

La química verde en la síntesis de nanopartículas y sus propiedades antibacterianas

Green chemistry in the synthesis of nanoparticles and their antibacterial properties

Rafael Álvarez-Chimal,* Jesús Ángel Arenas-Alatorre,** Francisco Marichi-Rodríguez,* Rodrigo Correa-Prado,* Marco Antonio Álvarez-Pérez*

ABSTRACT: When we hear about nanoparticles, we typically think of their small size or wide range of applications; however, we rarely focus on their synthesis, which is the most important aspect because it determines the size and properties of nanoparticles. To synthesize them, there are many procedures, ranging from those that require the use of dangerous reagents or long times to those that are environmentally friendly. Green chemistry is an eco-friendly method that is gaining relevance because of its ease, speed, and sustainability. This approach utilizes natural resources and bioactive compounds that act as reducing, stabilizing, and coating agents, making the process more efficient in practically a single step. Among the various properties of nanoparticles is their antibacterial capacity, which demonstrates that when interacting with bacteria, they trigger a series of processes that culminates in the elimination of microorganisms. This article explores the various resources available for the synthesis of nanoparticles using the green chemistry approach, the factors that influence the synthesis, and the antibacterial properties attributed to these nanomaterials.

KEYWORDS: green chemistry, nanoparticles, antimicrobial, microorganisms, plant extract, organic compounds.

RESUMEN: Lo primero en mente cuando escuchamos sobre nanopartículas es su tamaño extremadamente pequeño o su amplia gama de aplicaciones, pero pocas veces nos enfocamos en su síntesis, siendo esto lo más importante, porque desde ahí se determinan sus tamaños y propiedades. Para sintetizarlas hay muchos procedimientos, desde los que requieren el uso de reactivos peligrosos o tiempos largos hasta los amigables con el ambiente, siendo la química verde uno de esos métodos, el cual está tomando relevancia por su facilidad, rapidez y sustentabilidad. Este enfoque utiliza recursos naturales y compuestos bioactivos actuando como agentes reductores, estabilizadores y de recubrimiento, haciendo el proceso más eficiente en prácticamente un solo paso. Entre las diversas propiedades comprobadas a las nanopartículas está su capacidad antibacteriana, demostrando que, al interactuar con las bacterias, desencadenan procesos que culminan con la eliminación del microorganismo. Este artículo da una perspectiva

Recibido: 4 de abril, 2024.

Aceptado: 25 de mayo, 2024.

Publicado: 3 de julio, 2024.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Laboratorio de Bioingeniería de Tejidos.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Física, Departamento de Materia Condensada, Laboratorio 113 Síntesis de Nanomateriales Magnéticos.

Agradecimientos: Rafael Álvarez Chimal agradece el apoyo del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) por la beca postdoctoral. Los autores también agradecen al Dr. Samuel Tehuacanero Cuapa, Arq. Diego Quiteiro Vargas y Fís. Roberto Hernández Reyes por el soporte técnico. El apoyo financiero fue proporcionado por los proyectos DGAPA-UNAM-PAPIIT-IN202924, y Conahcyt A1-S-9178.

✉ Autor de correspondencia: rachimal65@comunidad.unam.mx



general sobre la química verde y cómo es utilizada para sintetizar nanopartículas, profundizando en los diferentes recursos disponibles para este procedimiento, los factores que influyen en la síntesis, además de las propiedades antibacterianas atribuidas a estos nanomateriales.

PALABRAS CLAVE: química verde, nanopartículas, antimicrobiano, microorganismos, extracto vegetal, compuestos orgánicos.

Introducción

Las nanopartículas son partículas de tamaños comprendidos entre 1 y 100 nm (Bayda *et al.*, 2019). Debido a sus tamaños y propiedades únicas, las nanopartículas han atraído gran atención en diversos campos del conocimiento, como la medicina (Kučuk *et al.*, 2023; Geetha, Yekkala, y Kiran, 2024), la electrónica (Mo *et al.*, 2019), y las ciencias medioambientales (Koul *et al.*, 2021). Al reducir su tamaño, las nanopartículas pueden tener una mayor relación superficie/volumen, lo cual permite un mayor número de átomos o moléculas por volumen, significando lo anterior que se necesita menos cantidad del material para obtener las mismas propiedades que su contraparte macroscópica y presentar otras (Navya y Daima, 2016).

Las nanopartículas pueden clasificarse en función de su composición, forma y tamaño. Los tipos más comunes de nanopartículas son las metálicas, las de óxidos metálicos, las basadas en carbono, las poliméricas y los puntos cuánticos. Existen muchos métodos físicos, químicos y biológicos para sintetizarlas (Ijaz *et al.*, 2020), dentro de los métodos químicos y biológicos, la química verde está ganando relevancia (Vijayaram *et al.*, 2024).

La síntesis por química verde está recibiendo atención en los últimos años. Las fuentes naturales, como los extractos de plantas o los microorganismos, son los recursos más utilizados para desarrollar esta síntesis (Ijaz *et al.*, 2020). Este método tiene varias ventajas sobre los procedimientos de síntesis tradicionales, como el bajo costo, la escalabilidad y la reducción de producción de residuos peligrosos. Además, la síntesis por química verde puede producir nanopartículas con formas, tamaños y propiedades superficiales únicas, adaptadas a aplicaciones específicas (Gupta *et al.* 2023).

Las fuentes biológicas utilizadas para la síntesis de nanopartículas contienen compuestos biológicamente activos, como enzimas, proteínas, polifenoles, flavonoides, entre otros, los cuales actúan como agentes catalizadores, reductores, estabilizadores para la síntesis en un solo paso (Gupta *et al.*, 2023; Majumdar *et al.*, 2020).

Dentro de las propiedades de las nanopartículas está su capacidad antibacteriana, lo cual ha contribuido a ser estas objeto de amplias investigaciones, especialmente en el entorno del aumento de la resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias. Estas propiedades se pueden atribuir a varios factores, entre ellos su elevada relación superficie/volumen, la cual mejora su interacción con los organismos diana. Esta característica única permite a las nanopartículas actuar como agentes antibacterianos y superar las resistencias desarrolladas contra los antibióticos convencionales (Moradi *et al.*, 2023).

En este artículo se presenta una visión general de empleo de la química verde para sintetizar nanopartículas, los recursos biológicos disponibles para desarrollar esta técnica, los factores y mecanismos implicados en su producción, así como su aplicación antibacteriana demostrada.

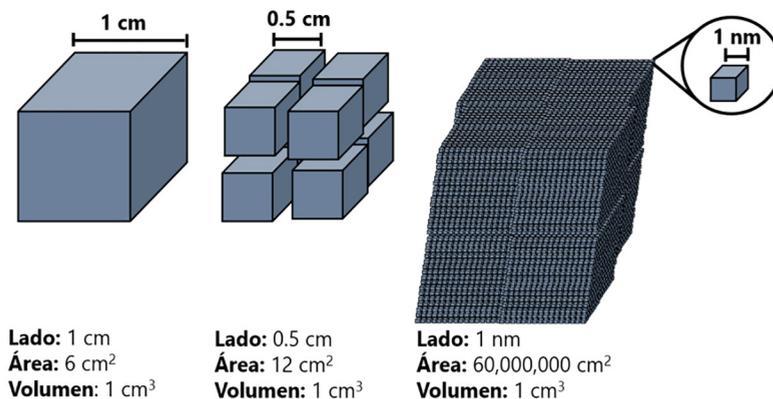
Nanopartículas

Las nanopartículas pertenecen a la nanociencia encargada del estudio de los fenómenos y el manejo de materiales a escala nanométrica, definida en el intervalo de 1 a 100 nm (Bayda *et al.*, 2019). Reducir el tamaño permite sintetizar estructuras con mayor relación superficie/volumen, es decir, hay mayor cantidad de átomos o moléculas por unidad de volumen (figura 1), e involucra a la nanotecnología enfocada en el diseño, la caracterización y la aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas complejos mediante el control de la forma, el tamaño y las propiedades de la materia a esta escala (Zhang y Webster, 2009).

La importancia de las nanopartículas radica en que en el mundo nanométrico, los materiales pueden adquirir o realzar propiedades (biológicas, mecánicas, eléctricas, magnéticas, ópticas, catalíticas, entre otras) diferentes a las que tienen sus homólogos macroscópicos (Moradi *et al.*, 2023), por lo cual se considera que al disminuir el tamaño se obtiene un nuevo material, además de que la diversidad de formas, composición y propiedades físicas permiten el desarrollo de aplicaciones en campos tan diversos como el médico, tecnológico, electrónico, informático, alimenticio, textil, por mencionar algunos, siendo, en consecuencia, objeto de intensa investigación científica (Ijaz *et al.*, 2020; Anees *et al.*, 2024).

Debido a lo anterior, se está en búsqueda de metodologías para sintetizarlas con el menor impacto posible al ambiente, siendo la química verde una de las tecnologías que se están desarrollando y aplicando para llevar a cabo este procedimiento.

FIGURA 1. Relación superficie/volumen de un nanomaterial comparado con materiales macroscópicos.



Fuente: Elaboración de los autores.

Generalidades de la química verde

La química verde tiene como objetivo promover tecnologías químicas innovadoras para reducir o eliminar el uso y la producción de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y empleo de productos químicos. Consiste en reducir al mínimo o de ser posible eliminar por completo la contaminación producida en procesos de elaboración, evitando al máximo el consumo y desperdicio de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos o contaminantes en la fabricación de productos (Anastas, 1998).

Paul J. Anastas, considerado el padre de la química verde, la define como “una filosofía de trabajo, la cual implica la utilización de herramientas y caminos alternativos que prevengan la contaminación”, refiriéndose tanto al diseño de la estrategia sintética como al tratamiento de los posibles productos secundarios que se produzcan de dicha ruta (Anastas, 1998; Hebbalalu *et al.*, 2013).

Para considerar si un proceso, ya sea de síntesis, manufactura, industrial, etc., es de química verde se deben cumplir los 12 principios de la química verde (Anastas, 1998):

- Evitar la generación de residuos o tratarlos una vez formados.
- La ruta sintética debe diseñarse para maximizar la incorporación de la materia prima usada en el producto final.
- La metodología sintética debe procurar generar un mínimo de sustancias tóxicas para el ser humano y el ambiente.
- Los productos químicos diseñados deben ser eficaces e inocuos.
- Se deben usar sustancias auxiliares (disolventes) seguras o evitarlas en lo posible.
- Los requerimientos energéticos de la ruta sintética deben ser tomados en cuenta y minimizados. Las reacciones deben llevarse a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica normal cuando sea factible.
- Las materias primas deben ser renovables cuando sea técnica y económicamente favorable.
- Reducir la formación de subproductos.
- Usar catalizadores en las reacciones.
- Los productos químicos deben diseñarse para que al final de su vida útil se descompongan en compuestos inocuos.
- La metodología analítica debe ser usada para poder controlar los procesos, evitando la formación de sustancias peligrosas.
- Las sustancias y su estado físico deben elegirse con cuidado para evitar posibles situaciones de riesgo como explosiones o fuegos.

Síntesis de nanopartículas por química verde

Para generar nanopartículas se distinguen dos enfoques, el de “arriba-abajo”, en el cual se producen las nanopartículas mediante técnicas físicas como la

molienda o la abrasión de un material y el enfoque de “abajo-arriba” donde las nanopartículas se generan a partir de “nanobloques” de átomos o moléculas, dando lugar a agrupaciones más complejas (figura 2) (Singh *et al.*, 2018).

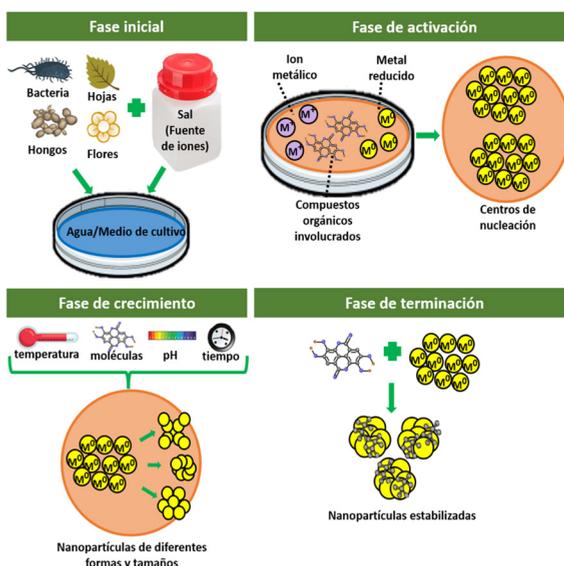
En el enfoque “abajo-arriba” se encuentra la síntesis química: método general para producir moléculas o partículas mediante la reacción entre las sustancias usadas como materia prima, el autoensamble en la cual los átomos o moléculas se ordenan a sí mismos mediante interacciones físicas y/o químicas, y el ensamble posicional donde los átomos, moléculas o sus agregados son manipulados deliberadamente y posicionados uno por uno.

Las metodologías “abajo-arriba” se prefieren sobre las “arriba-abajo” por no requerirse equipo especializado y los tiempos para obtener las nanopartículas son menores (Kumar, Bhushan y Bhattacharya, 2018).

La síntesis por química verde se engloba dentro del enfoque “abajo-arriba”. El uso de plantas, algas o microorganismos, como bacterias u hongos son de los recursos más utilizados para llevar a cabo este procedimiento, porque se cumple adecuadamente con los 12 principios de la química verde.

En general, el mecanismo de síntesis por química verde incluye cuatro fases (figura 2). La fase inicial consiste en la obtención del medio de reacción, que es el extracto, generalmente acuoso, de una o varias partes de la especie vegetal, o el medio de cultivo de los microorganismos y su crecimiento, además de la adición de la sal precursora que será la fuente de los iones metálicos. La segunda fase es la de activación en donde ocurren la reducción química de iones metálicos y la generación de los centros de nucleación donde surgen y crecen las na-

FIGURA 2. Fases involucradas en la síntesis de nanopartículas por química verde.



Fuente: Elaboración de los autores.

nanopartículas. La tercera fase es la de crecimiento donde las pequeñas nanopartículas adyacentes se fusionan espontáneamente en partículas de mayor tamaño formando agregados, esta fase se ve influenciada por factores como la temperatura, concentración y tipo de compuestos, pH, tiempo de la reacción, etc. Finalmente, la fase de terminación donde se determina la forma final de las nanopartículas y los compuestos que participaron en la reacción ayudan a estabilizarlas y a potenciar sus propiedades (Makarov *et al.*, 2014).

Varios compuestos de las plantas o microorganismos, incluyendo terpenos, polifenoles, alcaloides, carbohidratos, proteínas, material genético, etc., juegan un papel importante en la síntesis de nanopartículas actuando de manera conjunta (Makarov *et al.*, 2014).

Recursos biológicos usados para la síntesis por química verde de nanopartículas

Como se mencionó, las bacterias, los hongos, las algas y las especies vegetales son los recursos biológicos más utilizados para la síntesis por química verde de nanopartículas (figura 3). Este enfoque biológico ha proporcionado un método confiable, sencillo, rápido y amigable con el ambiente (Koul *et al.*, 2021; Nasrollahzadeh *et al.*, 2019).

Bacterias

La síntesis de nanopartículas mediada por bacterias se lleva a cabo de dos maneras: extracelular e intracelular (Singh *et al.*, 2020). Intracelularmente, la síntesis se realiza dentro del microorganismo vivo, usando sus condiciones de crecimiento para favorecer la síntesis. La sal precursora se agrega al medio a una concentración no tóxica para la bacteria. En la biosíntesis influye la especie bacteriana, la temperatura, el pH y el tipo de extracto (sobrenadante o intracelular) (Solís-Sandí *et al.*, 2023).

Para la síntesis extracelular se usan los componentes liberados por las bacterias cuando se lisan. La síntesis se realiza agregando la sal precursora al medio donde están esos componentes. La síntesis extracelular tiene la ventaja de ser más rápida al no requerir más pasos para recuperar las nanopartículas del microorganismo (Deljou y Goudarzi, 2016).

Entre los componentes participando en la síntesis están las enzimas como las reductasas, que aceleran (catalizan) la reducción de iones metálicos en nanopartículas metálicas. Inclusive, componentes de su material genético también participan en este proceso (Singh *et al.*, 2016; Messaoudi y Bendahou, 2020).

Hongos y levaduras

Los hongos contienen biomoléculas activas como proteínas o enzimas, que participan en la síntesis de nanopartículas mejorando sus rendimientos y es-

tabilidad (Vetchinkina *et al.*, 2018; Mukherjee *et al.*, 2001). Algunas especies de hongos pueden sintetizar nanopartículas utilizando aminoácidos extracelulares, por ejemplo, el ácido glutámico y el ácido aspártico en la superficie de la levadura, o la enzima reductasa en el citosol de los hongos, reducen iones metálicos para formar nanopartículas, esto favorecido por la presencia de grupos hidroxilo en el micelio, los cuales donan electrones al ion metálico y lo reducen hasta formar nanopartículas. Las aminas alifáticas y aromáticas, o algunas proteínas actúan como agentes de recubrimiento para estabilizarlas (Syed y Ahmad, 2012; Riddin, Gericke, y Whiteley, 2006).

Algas

Las algas se utilizan en el campo de la nanotecnología debido a su baja toxicidad y a su capacidad de bioacumulación y reducción de metales (Rana, Yadav y Jagadevan, 2020); pueden absorber iones metálicos del medio ambiente; los cuales son luego reducidos a su forma elemental o a un estado de oxidación inferior dentro de las células.

La síntesis de nanopartículas puede ser intracelular, tras el ingreso del ion metálico al cuerpo del alga o extracelular, y participan compuestos como polisacáridos, proteínas y pigmentos dirigiendo la reducción de los iones metálicos y recubriendo las nanopartículas recién formadas, para, posteriormente, ser liberadas de la célula en forma de coloides (Dahoumane *et al.*, 2014).

Plantas

La síntesis mediada por plantas es de las más utilizadas debido a que se evita la manipulación de microorganismos y el uso de medios de cultivo específicos, además de ser de las más rápidas y económicas, porque se involucran menos pasos en el proceso (Hebbalalu *et al.*, 2013; Makarov *et al.*, 2014). Lo cual la hace altamente eficiente en el proceso de obtención de nanopartículas en comparación con la síntesis usando microorganismos.

Las plantas contienen varios compuestos (terpenos, flavonoides, polifenoles, alcaloides, proteínas, etc.) los cuales participan en la reducción de las sales metálicas y en la estabilización de las nanopartículas resultantes (Carrillo-López *et al.*, 2016).

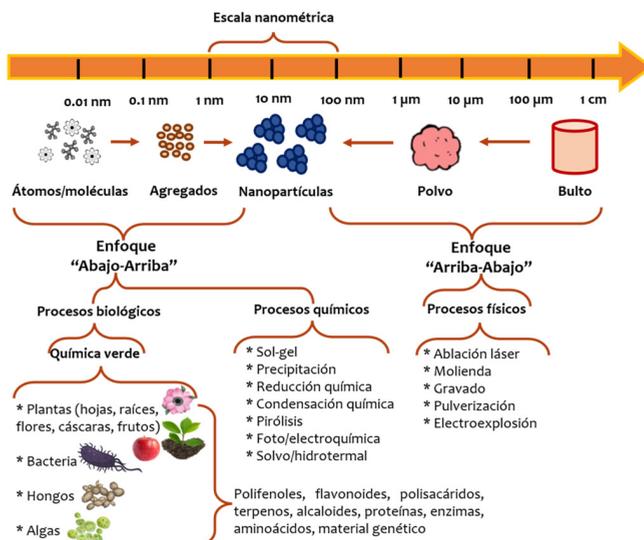
Este tipo de síntesis se puede realizar por métodos intracelulares, extracelulares y el mediado por fitoquímicos (Dauthal y Mukhopadhyay, 2016). La síntesis intracelular se realiza dentro de la célula vegetal y las nanopartículas se recuperan rompiendo esa estructura, muy similar el método intracelular usando microorganismos. Se necesita mucho control de los factores de crecimiento de la especie vegetal para que no intervengan en la síntesis (Saim, Kumah y Oppong, 2021).

La síntesis extracelular es de las más usadas por su facilidad y rapidez, se comienza obteniendo un extracto de la planta, generalmente a base de agua,

en donde se agrega la sal precursora y por acción de los diferentes compuestos presentes en el extracto, se generan y estabilizan las nanopartículas en prácticamente un solo paso (Saim, Kumah y Oppong, 2021; Naikoo *et al.*, 2021).

La mediada por fitoquímicos se basa en el método extracelular, pero con la diferencia de que se trabaja con los compuestos fitoquímicos aislados y se añaden otras sustancias estabilizadoras de las nanopartículas, hay un mayor control de la síntesis, pero se involucran más componentes y pasos (Dauthal y Mukhopadhyay, 2016).

FIGURA 3. Los diferentes enfoques y técnicas utilizados para la síntesis de nanopartículas.



Fuente: Elaboración de los autores.

Otros factores que participan en la síntesis

Como en todo proceso de síntesis, las condiciones de reacción, como la concentración del ion metálico, la temperatura, el pH, el tiempo de reacción, entre otras, juegan un papel importante en la forma, tamaño y cantidad de las nanopartículas sintetizadas (Agarwal, Venkat Kumar y Rajeshkumar, 2017; Makarov *et al.*, 2014).

La concentración del ion metálico tiene un papel crucial en la síntesis de nanopartículas, afectando la eficiencia, el rendimiento, entre otros de los aspectos del proceso y las características finales de las nanopartículas producidas (Kazemi *et al.* 2023). Generalmente, a mayor concentración de iones metálicos, mayor es el tamaño de las nanopartículas resultantes. Esto se debe a que una mayor cantidad de iones disponibles puede conducir a un cre-

cimiento más rápido y a una mayor agregación de nanopartículas. También influye en la uniformidad y la distribución del tamaño de las nanopartículas. Concentraciones óptimas pueden llevar a una distribución de tamaño más uniforme, mientras que concentraciones demasiado altas o bajas pueden resultar en una amplia dispersión en los tamaños (Kim *et al.* 2016). Diferentes concentraciones también pueden favorecer la formación de diversas morfologías, como esferas, prismas, triángulos, entre otras. Concentraciones altas pueden acelerar la formación de nanopartículas, aunque esto también puede llevar a una mayor tendencia a la aglomeración y sedimentación, una concentración muy baja puede no ser suficiente para mantener la estabilidad de las nanopartículas a lo largo del tiempo (Dada *et al.* 2018).

La temperatura es uno de los factores más influyentes, porque las distintas formas (esféricas, prismáticas, hojuelas, triangulares, octaédricas, entre otras), el tamaño y la síntesis dependen de la temperatura (Álvarez-Chimal *et al.*, 2022). A medida que se incrementa la temperatura, aumenta la velocidad de reacción y la formación de centros de nucleación, lo cual genera mayores rendimientos (Stavinskaya *et al.*, 2019). Las distintas temperaturas van a propiciar diferentes interacciones entre los reactivos, dando lugar a formas variadas, y entre más se incrementa la temperatura, el tamaño de las nanopartículas tienden a aumentar (Thanh, Maclean y Mahiddine, 2014).

El pH influye en los centros de nucleación, a mayor pH se generan más de estos centros (Thanh, Maclean y Mahiddine, 2014). Otra influencia importante del pH es que algunas nanopartículas se van a sintetizar solo si se encuentran en el medio ácido o básico que requieren. Por ejemplo, nanopartículas magnéticas se sintetizan en pH básicos y nanopartículas de óxidos metálicos en medios generalmente ácidos o neutros (Handayani, Ningrum e Imawan, 2020).

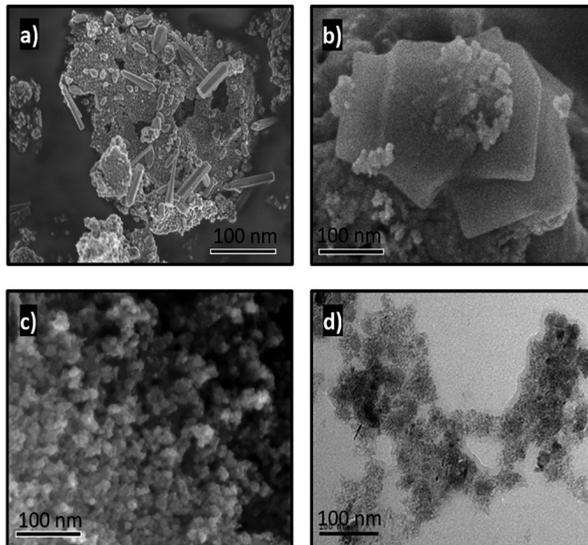
El tiempo de reacción tiene un papel importante para definir el tamaño de las nanopartículas, se ha observado una tendencia de que a mayores tiempos de reacción, se favorece un incremento del tamaño de las nanopartículas, influyendo de igual manera en mayores rendimientos por el tiempo más prolongado de interacción entre los reactivos (Eaimsumang *et al.*, 2019).

Mecanismos involucrados en la síntesis de nanopartículas por química verde

El extracto vegetal u organismo utilizado para la síntesis es un factor importante con influencia en la morfología y el tamaño de las nanopartículas, pues diferentes concentraciones de metabolitos o componentes celulares dan lugar a diferencias en las nanopartículas sintetizadas (Kuppusamy *et al.*, 2016; Álvarez-Chimal *et al.*, 2021; Hebbalalu *et al.*, 2013) (figura 4).

Los flavonoides son un amplio grupo de compuestos polifenólicos que pueden quelar y reducir activamente los iones metálicos en nanopartículas, pues contienen varios grupos funcionales capaces de formar estas estructuras.

FIGURA 4. Nanopartículas sintetizadas por química verde.



a) Nanopartículas de ZnO sintetizadas con la especie vegetal *Dysphania ambrosioides* a 600 °C; b) nanopartículas de ZnO sintetizadas con la especie vegetal *Dysphania ambrosioides* a 100 °C; c) nanopartículas de Fe₂O₃ sintetizadas con la especie vegetal *Datura innoxia* a temperatura ambiente, y, d) nanopartículas de Fe₂O₃ sintetizadas con la especie vegetal *Datura innoxia* a 60 °C.

Fuente: Elaboración de los autores.

Las transformaciones estructurales de los flavonoides también generan protones que reducen los iones metálicos para formar nanopartículas, por lo cual están implicados en la nucleación, la etapa inicial de su formación y la posterior agregación (Thanh, Maclean, y Mahiddine 2014).

Los iones metálicos forman compuestos de coordinación con los polifenoles, donde la unidad estructural fundamental es el ion metálico central rodeado de los grupos coordinados. Los grupos hidroxilo aromáticos presentes en los polifenoles se unen al ion metálico y forman un complejo coordinado estable. Este sistema sufre una descomposición directa a altas temperaturas, lo cual conduce a la liberación de las nanopartículas del sistema complejo (Nava *et al.*, 2017).

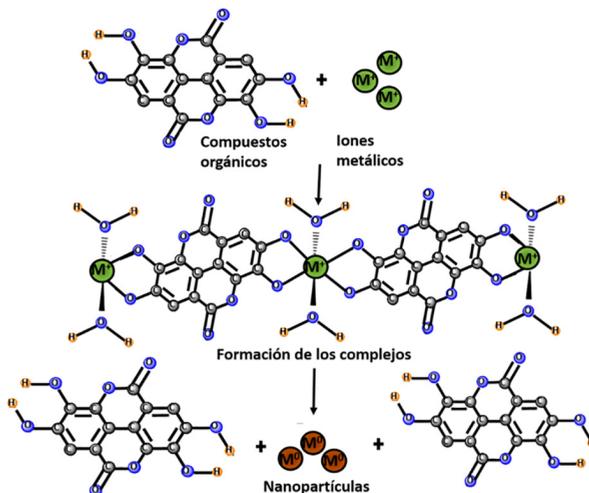
Los flavonoides, aminoácidos, proteínas, terpenoides, taninos, azúcares reductores, etc., tienen la característica de poseer grupos hidroxilo los cuales, al perder electrones, rodean al ion metálico, formando el complejo (Ghasemi *et al.*, 2024). Tras este proceso, los grupos hidroxilo se oxidan a grupos carbonilo, interviniendo en la estabilización de las nanopartículas (Carrillo-López *et al.*, 2016).

Los azúcares también pueden inducir la formación de nanopartículas. Los monosacáridos como la glucosa pueden actuar como agentes reductores, pues el grupo aldehído del azúcar se oxida a un grupo carboxilo mediante la

adición de grupos hidroxilo, y, a su vez, conduce a la reducción de los iones metálicos y a la síntesis de nanopartículas (Makarov *et al.*, 2014).

Las proteínas y las enzimas facilitan la formación de nanopartículas a partir de iones metálicos debido a su elevada actividad reductora y a su potencial para atraer iones metálicos a los centros de nucleación. Los aminoácidos de una proteína pueden influir enormemente en el tamaño, la morfología y la cantidad de nanopartículas generadas, desempeñando así un papel muy importante en la determinación de su forma y rendimiento. Dependiendo del tipo de aminoácidos presentes en el extracto y su concentración, junto con las condiciones de reacción, dan lugar a nanopartículas con diferentes morfologías. La eliminación de un protón del grupo hidroxilo de los aminoácidos da lugar a la formación de estructuras resonantes capaces de oxidarse posteriormente. Este proceso va acompañado de la reducción activa de iones metálicos, seguida de la formación de nanopartículas (figura 5) (Nava *et al.*, 2017).

FIGURA 5. Mecanismo de formación de nanopartículas por química verde por acción de los compuestos orgánicos presentes en las especies vegetales y microorganismos.



Fuente: Elaboración de los autores.

Aplicación antibacteriana de las nanopartículas

En los últimos años, el número de infecciones asociadas con bacterias resistentes a los antibióticos han aumentado. Los antibióticos actúan inhibiendo las síntesis de pared celular, proteínas y ácidos nucleicos, o alterando funciones de la membrana celular y el metabolismo bacteriano (Darby *et al.*, 2023). Las bacterias son capaces de desarrollar rápidamente mecanismos de resistencia a través de múltiples vías incluyendo la alteración o inactivación del

antibiótico, la modificación de la diana o una vía metabólica para evitar su efecto dañino, solo por mencionar algunos (Urban-Chmiel *et al.*, 2022).

Las nanopartículas se basan en mecanismos antibacterianos completamente diferentes a los de los antibióticos, proporcionando una alternativa convincente (Webster y Seil, 2012; Usman *et al.*, 2024) (figura 6). La superficie específica de las nanopartículas aumenta a medida que disminuye su tamaño, lo cual permite una mayor interacción del material con el entorno. La composición química, la concentración, el tamaño, su carga y la forma de las nanopartículas son algunas de las variables más relevantes con influencia en la actividad antibacteriana (Webster y Seil, 2012; Carrouel *et al.*, 2020).

La capacidad antibacteriana de las nanopartículas se relaciona con su tamaño nanométrico, presentan una mayor relación volumen/superficie, proporcionándoles una interacción considerablemente más grande con las estructuras microbianas y así ejercer su actividad antibacteriana (Navya y Daima, 2016), además de que llevan a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), incluyendo al radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), moléculas altamente oxidantes, así como la liberación de iones, lo cual afecta a las proteínas y al ADN de las bacterias, aunado a que estas no han desarrollado mecanismos de resistencia muy eficientes contra las nanopartículas (Sirelkhatim *et al.*, 2015; Abdal Dayem *et al.*, 2017).

En específico, el mecanismo antibacteriano de las nanopartículas no está completamente desarrollado, pero se han descrito varios procesos como su interacción con la pared celular bacteriana causando perturbaciones en sus funciones o en las de la membrana celular (Linklater *et al.*, 2020). Las nanopartículas, dependiendo de su tamaño, tendrán una mayor superficie permitiendo un incremento en la interacción con la pared o membrana, provocando su alteración y posterior permeabilidad (Król *et al.*, 2017). Las bacterias Gram negativas son más susceptibles al daño en la membrana porque contienen lipopolisacáridos en la membrana externa, lo cual aumenta la carga negativa, en comparación con las bacterias Gram positivas que no tienen esta estructura (Beveridge, 1999).

Quizá el mecanismo antibacteriano más relevante de las nanopartículas es la generación de las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), estas especies se originan en la superficie de las nanopartículas como resultado del cambio en las propiedades electrónicas, a menor tamaño de partícula hay mayor interacción con el oxígeno molecular o el agua del medio y los sitios activos donantes y aceptores de electrones, generando una cascada de reacciones y, por consiguiente, un aumento en la concentración de estas especies (Abdal Dayem *et al.*, 2017; Ali *et al.*, 2018; Sivakumar *et al.*, 2018). Uno de los blancos de las ROS es la cadena transportadora de electrones, lo cual lleva a una disminución de la producción de adenosín trifosfato (ATP), compuesto importante en la respiración y metabolismo bacteriano que al atacar enzimas involucradas en el metabolismo provocan daños en otros procesos como la síntesis de proteínas, lípidos, pared celular, etc. (Jiang, Lin y

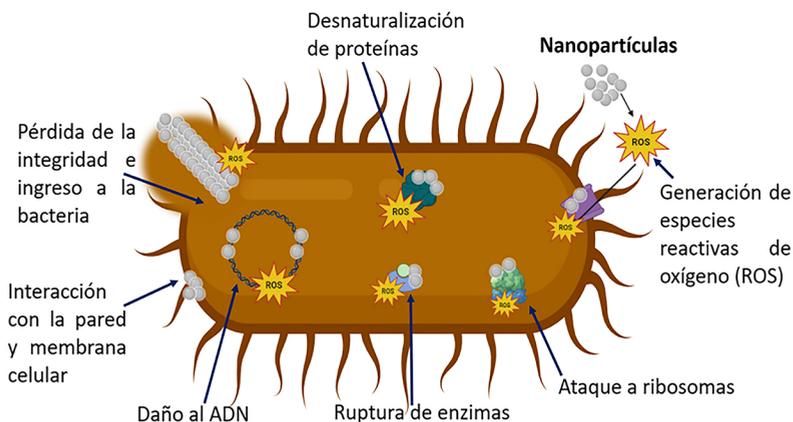
Cai, 2020). Otra consecuencia es la peroxidación de lípidos conducente a un daño en la integridad de la membrana y a cambios conformacionales en las proteínas de membrana. Este desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes causa estrés oxidativo dentro de la bacteria provocando la muerte celular (Dutta *et al.*, 2012).

La carga global de la membrana y pared de las células bacterianas es negativa debido al exceso de grupos carboxílicos disociados, las nanopartículas tienen generalmente una carga positiva, como resultado, las cargas opuestas generan una fuerte atracción electrostática, produciendo un daño debido a su acumulación en estas zonas (Sirelkhatim *et al.*, 2015).

Las nanopartículas también pueden ingresar a la bacteria, interactuando con las proteínas, enzimas y el ADN, teniendo un efecto significativo en la inhibición de su metabolismo y la ruptura del sistema enzimático, este daño se ve incrementado cuando las nanopartículas liberan iones de manera sostenida (Chiriac *et al.*, 2016). Inclusive, las nanopartículas pueden mejorar la actividad de los antibióticos en las bacterias, al alterar la permeabilidad de las membranas y mejorar la liberación del fármaco, lo cual sugiere un efecto sinérgico en la lucha contra las infecciones bacterianas cada vez más resistentes a los antibióticos (Ipe *et al.*, 2020; Haji, Ali y Aka, 2022). Las propiedades antibacterianas de las nanopartículas se han utilizado, por ejemplo, para revestir superficies que evitan la adhesión microbiana y así reducir la formación de biopelícula (Borzabadi-Farahani, Borzabadi y Lynch, 2014), lo cual es especialmente importante en el área odontológica (Reyes-Carmona *et al.*, 2023).

El abanico de aplicaciones de las nanopartículas en contextos antibacterianos es enorme, desde su uso médico, industrial, textil y alimenticio, haciéndolas sumamente interesantes para seguir estudiando sus procesos de síntesis y potenciar sus aplicaciones.

FIGURA 6. Mecanismo de acción antibacteriano de las nanopartículas.



Fuente: Elaboración de los autores (*software* BioRender).

Conclusiones y perspectivas

La química verde ha revolucionado la síntesis de nanopartículas, al utilizar métodos amigables con el ambiente, eficientes y sin los daños colaterales asociados con los métodos tradicionales. La adopción de la química verde no solo reduce el impacto ambiental de la síntesis de nanopartículas, sino que también promueve la seguridad en su producción y uso, un aspecto crucial cuando se consideran aplicaciones médicas y de consumo.

Las nanopartículas han demostrado propiedades antibacterianas significativas, abriendo nuevas posibilidades en la lucha contra las infecciones bacterianas, especialmente en la situación donde la resistencia a los antibióticos es una creciente preocupación, además de su incorporación en materiales para prevenir la proliferación bacteriana.

Aunque los resultados son prometedores, aún queda mucho por estudiar en cuanto a la optimización de la síntesis, propiedades, la evaluación de su toxicidad y la eficacia para su posible uso clínico o con el cada vez más demandante campo de aplicaciones de estas nanoestructuras, sentando las bases para futuras investigaciones en este campo emergente.

Referencias

- Abdal Dayem, Ahmed, Mohammed Hossain, Soo Lee, Kyeongseok Kim, Subbroto Saha, Gwang-Mo Yang, Hye Choi y Ssang-Goo Cho. (2017). The role of reactive oxygen species (ROS) in the biological activities of metallic nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1): 120. <https://doi.org/10.3390/ijms18010120>.
- Agarwal, Happy, S. Venkat Kumar y S. Rajeshkumar. (2017). A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles – An eco-friendly approach. *Resource-Efficient Technologies*, 3(4): 406-13. <https://doi.org/10.1016/j.reffit.2017.03.002>.
- Ali, Jawad, Rabia Irshad, Baoshan Li, Kamran Tahir, Aftab Ahmad, Muhammad Shakeel, Naeem Ullah Khan y Zia Ul Haq Khan. (2018). Synthesis and characterization of phytochemical fabricated zinc oxide nanoparticles with enhanced antibacterial and catalytic applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 183: 349-56, junio. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.006>.
- Álvarez-Chimal, Rafael, Víctor I. García-Pérez, Marco Antonio Álvarez-Pérez, Rosario Tavera-Hernández, Lorena Reyes-Carmona, Miryam Martínez-Hernández y Jesús Ángel Arenas-Alatorre. (2022). Influence of the particle size on the antibacterial activity of green synthesized zinc oxide nanoparticles using dysphania ambrosioides extract, supported by molecular docking analysis. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(6): 103804. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103804>.
- Álvarez-Chimal, Rafael, Víctor Irahuen García-Pérez, Marco Antonio Álvarez-Pérez y Jesús Ángel Arenas-Alatorre. (2021). Green synthesis of ZnO nanoparticles using a dysphania ambrosioides extract. Structural characterization and antibacterial properties. *Materials Science and Engineering: C*, 118: 111540, enero.

- <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111540>.
- Anees, Arshi, Rishil Gupta, P. V. Phanindra, Oluwatoyin Adenike Fabiyi, Uday Kumar Thera, Tesleem Taye Bello y Faheem Ahmad. (2024). Green synthesis of nanoparticles and applications. *Advanced Nanotechnology in Plants*, 89-122. Boca Raton: CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b23308-7>.
- Bayda, Samer, Muhammad Adeel, Tiziano Tuccinardi, Marco Cordani y Flavio Rizzolio. (2019). The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*, 25(1): 112. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>.
- Beveridge, Terry J. (1999). Structures of Gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *Journal of Bacteriology*, 181(16): 4725-33. <https://doi.org/10.1128/JB.181.16.4725-4733.1999>.
- Borzabadi-Farahani, Ali, Ebrahim Borzabadi y Edward Lynch. (2014). Nanoparticles in orthodontics, a review of antimicrobial and anti-caries applications. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72(6): 413-17. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.859728>.
- Carrillo-López, Luis M., Ramón M. Soto-Hernández, Hilda A. Zavaleta-Mancera y Alfredo R. Vilchis-Néstor. (2016). Study of the performance of the organic extracts of *Chenopodium ambrosioides* for Ag nanoparticle synthesis. *Journal of Nanomaterials*, 2016: 1-13. <https://doi.org/10.1155/2016/4714162>.
- Carrouel, Florence, Stephane Viennot, Livia Ottolenghi, Cedric Gaillard y Denis Bourgeois. (2020). Nanoparticles as anti-microbial, anti-inflammatory, and remineralizing agents in oral care cosmetics: a review of the current situation. *Nanomaterials*, 10(1): 140. <https://doi.org/10.3390/nano10010140>.
- Chiriac, V., D. N. Stratulat, G. Calin, S. Nichitus, V. Burlui, C. Stădoleanu, M. Popa y I. M. Popa. (2016). Antimicrobial property of zinc based nanoparticles. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 133(junio): 012055. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/133/1/012055>.
- Dada, Adewumi O., Folahan A. Adekola, Oluyomi S. Adeyemi, Oluwasesan M. Bello, Adetunji C. Oluwaseun, Oluwakemi J. Awakan, y Femi-Adepoju A. Grace. (2018). Exploring the effect of operational factors and characterization imperative to the synthesis of silver nanoparticles. *Silver Nanoparticles – Fabrication, Characterization and Applications*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76947>.
- Dahoumane, Si Amar, Claude Yéprémian, Chakib Djédiat, Alain Couté, Fernand Fiévet, Thibaud Coradin y Roberta Brayner. (2014). A global approach of the mechanism involved in the biosynthesis of gold colloids using micro-algae. *Journal of Nanoparticle Research*, 16(10): 2607. <https://doi.org/10.1007/s11051-014-2607-8>.
- Darby, Elizabeth M., Eleftheria Trampari, Pauline Siasat, Maria Solsona Gaya, Ilyas Alav, Mark A. Webber y Jessica M. A. Blair. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, 21(5): 280-95. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>.
- Dauthal, Preeti y Mausumi Mukhopadhyay. (2016). Noble metal nanoparticles: plant-mediated synthesis, mechanistic aspects of synthesis, and applications. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 55(36): 9557-77. <https://doi.org/10.1021/acs>.

iecr.6b00861.

- Deljou, Ali y Samad Goudarzi. (2016). Green extracellular synthesis of the silver nanoparticles using thermophilic bacillus Sp. AZ1 and its antimicrobial activity against several human pathogenetic bacteria. *Iranian Journal of Biotechnology*, 14(2): 25-32. <https://doi.org/10.15171/ijb.1259>.
- Dutta, R.K., Bhavani P. Nenavathu, Mahesh K. Gangishetty y A.V. R. Reddy. (2012). Studies on antibacterial activity of ZnO nanoparticles by ROS induced lipid peroxidation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 94(junio): 143-50. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.01.046>.
- Eaimsumang, Srisin, Sujitra Wongkasemjit, Sangobtip Pongstabodee, Siwaporn Meejoo Smith, Sukritthira Ratanawilai, Nuwong Chollacoop y Apanee Luengnaruemitchai. (2019). Effect of synthesis time on morphology of CeO₂ nanoparticles and Au/CeO₂ and their activity in oxidative steam reforming of methanol. *Journal of Rare Earths*, 37(8): 819-28. <https://doi.org/10.1016/j.jre.2018.11.010>.
- Geetha, Karra, Mounika Yekkala y R. Shireesh Kiran. (2024). A review of revolutionizing green synthesis of nanoparticles in pharmacy and healthcare. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 36(5): 25-40. <https://doi.org/10.9734/jpri/2024/v36i57515>.
- Ghasemi, Saeed, Sara Dabirian, Faezeh Kariminejad, Diba Eghbali Koochi, Mehran Nemattalab, Sina Majidimoghadam, Ehsan Zamani y Fatemeh Yousefbeyk. (2024). Process optimization for green synthesis of silver nanoparticles using rubus discolor leaves extract and its biological activities against multi-drug resistant bacteria and cancer cells. *Scientific Reports*, 14(1): 4130. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54702-9>.
- Gupta, Deepshikha, Anuj Boora, Amisha Thakur y Tejendra K. Gupta. (2023). Green and sustainable synthesis of nanomaterials: recent advancements and limitations. *Environmental Research*, 231(agosto): 116316. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116316>.
- Haji, Sayran Hamad, Fattma A. Ali y Safaa Toma Hanna Aka. (2022). Synergistic antibacterial activity of silver nanoparticles biosynthesized by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Scientific Reports*, 12(1): 15254. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19698-0>.
- Handayani, W., A. S. Ningrum y C. Imawan. (2020). The role of pH in synthesis silver nanoparticles using pomelia pinnata (matoa) leaves extract as bioreductor. *Journal of Physics: Conference Series*, 1428(1): 012021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1428/1/012021>.
- Hebbalalu, Deepika, Jacob Lalley, Mallikarjuna N. Nadagouda y Rajender S. Varma. (2013). Greener techniques for the synthesis of silver nanoparticles using plant extracts, enzymes, bacteria, biodegradable polymers, and Microwaves. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 1(7): 703-12. <https://doi.org/10.1021/sc4000362>.
- Ijaz, Irfan, Ezaz Gilani, Ammara Nazir y Aysha Bukhari. (2020). Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(3): 223-

45. <https://doi.org/10.1080/17518253.2020.1802517>.
- Ipe, Deepak S., P. T. Sudheesh Kumar, Robert M. Love y Stephen M. Hamlet. (2020). Silver nanoparticles at biocompatible dosage synergistically increases bacterial susceptibility to antibiotics. *Frontiers in Microbiology*, 11(mayo). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01074>.
- Jiang, Shengjie, Kaili Lin y Ming Cai. (2020). ZnO nanomaterials: current advancements in antibacterial mechanisms and applications. *Frontiers in Chemistry*, 8 (July). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00580>.
- Kazemi, S., A. Hosseingholian, S.D. Gohari, F. Feirahi, F. Moammeri, G. Mesbahian, Z.S. Moghaddam y Q. Ren. (2023). Recent advances in green synthesized nanoparticles: from production to application. *Materials Today Sustainability*, 24(diciembre): 100500. <https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2023.100500>.
- Kim, Hyun-seok, Yu Seon Seo, Kyeounghak Kim, Jeong Woo Han, Youmie Park y Seonho Cho. (2016). Concentration effect of reducing agents on green synthesis of gold nanoparticles: size, morphology, and growth mechanism. *Nanoscale Research Letters*, 11(1): 230. <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1393-x>.
- Koul, Bhupendra, Anil Kumar Poonia, Dhananjay Yadav y Jun-O Jin. (2021). Microbe-mediated biosynthesis of nanoparticles: applications and future prospects. *Biomolecules*, 11(6): 886. <https://doi.org/10.3390/biom11060886>.
- Król, A., P. Pomastowski, K. Rafińska, V. Railean-Plugaru y B. Buszewski. (2017). Zinc oxide nanoparticles: synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249: 37-52, noviembre. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.07.033>.
- Kučuk, Nika, Mateja Primožič, Željko Knez y Maja Leitgeb. (2023). Sustainable biodegradable biopolymer-based nanoparticles for healthcare applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4): 3188. <https://doi.org/10.3390/ijms24043188>.
- Kumar, Sanjay, Pulak Bhushan y Shantanu Bhattacharya. (2018). Fabrication of nanostructures with bottom-up approach and their utility in diagnostics, therapeutics, and others. *PubMed Central*, 167-198. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7751-7_8.
- Kuppusamy, Palaniselvam, Mashitah M. Yusoff, Gaanty Pragas Maniam y Natanamurugaraj Govindan. (2016). Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(4): 473-84. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.013>.
- Linklater, Denver P., Vladimir A. Baulin, Xavier Le Guével, Jean-Baptiste Fleury, Eric Hanssen, The Hong Phong Nguyen, Saulius Juodkazis *et al.* (2020). Antibacterial action of nanoparticles by lethal stretching of bacterial cell membranes. *Advanced Materials*, 32(52). <https://doi.org/10.1002/adma.202005679>.
- Majumdar, Moumita, Saurabh Shivalkar, Ayantika Pal, Madan L. Verma, Amaresh Kumar Sahoo y Dijendra Nath Roy. (2020). Nanotechnology for enhanced bioactivity of bioactive compounds. *Biotechnological Production of Bioactive Compounds*, 433-66. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64323-0.00015-1>.

- Makarov, V. V., A. J. Love, O. V. Sinitsyna, S. S. Makarova, I. V. Yaminsky, M. E. Taliany and N. O. Kalinina. (2014). 'Green' nanotechnologies: synthesis of metal nanoparticles using plants. *Acta Naturae*, 6(1): 35-44. <https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-1-35-44>.
- Messaoudi, Omar y Mourad Bendahou. (2020). Biological synthesis of nanoparticles using endophytic microorganisms: current development. *Nanotechnology and the Environment*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.93734>.
- Mo, Lixin, Zhenxin Guo, Li Yang, Qingqing Zhang, Yi Fang, Zhiqing Xin, Zheng Chen, Kun Hu, Lu Han y Luhai Li. (2019). Silver nanoparticles based ink with moderate sintering in flexible and printed electronics. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9): 2124. <https://doi.org/10.3390/ijms20092124>.
- Moradi, Farhad, Arshin Ghaedi, Zahra Fooladfar y Aida Bazrgar. (2023). Recent advance on nanoparticles or nanomaterials with anti-multidrug resistant bacteria and anti-bacterial biofilm properties: a systematic review. *Heliyon*, 9(11): e22105. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22105>.
- Mukherjee, Priyabrata, Absar Ahmad, Deendayal Mandal, Satyajyoti Senapati, Sudhakar R. Sainkar, Mohammad I. Khan, Renu Parishcha *et al.* (2001). Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their immobilization in the mycelial matrix: a novel biological approach to nanoparticle synthesis. *Nano Letters*, 1(10): 515-19. <https://doi.org/10.1021/nl0155274>.
- Naikoo, Gowhar A., Mujahid Mustaqeem, Israr U. Hassan, Tasbiha Awan, Fareeha Arshad, Hiba Salim y Ahsanulhaq Qurashi. (2021). Bioinspired and green synthesis of nanoparticles from plant extracts with antiviral and antimicrobial properties: a critical review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 25(9): 101304. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2021.101304>.
- Nasrollahzadeh, Mahmoud, Monireh Atarod, Mohaddeseh Sajjadi, S. Mohammad Sajadi y Zahra Issaabadi. (2019). Plant-mediated green synthesis of nanostructures: mechanisms, characterization, and applications. *Interface Science and Technology*, 28: 199-322. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813586-0.00006-7>.
- Nava, O. J., P. A. Luque, C. M. Gómez-Gutiérrez, A. R. Vilchis-Néstor, A. Castro-Beltrán, M.L. Mota-González y A. Olivas. (2017). Influence of *Camellia sinensis* extract on zinc oxide nanoparticle green synthesis. *Journal of Molecular Structure*, 1134: 121-25, abril. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.12.069>.
- Navya, P. N. y Hemant Kumar Daima. (2016). Rational engineering of physicochemical properties of nanomaterials for biomedical applications with nanotoxicological perspectives. *Nano Convergence*, 3(1): 1. <https://doi.org/10.1186/s40580-016-0064-z>.
- Paul T. Anastas, John Charles Warner. (1998). *Green chemistry: theory and practice*. Reino Unido: Oxford University Press.
- Rana, Anu, Krishna Yadav y Sheeja Jagadevan. (2020). A comprehensive review on green synthesis of nature-inspired metal nanoparticles: mechanism, application and toxicity. *Journal of Cleaner Production*, 272: 122880, noviembre. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.122880>.

- Reyes-Carmona, Lorena, Enrique Camps, Enrique Campos-González, Gabriela Mercado-Celis, Alejandra Cervantes-Garduño, Ezequiel A. Pérez-Ibarra, Rafael Álvarez-Chimal, Sandra E. Rodil y Argelia Almaguer-Flores. (2023). Antimicrobial evaluation of bismuth subsalicylate nanoparticles synthesized by laser ablation against clinical oral microorganisms. *Optics & Laser Technology*, 158: 108930, febrero. <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2022.108930>.
- Riddin, T. L., M. Gericke y C. G. Whiteley. (2006). Analysis of the inter- and extracellular formation of platinum nanoparticles by *Fusarium oxysporum* f. *Sp. Lycopersici* using response surface methodology. *Nanotechnology*, 17(14): 3482-89. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/14/021>.
- Saim, Alex Kwasi, Faustin Nartey Kumah y Millicent Nkrumah Oppong. (2021). Extracellular and intracellular synthesis of gold and silver nanoparticles by living plants: a review. *Nanotechnology for Environmental Engineering*, 6(1): 1. <https://doi.org/10.1007/s41204-020-00095-9>.
- Singh, Anirudh, Pavan Kumar Gautam, Arushi Verma, Vishal Singh, Pingali M. Shivapriya, Saurabh Shivalkar, Amaresh Kumar Sahoo y Sintu Kumar Samanta. (2020). Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: a review. *Biotechnology Reports*, 25: e00427, marzo. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00427>.
- Singh, Jagpreet, Tanushree Dutta, Ki-Hyun Kim, Mohit Rawat, Pallabi Samddar y Pawan Kumar. (2018). 'Green' synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1): 84. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0408-4>.
- Singh, Priyanka, Yu-Jin Kim, Dabing Zhang y Deok-Chun Yang. (2016). Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. *Trends in Biotechnology*, 34(7): 588-99. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.02.006>.
- Sirelkhatim, Amna, Shahrom Mahmud, Azman Seeni, Noor Haida Mohamad Kaus, Ling Chuo Ann, Siti Khadijah Mohd Bakhori, Habsah Hasan y Dasmawati Mohamad. (2015). Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Letters*, 7(3): 219-42. <https://doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>.
- Sivakumar, Padmanaban, Minjong Lee, Yoon-Seok Kim y Min Suk Shim. (2018). Photo-triggered antibacterial and anticancer activities of zinc oxide nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(30): 4852-71. <https://doi.org/10.1039/C8TB00948A>.
- Solís-Sandí, Iván, Sara Cordero-Fuentes, Reinaldo Pereira-Reyes, José Roberto Vega-Baudrit, Diego Batista-Menezes y Gabriela Montes de Oca-Vásquez. (2023). Optimization of the biosynthesis of silver nanoparticles using bacterial extracts and their antimicrobial potential. *Biotechnology Reports*, 40(diciembre): e00816. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2023.e00816>.
- Stavinskaya, Oksana, Iryna Laguta, Tetiana Fesenko y Marina Krumova. (2019). Effect of temperature on green synthesis of silver nanoparticles using vitex agnus-castus extract. *Chemistry Journal of Moldova*, 14(2): 117-21. <https://doi.org/10.19261/cjm.2019.636>.

- Syed, Asad y Absar Ahmad. (2012). Extracellular biosynthesis of platinum nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 97: 27-31, septiembre. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.026>.
- Thanh, Nguyen T. K., N. Maclean y S. Mahiddine. (2014). Mechanisms of nucleation and growth of nanoparticles in solution. *Chemical Reviews*, 114(15): 7610-30. <https://doi.org/10.1021/cr400544s>.
- Urban-Chmiel, Renata, Agnieszka Marek, Dagmara Stępień-Pyśniak, Kinga Wieczorek, Marta Dec, Anna Nowaczek y Jacek Osek. (2022). Antibiotic resistance in bacteria – A review. *Antibiotics*, 11(8): 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>.
- Usman, Osama, Mirza Muhammad Mohsin Baig, Mujtaba Ikram, Tehreem Iqbal, Saharin Islam, Wajid Syed, Mahmood Basil A. Al-Rawi y Misbah Naseem. (2024). Green synthesis of metal nanoparticles and study their anti-pathogenic properties against pathogens effect on plants and animals. *Scientific Reports*, 14(1): 11354. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61920-8>.
- Vetchinkina, Elena, Ekaterina Loshchinina, Maria Kupryashina, Andrey Burov, Timofey Pylaev y Valentina Nikitina. (2018). Green synthesis of nanoparticles with extracellular and intracellular extracts of basidiomycetes. *PeerJ*, 6: e5237, julio. <https://doi.org/10.7717/peerj.5237>.
- Vijayaram, Seerengaraj, Hary Razafindralambo, Yun-Zhang Sun, Seerengaraj Vasantharaj, Hamed Ghafarifarsani, Seyed Hossein Hoseinifar y Mahdieh Raesza-deh. (2024). Applications of green synthesized metal nanoparticles – A review. *Biological Trace Element Research*, 202(1): 360-86. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03645-9>.
- Webster, Thomas J. y Justin Seil. (2012). Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. *International Journal of Nanomedicine*, 2767, junio. <https://doi.org/10.2147/IJN.S24805>.
- Zhang, Lijie y Thomas J. Webster. (2009). Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration. *Nano Today*, 4(1): 66-80. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2008.10.014>.