VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Escudos de la Naturaleza: Estructura de Péptidos Antimicrobianos

Shields of Nature: Structure of Antimicrobial Peptides

Monica Chavez-Rocha[1], Eder Santiago Gutiérrez-Jasso[1], Juan Pablo Salazar-Castro[1], Naurú Idalia Vargas-Maya[2], José Ascención Martínez-Álvarez[2], Bernardo Franco[2]

[1] Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.
[2] Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.
Contacto: bfranco@ugto.mx

Resumen

Un tema común en la literatura científica es el aumento de microorganismos resistentes a los tratamientos disponibles actualmente; esta preocupación se extiende a bacterias, protozoarios y hongos. En el 2024, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los ha declarado organismos de alta prioridad, es decir, que requieren de una intervención tanto en investigación y desarrollo como en los sistemas públicos de salud, a bacterias multirresistentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus* aureus, entre otros. Asimismo, en el 2022, la OMS declaró varios organismos fúngicos de alta importancia que requieren una mejor vigilancia, investigación y desarrollo, así como intervenciones del sistema de salud pública. Actualmente, la OMS ha declarado que hay un aumento entre los años del 2018 al 2023 de un 40% de resistencia a antibióticos de patógenos que han recibido seguimiento (lo que se estima que hay un incremento entre el 5 al 15% anual), y los datos del 2019 muestran que 1.27 millones de muertes globalmente fueron causadas por organismos resistentes y los estimados es que pueden causar hasta 40 millones de decesos entre el 2025 y 2050. Este panorama deja claro que se deben buscar alternativas para el control de microorganismos resistentes a los antibióticos, así como soluciones que la naturaleza ha probado a lo largo de la evolución, como los péptidos antimicrobianos. En esta revisión bibliográfica analizamos el estado actual del uso y la aplicación de péptidos antimicrobianos, pequeñas proteínas con acción microbicida producidas por diversos hospederos para su protección, y abordamos cómo las herramientas computacionales pueden acelerar su identificación, análisis y diseño de estrategias para su producción y aplicación.

Palabras clave: péptidos antimicrobianos; métodos computacionales; bases de datos; análisis estructural; ingeniería genética.

Introducción

Con el descubrimiento de moléculas antimicrobianas a inicios del siglo XX, vino una consecuencia, en su momento inesperada: la aparición de la resistencia a dichas moléculas. Sin duda, los antibióticos cambiaron radicalmente el panorama terapéutico; ahora es posible hacer intervenciones médicas complejas y procedimientos quirúrgicos que antes podrían haberse imaginado en novelas de ficción; fueron una realidad gracias a este importante descubrimiento (Munita & Arias, 2016) El descubrimiento de microorganismos resistentes a estas moléculas ha generado mucha preocupación, ya que el desarrollo de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana ha disminuido y cada día son menos las opciones terapéuticas (Munita & Arias, 2016).

Hoy en día, se sabe que cada microorganismo que produce una molécula antimicrobiana desarrolla resistencia contra esa misma molécula (Sugiyama & Nimi, 1990; Sugiyama, 2015; Peterson & Kaur, 2018), pero no hay evidencia de que haya sido un evento reciente en la evolución de los organismos resistentes (Peterson & Kaur, 2018) ya que la mayoría de los organismos productores tienen una firma genómica indiscutible de que haya sido un evento reciente: un contenido elevado de guanina y citocina en su ADN; por lo que el origen de la resistencia en organismos de importancia clínica puede ser con un intermediario de bacterias resistentes ambientales y que por transferencia horizontal hallan llegado a patógenos de importancia clínica (Peterson & Kaur, 2018).

Y el problema es más amplio ya que algunos microorganismos ambientales presentan mecanismos de resistencia no canónicos en los cuales la presencia de varios elementos genómicos genera un fenotipo de resistencia a lo cual se le ha llamado el resistoma intrínseco (Olivares *et al*., 2013). En general, el resistoma intrínseco son genes asociados al metabolismo y sus reguladores, lo que permite a los microorganismos resistir la presencia de un antibiótico (que se les ha llamado persisters), o bien, en algunos casos es la motilidad y la formación de biopelículas (Olivares *et al*., 2013). Algunos mecanismos de resistencia también han estado asociados a la influencia de otras actividades humanas, como la revolución industrial, que trajo consigo la presencia de elementos genéticos móviles, como los plásmidos, que llevan muchos genes asociados a la degradación de compuestos fenólicos y que su sola presencia puede permitir la degradación de varios antibióticos (Datta & Hughes 1983; Olivares *et al*., 2013). El tema es, sin duda, muy complejo y la evolución de los determinantes de la resistencia resulta fascinante.

Ahora, el reto es enfrentar esta amenaza, que se ha predicho pueden generar hasta un incremento de cerca de 10 millones de muertes anuales causadas por organismos resistentes a antimicrobianos (*Antimicrobial resistance (AMR)*, n.d.) Los datos del 2019 sugieren que 1.27 millones de decesos están asociados a patógenos bacterianos resistentes a fármacos. Incluso se piensa que para el 2050 se registrarán unos diez millones de muertes anuales causadas por microorganismos resistentes (O'Neill,2016) lo cual excederá las muertes causadas por el cáncer. Esto afecta de manera desproporcionada a los países de ingresos bajos y medianos (LMICs), donde los diagnósticos limitados, la regulación débil y la financiación restringida dificultan una contención eficaz (Kimera *et al*, 2026). En países de bajo y medio ingreso (LMICs), la capacidad de entender, medir y responder a la resistencia a los antibióticos se mantiene desigual, no necesariamente por las implicaciones biológicas de los patógenos resistentes, sino por la ausencia de políticas de administración que se componen de barreras burocráticas que impiden la implementación de la investigación desarrollada, así como de mecanismos de reporte y control epidemiológico (Farzana & Walsh, 2026).

Uno de los grandes retos que tiene la humanidad es enfrentar organismos patógenos de alta prioridad, tanto bacterianos (Division, 2024) como fúngicos (Division, 2022), entre los cuales se centra principalmente aquellos patógenos con estilos de vida oportunistas, así como aquellos presentan múltiples mecanismos de resistencia.

Se cuenta con novedosas herramientas para la detección de patógenos y su caracterización detallada, como lo es la secuenciación de siguiente generación (NGS por sus siglas en inglés) y de tercera generación (TGS por sus siglas en inglés) para encontrar genes y mutaciones asociadas a la resistencia a antimicrobianos y una cuidadosa vigilancia epidemiológica (Wang *et al*., 2025); sin embargo, sigue siendo imperativo encontrar nuevas herramientas para el tratamiento de infecciones virales, bacterianas y fúngicas que presentan resistencia.

Uno de los problemas asociados con la resistencia a los antimicrobianos es que, desde la antigüedad, mucho antes del descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, hay registro del uso de plantas y moho, que ahora se sabe que son productores de moléculas que inhiben el crecimiento de microorganismos, especialmente bacterias, por lo que la resistencia a estas moléculas no está asociada exclusivamente al uso indiscriminado de antibióticos (Muteeb *et al*., 2023). Adicionalmente, los elementos genéticos móviles, como los genes de resistencia y los plásmidos que pueden contenerlos, son clínicamente importantes, ya que el ambiente actúa como una presión de selección que favorece su transmisión y, por tanto, la diseminación de organismos multirresistentes (Chellat, *et al*., 2016; Li *et al*., 2023)

El descubrimiento de nuevas moléculas antimicrobianas es un proceso complejo y generalmente presenta limitaciones, como la toxicidad en el hospedero o la baja actividad antimicrobiana, aunque esto ha mejorado gracias a técnicas computacionales que han acelerado la selección de nuevas moléculas, así como la identificación de posibles blancos en las células bacterianas y asociar su estructura química con efectos no deseados en el hospedero (Lluka & Stokes, 2023). Adicionalmente, el reposicionamiento de fármacos, es decir, buscar actividades antimicrobianas en moléculas empleadas para el tratamiento de otros padecimientos para los cuales se conoce bien su toxicidad y dosis terapéuticas, es una estrategia que requiere conocer bien tanto la actividad antimicrobiana como el daño primario en las células expuestas a dichas moléculas, a fin de evaluar la posibilidad de surgimiento de resistencia (Aguilar-Vega *et al*., 2021)

Aun así, es necesario buscar nuevas alternativas para combatir diversos microorganismos patógenos. Una posible solución son los péptidos antimicrobianos (AMPs) que se pueden definir como péptidos cortos que actúan como un jabón molecular: necesita una parte que ame el agua (hidrofílica de carga positiva) y una que ame la grasa (hidrofóbica) además de ser moléculas que tienen entre 2 y 50 aminoácidos típicamente, que pueden ser liberados por hidrólisis enzimática, procesamiento de alimentos o procesado por enzimas

digestivas y gracias a este procesamiento es que tienen actividad antimicrobiana (Floris *et al*., 2003; Pellegrini, 2003; Ng *et al*. 2015; Alzain *et al*., 2025).

Se encuentran presentes en una amplia variedad de organismos, incluidos microorganismos, plantas y animales, y constituyen un componente importante de los mecanismos de defensa innata frente a bacterias, hongos, virus y parásitos (Huan *et al*., 2020). Los péptidos antimicrobianos son fuentes muy comunes de protección y defensa en las plantas contra patógenos, y se encuentran en todos los órganos principales de las plantas, estos contienen principalmente cisteína, lo que los hace compactos y duraderos frente a altas temperaturas y productos químicos, siendo una característica que permite la formación de múltiples enlaces disulfuro (generalmente de dos a seis), que contribuyen a su estructura compacta y resistencia a la degradación química y proteolítica(Satchanska *et al*., 2024). Los AMP en plantas presentan una alta variabilidad genética y, por ende, una mayor diversidad y capacidad para reconocer diferentes objetivos. Esta composición confiere protección contra patógenos invasores. Además, la ingeniería genética vegetal ofrece posibilidades para mejorar la productividad de los cultivos mediante la resistencia a plagas y patógenos, mostrando una mayor eficacia en plantas transgénicas con sobreexpresión de genes de AMP (de Oliveira *et al*., 2025) lo cual es una necesidad creciente derivado del cambio climático que ha generado un aumento en las plagas de cultivos de importancia agrícola.

Por otro lado, los venenos son armas poderosas que moldean las interacciones ecológicas en todo el reino animal, donde estos venenos son encontrados en diferentes filos y con frecuencia vienen acompañados de estructuras para inyectar el veneno como estrategias de defensa personal o para la inmovilización de presas. Son estas características las que han llevado a que estos venenos sean ampliamente estudiados para su uso en la obtención de moléculas prometedoras con posible actividad farmacológica (Yacoub *et al*., 2020). Recientemente se propuso una estrategia denominada Museum Venomics, la cual demuestra que las glándulas de veneno conservadas en colecciones de museos, incluso aquellas fijadas en formalina y almacenadas durante varias décadas, pueden utilizarse para obtener perfiles proteómicos altamente confiables y comparables con los obtenidos a partir de veneno fresco, sin el riesgo que implica capturar a los especímenes ni el impacto ecológico (Esquerre *et al*., 2026). Esto es algo innovador ya que, siguiendo con la idea de encontrar péptidos antimicrobianos, la técnica que se propone nos permite un acceso más fácil a estas muestras, en las cuales se pueda caracterizar correctamente un péptido antimicrobiano y caracterizarlo sin necesidad de exponerse para conseguir la muestra del espécimen vivo.

Estructura y mecanismos de acción de los AMPs

Como se menciona líneas arriba, los péptidos antimicrobianos tienen características muy particulares, las cuales les permiten tener su actividad biológica. Además, las propiedades específicas de estos péptidos influyen en su mecanismo de acción, especialmente al unirse a la membrana celular, lo que provoca su desestabilización (Alzain *et al*., 2025). Los péptidos más estudiados son aquellos que produce el sistema inmune innato, los cuales, en general, se expresan como una sola proteína y son posteriormente procesados por enzimas proteolíticas (Jenssen *et al*., 2006; Francis & Chaudhary, 2023) y por lo general su secuencia es variable, pero suelen tener varios residuos catiónicos como arginina y lisina y residuos hidrofóbicos que permiten su unión a la membrana celular (Francis & Chaudhary, 2023) Asimismo, pueden presentar estructura secundaria que puede ser α-helical, mixta (α-hélices/β-plegadas) o extendida/plegada al azar dependiendo de su secuencia, ambiente y modo de interacción con la membrana microbiana (Omelaniuk *et al*., 2025) Por el contrario, las bacterias cuentan con mecanismos para percibir la presencia de estos agentes antimicrobianos, como el sistema de dos componentes PhoPQ, en el que la cinasa sensora PhoQ es capaz de detectar péptidos antimicrobianos, el antibiótico polimixina y cambios ambientales, como la acidificación del medio y la baja concentración de ión magnesio (Omelaniuk *et al*., 2025). La primera respuesta tras detectar un AMP suele ser modificar la envoltura celular para disminuir la unión electrostática entre el péptido y la bacteria, en bacterias Gram negativas esto desemboca en modificaciones del lípido A mediante la incorporación de 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N), fosfoetanolamina o palmitato, mientras que en Gram positivas ocurre la D-alanilación de los ácidos teicoicos y la lisinilación del fosfatidilglicerol. Estos cambios reducen la carga negativa superficial y disminuyen la afinidad por los AMPs catiónicos (Tajer *et al*., 2024).

Dentro de los péptidos con conformación alfa, que además son los más abundantes, hay péptidos ricos en leucina, alanina, glicina y lisina, así como ejemplos muy notables en ranas (como la magainina), en el veneno de abejas (como la melittina) y en el producido por neutrófilos humanos, como el LL-37 (Francis & Chaudhary, 2023). En el caso de los péptidos que presentan una conformación de hojas β, resalta que tienen una estructura que requiere de dos hojas β o bien de horquilla, suelen tener cisteínas conservadas que forman

enlaces disulfuro que los estabilizan y los ejemplos más notables son Thanatina, gomesina, protegrin-1, tachyplesina, polyphemisina I y defensinas (también producidos por muchos organismos vertebrados) (Alzain *et al*., 2025). Las defensinas son de gran importancia, ya que constituyen una barrera clave de la inmunidad innata en vertebrados y son secretadas por diversos tipos celulares (Alzain *et al*., 2025). Los péptidos con conformación mixta (α/β) presentan una estructura más diversa y se han encontrado en muchos organismos, como hongos (por ejemplo, plactasin) y plantas (por ejemplo, *Pisum sativum* defensin 1, o Psd1) (Alzain *et al*., 2025). Finalmente, los péptidos antimicrobianos con una conformación al azar son mucho más diversos, ya que incluyen péptidos ricos en prolina, triptófano o glicina, con distintas implicaciones mecánicas al no ejercen su actividad mediante la formación de poros o la disrupción directa de la membrana, sino que pueden atravesarla sin causar una lisis significativa y dirigirse hacia blancos intracelulares (Kim *et al*., 2025).

Los péptidos antimicrobianos poseen propiedades quimiotácticas que les permiten atraer células defensivas hacia el sitio de infección. En el caso de los vertebrados se ha demostrado que las α- defensinas como las β- defensinas son quimiotácticas para monocitos, linfocitos T y células dendríticas inmaduras (Mookherjee *et al*., 2020). De manera similar, la catelicidina LL-37 es capaz de reclutar neutrófilos, monocitos y linfocitos T, favoreciendo el establecimiento de una respuesta inmune temprana, esto es esencial ya que la interacción del LL-37 con receptores acoplados a proteína G activan vías de señalización como MAPK/ERK, promoviendo la reorganización del citoesqueleto, migración celular, producción de citocinas, etc. (Hancock *et al*., 2016).

Por otro lado, se ha observado que algunos péptidos antimicrobianos, como las β-defensinas y, sobre todo, LL-37, estimulan la proliferación de células epiteliales, lo que favorece la cicatrización de heridas y la reparación tisular (Rivas-Santiago *et al*., 2006). La importancia de esta función se ha demostrado en modelos animales, donde la ausencia del homólogo de LL-37 resultó en infecciones necróticas en la piel, mientras que los animales normales no mostraron lesiones (Rivas-Santiago *et al*., 2006).

El mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos se diferencia del mecanismo de los antibióticos convencionales, ya que no se limitan a un blanco molecular único, sino que pueden actuar mediante múltiples vías que dificultan el desarrollo de resistencias bacterianas (Jiang *et al*., 2023).

Los AMPs pueden eliminar microorganismos mediante tres mecanismos principales: ataque a la membrana, ataque a la pared celular e interferencia con procesos intracelulares (**Figura 1**) (Alzain *et al*., 2025). Las propiedades mencionadas les permiten interactuar con las membranas bacterianas, que son ricas en fosfolípidos con carga negativa, como el fosfatidilglicerol en bacterias grampositivas y el lipopolisacárido en gramnegativas (Ma *et al*., 2024). Esta interacción inicial, mediada por atracción electrostática, es el primer paso para la permeabilización de la membrana (Alzain *et al*., 2025).

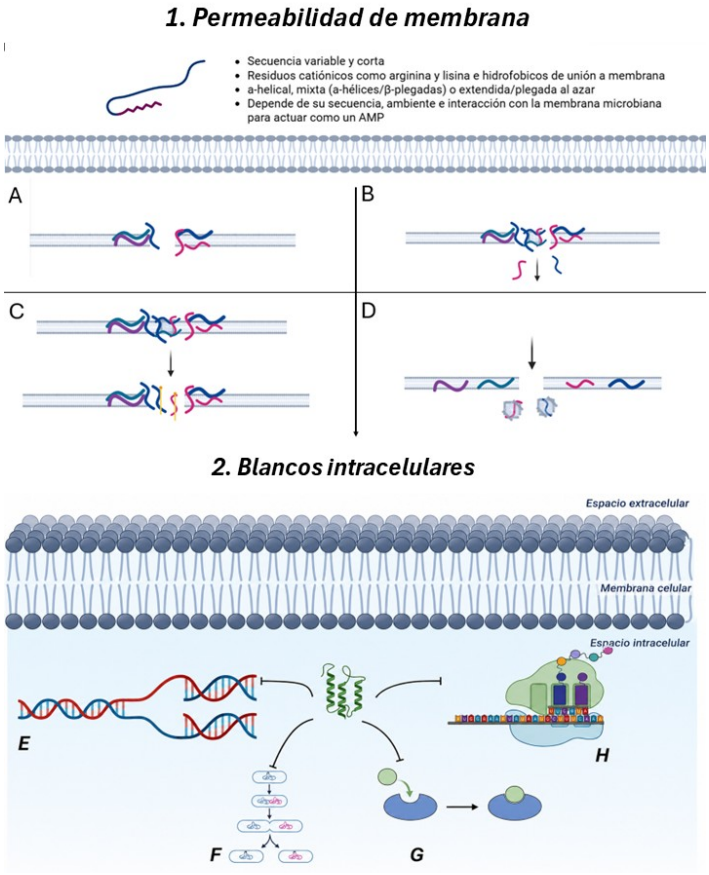

Figura 1. Mecanismos de acción de los péptidos antimicrobianos (AMPs). 1. Mecanismos de permeabilización de la membrana: A) Modelo de barril (barrel-stave), en el que los AMPs se insertan perpendicularmente en la bicapa lipídica formando poros transmembrana. B) Modelo de tapete (carpet), donde los péptidos recubren la superficie de la membrana hasta provocar su desestabilización y ruptura. C) Modelo toroidal, caracterizado por la formación de poros revestidos tanto por los péptidos como por los fosfolípidos de la membrana. D) Modelo agregativo, en el que los AMPs forman agregados dinámicos con los lípidos que incrementan la permeabilidad de la membrana sin generar poros bien definidos. 2. Blancos intracelulares de los AMPs: E) Inhibición de la síntesis de ADN mediante la unión al ADN o la interferencia con enzimas como la ADN polimerasa, impidiendo la replicación del material genético. F) Inhibición de la división celular por interacción con proteínas del divisoma, como FtsZ, evitando la formación del anillo Z y la citocinesis. G) Inhibición de proteasas y otras enzimas, alterando procesos metabólicos y mecanismos de virulencia. H) Inhibición de la síntesis de proteínas mediante la interacción con ribosomas, factores de traducción o ARN, bloqueando la producción de proteínas esenciales para la supervivencia celular.

Se han propuesto diversos modelos de permeabilización de membrana debido a las variaciones estructurales entre microorganismos. El modelo de barril incluye la unión de un número limitado de AMPs catiónicos a la superficie de la membrana celular, donde se agregan debido a las fuerzas electrostáticas y forman un poro en la porción donde se encuentren, este actúa como un canal iónico que permite la entrada de agua desde afuera para entrar a la célula para permitir la penetración citoplasmática, donde la pérdida energética lleva a la desintegración de la membrana y muerte celular (Ma *et al*., 2024). En el modelo de barril o barrel-stave model, uno de los ejemplos más representativos es alamethicin, un péptido producido por el hongo *Trichoderma viride* (Huan *et al*., 2020).

En el modelo de tapete, el acomodo de péptidos antimicrobianos es paralelo a la membrana celular, su extremo hidrofóbico se acomoda de frente a la bicapa lipídica, y el extremo hidrofílico queda en dirección al solvente. Los AMPs actúan como detergente para romper la membrana celular y cubrir la superficie de la membrana como un tapete (Alzain *et al*., 2025). Un ejemplo descrito es la dermaseptina, un péptido anfipático presente en secreciones cutáneas de ranas filomedusinas. (Kang *et al*., 2022).

Por otro lado, el modelo toroidal propone que los péptidos se insertan perpendicularmente en la bicapa lipídica, lo que resulta en un complejo lípido-proteína. Esto crea una pequeña curvatura en la membrana que

dobla la monocapa lipídica hacia adentro de forma continua. Esto crea un poro toroidal donde el canal se alinea, lo que resulta en un complejo lípido-proteína. Esto crea una pequeña curvatura en la membrana que dobla la monocapa lipídica hacia adentro de forma continua. Esto crea un poro toroidal donde el canal se alinea con las caras hidrofílicas de los péptidos y las caras polares de los fosfolípidos. (Kim *et al*., 2025). Otro ejemplo es Aurein 2.2, un péptido de origen anfíbio que también se ha asociado con la formación de poros toroidales, lo que refuerza la idea de que diversos AMPs α-helicoidales pueden inducir curvatura positiva en la bicapa y formar canales lípido-péptido (Kumari & Booth, 2022).

Por último, el modelo agregativo sugiere que posterior a la inserción en la membrana celular sin dirección particular, los AMPs y los lípidos forman complejos micelares que atraviesan agregados y crean de forma dinámica poros en la membrana celular, permitiendo la entrada de los AMP a la célula (Ma *et al*., 2024). Un ejemplo útil es la combinación PGLa + magainin 2, en la que se ha observado la formación de clústeres peptídicos y heteroclústeres en membranas modelo, asociados con sinergia antimicrobiana y alteración de la organización lipídica (Syryamina *et al*., 2024)

Los AMPs no solo se limitan a actuar sobre la envoltura celular; pueden atravesar la membrana, ya sea por permeación directa o por endocitosis, y, una vez dentro, dirigirse a dianas en el interior de la bacteria que interfieren con procesos fundamentales. (**Figura 1**) (Jiang *et al*., 2023).

Los AMPs ricos en prolina (PrAMPs), como la apidaecina, la drosocina, el oncocina y el Bac7, se unen al ribosoma bacteriano y bloquean la traducción. Por ejemplo, la apidaecina se une al factor de liberación 1 (PrfA) en el ribosoma, inhibiendo la terminación de la traducción, mientras que el Bac7 se une a proteínas ribosómicas y previene la transición de iniciación a elongación (Alzain *et al*., 2025) además se sabe que otros péptidos, como la pirrocoricina, se unen a la chaperona DnaK, interfiriendo con su capacidad de asistir en el plegamiento de proteínas desplegadas (Jiang *et al*., 2023) lo cual lleva a la muerte celular.

Algunos AMPs, como la indolicidina, se unen al ADN e inhiben la replicación y la transcripción. La indolicidina, un péptido rico en triptófano, se une al surco menor del ADN y estabiliza la estructura de doble hélice, bloqueando la acción de la topoisomerasa I (Gagandeep *et al*., 2024). Otros péptidos, como la buforina II, se unen al ADN y al ARN, inhibiendo la síntesis de estas macromoléculas (Alzain *et al*., 2025). La microcina J25 inhibe la ARN polimerasa al unirse a su canal secundario, bloqueando la entrada de sustratos, evitando así la transcripción (Ma *et al*., 2024).

Varios AMPs actúan como inhibidores de enzimas. Por ejemplo, la histatina 5 inhibe proteasas como la clostripaina, mientras que los péptidos eNAP-2 e indolicidina inhiben proteasas microbianas como la elastasa y la quimotripsina (Gagandeep *et al*., 2024). Los inhibidores de proteasas vegetales, como los WAMPs, los cuales son péptidos antimicrobianos de trigo, y la potamina-1 inhiben proteasas fúngicas y bacterianas, respectivamente (Gagandeep *et al*., 2024). Algunos AMPs interfieren con la división celular bacteriana al unirse a proteínas del divisoma. Por ejemplo, la temporina L y el péptido CRAMP se unen a la proteína FtsZ, inhibiendo su actividad GTPasa y evitando la formación del anillo Z que participa en la división celular, lo que provoca la filamentación de las bacterias sin completar la citocinesis, impidiendo la correcta segregación cromosómica y la renovación del peptidoglucano durante la división celular, y alterando la homeostasis celular, lo que puede culminar en pérdida de viabilidad y muerte (Gagandeep *et al*., 2024).

A continuación, se presenta una tabla **(Tabla 1)** de los péptidos discutidos en esta sección:

Tabla 1. *Características estructurales, actividad biológica y blancos moleculares de los principales péptidos antimicrobianos descritos en este artículo.*

Péptido	Origen	Longitud (aa)	Propiedades estructurales	Actividad principal	Blanco(s) molecular(es)
LL-37	*Homo sapiens*	37	α-hélice anfipática	Antibacteriana, antiviral, antifúngica e inmunomoduladora	Membrana bacteriana; FPR2, P2X7 y EGFR en células inmunes
Alameticina (Alamethicin)	*Trichoderma viride*	20	α-hélice	Antibacteriana y antifúngica	Membrana plasmática; formación de poros tipo barril (barrel-stave)

Dermaseptina	Ranas del género *Phyllomedusa*	27–34	α-hélice anfipática	Antibacteriana, antifúngica, antiparasitaria	Membrana plasmática; mecanismo tipo tapete
Aurein 2.2	*Litoria aurea*	16	α-hélice	Antibacteriana	Membrana plasmática; poro toroidal
PGLa	*Xenopus laevis*	21	α-hélice	Antibacteriana	Membrana plasmática; agregación lipídica
Magainin 2	*Xenopus laevis*	23	α-hélice anfipática	Antibacteriana	Membrana plasmática; agregación lipídica y formación de heteroclústeres con PGLa
Apidaecina	Abejas (*Apis mellifera*)	18–20	Rica en prolina (desordenada)	Antibacteriana	Ribosoma bacteriano; factor de liberación RF1 (PrfA)
Drosocina	*Drosophila melanogaster*	19	Rica en prolina	Antibacteriana	Ribosoma bacteriano
Oncocina	*Oncopeltus fasciatus*	19	Rica en prolina	Antibacteriana	Ribosoma bacteriano
Bac7	Bovino	60	Rica en prolina	Antibacteriana	Ribosoma bacteriano; proteínas ribosómicas
Pirrocoricina (Pyrrhocoricin)	*Pyrrhocoris apterus*	20	Rica en prolina	Antibacteriana	Chaperona DnaK
Indolicidina	Bovino	13	Rica en triptófano y prolina (conformación flexible)	Antibacteriana	ADN (surco menor), topoisomerasa I; también inhibición de proteasas
Buforina II	*Bufo bufo gargarizans*	21	α-hélice parcial	Antibacteriana	ADN y ARN
Microcina J25	*Escherichia coli*	21	Péptido lariat (anillo-lazo)	Antibacteriana	ARN polimerasa
Histatina 5	Humano	24	Desordenada en solución; α-hélice parcial al interactuar con membranas	Antifúngica	Proteasas (ej. clostripaina)
eNAP-2	Equino	~42	β-lámina (familia de quimiocinas)	Antimicrobiana	Elastasa y quimotripsina
WAMPs	Trigo (*Triticum aestivum*)	45–50	Rica en cisteína; β-lámina	Antifúngica y antibacteriana	Proteasas fúngicas
Potamina-1	Papa (*Solanum tuberosum*)	~20–25	Rica en cisteína	Antibacteriana	Proteasas bacterianas
Temporina L	*Rana temporaria*	13	α-hélice anfipática	Antibacteriana	Proteína FtsZ
CRAMP	Ratón	39	α-hélice	Antibacteriana e inmunomoduladora	Proteína FtsZ

Limitaciones y aplicaciones de los AMPs en la práctica clínica

Una de las principales limitaciones para trasladar los péptidos antimicrobianos a la práctica clínica es que, aunque muchos presentan actividad potente in vitro, suelen ser susceptibles a la degradación por proteasas, poseen una vida media corta, pueden presentar toxicidad hemolítica o citotóxica y, con frecuencia, presentan problemas farmacocinéticos que dificultan alcanzar concentraciones terapéuticas sostenidas en el sitio de infección (Zheng *et al.,* 2025).

El desarrollo farmacéutico de AMPs no se limita al diseño de la secuencia peptídica, sino que también requiere plataformas de liberación capaces de proteger al péptido, mejorar su estabilidad, controlar su liberación, reducir los efectos fuera del sitio blanco y aumentar la biodisponibilidad local o sistémica, sin generar una respuesta inmune contra el propio péptido (Tang *et al*., 2021). Por todo esto, se han diseñado algunas opciones para su entrega como fármaco, entre las que se presentan hidrogeles sensibles a estímulos que liberan AMPs en respuesta a las condiciones del microambiente infeccioso (Zhu *et al*., 2025), parches multicapa basados en quitosano cargado con el péptido LTX-109, que preservan su función y permiten su liberación controlada (Bernardoni *et al*., 2025), entre otros ejemplos.

Las formas farmacéuticas más avanzadas para AMPs se han orientado principalmente a la administración tópica, ya que esta vía permite alcanzar concentraciones elevadas en el sitio de infección y disminuir la exposición sistémica, dependiendo del tipo de péptido, del blanco de infección y del grado de absorción requerido, lo cual mejora la relación beneficio-riesgo en comparación con una administración sistémica no controlada (Dijksteel *et al*., 2021).

Las nanopartículas también se han propuesto como plataformas de liberación de AMPs. Estas plataformas pueden encapsular o conjugar péptidos, protegerlos de la degradación enzimática, modular su perfil de liberación, mejorar su penetración en biofilms y reducir la toxicidad para las células del hospedero. (Tang *et al*., 2021).

En cuanto al uso clínico, algunos antimicrobianos peptídicos ya se emplean en la práctica médica. La daptomicina, por ejemplo, es un lipopéptido cíclico aprobado para infecciones por bacterias grampositivas, mientras que la colistina y la polimixina B se han reintroducido en infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes, aunque su uso sistémico está limitado por toxicidad renal y neurológica. (Ioannou *et al*., 2023)

La traducción clínica de los AMPs ha sido compleja: algunos candidatos alcanzaron fases clínicas avanzadas, pero no demostraron una superioridad clara frente a los tratamientos convencionales o no cumplieron los objetivos primarios de eficacia. El éxito clínico de los AMPs no depende únicamente de su actividad antimicrobiana, sino también de la selección adecuada de la indicación clínica, la vía de administración, la formulación, el comparador terapéutico, la dosis, el tiempo de exposición y el perfil de seguridad, como en cualquier otro medicamento de uso clínico (Dijksteel *et al*., 2021).

Finalmente, las tendencias actuales apuntan a la terapia de precisión, la coadministración y las formulaciones multifuncionales. Esto incluye AMPs combinados con antibióticos para generar sinergia, plataformas que liberan el péptido específicamente en el sitio de infección, recubrimientos antimicrobianos para dispositivos médicos, sistemas sensibles a estímulos, nanomateriales con capacidad antibiofilm y formulaciones que, además de matar microorganismos, promuevan la reparación tisular (Zheng *et al.,* 2025). En este sentido, el futuro de los AMPs probablemente dependerá tanto de la ingeniería molecular del péptido como de la ingeniería farmacéutica del sistema que lo transporta y libera.

Análisis teóricos

A partir de la base de datos del AMP (Antimicrobial Peptide Database), se realizó una búsqueda de péptidos antimicrobianos no caracterizados experimentalmente, seleccionándose Attacin E de Hyalophora cecropia y SD2 de *Heliantus annuus* como candidatos para el estudio computacional. La idea es buscar al menos dos candidatos para posteriormente realizar su caracterización experimental, proponiendo al menos un método para su producción recombinante y pruebas a nivel de laboratorio.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Tabla 2. *Ficha técnica de Attacin E-Hyalophora Cecropia. Describe los datos obtenidos por el AMP data base y Protparam.*

Nombre y origen Attacin E- Hyalophora Cecropia		
Longitud y secuencia 188 aminoácidos DAHGALTLNSDGTSGAVVKVPFAGNDKNIVSAIGSVDLTDRQKLGAATAGVALDNINGHGLSLTDTHIPGFGDKMTAAGKVNVFHNDNHDITAKAFATRNMPDIANVPN FNTVGGGIDYMFKDKIGASASAAHTDFINRNDYSLDGKLNLFKTPDTSIDFNAGFKKFDTPFMKSSWEPNFGFSLSKYF		
Carga neta: -3	Índice de Boman: 1.42	Residuo hidrofóbico %: 38%
Estructura secundaria: barril beta	Índice de inestabilidad (monómero) 13.18	Índice de inestabilidad (Tándem) 14.48

La Attacin E es una de las isoformas identificadas en la polilla *H. cecropia.* Pertenece a la familia de las attacinas, péptidos ricos en glicina que forman parte del sistema inmune de lepidópteros, y que han sido descritos por su actividad frente a bacterias gramnegativas. Es una de las isoformas ácidas (junto con Attacin F), mientras que las attacinas A-D son básicas (Buonocore *et al*., 2021).

De acuerdo con el análisis estimado en Protparam **(Expasy – ProtParam, s. f.)**, la secuencia de la Attacin E presenta una longitud de 188 aminoácidos, con una carga neta de -3, se clasifica como un péptido aniónico, algo característico ya que los AMPs suelen ser catiónicos (Alzain *et al*., 2025).

La presencia de un alto contenido de residuos de glicina, distribuidos en sus dominios G1 y G2, confiere a la molécula una estructura flexible en ciertas regiones, aunque el plegamiento global adopta una conformación de barril β (**Figura 2**) (Buonocore *et al*., 2021).

La *H. cecropia*, es un insecto lepidóptero perteneciente a la familia *Saturniidae* y nativo de América del Norte. Los adultos, que solo viven unas dos semanas, no se alimentan y se dedican exclusivamente a la reproducción. Sin embargo, es durante la fase de pupa en diapausa (un estado de hibernación metabólica), cuando su sistema inmune puede ser activado de forma controlada para producir grandes cantidades de proteínas antibacterianas, entre las que se encuentran las attacinas (Grefa Salazar *et al*., 2022).

Attacin E tiene un mecanismo de acción singular: actúa desde el exterior de la bacteria, uniéndose al lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa y desencadena una señal que inhibe la transcripción de los genes que codifican proteínas de membrana, sin necesidad de penetrar en el citoplasma (Carlsson *et al*., 1998).

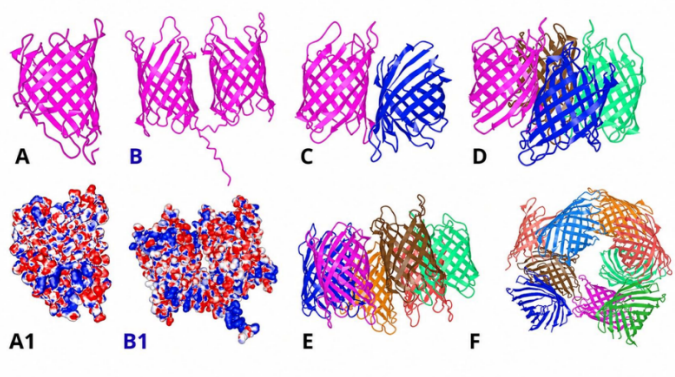

Figura 2. Modelos estructurales del péptido Attacin E utilizando AlphaFold 3. A. Modelo predicho del péptido como monómero. A1. Perfil de carga de superficie estimado con el potencial Delphi. B. Modelo predicho del péptido en tándem de dos copias. B1. Perfil de carga de superficie estimado con el potencial Delphi. C. Modelo predicho del péptido en dímero. D. Modelo predicho como tetrámero. E. Modelo predicho como hexámero. F. Modelo predicho como decámero.

El modelo tridimensional de la Attacin E **(Figura 2 A)** reveló una estructura de barril β, caracterizada por la organización de varias hebras β antiparalelas que forman un cilindro hueco. Esta conformación es típica de proteínas de membrana y de algunos péptidos antimicrobianos que interactúan con la bicapa lipídica, como las defensinas y ciertas bacteriocinas (Alzain *et al*., 2025).

La estructura de barril β confiere a la molécula una estabilidad estructural significativa, incluso en ausencia de puentes disulfuro, lo cual podría explicar su capacidad de interactuar con la membrana externa de bacterias gramnegativas (Carlsson *et al*., 1998).

De acuerdo con el AMP data base el contenido de residuos hidrofóbicos de la Attacin E es del 38%, un valor intermedio que se sitúa dentro del rango descrito para otros AMPs con actividad contra bacterias gramnegativas (Ma *et al*., 2024). Esta hidrofobicidad moderada podría facilitar la inserción del péptido en la bicapa lipídica sin comprometer su selectividad hacia las células bacterianas.

Por otro lado, el índice de Boman de 1.42 indica una capacidad moderada-baja de unión a proteínas, lo que sugiere que el mecanismo de acción de la Attacin E está más relacionado con la interacción con la membrana que con la inhibición de blancos proteicos específicos (Alzain *et al*., 2025).

El análisis de carga de superficie (Delphi) de la Attacin E (**Figura 2 A1**) reveló una distribución homogénea de cargas en la superficie del barril β, sin regiones con acumulación significativa de cargas positivas ni negativas. Esta uniformidad electrostática, combinada con la carga neta negativa de -3, sugiere que la interacción de la Attacin E con la membrana bacteriana no está mediada principalmente por fuerzas electrostáticas, a diferencia de la mayoría de los AMPs catiónicos descritos en la literatura (Alzain *et al*., 2025).

No obstante, esta observación no descarta la posibilidad de que interacciones electrostáticas locales con componentes específicos del lipopolisacárido (LPS), como los grupos fosfato, contribuyan al reconocimiento inicial de la membrana, como se ha sugerido para otros péptidos aniónicos (Carlsson *et al*., 1998).

El contenido de residuos hidrofóbicos (38%) y el índice de Boman (1.42) respaldan esta interpretación. La hidrofobicidad moderada sugiere que la inserción en la bicapa lipídica podría estar impulsada por interacciones hidrofóbicas entre las regiones no polares del barril β y las colas lipídicas de la membrana, mientras que el bajo índice de Boman indica una baja tendencia a unirse a proteínas diana, lo que es consistente con un mecanismo de acción centrado en la permeabilización de la membrana (Carlsson *et al*., 1998).

Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que, una vez insertada en la membrana, la Attacin E pueda acceder a blancos intracelulares adicionales, como se ha descrito para otras attacinas que inhiben la síntesis de proteínas de la membrana externa (Carlsson *et al*., 1998).

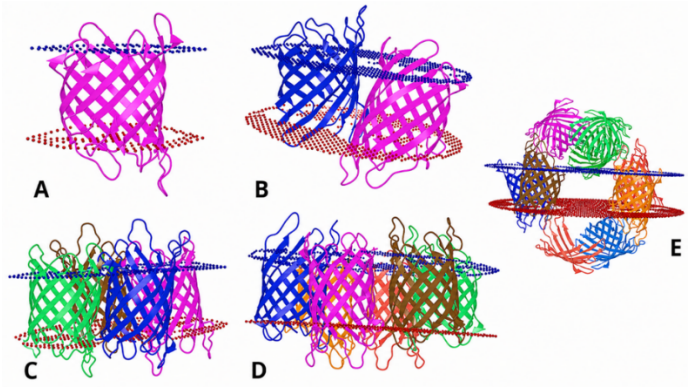

Figura 3. Predicción de la interacción de Attacin E con la membrana de una bacteria gramnegativa utilizando la base de datos OPM. A. Modelo del péptido como monómero, B. Interacción del modelo como dímero. C. Interacción del modelo como tetrámero, D. Interacción del modelo como hexámero, E. Interacción del modelo como decámero.

Para evaluar el posible mecanismo de acción de la Attacin E, se construyeron modelos de dímeros, tetrámeros, hexámeros y decámeros de la proteína mediante AlphaFold 3 **(Figuras 2C, D, E y F).**

Un aspecto notable de los modelos estructurales es la diferencia en la orientación relativa de las subunidades. En la construcción en tándem de Attacin E, (**Figura 2B**) los dos dominios se disponen paralelamente, manteniendo una orientación similar de sus láminas β. Esta organización, impuesta por el enlace covalente y el segmento conector, sugiere una disposición orientada a la exposición simultánea de ambas superficies funcionales, lo que podría facilitar la interacción con la membrana (Ma *et al*., 2024).

Por el contrario, el modelo dimérico predicho por AlphaFold3 **(Figura 2C)** muestra una asociación antiparalela entre monómeros, donde las láminas β de una subunidad se enfrentan a las de la otra, generando una interfaz de contacto más extensa y potencialmente más estable. Este tipo de acción es común en péptidos con estructura de barril Beta ya que permite una mayor superficie de interacción y estabiliza los oligómeros (Ma *et al*., 2024).

La diferencia entre una organización paralela (tándem) y una asociación antiparalela (dímero) podría reflejar mecanismos funcionales distintos. El tándem favorecería la cooperación dentro de una misma molécula, mientras que la orientación antiparalela del dímero podría facilitar la oligomerización y la formación de complejos multiméricos sobre la superficie bacteriana (Alzain *et al*., 2025).

Esta capacidad de oligomerización es consistente con la formación de poros descrita en otros AMPs de barril β, como las protegrinas y las defensinas, que requieren la asociación de múltiples subunidades para ejercer su actividad (Ma *et al*., 2024).

Posteriormente, se simuló la interacción de cada uno de estos oligómeros con un modelo de membrana de bacterias gramnegativas, compuesta por lipopolisacárido (LPS) y fosfolípidos **(Figura 3)** (Carlsson *et al*., 1998), utilizando el sitio **OPM. (n.d.). https://opm.phar.umich.edu/ppm_server3_cgopm.**

De acuerdo con los modelados realizados, se observa que todas las copias de Attacin E pueden insertarse casi por completo en la bicapa lipídica, con orientación perpendicular a la superficie de la membrana (**Figura 3)**.

Esta observación se correlaciona con las propiedades fisicoquímicas de la Attacin E: su contenido de residuos hidrofóbicos (38%) y su índice de Boman (1.42) respaldan un mecanismo de acción centrado en la interacción con la membrana, mientras que la distribución homogénea de cargas en su superficie (análisis de Delphi) sugiere que la inserción está impulsada principalmente por interacciones hidrofóbicas y estructurales, más que por fuerzas electrostáticas (Carlsson *et al*., 1998).

Por otro lado, SD2 es un péptido de la familia de las defensinas. Las defensinas son proteínas pequeñas, básicas y ricas en cisteína, con actividad antimicrobiana. Actualmente se sabe que muchas defensinas interactúan con lípidos específicos de la membrana fúngica, como glucosilceramidas y fosfoinosítidos, desencadenando procesos como la permeabilización de la membrana, alteraciones en la homeostasis de Ca^{2+}, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disfunción mitocondrial, inhibición de la formación

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

de biopelículas e incluso internalización celular para actuar sobre blancos intracelulares (Manzanares *et al*., 2024).

Tabla 3. *Ficha técnica de SD2-Heliantus annuus. Describe los datos obtenidos por el AMP data base y Protparam.*

Nombre y origen *SD2-Helianthus annuus*		
Longitud y secuencia 58 aminoácidos NEMGGPLVVEARTCESQSHKFKGTCLSDTNCANVCHSERFSGGKCRGFRRRCFCTTHC		
Carga neta: +7	Índice de Boman: 2.68	Residuo hidrofóbico %: 34%
Estructura secundaria: CSαβ	Índice de inestabilidad (monómero) 55.89	Índice de inestabilidad (Tándem) 51.87

En el año 2000, SD2 fue descrita por primera vez por Urgandarín *et al*. al aislar un cDNA cuya secuencia mostró las características de una defensina vegetal al buscar genes de defensa expresados en las flores de Heliantus annuus o girasol, esto con el fin de entender la resistencia de esta especie a Sclerotinia sclerotiorum ante la enfermedad conocida como podredumbre del capítulo del girasol. Posteriormente, un estudio de expresión heteróloga demostró que SD2 posee actividad inhibitoria frente al crecimiento de hifas de Fusarium culmorum; sin embargo, dicho trabajo no evaluó parámetros cuantitativos como concentración mínima inhibitoria, cinética de inhibición ni los eventos celulares asociados con su actividad antifúngica, por lo que el mecanismo responsable de dicho efecto continúa siendo desconocido (Sotchenkov *et al*., 2005).

La secuencia primaria analizada corresponde a un péptido maduro compuesto por 58 aminoácidos, con un elevado contenido de residuos de cisteína distribuidos de manera característica dentro de la secuencia. Este patrón de conservación constituye una de las principales firmas estructurales de las defensinas vegetales y permite predecir la formación de cuatro puentes disulfuro intramoleculares responsables de estabilizar el plegamiento tridimensional tipo CSαβ (Cysteine-Stabilized αβ). (Shirsat *et al*., 2025)

El análisis de las propiedades fisicoquímicas de SD2 se realizó mediante la herramienta ProtParam (ExPASy), utilizando la secuencia correspondiente al péptido maduro de 58 aminoácidos. Los resultados muestran que SD2 posee un peso molecular teórico de aproximadamente 6.4 kDa, valor consistente con el tamaño característico de las defensinas vegetales, las cuales generalmente presentan entre 45 y 60 residuos aminoacídicos y masas moleculares inferiores a 7 kDa. (Shirsat *et al*., 2025) El análisis de la composición aminoacídica mostró la presencia de ocho residuos básicos (seis argininas y dos lisinas), con una distribución asimétrica a lo largo de la secuencia. Destaca particularmente la acumulación de tres residuos consecutivos de arginina (RRR) en la región C-terminal, lo que probablemente contribuye a la formación de una superficie electropositiva localizada. Sin embargo, en el caso de SD2 no existen estudios experimentales que demuestren cuáles son sus posibles blancos moleculares ni si estas interacciones participan directamente en su actividad antifúngica, por lo que la carga positiva observada debe interpretarse como una propiedad consistente con otras defensinas vegetales.

El análisis mediante ProtParam indicó un índice de inestabilidad de 55.89, valor que clasifica a SD2 como una proteína predicha como inestable in vitro. Este índice constituye una estimación basada exclusivamente en la composición aminoacídica y no considera el efecto del plegamiento tridimensional ni la formación de puentes disulfuro que estabiliza el plegamiento CSαβ (cysteine-stabilized αβ), proporcionando una elevada resistencia frente a la desnaturalización térmica y proteolítica. De manera complementaria, el valor negativo del índice GRAVY (Grand Average of Hydropathicity) indica que SD2 posee un carácter predominantemente hidrofílico. Esta característica favorece su solubilidad en medios acuosos y coincide con el comportamiento descrito para numerosas defensinas vegetales secretadas al espacio extracelular, donde deben difundirse

eficientemente hasta entrar en contacto con microorganismos fitopatógenos. En las defensinas vegetales el reconocimiento celular depende principalmente de la distribución espacial de residuos cargados y de la organización tridimensional del péptido, más que de un elevado contenido de aminoácidos hidrofóbicos. (Shirsat *et al*., 2025)

Con el objetivo de explorar la organización tridimensional de SD2 y obtener información que permitiera inferir posibles relaciones entre su estructura y actividad biológica, se generó un modelo estructural mediante AlphaFold. La predicción mostró que SD2 adopta el plegamiento característico de las defensinas vegetales, denominado CSαβ (cysteine-stabilized αβ), conformado por una hélice α corta asociada a tres láminas β antiparalelas estabilizadas mediante una red de puentes disulfuro. La presencia de este plegamiento en SD2 respalda su clasificación dentro de la superfamilia de las defensinas vegetales y sugiere que comparte el núcleo estructural descrito para otros miembros con actividad antifúngica.

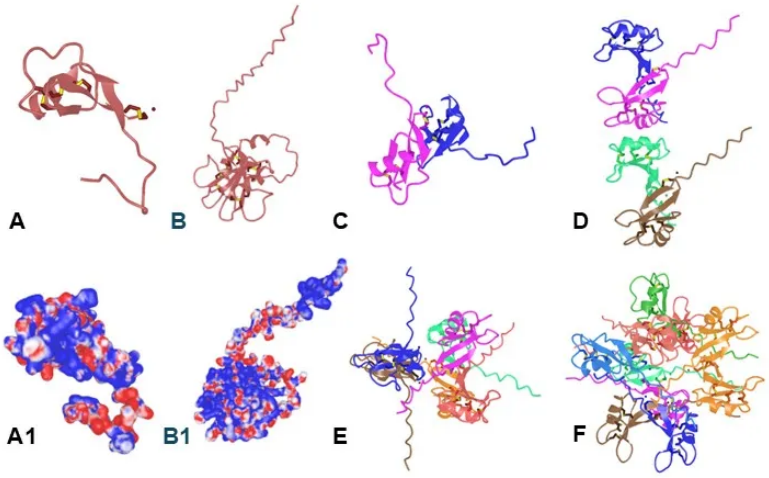

***Figura 4**. Modelos estructurales del péptido SD2 utilizando AlphaFold 3. A. Modelo predicho del péptido como monómero. A1. Perfil de carga de superficie estimado con potencial Delphi. B. Modelo predicho del péptido en tándem de dos copias. B1. Perfil de carga de superficie estimado con potencial Delphi. C. Modelo predicho del péptido como dímero. D. Modelo predicho como tetrámero. E. Modelo predicho como hexámero. F. Modelo predicho como decámero.*

El modelo monomérico predicho mediante AlphaFold muestra que SD2 adopta una conformación globular compacta compatible con el plegamiento CSαβ, característico de las defensinas vegetales. Se distingue un núcleo estructural estabilizado por los residuos de cisteína, mientras que el extremo N-terminal aparece relativamente extendido. Esta organización es consistente con proteínas pequeñas cuya estabilidad depende principalmente de los puentes disulfuro y no de un núcleo hidrofóbico voluminoso. El modelo predicho reveló que los ocho residuos de cisteína conservados se localizan principalmente en el núcleo de la proteína, donde probablemente participan en la formación de los cuatro puentes disulfuro característicos de las defensinas vegetales **(**Manzanares *et al.,* 2024).

El análisis del potencial electrostático superficial mediante DelPhi permitió identificar una distribución de cargas marcadamente heterogénea sobre la superficie de SD2. La superficie presenta un predominio de potencial positivo (azul), interrumpido por regiones localizadas de potencial negativo (rojo), generando una marcada polarización de cargas. Esta distribución indica que la proteína no posee una carga homogénea, sino parches electrostáticos definidos que podrían favorecer interacciones específicas con otras biomoléculas. (Zhou & Pang, 2018)

La incorporación del constructo recombinante (His-tag) produce un aumento importante de la longitud aparente de la proteína debido a la presencia de la región flexible correspondiente al péptido de fusión, además de que se observa una conservación del dominio correspondiente a SD2 con un núcleo similar al observado en el dímero. El mapa electrostático muestra que la región correspondiente a SD2 mantiene prácticamente el mismo patrón de cargas observado en el monómero. La cola de histidinas aparece altamente expuesta y contribuye poco al potencial superficial del dominio globular. (Zhou & Pang, 2018)

SD2 presenta aproximadamente un 34 % de residuos hidrofóbicos, el modelo estructural predicho mostró además que la mayoría de estos aminoácidos se localizan hacia el interior del núcleo CSαβ, contribuyendo al empaquetamiento del dominio junto con la red de puentes disulfuro. El índice de Boman calculado para SD2 (2.68 kcal/mol) indica una elevada capacidad potencial para establecer interacciones proteína-proteína. Esta predicción resulta consistente con el modelo estructural obtenido en donde varios residuos cargados permanecen expuestos sobre la superficie molecular, proporcionando regiones accesibles que podrían participar en el reconocimiento de proteínas o receptores celulares. SD2 presenta un GRAVY de aproximadamente -0.59, lo que indica que, en promedio, la proteína tiene un carácter hidrofílico.

Asimismo, las simulaciones de oligomerización muestran que la proteína posee interfaces potencialmente compatibles con asociaciones diméricas y multiméricas sin alterar el núcleo estructural de cada subunidad. Aunque estas predicciones no constituyen evidencia de que SD2 forme oligómeros en condiciones fisiológicas, sugieren que la distribución espacial de sus superficies electrostáticas podría favorecer interacciones proteína-proteína, aspecto que ha sido descrito para algunas defensinas vegetales durante su interacción con membranas. (Poon *et al*., 2014).

Con el propósito de evaluar la orientación espacial de SD2 respecto a una membrana biológica, los modelos estructurales obtenidos mediante AlphaFold fueron analizados utilizando la base de datos Orientations of Proteins in Membranes (OPM). En todos los casos, el modelo predijo una interacción superficial con la bicapa lipídica, sin evidenciar una inserción profunda del dominio proteico dentro de la región hidrofóbica de la membrana (**Figura 5**). Se simuló de manera similar la interacción de los posibles oligómeros de SD2 con un modelo de membrana de bacterias gramnegativas, compuesta por lipopolisacárido (LPS) y fosfolípidos (Carlsson *et al*., 1998), utilizando el sitio **OPM. (n.d.).** https://opm.phar.umich.edu/ppm_server3_cgopm**.**

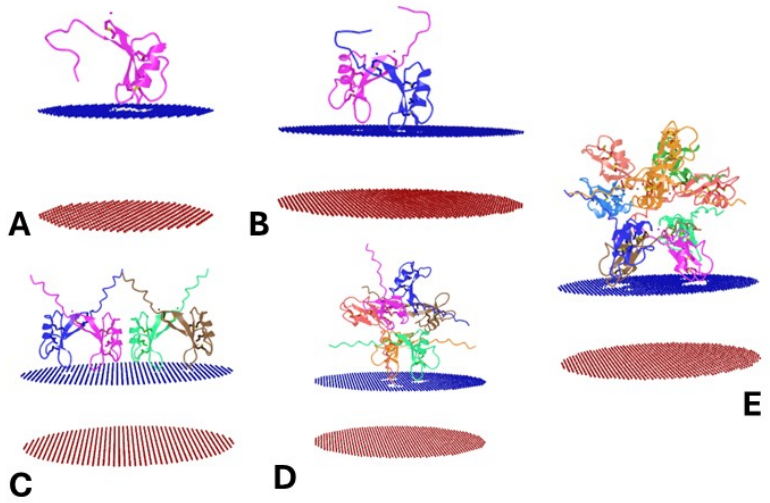

Figura 5. Predicción de la interacción de SD2 con la membrana de una bacteria gramnegativa utilizando la base de datos OPM. A. Modelo del péptido como monómero, B. Interacción del modelo como dímero. C Interacción del modelo como tetrámero, D. Interacción del modelo como hexámero, E. Interacción del modelo como decámero.

SD2 se orientó con una de sus caras hacia la superficie de la membrana, mientras que el resto de la molécula permaneció expuesto al medio. Esta disposición es consistente con una interacción periférica y sugiere que el péptido establecería un contacto inicial con los grupos polares de los fosfolípidos, más que con el núcleo hidrofóbico de la bicapa. A pesar del incremento en el número de subunidades, el complejo oligomérico conserva una orientación estable en la superficie de la membrana, sin evidencia de una penetración colectiva hacia la región hidrofóbica. Las predicciones obtenidas mediante OPM indican que SD2 presenta una orientación compatible con una proteína asociada periféricamente a la membrana, independientemente del estado oligomérico evaluado.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Estas predicciones corresponden a modelos computacionales basados en estructuras estáticas y no constituyen evidencia experimental de la interacción de SD2 con membranas biológicas ni de la formación de complejos oligoméricos en su mecanismo de acción.

Con el fin de evaluar la viabilidad de las construcciones recombinantes diseñadas para la producción por expresión heteróloga, se analizaron las propiedades fisicoquímicas de las proteínas de fusión correspondientes a SD2 de *Helianthus annuus* y Attacin E de *Hyalophora cecropia*, ambas fusionadas a una cola de histidinas, con 2 copias de cada péptido unidas por sitios de corte de la proteasa TEV. La construcción de SD2, compuesta por 137 aminoácidos, presentó un peso molecular de 15.53 kDa, un punto isoeléctrico (pI) de 8.62, un índice de inestabilidad de 51.87, un índice alifático de 32.70 y un GRAVY de −0.710, mientras que la construcción de Attacin E, con 397 aminoácidos, mostró un peso molecular de 42.63 kDa, un pI de 6.11, un índice de inestabilidad de 14.48, un índice alifático de 67.91 y un GRAVY de −0.322.

Aunque ambas proteínas presentan valores negativos de GRAVY, indicando un carácter hidrofílico favorable para su solubilidad en medios acuosos, difieren notablemente en su estabilidad teórica. SD2 fue clasificada como inestable de acuerdo con ProtParam; sin embargo, esta predicción no considera la contribución del plegamiento tridimensional ni la formación de puentes disulfuro. El servidor AMP predijo que la secuencia conserva el potencial para adoptar una estructura tipo β-defensina estabilizada por puentes disulfuro, resultado consistente con el modelo obtenido mediante AlphaFold, el cual mostró el plegamiento característico CSαβ.

Por otro lado, Attacin E fue clasificada como una proteína estable, observación consistente con el modelo tridimensional predicho, que reveló una arquitectura de barril β (β-barrel) formada por múltiples hebras β antiparalelas, cuya estabilidad depende principalmente de una extensa red de puentes de hidrógeno entre las láminas β, sin requerir enlaces disulfuro como elemento estructural predominante.

A pesar de estas diferencias, ambas construcciones presentaron una vida media estimada de 30 h en reticulocitos de mamífero, superior a 20 h en levadura y superior a 10 h en Escherichia coli, lo que sugiere una estabilidad intracelular compatible con sistemas de expresión heteróloga. Estos resultados indican que el diseño en tándem conserva las propiedades estructurales esenciales de ambos péptidos y constituye una estrategia adecuada para su producción recombinante.

Conclusión

Los péptidos antimicrobianos constituyen una fuente prometedora de moléculas con potencial para enfrentar la creciente resistencia a los antimicrobianos. La integración de herramientas bioinformáticas permitió identificar y caracterizar estructuralmente a Attacin E y SD2 como candidatos de interés, mostrando propiedades compatibles con posibles funciones antimicrobianas y mecanismos de interacción con membranas biológicas para la futura producción recombinante de ambos péptidos y la evaluación de su actividad antimicrobiana, estabilidad, toxicidad y mecanismo de acción, representando los siguientes pasos fundamentales por medio de la combinación de análisis computacional y para promover la identificación de nuevos candidatos antimicrobianos y contribuir al desarrollo futuro de alternativas frente a microorganismos resistentes.

Bibliografía

Aguilar-Vega, L., López-Jácome, L. E., Franco, B., Muñoz-Carranza, S., Vargas-Maya, N., Franco-Cendejas, R., Hernández-Durán, M., Otero-Zúñiga, M., Campo-Beleño, C., Jiménez-Cortés, J. G., Martínez-Vázquez, M., Rodríguez-Zavala, J. S., Maeda, T., Zurabian, R., & García-Contreras, R. (2021). Antibacterial properties of phenothiazine derivatives against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strains. *Journal of Applied Microbiology*, 131(5), 2235–2243. https://doi.org/10.1111/jam.15109

Alzain, M., Daghistani, H., Shamrani, T., Almoghrabi, Y., Daghistani, Y., Alharbi, O. S., Sait, A. M., Mufrrih, M., Alhazmi, W., Alqarni, M. A., Saleh, B. H., Zubair, M. A., Juma, N. A., Niyazi, H. A., Halabi, W. S., Altalhi, R., Kazmi, I., Altayb, H. N., Ibrahem, K., & Alfadil, A. (2025). Antimicrobial peptides: Mechanisms, applications, and therapeutic potential. *Infection and Drug Resistance,* 18, 4385–4426. https://doi.org/10.2147/IDR.S514825

Antimicrobial resistance (AMR). (s. f.). Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/research-analysis/health-topics/antimicrobial-resistance-amr

Bernardoni, S., Ferrazzano, L., Palladino, C., Artusi, C., Bonvicini, F., Campodoni, E., Gentilomi, G. A., Tolomelli, A., & Sandri, M. (2025). Multiple-layer chitosan-based patches medicated with LTX-109 antimicrobial peptide for modulated local therapy in the management of chronic wounds. *Macromolecular Bioscience,* 25, 2400375. https://doi.org/10.1002/mabi.202400375

Buonocore, F., Fausto, A. M., Della Pelle, G., Rončević, T., Gerdol, M., & Picchietti, S. (2021). Attacins: A promising class of insect antimicrobial peptides. *Antibiotics,* 10(2), 212. https://doi.org/10.3390/antibiotics10020212

Carlsson, A., Nyström, T., de Cock, H., & Bennich, H. (1998). Attacin—an insect immune protein—binds LPS and triggers the specific inhibition of bacterial outer-membrane protein synthesis. *Microbiology*, 144(8), 2179–2188.

Chellat, M. F., Raguž, L., & Riedl, R. (2016). Targeting antibiotic resistance. *Angewandte Chemie International Edition*, 55, 6600–6626.

Datta, N., & Hughes, V. M. (1983). Plasmids of the same Inc groups in Enterobacteria before and after the medical use of antibiotics. *Nature*, 306(5943), 616–617. https://doi.org/10.1038/306616a0

de Oliveira, S. S. S., Cherene, M. B., Taveira, G. B., de Oliveira Mello, É., de Oliveira Carvalho, A., & Gomes, V. M. (2025). Plant antimicrobial peptides and their main families and roles: A review of the literature. *Current Issues in Molecular Biology,* 47(1), 1. https://doi.org/10.3390/cimb47010001

Division, A. R. (2022, October 25). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241

Division, A. R. (2024, May 17). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461

Esquerre, D., Barlow, J., Catullo, R., Donnellan, S., Dunstan, N., Keogh, J. S., & Mikheyev, A. S. (2026). Museum venomics: Unlocking venom proteomes from preserved snake specimens. bioRxiv. https://doi.org/10.64898/2026.05.22.727068

Farzana, R., & Walsh, T. R. (2026). Structural inequalities in global antimicrobial resistance governance. Trends in Microbiology. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.tim.2026.06.002

Floris, R., Recio, I., Berkhout, B., & Visser, S. (2003). Antibacterial and antiviral effects of milk proteins and derivatives thereof. *Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1257–1275. https://doi.org/10.2174/1381612033454810

Francis, F., & Chaudhary, N. (2023). Antimicrobial peptides: Features and modes of action. En Antimicrobial peptides (pp. 33–65). Elsevier.

Gagandeep, K. R., Narasingappa, R. B., & Vyas, G. V. (2024). Unveiling mechanisms of antimicrobial peptide: Actions beyond the membranes disruption. *Heliyon*, 10(19), e38079. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38079

Grefa Salazar, A., Romero, J., & Ruiz, E. (2022). Ciclo de vida y taxonomía de Hyalophora cecropia [Trabajo estudiantil]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Recursos Naturales, Carrera Forestal.

Hancock, R. E., Haney, E. F., & Gill, E. E. (2016). The immunology of host defence peptides: Beyond antimicrobial activity. *Nature Reviews Immunology*, 16(5), 321–334. https://doi.org/10.1038/nri.2016.29

Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields. *Frontiers in Microbiology,* 11, 582779. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779

Ioannou, P., Baliou, S., & Kofteridis, D. P. (2023). Antimicrobial peptides in infectious diseases and beyond—A narrative review. *Life,* 13(8), 1651. https://doi.org/10.3390/life13081651

Jenssen, H., Hamill, P., & Hancock, R. E. (2006). Peptide antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 491–511. https://doi.org/10.1128/CMR.00056-05

Jiang, C., *et al*. (2023). Antimicrobial peptides: Structure, mechanism, and modifications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 255, 115377.

Kang, S.-J., Nam, S. H., & Lee, B.-J. (2022). Engineering approaches for the development of antimicrobial peptide-based antibiotics. *Antibiotics,* 11(10), 1338. https://doi.org/10.3390/antibiotics11101338

Kim, S. H., Min, Y.-H., & Park, M. C. (2025). Antimicrobial peptides: Current status, mechanisms of action, and strategies to overcome therapeutic limitations. *Microorganisms,* 13(11), 2574. https://doi.org/10.3390/microorganisms13112574

Kimera, Z. I., Mtebe, M., Mbugi, E., *et al*. (2026). Resistencia antimicrobiana en países de ingresos bajos y medios impulsada por políticas de gobernanza y estrategias de Una Salud para una acción eficaz. *Discover Public Health*, 23, 753. https://doi.org/10.1186/s12982-026-02125-4

Kumari, S., & Booth, V. (2022). Antimicrobial peptide mechanisms studied by whole-cell deuterium NMR. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2740. https://doi.org/10.3390/ijms23052740

Li, Y., Li, R., Hou, J., Sun, X., Wang, Y., Li, L., Yang, F., Yao, Y., & An, Y. (2023). Mobilome affect the dissemination of antibiotic resistance genes (ARGs) of clinical importance into the natural environment. *Environmental Research*, 117801. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117801

Lluka, T., & Stokes, J. M. (2023). Antibiotic discovery in the artificial intelligence era. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1519(1), 74–93. https://doi.org/10.1111/nyas.14930

Ma, X., Wang, Q., Ren, K., Xu, T., Zhang, Z., Xu, M., Rao, Z., & Zhang, X. (2024). A review of antimicrobial peptides: Structure, mechanism of action, and molecular optimization strategies. *Fermentation*, 10(11), 540.

Manzanares, P., Giner-Llorca, M., Marcos, J. F., *et al*. (2024). Fighting pathogenic yeasts with plant defensins and anti-fungal proteins from fungi. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 108, 277. https://doi.org/10.1007/s00253-024-13118-1

Mookherjee, N., Anderson, M. A., Haagsman, H. P., *et al*. (2020). Antimicrobial host defence peptides: Functions and clinical potential. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19, 311–332. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8

Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

Muteeb, G., Rehman, M. T., Shahwan, M., & Aatif, M. (2023). Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals*, 16(11), 1615. https://doi.org/10.3390/ph16111615

Ng, T. B., Cheung, R. C. F., Wong, J. H., *et al*. (2015). Antiviral activities of whey proteins. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99, 6997–7008. https://doi.org/10.1007/s00253-015-6818-4

Olivares, J., Bernardini, A., Garcia-Leon, G., Corona, F., Sánchez, M. B., & Martínez, J. L. (2013). The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology,* 4, 103. https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00103

Omelaniuk, A. M., Gmiter, D., & Kaca, W. (2025). The PhoPQ two-component regulatory system as an important regulator of bacterial stress response. *Molecular Biology Reports,* 53(1), 242. https://doi.org/10.1007/s11033-025-11372-8

O'Neill, J. (2016). Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance.

OPM. (s. f.). OPM database. https://opm.phar.umich.edu/ppm_server3_cgopm

Pellegrini, A. (2003). Antimicrobial peptides from food proteins. *Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1225–1238. https://doi.org/10.2174/1381612033454865

Peterson, E., & Kaur, P. (2018). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2928. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928

Poon, I. K. H., Baxter, A. A., Lay, F. T., Mills, G. D., Adda, C. G., Payne, J. A. E., Phan, T. K., Ryan, G. F., White, J. A., Veneer, P. K., van der Weerden, N. L., Anderson, M. A., Kvansakul, M., & Hulett, M. D. (2014). Phosphoinositide-mediated oligomerization of a defensin induces cell lysis. *eLife,* 3, e01808. https://doi.org/10.7554/eLife.01808

ProtParam. (s. f.). ProtParam. ExPASy. https://web.expasy.org/protparam/

Rivas-Santiago, B., Sada, E., Hernández-Pando, R., & Tsutsumi, V. (2006). Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 48(1), 62–71.

Satchanska, G., Davidova, S., & Gergova, A. (2024). Diversity and mechanisms of action of plant, animal, and human antimicrobial peptides. *Antibiotics,* 13(3), 202. https://doi.org/10.3390/antibiotics13030202

Shirsat, H., Datt, M., Kale, A., & Mishra, M. (2025). Plant defense peptides: Exploring the structure–function correlation for potential applications in drug design and therapeutics. *ACS Omega*, 10(8), 7583–7596. https://doi.org/10.1021/acsomega.4c11339

Sotchenkov, D., Goldenkova-Pavlova, I., Mirakhorli, N., & Volkova, L. (2005). Modification of the sunflower defensin SD2 gene sequence and its expression in bacterial and yeast cells. *Genetika,* 41, 1453–1461.

Sugiyama, M. (2015). Structural biological study of self-resistance determinants in antibiotic-producing actinomycetes. *The Journal of Antibiotics,* 68, 543–550. https://doi.org/10.1038/ja.2015.32

Sugiyama, M., & Nimi, O. (1990). Streptomycin biosynthesis and self-resistance mechanism in streptomycin-producing Streptomyces griseus. *Actinomycetologica*, 4, 15–22.

Syryamina, V. N., Aisenbrey, C., Kardash, M., Dzuba, S. A., & Bechinger, B. (2024). Self-assembly of spin-labeled antimicrobial peptides magainin 2 and PGLa in lipid bilayers. *Biophysical Chemistry,* 310, 107251. https://doi.org/10.1016/j.bpc.2024.107251

Tajer, L., Paillart, J. C., Dib, H., Sabatier, J. M., Fajloun, Z., & Abi Khattar, Z. (2024). Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial peptides in the modern era: An updated review. *Microorganisms,* 12(7), 1259. https://doi.org/10.3390/microorganisms12071259

Tang, Z., Ma, Q., Chen, X., Chen, T., Ying, Y., Xi, X., Wang, L., Ma, C., Shaw, C., & Zhou, M. (2021). Recent advances and challenges in nanodelivery systems for antimicrobial peptides (AMPs). *Antibiotics*, 10(8), 990. https://doi.org/10.3390/antibiotics10080990

Urdangarín, M. C., Norero, N. S., Broekaert, W. F., & de la Canal, L. (2000). A defensin gene expressed in sunflower inflorescence. *Plant Physiology and Biochemistry,* 38(3), 253–258. https://doi.org/10.1016/S0981-9428(00)00737-3

Wang, H., Ye, C., Jiang, H., & Song, R. (2025). Application of next-generation sequencing in the detection of antimicrobial resistance. *Clinica Chimica Acta,* 578, 120520. https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120520

Yacoub, T., Rima, M., Karam, M., & Fajloun, J. S. A. Z. (2020). Antimicrobials from venomous animals: An overview. *Molecules*, 25(10), 2402. https://doi.org/10.3390/molecules25102402

Zheng, S., Tu, Y., Li, B., *et al*. (2025). Antimicrobial peptide biological activity, delivery systems and clinical translation status and challenges. *Journal of Translational Medicine*, 23, 292. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06321-9

Zhou, H. X., & Pang, X. (2018). Electrostatic interactions in protein structure, folding, binding, and condensation. *Chemical Reviews*, 118(4), 1691–1741. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00305

Zhu, A., Chen, B., Ma, J., Wang, J., Tang, R., Liu, L., Sun, W., Zheng, X., & Pan, G. (2025). Application of antimicrobial peptides in wound dressings. *Drug Design, Development and Therapy*, 19, 8523–8539. https://doi.org/10.2147/DDDT.S543233