

Los péptidos antimicrobianos y sus propiedades como macromoléculas. Una revisión sistemática

Antimicrobial peptides and their properties as macromolecules.
A systematic review

Jorge Eduardo Cubillos Berrío¹, Liliana Caycedo Lozano²

Recibido: 19 de mayo de 2020

Aceptado: 31 de mayo de 2020

Resumen

Desde el punto de vista bioquímico, existen diferentes macromoléculas, en ellas se destacan las proteínas, los carbohidratos y los lípidos, cada una con diferente función biológica; en este grupo también es posible encontrar los péptidos, que son secuencias de aminoácidos relativamente cortas en relación con las proteínas, por lo que se clasifican en otro grupo bioquímico y poseen características importantes como su acción antimicrobiana. Estudios han demostrado que los péptidos ejercen una defensa ante patógenos; entre estos Péptidos Antimicrobianos -PAM, se encuentran las defensinas, las catelicidinas y las lactoferrinas, estas estructuras pueden constituirse en una alternativa ante resistencia bacteriana frente a los antibióticos convencionales que han crecido en los últimos años.

Palabras claves: macromoléculas, péptidos, péptidos antimicrobianos, resistencia microbiana.

1. Estudiante Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Miembro del Semillero de Investigación PGAE. Grupo de Investigación. Planificación en Gestión Ambiental Eficiente. Programa de Ciencias Básicas Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

2. Profesora Programa de Ciencias Básicas, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Docente Líder Grupo Planificación en Gestión Ambiental Eficiente.

CvLac 0000660221

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9274-3148>.

Correspondencia: lcaycedo@unicolmayor.edu.co

Abstract

From the biochemical point of view, there are different macromolecules, which include proteins, carbohydrates and lipids, each with a different biological function; In this group it is also possible to find the peptides, which are relatively short amino acid sequences in relation to proteins, so they are classified in another biochemical group and have important characteristics such as their antimicrobial action. Studies have shown that peptides exert a defense against pathogens; among these Antimicrobial Peptides -AMP-, are the defensins, cathelicidins and lactoferrins, these structures can be an alternative to bacterial resistance against conventional antibiotics that has grown in recent years.

Keywords: macromolecules; peptides, antimicrobial peptides; microbial resistance.

Introducción

La fitoterapia tiene sus orígenes hace más de 500 años y en ocasiones llegaba a ser parte del único tratamiento que se daba a las personas (1); los extractos vegetales, son centrales en el desarrollo de esta ciencia, y pueden obtenerse mediante diferentes técnicas debido a que están constituidos por compuestos químicamente estables (2). Los extractos vegetales, refieren un punto importante al momento de hablar de la actividad antimicrobiana, pues sus orígenes se remontan a la antigüedad, donde los sumerios fueron pioneros en usar estas sustancias para usos medicinales; sin embargo, con el paso del tiempo, las diferentes culturas han descubrier-

to nuevas plantas con propiedades de tratamiento ante diversos agentes patológicos, estableciendo un grupo de más de 1340 plantas (3) que pueden llegar a tener diferentes compuestos secundarios; los cuales reciben esta denominación ya que no son estrictamente necesarios para el metabolismo de la planta; entre dichos compuestos pueden encontrarse los taninos terpenoides, alcaloides y flavonoides (4). Estas sustancias tienen similitudes en cuanto a su estructura química, como ocurre en el caso de los ácidos abiético y pipecólico (5).

Los taninos terpenoides, tienen acción sobre hongos y bacterias, al igual que ocurre en el caso de los flavonoides (4). En el caso de los terpenos, son considerados como un

grupo de compuestos abundantes en las plantas (6) y tienen propiedades medicinales ya que actúan como: antiinflamatorios, antihipertensivos y antioxidantes; adicionalmente, se dividen en tres clases: iridoideas, saponinas y carotenoides (7).

La acción antimicrobiana de los extractos vegetales, se puede atribuir entonces a las propiedades de las sustancias químicas, presentes en ellas, las cuales reaccionan sobre agentes patógenos tales como bacterias, hongos y parásitos (8).

Un ejemplo de lo anterior, es el caso de los extractos obtenidos a partir del limón, estudios indican que tiene acción sobre las bacterias del género *Leuconostoc* las cuales, pueden encontrarse en ciertos alimentos (9).

De lo anterior se infiere que las plantas cuentan con sustancias que les brindan actividades antimicrobianas, propiedad que se explica, en algunas ocasiones, por la presencia de compuestos químicos tales como *péptidos*, los cuales, reaccionan frente a microorganismos. Los péptidos son sustancias químicas que por su función pueden clasificarse dentro de las denominadas biomoléculas; sin embargo, por su tamaño, en este grupo usualmente se estudian los carbohidratos, lípidos y proteínas.

Este grupo de compuestos, es importante para el curso de diversos procesos metabólicos en el ser humano.

A continuación se relacionan algunas propiedades generales de estos compuestos.

Carbohidratos, lípidos y proteínas

Es necesario tener un contexto fisicoquímico que explique las diversas funciones fisiológicas y metabólicas que cumplen las biomoléculas, es decir, las macromoléculas agrupadas como carbohidratos, proteínas y lípidos. Estas estructuras presentan características que permiten su diferenciación, pues en el caso de los carbohidratos, es posible ver que se componen de tres principales elementos químicos: Carbono (C), Hidrógeno (H) y Oxígeno (O); en el caso de las proteínas, sus componentes estructurales son los aminoácidos, de tal manera que la unión de varios de estos compuestos, permiten la formación de una proteína; por último, en el caso de los lípidos, se caracterizan por su insolubilidad en el agua y la solubilidad en sustancias como el éter y el cloroformo (10).

Las macromoléculas, cuentan con diferentes propiedades; sin embargo, de manera general, se puede afirmar

que, en su mayoría, se constituyen en una excelente reserva de energía (11) ya que por medio de procesos metabólicos y a partir de ellos, se obtienen moléculas como el ATP (Adenosin Trifosfato), molécula formada por tres grupos fosfatos, Adenina y Ribosa, la cual es altamente energética y esencial para la vida. Para que esta energía pueda conservarse es posible utilizar alguna de las tres siguientes vías metabólicas: fosforilación oxidativa, glucólisis y el ciclo del ácido cítrico (10). Estos procesos, permiten que la molécula de ATP se convierta en ADP (Adenosin difosfato) y posteriormente en AMP (Adenosin monofosfato), liberando así energía libre (12).

En este contexto, los carbohidratos, pueden clasificarse como polihidroaldehydos, cetonas, alcoholes o ácidos simples o polimerizados (13). Una clasificación de los carbohi-

dratos con relación a su complejidad origina los denominados: monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos (14) y según el nivel de polimerización en que se encuentran, estará establecida dicha organización (13), dentro de los monosacáridos se encuentran principalmente moléculas denominadas pentosas y hexosas, es decir, carbohidratos que cuentan con cinco y seis carbonos respectivamente, en cuanto a los oligosacáridos, se conoce que en su estructura están formados por dos o más monosacáridos. El grupo de los polisacáridos son polímeros que se caracterizan por la presencia de enlaces glucosídicos; entre ellos se encuentran, el almidón, conformado por unidades de glucosa unidas por enlaces α -glucósidos, y, la celulosa también conformada por glucosas, pero enlazadas mediante enlace β -glucósido (14, 15).

Tabla 1.

Carbohidratos	
Pentosas	Xilosa Ribosa Arabinosa
Hexosas	Glucosa Manosa Lactosa
Oligosacáridos	
Disacáridos	Sacarosa Lactosa Manosa
Trisacáridos	Rafinosa
Polisacáridos	Almidón Glucógeno Celulosa

Figura 1.

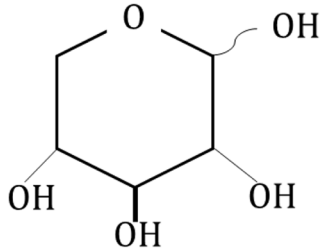
Xilosa:

Figura 2.

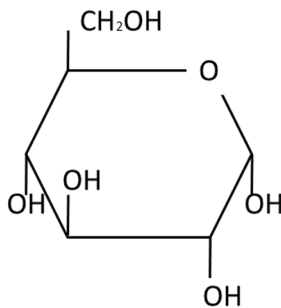
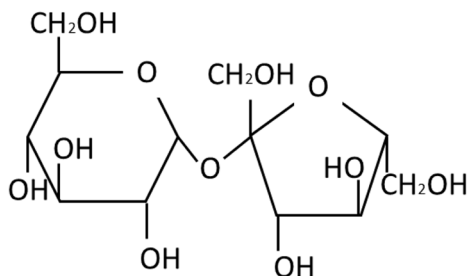
Glucosa:

Figura 3.

Sacarosa:

Con relación a los procesos metabólicos, que ocurren a partir de los carbohidratos, se encuentra la producción de piruvato (10) el cual a su vez produce Acetil-CoA, reacción producida por la descarboxilación oxida-

tiva, proceso que se denomina ciclo de Krebs y que brinda la mayor parte de la energía usada por las bacterias (12). Una de las principales fuentes de piruvato es la glucólisis; proceso metabólico en el que se requiere que intervengan diferentes enzimas, moléculas muy selectivas que trabajan de diferentes maneras. Algunas de ellas generan reacciones reversibles y otras irreversibles, siendo las últimas las de mayor importancia fisiológica; las más representativas, son la hexocinasa, la fosfoructocinasa y la piruvato cinasa (10).

De otra parte, los lípidos son la clase de compuestos que se denominan "anfifílicos", es decir que este tipo de moléculas tienen simultáneamente grupos hidrofílicos e hidrofóbicos (6) y por tanto, presentan una amplia gama de funciones para el organismo ya que además de servir como una reserva energética, se constituyen en moléculas protectoras, pueden estar presentes en forma de vitaminas, hormonas, entre otros; los lípidos al igual que las demás macromoléculas presentan diferentes clasificaciones entre las que se encuentran: ácidos grasos, fosfolípidos, ésteres, esfingolípidos y los isoprenoides (11). Los ácidos grasos, por su parte, pueden dividirse en dos: saturados e insaturados; aquellos que se denominan saturados cuentan con enlaces sencillos entre los carbonos

y pueden variar en cadenas entre 3 a 7 átomos, 8 a 13, 14 a 20 y 21 o más; mientras que, los ácidos grasos insaturados están conformados por 19 o menos átomos de Carbono, 20 a 24 y 25 o más respectivamente (17); la forma molecular en que los ácidos grasos se almacenan, se denomina triglicéridos (Triacilgliceroles), y estos representan el 25% de la masa en un humano y son los encargados del almacenamiento de la energía más importante, pues aportan 9 kcal/g (16). Según la estructura de los ácidos grasos, se considera que tienen similitud con los fosfolípidos, ya que tienen una molécula de glicerol a la que se le unirán dos ácidos grasos; estos compuestos, tienen una importancia a nivel de membrana, ya que hacen parte de vías de señalización; dichas moléculas, se absorben mucho más fácil que los triglicéridos, adicionalmente, se ha asociado a estos compuestos, una función antioxidante debido a la composición de estos en la membrana (18). Otro componente importante de las membranas celulares son los esfingolípidos, pues tienen en su cadena un amino alcohol, el cual comúnmente es la esfingosina, un ácido graso que se une al carbono 2 y cabezas polares que en este caso se unirán al carbono 1 (11, 19); estos se destacan debido a su importancia en cuanto a procesos celulares, más específicamente en cuanto a la señalización, diferencia-

ción, crecimiento y muerte celular, y los de mayor importancia biológica son la esfingosina, ceramida, ceramida-1-fosfato, esfingosina-1-fosfato, pues se encargan de las funciones ya nombradas (19). De los ésteres, es correcto afirmar que se producen por la unión de diferentes lípidos no polares, presentan una cadena larga de ácidos grasos y hacen parte de las ceras (11). Otra división que se tiene de los lípidos son los isoprenoides, que se obtienen principalmente de las plantas y se derivan a partir de isopentenil difosfato (IPP) y de isómero dimetil-alil difosfato (DMAPP); como principales funciones, se conoce que estos desempeñan acciones relevantes en las membranas celulares, y son fotoprotectores, aparte de esto, tienen efecto hormonal, se dividen según sus unidades isoprénicas; los hemiterpenos son aquellos que tienen una sola unidad isoprénica, los monoterpenos tienen dos de ellas, los sesquiterpenos tienen tres, también están los diterpenos que están formados por cuatro unidades, mientras que los triterpenos tienen seis unidades seis unidades, los tetraterpenos son compuestos por ocho unidades isoprénicas, a su vez los politerpenos son aquellos que en su estructura tienen una gran cantidad de estas unidades (20).

Finalmente, otro grupo importante dentro de las macromoléculas, lo

constituyen las proteínas, se caracterizan porque en su composición química están constituidas por aminoácidos que se unen entre sí por medio de enlaces peptídicos (22) los cuales, se forman entre el grupo α carboxilo del primer aminoácido y el grupo α amino del siguiente (11), la unión de los aminoácidos se da por una reacción de deshidratación; estos a su vez, pueden tener diversos bioelementos en su estructura, tales como nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y en una cantidad menor se puede encontrar el hierro (Fe), Cobre (Cu) y el magnesio (Mg); dependiendo la región en la que se encuentren las proteínas, llegarán a tener diversas funciones entre las que se destacan: transporte, almacenamiento, estructura, regulación hormonal y catálisis enzimática; las anteriores pueden ocasionar diversas patologías en caso que no se presente un adecuado equilibrio en ellas (14, 16).

Las proteínas tendrán entonces una clasificación diferente según su forma, por lo que se tienen dos: fibrosas y globulares, siendo las primeras aquellas que se unen paralelamente, son estas las partes estructurales de los tejidos conectivos y de soporte, de otra parte, las proteínas globulares se caracterizan por ser solubles y móviles (16).

Péptidos y su función antimicrobiana

Como se observa, entre el grupo de las macromoléculas, no son incluidos directamente los péptidos, posiblemente debido a su composición química. Sin embargo, de acuerdo a la cantidad de aminoácidos que tienen, no son tan pequeños como uno de ellos pero tampoco poseen el tamaño común de una proteína (11).

Sobre las propiedades de estos compuestos se pueden encontrar las siguientes: La organización puede darse de diferentes formas, en ella se encuentra la estructura helicoidal y la lámina β , la primera posee 3,6 residuos de aminoácidos por una vuelta de la hélice, estos unidos por medio de enlaces de Hidrógeno que es formado por el oxígeno carbonilo y el grupo -NH del esqueleto de la estructura, cuatro residuos más adelante. La segunda puede encontrarse en dos formas diferentes siendo estas paralelas o antiparalelas; en una sola lámina es posible encontrar hasta 12 cadenas de polipéptidos (22).

Como se anotó anteriormente, entre las propiedades biológicas que poseen los péptidos, se encuentra su actividad antimicrobiana, ya que tienen la capacidad de actuar como alternativas de los antibióticos de uso

común, pues como se ha sabido, su uso indiscriminado ha causado resistencia en cuanto a su efectividad (23), esta resistencia puede darse mediante diferentes mecanismos, entre ellos se encuentran la resistencia intrínseca o natural, resistencia adquirida y se da por el paso de información genética mediante plásmidos, la última por medio de mecanismos bioquímicos donde se ve una inactivación del antibiótico por medio de la hidrólisis, modificación del sitio blanco, y la bomba eflujo, que se encarga de la salida del antibiótico haciendo así que no llegue al sitio donde este debe actuar (24).

Los péptidos antimicrobianos -PAM- tuvieron sus inicios en el año de 1939 donde se mostró la efectividad de estos compuestos frente al ataque a neumococos, en años posteriores se descubrió la Tirocidina, que tenía acción frente a ciertas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (23). Más adelante, un grupo de investigadores afirmó que existían en humanos y conejos ciertas moléculas con actividad antimicrobiana, estas fueron las defensinas, mencionadas más adelante, dichas moléculas se encontraban en las células polimorfonucleares (25).

Gutiérrez y Orduz afirman que los PAM son moléculas que en su estructura cuentan con un tamaño entre 12

y 50 aminoácidos (26), y presentan ciertas características que potencian su acción frente a los microorganismos, como lo es la estructura anfipática (27). Sin embargo, existen algunos PAM que no poseen esta estructura, pero siguen ejerciendo su función, es aquí cuando los D-aminoácidos entran a jugar un papel diferenciador (26). Aparte de lo ya mencionado, los PAM tienen características importantes de resaltar: la carga que poseen y la hidrofobicidad (28); es posible también encontrar péptidos que únicamente tienen su estructura activa al momento de entrar en contacto con el sitio diana (29).

Entre una de sus clasificaciones, existen algunos que resaltan debido a su cantidad de residuos de Prolina (Pro) y Glicina (Gly). Una clasificación adicional puede darse según la estructura que presentan: péptidos alfa helicoidales, péptidos de estructura extendida, péptidos de composición irregular y péptidos que presentan grupos químicos atípicos (26). De igual manera, cada PAM tendrá variaciones en sus cadenas alfa, eso debido a los aminoácidos que la conforman (30). Aparte de esto, se pueden dividir en dos grandes grupos: aquellos que son lineales y aquellos que poseen puentes disulfuro, en el caso de los primeros, poseen hélices alfa y otros tienen grandes cantidades de determinados aminoácidos; los se-

gundos pueden variar en la cantidad de puentes disulfuro que tengan, en sus hélices alfa y hojas beta (31). Por lo general, aquellos PAM que se encuentran en las plantas, poseen alfa hélice, como es el caso de la Metilina (32).

Los PAM forman parte del sistema inmune innato (33); y pueden expresar su acción dependiendo del tejido en que se encuentren cuando se produzca la infección, y de igual forma van a tener diferentes mecanismos de acción (34). En el ámbito clínico, para poder emplear un péptido es necesario conocer la citotoxicidad que este posee; en el caso de péptidos como IR3, el cual posee una actividad hemolítica del 1,8% (35), y el péptido HEXIM 1 BR, en el que se evidencia su acción frente a bacterias de interés clínico y se potencia su acción mediante la mutación del mismo (BR-RRR12) (36). La forma más común de acción de estas moléculas es cuando rompen la membrana, esto es posible ya que la pared de las bacterias tiene proteínas que al momento de unirse con estos péptidos forman fibras, esto genera la formación de dos trímeros que están unidos por el Zinc (Zn), de esta manera se forma un poro que permite la salida de sustancias y posteriormente va a ocasionarse la lisis de la bacteria. En algunos casos, puede apreciarse que los PAM no actúan a nivel de la membrana, en cambio de esto, detie-

nen la síntesis de ADN, ejemplos de estos son la indolicidina y la puroindolina (37). El daño a la membrana se da de diferentes maneras, entre las que se encuentran, las denominadas: hoyo de polilla tapón de barril, poro toroidal, agregación, electroporación molecular y la balsa lipídica que se hunde (38); aparte de esto, es posible ver que tienen relación con la respuesta inmune creada por el organismo, pues se ha demostrado cierta interacción con mediadores que intervienen en la inflamación (39). Algunos estudios, enfocan el uso de los PAM a un nivel tópico, haciendo así que posean una menor actividad ante los agentes patógenos, esto posiblemente a causa de las características de las células en cuanto a su carga de lípidos (34).

De otra parte, es posible encontrar las defensinas de dos formas diferentes y ambas son codificadas en el brazo corto del cromosoma 8; las defensinas alfa tienen un origen neutrofílico (34). Esta familia de PAM posee actividad en el epitelio intestinal (40). Las catelicidinas, por su parte, tienen una característica que la diferencia de las defensinas, y es que esta es quimiotáctica, lo que inhibe la respuesta por parte de los linfocitos T CD4⁺. Como último gran componente de los PAM, están las lactoferrinas, también se pueden encontrar en los gránulos de los neutrófilos (39), están en grandes concentraciones y son liberados

en el sitio de la infección producida (41); este PAM actúa como un bacteriostático, ya que genera la pérdida de hierro, elemento que resulta ser fundamental en el crecimiento de una bacterias (39). La lactoferrina, tienen la capacidad de inhibir la producción de IL-6, citoquina que tiene acción en la respuesta inflamatoria, y esto es debido a la eliminación de endotoxinas generadas por las bacterias (41).

Como otro péptido de importancia biológica, se encuentra el péptido LL-37, este tiene efectos de acción frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, virus y algunos hongos, pues se ha presentado actividad ante algunas especies de *Candida* (42); a su vez, tiene la capacidad de inhibir la formación de la biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa* (43). Para que estos péptidos puedan ser secretados, se requieren de proteasas, consecuencia de esto, se tendrán dos Leu en uno de sus extremos (44). Adicionalmente, resulta importante mencionar que posee una actividad inhibitoria en la secreción de TNF-alfa, otra citoquina importante en la respuesta inflamatoria del organismo (41).

En el caso de ciertas bacterias, las BAL (Bacterias Ácido Lácticas), son usadas en la industria más precisamente en el campo de los productos lácteos (45). Se componen principalmente de 20 a 60 aminoácidos (46),

entre ellos se encuentran Lisina, Arginina, lisina, Histidina, Alanina, Valina, Leucina, Isoleucina, Prolina, Metionina, Fenilalanina y Triptófano (45), además de esto, presentan puentes disulfuro, tioéter o grupos tiol libres (45) y son de origen ribosomal (47). Estas, al igual que los péptidos ya nombrados también tienen su mecanismo de acción mediado por la creación de poros produciendo la lisis de la célula (44). Los PAM también se generan en especies animales, como es el caso de los *Achatina fulica*, los cuales presentan una sustancia mucosa que resulta ser bastante reactiva frente a *S. agalactiae* expresando una CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) 90 de 3,6 mg/mL (48); sin embargo este es un campo no muy estudiado en estas especies.

Según lo explicado anteriormente, los péptidos antimicrobianos poseen la capacidad de atacar diferentes patógenos, sin embargo, en todos los casos interviene una vía señalización, en la que se involucran los TLR (*Toll Like Receptor*), pues mediante la interacción con MyD88 o IRF3 activa a NF-κB, este a su vez hace que se traduzcan los genes que activarán las defensinas (49), estas siendo parte de los PAM; a su vez las especies vegetales poseen la facultad de presentar este péptido, aunque estas lo presentan en respuesta de una reacción de estrés cuando responden ante diversos hongos (50).

Conclusiones

- Es posible demostrar que los péptidos poseen importantes funciones biológicas debido a la capacidad de ataque ante microorganismos patógenos para los seres vivos, pues se crea una primera línea de defensa creando así una menor probabilidad que se genere una colonización de estos agentes.

- Se considera pertinente abordar próximas investigaciones en este campo, debido a la nueva resistencia que se presenta ante los antibióticos de uso común, ya que pueden generarse complicaciones relacionadas a la evolución que presenta la persona con el tratamiento suministrado por el clínico.

Referencias

1. Echegaray Rodríguez J, Echegaray González P, Mosquera Fernandez A, Gerrikaetxebarria Peña J. Fitoterapia y sus aplicaciones. Revista Española de Podología. 2011.
2. Santamaría D, Martín González D, Astorga D. Extractos vegetales aplicación para la reducción del estrés. NutriNews; 2015 p. 75-80.
3. Shiva Ramayoni C. Estudio de la actividad antimicrobiana de extractos naturales y ácidos orgánicos. Posible alternativa a los antibióticos promotores de crecimiento [Doctorado]. Universidad Autónoma de Barcelona; 2007.
4. Oladeji O. The Characteristics and Roles of Medicinal Plants: Some Important Medicinal Plants in Nigeria. Nat Prod Ind J. 2016; 12(3):102
5. Ávalos García A, Perez-Urria Carril E. Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal. 2009, 2 (3): 119-145.
6. Bueno-Sánchez JG, Martínez-Morales Jairo René, Stashenko Elena. Actividad antimicro bacteriana de los terpenos. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud. Diciembre 2009; 41 (3): 231-235.
7. López Carreras, N; Miguel, Marta; Aleixandre, Amaya. Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud. Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria. 2012; 32(3): 81-91.
8. Urióstegui-Flores A. Hierbas medicinales utilizadas en la atención de enfermedades del sistema digestivo en la ciudad de Taxco, Guerrero, México. Rev. salud pública. 2015 Ene; 17(1): 85-96.
9. Serra, Mónica A.; Sanmartino, Micaela; Pairone, Micaela; Garnero, Susana; Garnero, Jorge A.; Andreatta, Alfonsina E. Evaluación de extractos vegetales naturales en la inhibición de bacterias del género

- Leuconostoc. 2016.
10. Harper H, Murray R, Weil A, Rodwell V, Kennelly P, Bothem K et al. Harper bioquímica ilustrada. 29th ed. México: McGraw-Hill; 2013.
 11. McKee T, McKee J, Araiza Martínez M, Hurtado Chong A. Bioquímica, Las bases moleculares de la vida. 5th ed. México; Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
 12. Berg J, Tymoczko J, Stryer L. Bioquímica. 6th ed. Barcelona: Reverté; 2011.
 13. Luna López, V, López Medina, JA, Vázquez Gutiérrez, M, Fernández Soto, ML. Hidratos de carbono: actualización de su papel en la diabetes mellitus y la enfermedad metabólica. *Nutrición Hospitalaria*. 2014; 30 (5): 1020-1031.
 14. Latham M. Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Roma: FAO; 2002.
 15. Dieter Hess, H. Calidad Nutricional y Producción Animal, 1998.
 16. Mora Rafael J. F. Soporte Nutricional Especial. *Nutr. Hosp*. 2003; 18(1): 51-51.
 17. Grasas y ácidos grasos en la nutrición humana. Granada: FAO, FINUT; 2012.
 18. Torres García J, Durán Agüero Samuel. Fosfolípidos: propiedades y efectos sobre la salud. *Nutr. Hosp*. 2015 Ene; 31(1): 76-83.
 19. Sánchez A; Díaz Laviada I; Papel de los esfingolípidos en la señalización celular. *Rev. Dianas*. 2006; 1 (1).
 20. León P, Guevara García A, La síntesis de isoprenoides a través de la vía mep; un nuevo blanco de manipulación para la salud y el beneficio humano. *Mensaje Bioquímico*. 2007. (31): 77-91.
 21. Melo Ruíz V, Cuamatzi Tapia O, Chávez Villasana A. Bioquímica de los procesos metabólicos. México D. F.: Reverté; 2006.
 22. Pratt C, Cornely K, Palacios Martínez R. Bioquímica. México, D.F.: El Manual Moderno; 2012
 23. González M, Galán J, Morales F, Otero A. Péptidos antimicrobianos: potencialidades terapéuticas. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, Vol 69, (2)2017.
 24. Pinilla G, Muñoz L, Navarrete J, Arévalo P. El ataque de las bacterias: cómo prevenirlo sin morir en el intento. *Nova*. Vol. 10 No. 18 Julio - Diciembre de 2012: 135 - 250
 25. Villarruel, R, Huizar, R, Corrales, M, Sánchez, T, Islas, A. Péptidos naturales antimicrobianos: escudo esencial de la respuesta inmune. *Investigación en Salud*. 2004;VI (3):170-179.
 26. Gutierrez P, Orduz S. Péptidos antimicrobianos: Estructura, función y aplicaciones. *Actual Biol* 25 (78): 5-15, 2003.
 27. Bárcena S. Caracterización preclínica de Pep19-2,5 y Pep19-4LF, dos péptidos antimicrobianos en desarrollo para el trata-

- miento de la sepsis. Universidad de Navarra; 2018.
28. Kumar P, Kizhakkedathu J, Straus S. Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules* 2018; 8:4.
 29. Adem A, Ren D. Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals*. 2013. (6):1543-1575
 30. Oñate-Garzón JF, Manrique-Moreno M, Patiño Gonzalez E. Actividad antimicrobiana de péptidos catiónicos diseñados a partir de un péptido neutro. *Acta biol. Colomb.* 2017; 22 (2):157-164.
 31. Alem D. Purificación, caracterización y evaluación funcional de péptidos antimicrobianos en la agricultura. Universidad de la República de Uruguay.
 32. González-Rodríguez, MÁ, Silva-Rojas, HV, Mascorro-Gallardo, JO. Ensayo in vitro del Péptido Antimicrobiano Melitina Contra Diferentes Bacterias Fitopatógenas. *Revista Mexicana de Fitopatología*. 2005; 23(2):176-182.
 33. Tellez G, Castaño J. Péptidos antimicrobianos. *Infectio*. 2010; 14(1): 55-67.
 34. Castrillón L, Palma A, Padilla C. Péptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel. *Dermatología Rev Mex* 2007; 51:57-67
 35. Pinilla, G.; Muñoz, L. C; Salazar, L. M.; Navarrete, J.; Guevara, A. Diseño de péptidos basado en la secuencia análoga al represor negativo icaR de *Staphylococcus* sp. *Rev. Colomb. Quim.* 2015, 44(2), 5-9.
 36. Ho PL, Ong HK, Teo J, Ow DS-W, Chao S-H. HEXIM1 peptide exhibits antimicrobial activity against antibiotic resistant bacteria through guidance of cell penetrating peptide. *Front. Microbiol.* 2019; 10:203.
 37. Sanchez M. Mecanismos de acción de péptidos antimicrobianos y mecanismos de resistencia de los patógenos. *ByPC* 2016; 80 (1): 36-43.
 38. Castañeda J, Ortega J, Venegas A, Aquino A, Serafín J, Estrada S, Estrada I. Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricos*. 2009; 18 (1): 16-29
 39. María A. Michea; Constanza Briceño; Marcela Alcotab; Fermín E. González. Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos: rol en las enfermedades periodontales. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2016; 9 (3): 231-237.
 40. López M., JE, Ochoa Z., A, Santoyo P., G, Anaya L., JL, Medina M., E, Martínez T., M, Loeza L., PD. Bacteriocinas de bacterias Gram positivas: una fuente potencial de nuevos tratamientos biomédicos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2008; 39 (3): 49-57.
 41. Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad LandBjörn C. Antimicrobial peptides: an

- emerging category of therapeutic agents. *Front. Cell.Infect.Microbiol.* 2016, 6:194.
42. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease *ann dermatol.* 2012 mayo; 24 (2): 126-135.
43. Guevara F. Evaluación de la actividad antibiopelícula de péptidos sintéticos análogos a catelicidina humana LL-37 en aislamientos clínicos de *Staphylococcus spp.* en Bogotá Colombia. Universidad Nacional de Colombia, 2017.
44. Olascoaga K, Sánchez G, Carmona I, Galicia M, Gómez A, Islas S et al. Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Gaceta medica de Mexico.* 2018; 154: 681-688.
45. Heredia P, Hernández A, González A, Vallejo B. Bacteriocinas de bacterias ácido lácticas: mecanismos de acción y actividad antimicrobiana contra patógenos en quesos. *Interciencia.* 2017; 42 (6): 340-346.
46. Beristain S, Palou E, López A. Bacteriocinas: antimicrobianos naturales y su aplicación en los alimentos. *Temas selectos de Ingeniería de Alimentos.* 2012; 6 (2): 64-78.
47. Camargo I, Gómez S, Salazar V. Impacto de las bacteriocinas, importancia como perseverantes en la industria de alimentos. 2009; 4 (2): 27-31.
48. Pereira AE, Rey A, López JP, Castro JP, Uribe N. Caracterización físico-química y actividad antimicrobiana de la secreción mucosa de *Achatina fulica*. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2016; 48(2): 188-195.
49. Rivas S, Sada E, Hernández R, Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud pública Méx.* 2006; 48 (1): 62-71.
50. López S, Portela D, Rojas A, Chaparro A. Los péptidos antimicrobianos de origen vegetal con un breve enfoque en las proteínas de transferencia de lípidos: mini-revisión. *Revista Mutis.* 2014. 4(1); 51-61.