

Diseño *in silico* de péptidos antimicrobianos con base en sus parámetros fisicoquímicos, estructurales y a la membrana bacteriana blanco

Sesión 32

Daniel Balleza 

Laboratorio de Microbiología, Unidad de Investigación y Desarrollo en Alimentos, Instituto Tecnológico de Veracruz, Tecnológico Nacional de México, Veracruz, Mexico.

*daniel.bm@veracruz.tecnm.mx

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.17478787>

Editado por: Verónica Quintero-Hernández (SECIHTI, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México)

Revisado por: Jesús Muñoz-Rojas (Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México)

Fecha de publicación: 20 de octubre de 2025

Curso Taller Presencial dirigido a estudiantes de posgrado (Realizado de 12 a 18 horas).

RESUMEN

La termodinámica de las interacciones péptido-lípido depende de la naturaleza química de los lípidos, los péptidos y los carbohidratos presentes en la superficie de las células bacterianas. La naturaleza anfipática de los péptidos antimicrobianos facilita su inserción transmembranal. Las fuerzas electrostáticas, tanto la atracción como de repulsión coulombica, las

interacciones dipolares, la formación de puentes de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas desempeñan papeles igualmente importantes en tales procesos (Figura 1). El papel de la flexibilidad también es crítico. Desde un punto de vista más mecanicista, se ha establecido que este parámetro estructural participa de forma activa en la estabilización de poros acuosos. La mayoría de estos péptidos tienden a adquirir estructuras semicurvas gracias a la presencia de residuos flexibilizantes como la prolina. Esto facilita la deformabilidad potencial de la bicapa y la estabilización de poros con geometría toroidal. Por otro lado, dependiendo de la composición de la membrana, grupos de lípidos específicos pueden agregarse en parches con propiedades físicas claramente distintas de las de otros dominios de la membrana. Esto favorece la formación de defectos de empaquetamiento que contribuyen también de forma decisiva durante las primeras fases de la interacción electrostática con la membrana. En un primer paso, la unión se inicia por la atracción electrostática del péptido catiónico a la membrana aniónica. Dependiendo de la carga del péptido, y de la magnitud del potencial de la superficie de la membrana, la atracción electrostática aumentará o disminuirá significativamente la concentración de los péptidos cerca de la superficie de la membrana. Es así que los eventos de reconocimiento molecular en la superficie de la membrana incluyen diferentes etapas de la unión del péptido. El péptido cargado es atraído electrostáticamente a la superficie de la membrana, tras lo cual se produce un cambio conformacional a una α -hélice, a partir de estructuras desordenadas en fase acuosa. El potencial de superficie de una bicapa lipídica compuesta por lípidos neutros y cargados negativamente facilita un incremento en la concentración de péptidos catiónicos en la superficie de la membrana, lo cual está determinado a su vez por la magnitud del momento hidrofóbico asociado al péptido. Sin embargo, la atracción electrostática no es un requisito previo para la unión, ya que también puede producirse entre un péptido no cargado y una membrana neutra. En un siguiente paso, el equilibrio hidrófobo/hidrófilo de los grupos moleculares y las fuerzas implicadas en esta interacción de superficie determinará el grado de inserción y traslocación de los péptidos a lo largo del grosor de la membrana. Es así que los péptidos se encuentran en una conformación helicoidal aleatoria en solución, pero adoptan una conformación α -helicoidal cuando se asocian con la membrana lipídica. A su vez, estos cambios conformacionales conllevan cambios en los parámetros termodinámicos. Para la interpretación molecular del proceso de unión, es por lo tanto importante considerar los factores termodinámicos implicados en estos procesos, en términos de la energía libre asociada a cada una de tales etapas de

la interacción, desde el primer contacto con la membrana, hasta la estabilización de poros acuosos o la desintegración de la bicapa lipídica y la muerte de la célula. lecturas recomendadas [1-16].

Palabras clave: Péptidos antimicrobianos; interacciones moleculares; lípidos de membrana; superficie de membrana; factores termodinámicos.

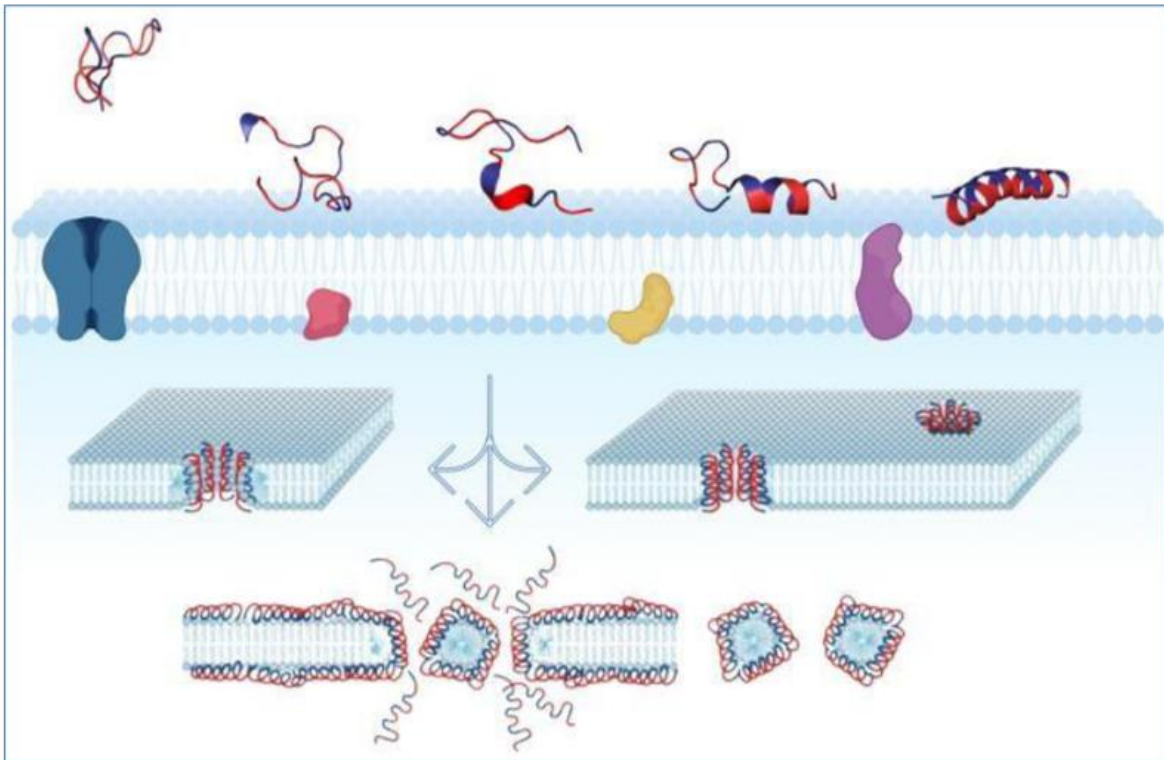


Figura 1. Representación gráfica de la interacción de péptidos antimicrobianos en la membrana y su traslocación.

<https://sites.google.com/view/charlas-aytbuap/a%C3%B1o-2025/sesi%C3%B3n-32>

[Programa del Curso](#)
[Fotografías del Curso](#)
[Constancias asistente y Ponente](#)

REFERENCIAS

- [1]. Abd El-Wahed AA, Khalifa SAM, Sheikh BY, Farag MA, Saeed A, Larik FA, *et al.* Chapter 13 - Bee Venom Composition: From Chemistry to Biological Activity. In: Atta-ur-Rahman BT-S in NPC, editor. Elsevier; 2019. p. 459–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444641816000139>
- [2]. Afanasyeva EF, Syryamina VN, Dzuba SA. Communication: Alamethicin can capture lipid- like molecules in the membrane. J Chem Phys. 2017 Jan 6;146(1):11103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063425/>
- [3]. Balleza D, Alessandrini A, Beltrán García MJ. Role of Lipid Composition, Physicochemical Interactions, and Membrane Mechanics in the Molecular Actions of Microbial Cyclic Lipopeptides. J Membr Biol. 2019;252(2):131–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00067-4>
- [4]. Bechinger B. Structure and Function of Membrane-Lytic Peptides. CRC Crit Rev Plant Sci. 2004 May 1;23(3):271–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07352680490452825>
- [5]. Ebenhan T, Gheysens O, Kruger HG, Zeevaert JR, Sathekge MM. Antimicrobial Peptides: Their Role as Infection-Selective Tracers for Molecular Imaging. Biomed Res Int. 2014;2014. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/867381>
- [6]. Gruner SM. Intrinsic curvature hypothesis for biomembrane lipid composition: a role for nonbilayer lipids. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 1985 Jun 1;82(11):3665–9. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.82.11.3665>
- [7]. Hong J, Lu X, Deng Z, Xiao S, Yuan B, Yang K. How Melittin Inserts into Cell Membrane: Conformational Changes, Inter-Peptide Cooperation, and Disturbance on the Membrane. Molecules. 2019; 24(9):1775. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1775>
- [8]. Kabelka I, Vacha R (2015) Optimal conditions for opening of membrane pore by amphiphilic peptides. J Chem Phys 143(24):243115. Disponible en: <https://doi.org/10.1063/1.4933229>
- [9]. Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and



Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules*. 2018; 8(1):4. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/8/1/4>

[10]. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. 2004;10(12):S122–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm1145>

[11]. Matsuzaki K, Sugishita K, Harada M, Fujii N, Miyajima K. Interactions of an antimicrobial peptide, magainin 2, with outer and inner membranes of Gram-negative bacteria. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 1997;1327(1):119–30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273697000515>

[12]. Paterson DJ, Tassieri M, Reboud J, Wilson R, Cooper JM. Lipid topology and electrostatic interactions underpin lytic activity of linear cationic antimicrobial peptides in membranes. *Proc Natl Acad Sci*. 2017 Oct 3;114(40):E8324–32. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1704489114>

[13]. Mura M, Wang J, Zhou Y, Pinna M, Zvelindovsky AV, Dennison SR, Phoenix DA. The effect of amidation on the behaviour of antimicrobial peptides. *Eur Biophys J*. 2016; 45(3):195–207. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00249-015-1094-x>

[14]. Paterson DJ, Tassieri M, Reboud J, Wilson R, Cooper JM. Lipid topology and electrostatic interactions underpin lytic activity of linear cationic antimicrobial peptides in membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(40):E8324–E8332. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1704489114>

[15]. Raghuraman H, Chattopadhyay A. Melittin: a Membrane-active Peptide with Diverse Functions. *Biosci Rep*. 2007; 6;27(4–5):189–223. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10540-006-9030-z>

[16]. Rima M, Rima M, Fajloun Z, Sabatier J-M, Bechinger B, Naas T. Antimicrobial Peptides: A Potent Alternative to Antibiotics. *Antibiotics*. 2021; 10(9):antibiotics10091095. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/9/1095>