

“De los hongos a la medicina: el ascenso de los peptaiboles como potenciales tratamientos del futuro”

“From mushrooms to medicine: the rise of peptaiboles as potential treatments of the future”

Ricardo Giovanni Soria Herrera¹, Vianey Olmedo Monfil²
y Carlos Cortés Penagos¹

1. Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich. 2. Departamento de Biología. Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Gto. México.

Contacto: carlos.cortes@umich.mx

Resumen. Los peptaiboles son pequeños péptidos naturales producidos por hongos filamentosos. Hasta la fecha, se han identificado más de 1.000 de estos compuestos. Lo que distingue a los peptaiboles es su estructura inusual ya que contienen aminoácidos no proteínogénicos, que es un tipo de aminoácido que no se incorpora habitualmente en las proteínas durante la síntesis ribosomal, a diferencia de los 20 aminoácidos estándar que el cuerpo utiliza para construir proteínas. Con una longitud de entre 5 y 20 aminoácidos, estos pequeños péptidos son producidos principalmente por hongos de los géneros *Trichoderma*, *Hypocrea*, *Clonostachys* y *Emericellopsis*. Estas moléculas poseen la capacidad de formar poros en las membranas celulares lo que los hace eficaces para combatir bacterias, hongos, virus, parásitos e incluso células cancerosas. Esta amplia gama de efectos biológicos los convierte en candidatos prometedores para nuevos tratamientos antibióticos, oncológicos antiparasitarios y otras aplicaciones en medicina, agricultura y biotecnología.

Palabras clave. Peptaibol, péptidos antimicrobianos, antibióticos.

Abstract. Peptaibols are small, naturally occurring peptides produced by filamentous fungi. To date, over 1,000 of these compounds have been identified. What distinguishes peptaibols is their unusual structure, as they contain non-proteinogenic amino acids, a type of amino acid that is not typically incorporated into proteins during ribosomal synthesis, unlike the 20 standard amino acids that the body uses to build proteins. With lengths ranging from 5 to 20 amino acids, these small peptides are primarily produced by fungi belonging to the genera *Trichoderma*, *Hypocrea*, *Clonostachys*, and *Emericellopsis*. These molecules have the ability to form pores in cell membranes, making them effective against bacteria, fungi, viruses, parasites, and even cancer cells. This broad range of biological effects makes them promising candidates for new antibiotic, anticancer, antiparasitic, and other treatments, with applications in medicine, agriculture, and biotechnology.

Keywords. Peptaibol, antimicrobial peptides, antibiotics.

Introducción

La resistencia a los tratamientos contra infecciones causadas por bacterias, hongos y parásitos representa hoy en día uno de los mayores desafíos a la salud pública global. Las infecciones provocadas por organismos patógenos resistentes están en constante aumento, y su capacidad para desarrollar mecanismos de defensa evoluciona a

un ritmo que supera la capacidad de crear nuevos fármacos. A esta situación se suma la progresiva disminución de la inversión del sector farmacéutico en la investigación de tratamientos biocidas, motivada principalmente por los altos costos de desarrollo y el limitado retorno económico comparado con otra clase de medicamentos, lo que ha ralentizado significativamente la incorporación de nuevas opciones

terapéuticas (Akbarian *et al.*, 2022).

Este escenario contrasta profundamente con hitos históricos que transformaron la medicina, como el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928. Aislada a partir del hongo *Penicillium*, esta molécula no solo marcó el inicio de la era moderna de los antibióticos, sino que también impulsó un florecimiento en la búsqueda de compuestos biocidas en fuentes naturales (bacterias, hongos y plantas).

Durante décadas, las bacterias fueron la principal fuente de estos fármacos: bacterias del género *Streptomyces*, pertenecientes al grupo de las Actinobacterias, dieron origen a numerosos tratamientos ampliamente utilizados contra hongos, parásitos y otras bacterias. Sin embargo, esto ha cambiado en las últimas décadas, ejemplo de ello es que hacia 1985, se contaba con 104 principios activos antimicrobianos disponibles y esta cifra lejos de expandirse, ha disminuido considerablemente.

Frente a esta declinación en el desarrollo de nuevos tratamientos y ante la creciente amenaza de la resistencia de los patógenos, la comunidad científica ha reenfocado su atención hacia moléculas biológicas con potencial terapéutico, entre las cuales destacan los péptidos antimicrobianos como una prometedora alternativa para el diseño de estrategias innovadoras contra patógenos multirresistentes (Huan *et al.*, 2020).

Pequeños guardianes en forma de péptidos

Las proteínas en los seres vivos son estructuras en forma de cadenas, formadas por eslabones de aminoácidos que desempeñan un sinnúmero de funciones esenciales en los todos los organismos. Las cadenas cortas de aminoácidos se les denomina polipéptidos y dentro de este grupo existe una categoría especial conocida como péptidos bioactivos; se trata de moléculas pequeñas, generalmente formadas por menos de 50 eslabones de aminoácidos, que actúan en todos

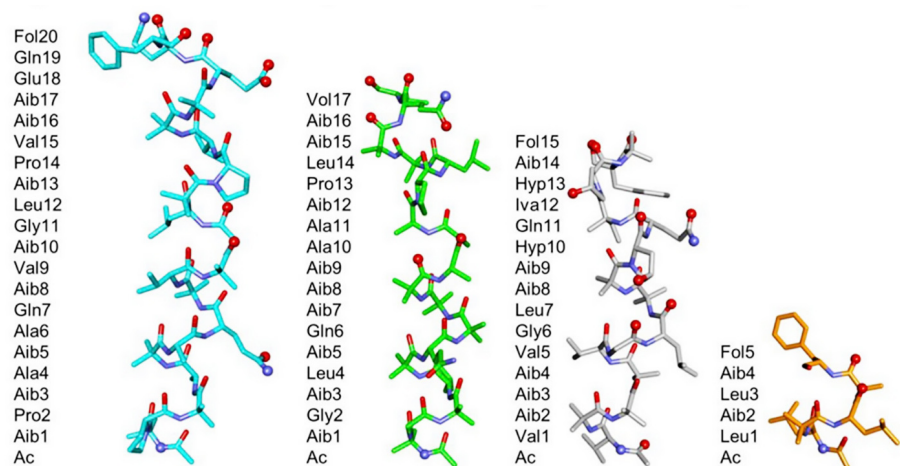


Figura 1. Estructura de peptaiboles con diferentes tamaños producidos por hongos filamentosos; A: Alameticina, B: Tricotoxina, C: Bergofungina A, D: Peptaibolina (Tomado y modificado de Das *et al.*, 2018).

los seres vivos en múltiples funciones como el crecimiento, el desarrollo, la reproducción y como mecanismo de defensa contra organismos invasores. Estos péptidos no tienen un solo origen; se han identificado en todos los organismos en la naturaleza, lo que demuestra su importancia evolutiva (De Mandal *et al.*, 2021).

Existen diversas formas de clasificar estos péptidos, y la mayoría se basan en su mecanismo de acción, su composición química o su estructura molecular. Pero no solo varían en forma y función, también se producen de maneras diversas. Algunos son sintetizados por la maquinaria ribosomal, es decir, mediante el proceso tradicional de traducción del RNA mensajero, como ocurre con muchas proteínas. Otros, en cambio, son ensamblados por enzimas especializadas, llamadas péptido sintetasas no ribosomales, que permiten incorporar aminoácidos poco comunes y crear estructuras más complejas. Finalmente, hay péptidos que se generan cuando proteínas más grandes son "cortadas" en fragmentos activos mediante un proceso conocido como escisión proteolítica; estos se llaman péptidos crípticos, porque permanecen ocultos dentro de la proteína original hasta que son liberados (Buda De Cesare *et al.*, 2020).

Existen bases de datos donde se documentan los péptidos con diversas actividades, una de estas bases de datos especializada se denominada DRAMP (Database of Research-Active

Antimicrobial Peptides), disponible en <http://dramp.cpu-bioinform.org/>

Esta plataforma reúne un total de **30,260** secuencias de péptidos con diferentes actividades, clasificadas según su origen y estado de desarrollo:

17,886 son péptidos patentados.

12,278 son naturales o sintéticos con actividad comprobada.

96 se encuentran en etapas clínicas o preclínicas como posibles nuevos fármacos.

En cuanto a su espectro de acción, 8,831 de estos péptidos tienen actividad antibacteriana, 3,518 son antifúngicos, 3,861 muestran efecto antiviral, y solo 151 han demostrado actividad antiparasitaria (Ma *et al.*, 2025).

Peptaiboles: la artillería química de los hongos

Los peptaiboles fueron descritos por primera vez en 1967 en el hongo *Trichoderma viride*. Desde entonces, se han identificado más de mil variantes en diversos hongos filamentosos, como *Hypocrea*, *Clonostachys* o *Emericellopsis*. Se trata de péptidos pequeños (Figura 1), ¿qué los hace especiales?

Están compuestos por entre 5 y 20 aminoácidos, muchos de ellos no proteinogénicos, como el α -aminoisobutírico (Aib), poco comunes en las proteínas estándar.

Se distinguen por la presencia del aminoácido α -aminoisobutírico (Aib),

del cual derivan su nombre: péptido + Aib = Peptaibol.

Su biosíntesis ocurre mediante la vía no ribosomal, catalizada por enzimas especializadas llamadas péptido sintetasas, lo que permite incorporar residuos atípicos y generar estructuras únicas.

Según el Peptaibol Database (<https://peptaibol.cryst.bbk.ac.uk/home.shtml>), actualmente se documentan 317 secuencias con actividad contra bacterias, hongos, virus, parásitos y células cancerosas, destacando su versatilidad biológica.

Debido a su estructura única, muchos peptaiboles exhiben una fuerte actividad biocida (Hermosa *et al.*, 2014; Süssmuth & Mainz, 2017).

De los más de 1,000 peptaiboles descritos hasta la fecha, solo una fracción ha demostrado actividad contra microorganismos patógenos de humanos. El mecanismo de acción propuesto para los peptaiboles es la permeabilización de membranas celulares a través de la formación de poros dependientes del voltaje que permiten la fuga de iones, provocando así la muerte celular (Figura 2). Este efecto depende de sus características fisicoquímicas y de la presencia de aminoácidos no convencionales, como el Aib (Tornesello *et al.*, 2020).

Los peptaiboles destacan por su amplio potencial biotecnológico, gracias a su actividad contra bacterias, hongos filamentosos, parásitos e incluso células cancerosas. Un ejemplo de esta actividad es la Emerimicina IV, que mostró efecto contra bacterias Gram-positivas en forma de cocos, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina, patógenos especialmente difíciles de tratar (Inostroza *et al.*, 2018). La septocilindrina B, aislada del hongo *Septocylindrium* sp., no solo actúa frente a *Escherichia coli*, sino que también tuvo efecto antifúngico contra *Candida albicans*, dos microorganismos frecuentes en infecciones humanas (Summers *et al.*, 2007).

En 2021, Woo Lee y colaboradores reportaron que peptaiboles como la

Harzianina NPDG I, producidos por los hongos *Trichoderma* spp. e *Hypocrea* spp., exhiben actividad frente a *Plasmodium falciparum*, el parásito responsable de la malaria más letal. Asimismo, estudios recientes han explorado su uso en oncología: Casagrande y colaboradores (2021) demostraron que análogos modificados de la *Trichoginina* GA IV pueden superar mecanismos de resistencia en tratamientos contra el cáncer, abriendo nuevas vías para terapias más efectivas en pacientes con tumores resistentes a los tratamientos (Lee *et al.*, 2021; Casagrande *et al.*, 2021).

A pesar de la promesa que representan los peptaiboles, la batalla aún continúa, los organismos patógenos humanos son ejemplos de supervivencia, continuamente desarrollan mecanismos que les permitan sobrevivir a nuestros tratamientos, modificando la superficie celular o bloqueando el acceso a los sitios de acción de estas moléculas, la evolución no se detiene y la guerra aún no termina (María-Neto *et al.*, 2015).

Conclusión

Los peptaiboles son un ejemplo del ingenio molecular que la naturaleza ha desarrollado a través de la evolución. forman parte de un sofisticado arsenal químico para combatir bacterias, hongos y otros competidores.

Más allá de su papel en la defensa microbiana, su estructura única enriquecida con aminoácidos no convencionales como el Aib y modificaciones terminales, les confiere estabilidad y capacidad para interrumpir la integridad de membranas celulares, lo que los hace efectivos aun contra patógenos resistentes a otros antibióticos, pero su acción no se limita a combatir bacterias, estudios recientes revelan potencial antiparasitario, antiviral y antitumoral. Por ello, los peptaiboles emergen no solo como candidatos terapéuticos prometedores, sino también como modelos valiosos para diseñar péptidos sintéticos con aplicaciones en medicina, agricultura y salud pública.

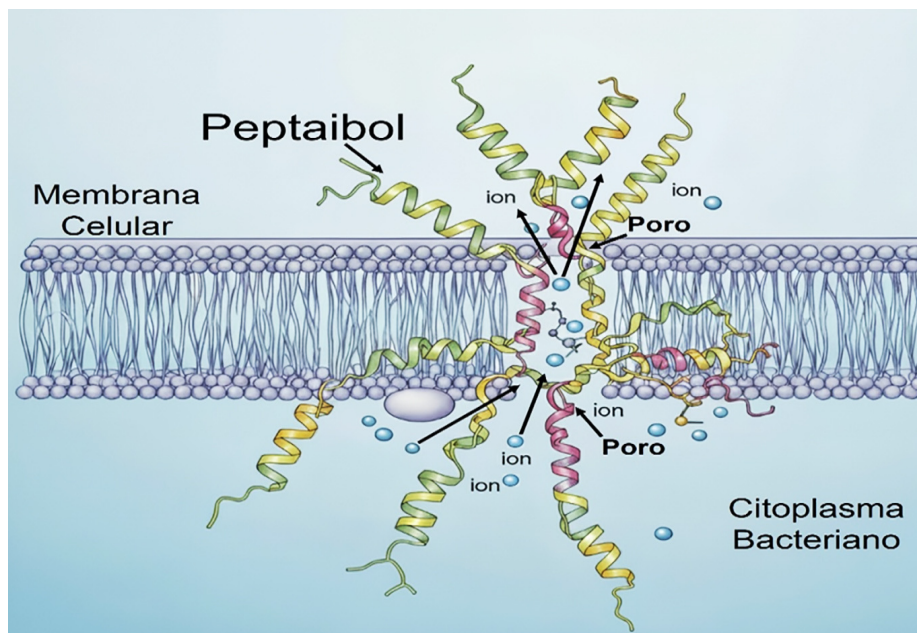


Figura 2. Modelo de interacción peptaibol-membrana celular y formación de poros (Imagen generada por un modelo de IA de Google Gemini).

Referencias

- Akbarian, M., Khani, A., Eghbalpour, S., & Uversky, V. N. (2022). Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1445. <https://doi.org/10.3390/ijms23031445>.
- Buda De Cesare, G., Cristy, S. A., Garsin, D. A., & Lorenz, M. C. (2020). Antimicrobial Peptides: a New Frontier in Antifungal Therapy. *American Society for Microbiology*, 11:e02123-20. <https://doi.org/10.1128/mBio>.
- Casagrande, N., Borghese, C., Gabbatore, L., Morbiato, L., De Zotti, M., & Aldinucci, D. (2021). Analogs of a Natural Peptaibol Exert Anticancer Activity in Both Cisplatin- and Doxorubicin-Resistant Cells and in Multicellular Tumor Spheroids. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 8362. <https://doi.org/10.3390/ijms22168362>.
- Das, S., Salah, K. B. H., Djibo, M., & Inguibert, N. (2018). Peptaibols as a Model for the Insertions of Chemical Modifications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 658, 16-30.
- De Mandal, S., Panda, A. K., Murugan, C., Xu, X., Kumar, N. S., & Jin, F. (2021). Antimicrobial Peptides: Novel Source and Biological Function With a Special Focus on Entomopathogenic Nematode/Bacterium Symbiotic Complex. *Frontiers in Microbiology*, 12:555022. doi: 10.3389/fmicb.2021.555022.
- Hermosa, R., Cardoza, R. E., Rubio, B. M., Gutiérrez, S., & Monte, E. (2014). Chapter 10 - Secondary Metabolism and Antimicrobial Metabolites of *Trichoderma*. *Biotechnology and Biology of Trichoderma*, Pp. 125-137 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59576-8.00010-2>
- Inostroza, A., Lara, L., Paz, C., Perez, A., Galleguillos, F., Hernandez, V., & Silva, M. (2018). Antibiotic activity of Emerimicin IV isolated from *Emericellopsis minima* from Talcahuano Bay, Chile. *Natural Product Research*, 32(11), 1361-1364.
- 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 doi: 10.3389/fmicb.2020.582779.
- Lee, J. W., Collins, J. E., Wendt, K. L., Chakrabarti, D., & Cichewicz, R. H. (2021). Leveraging Peptaibol Biosynthetic Promiscuity for Next-Generation Antiplasmodial Therapeutics. *Journal of Natural Products*, 84, 503-517 <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01370>.
- Ma T, Liu Y, Yu B, Sun X, Yao H, Hao C, Li J, Nawaz M, Jiang X, Lao X, Zheng H. DRAMP 4.0: an open-access data repository dedicated to the clinical translation of antimicrobial peptides. *Nucleic Acids Research*, Volume 53, Issue D1, 6 January 2025, Pages D403-D410.
- María-Neto, S., de Almeida, K. C., Macedo, M. L. R., & Franco, O. L. (2015). Understanding Bacterial Resistance To Antimicrobial Peptides: From The Surface To Deep Inside. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1848(11), 3078-3088.
- Summers, MY, Kong, F., Feng, X., Siegel, MM, Janso, JE, Graziani, El y Carter, GT (2007). Septocylindrin A y B: Peptaiboles Producidos Por El Hongo Terrestre *Septocylindrium* sp. LL-Z1518. *Revista De Productos Naturales*, 70 (3), 391-396.
- Süssmuth, R. D., & Mainz, A. (2017). Nonribosomal Peptide Synthesis - Principles and Prospects. *Angewandte Chemie International - Journal of the German Chemical Society*, 56, 3770 – 3823 Doi: 10.1002/ange.201609079.
- Tornesello, AL, Borrelli, A., Buonaguro, L., Buonaguro, FM y Tornesello, ML (2020). Péptidos antimicrobianos como agentes anticancerígenos: Propiedades funcionales y actividades biológicas. *Molecules*, 25 (12), 2850. <https://doi.org/10.3390/molecules25122850>