and Rational Biodesign Considerations. *BioDesign Research.* 2022:9898241. doi: 10.34133/2022/9898241.
- 43. Kaweewan I, Hemmi H, Komaki H, Harada S, Kodani S.** Isolation and structure determination of a new lasso peptide specialicin based on genome mining. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(23–24):6050–5. doi: 10.1016/j.bmc.2018.11.007.
- 44. Zhuang L, Huang S, Liu WQ, Karim AS, Jewett MC, Li J.** Total in vitro biosynthesis of the nonribosomal macrolactone peptide valinomycin. *Metab Eng.* 2020;60:37–44. doi: 10.1016/j.ymben.2020.03.009.
- 45. Singh VP, Sharma R, Sharma V, Raina C, Kapoor KK, Kumar A, et al.** Isolation of depsipeptides and optimization for enhanced production of valinomycin from the North-Western Himalayan cold desert strain *Streptomyces lavendulae*. *J Antibiot (Tokyo).* 2019;72(8):617–24. doi: 10.1038/s41429-019-0183-y.
- 46. Zhang D, Ma Z, Chen H, Ma W, Zhou J, Wang Q, et al.** Efficient production of valinomycin by the soil bacterium, *Streptomyces* sp. ZJUT-IFE-354. *3 Biotech.* 2022;12(1):2. doi: 10.1007/s13205-021-03055-5.
- 47. Su Z, Ran X, Leitch JJ, Schwan AL, Faragher R, Lipkowski J.** How Valinomycin Ionophores Enter and Transport K<sup>+</sup> across Model Lipid Bilayer Membranes. *Langmuir.* 2019;35(51):16935–43. doi: 10.1021/acs.langmuir.9b03064.
- 48. Zhang D, Ma Z, Chen H, Lu Y, Chen X.** Valinomycin as a potential antiviral agent against coronaviruses: A review. *Biomed J.* 2020;43(5):414–23. doi: 10.1016/j.bj.2020.08.006
- 49. Huang S, Liu Y, Liu WQ, Neubauer P, Li J.** The Nonribosomal Peptide Valinomycin: From Discovery to Bioactivity and Biosynthesis. *Microorganisms.* 2021;9(4). doi: 10.3390/microorganisms9040780.
- 50. Cui J, Kim E, Moon DH, Kim TH, Kang I, Lim Y, et al.** Taenamides A and B, Nonribosomal Lipo-Decapeptides Isolated from an Intertidal-Mudflat-Derived *Streptomyces* sp. *Mar Drugs.* 2022;20(6):400. doi: 10.3390/md20060400.
- 51. Fernandes C, Ribeiro R, Pinto M, Kijjoa A.** Absolute Stereochemistry Determination of Bioactive Marine-Derived Cyclopeptides by Liquid Chromatography Methods: An Update Review (2018–2022). *Molecules.* 2023;28(2):615. doi: 10.3390/molecules28020615.
- 52. Qiu Z, Wu Y, Lan K, Wang S, Yu H, Wang Y, et al.** Cytotoxic compounds from marine actinomycetes: Sources, Structures and Bioactivity. *Acta Mater Med.* 2022;1(4):445–75. doi: 10.15212/amm-2022-0028.
- 53. Zhang JN, Xia YX, Zhang HJ.** Natural Cyclopeptides as Anticancer Agents in the Last 20 Years. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3973. doi: 10.3390/ijms22083973.
- 54. Martín-Gómez H, Albericio F, Tulla-Puche J.** A Lasso-Inspired Bicyclic Peptide: Synthesis, Structure and Properties. *Chemistry – A European Journal.* 2018;24(72):19250–7. doi: 10.1002/chem.201803899.
- 55. Kumar P, Kizhakkedathu J, Straus S.** Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules.* 2018;8(1):4. doi: 10.3390/biom8010004.
- 56. Makowski M, Silva ÍC, Pais do Amaral C, Gonçalves S, Santos NC.** Advances in Lipid and Metal Nanoparticles for Antimicrobial Peptide Delivery. *Pharmaceutics.* 2019;11(11):588. doi: 10.3390/pharmaceutics11110588.

- 57. Martin-Serrano Á, Gómez R, Ortega P, de la Mata FJ.** Nanosystems as Vehicles for the Delivery of Antimicrobial Peptides (AMPs). *Pharmaceutics*. 2019;11(9):448. doi: 10.3390/pharmaceutics11090448.
- 58. Drayton M, Kizhakkedathu JN, Straus SK.** Towards Robust Delivery of Antimicrobial Peptides to Combat Bacterial Resistance. *Molecules*. 2020;25(13):3048. doi: 10.3390/molecules25133048.
- 59. Mahlapuu M, Björn C, Ekblom J.** Antimicrobial peptides as therapeutic agents: opportunities and challenges. *Crit Rev Biotechnol*. 2020;40(7):978–92. doi: 10.1080/07388551.2020.1796576.
- 60. Rounds T, Straus SK.** Lipidation of Antimicrobial Peptides as a Design Strategy for Future Alternatives to Antibiotics. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9692. doi: 10.3390/ijms21249692.