Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

DESDE 2013
https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/icbi/issue/archive
Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI
ISSN: 2007-6363

Publicación Semestral Pädi Vol. 0 No. 0 (2023) 1-8

Bioquímica de pared celular de Gram positivas y Gram negativas
Gram-positive and Gram-negative cell wall biochemistry

J. A. Cuervo-Parra[a], J. E. Aparicio-Burgos[a], V. H. Pérez-España[a], M. A. Morales-Ovando[b], M. Peralta-Gil[a]
T. Romero-Cortes[a]*

[a] *Escuela Superior de Apan, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Apan-Calpulalpan, Km 8, Chimalpa-Tlalayote s/n, Colonia Chimalpa, Apan, Hidalgo, México.*
[b] *Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos. Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas (UNICACH), Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.*

Resumen

La pared celular de las bacterias es una estructura compleja en forma de malla, esencial para mantener la morfología, integridad estructural y coordinar diferentes propiedades de la célula. Entre las diferentes especies de bacterias, se observa cierta homología en la composición y estructura de la pared celular. Por lo tanto, en este trabajo se describe a detalle la composición bioquímica de las estructuras específicas, así como la diversidad estructural que puede existir entre bacterias de la misma especie debido a adaptaciones a diferentes entornos de crecimiento. Además, la composición bioquímica y las estructuras superficiales de la pared celular bacteriana representan la primera línea de defensa contra diversas reacciones químicas y físicas. La importancia médica se relaciona con la patogenia y las adaptaciones bioquímicas generadas para la resistencia a los antibióticos y la evasión inmunológica, modulando sus superficies celulares y liberando moléculas para el camuflaje con el hospedero, que complican el éxito para controlar las infecciones bacterianas y obligan a la búsqueda de múltiples estrategias que permitan eliminar su desarrollo o crecimiento.

Palabras Clave: Lipopolisacárido, pared celular, ácidos teicoicos, peptidoglucano, bioquímica.

Abstract

The bacteria cell wall is a complex mesh-shaped structure, essential to maintain morphology, and structural integrity and coordinate different cell properties. Among the different species of bacteria, a certain homology is observed in the composition and structure of the cell wall. Therefore, this work describes in detail the biochemical design of the specific structures and the structural diversity that may exist between bacteria of the same species due to adaptations to different growth environments. Furthermore, the biochemical composition and main structures of the bacterial cell wall represent the first line of defense against various chemical and physical reactions. For its part, the medical importance is related to the pathogenesis and the biochemical adaptations generated for resistance to antibiotics and the methods used for immunological evasion by modulating their cell surfaces and releasing molecules for camouflage with the host, which complicates the success for controlling bacterial infections and requires the search for multiple strategies to eliminate their development or growth.

Keywords: Lipopolysaccharide, cell wall, teichoic acids, peptidoglycan, biochemistry.

1. Introducción

Las bacterias, tienen una pared celular con una estructura en forma de malla, esencial para mantener la forma e integridad estructural, así como para coordinar las diferentes propiedades de la célula (Schneider & Sahl, 2010). Los componentes bioquímicos principales de la pared de las bacterias Gram negativas y Gram positivas son: peptidoglucano, lipopolisacáridos, ácidos teicoicos, ácidos teicurónicos, glicoproteínas (Fig. 1). Las diferencias en la cantidad, función y estructura bioquímica específicas serán descritas en los párrafos siguientes. La pared de las bacterias Gram positivas y Gram negativas contienen peptidoglucano (PG), un polímero que forma el sáculo de mureína o malla de mureína que, se sintetiza en la cara externa del citoplasma. La síntesis de PG incluye la generación citoplasmática de precursores del disacárido-pentapéptido ligado a lípidos, la translocación al exterior de la célula y el ensamble (Dörr *et al*., 2019). La composición química de la pared celular en bacterias puede cambiar y adaptarse de acuerdo con las condiciones ambientales que la rodean, como: carencia de nutrientes (Hughes *et al*., 2012), radiaciones ionizantes (Singh & Gabani,

*Autor para la correspondencia: romero@uaeh.edu.mx
Correo electrónico: alioscha@uaeh.edu.mx (Jaime Alioscha Cuervo-Parra), jose_aparicio@uaeh.edu.mx (José Esteban Aparicio-Burgos), victorhugo_perez@uaeh.edu.mx (Victor Hugo Pérez España), mario.morales@unicach.mx (Mario Alberto Morales-Ovando), martin_peralta10391@uaeh.edu.mx (Martín Peralta-Gil), romero@uaeh.edu.mx (Teresa Romero-Cortes).

Historial del manuscrito: recibido el 29/07/2023, última versión-revisada recibida el 09/12/2023, aceptado el 11/12/2023 en línea (postprint) desde el 12/12/2023, publicado el DD/MM/AAAA. **DOI:** https://doi.org/10.29057/icbi.v12i23.11450

CC BY NC ND

El DOI puede ser empleado para citar este manuscrito, pero será habilitado hasta la publicación en Pädi.

Accepted/Accepted

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

2011), diversas condiciones de estrés como pH, salinidad, presión, temperaturas extremas (Rothschild & Mancinelli, 2001; Brown *et al*., 2013) y resistencia a los antibióticos (Erickson *et al*., 2015, Troncoso *et al*., 2017). Además, la pared celular bacteriana tiene una importancia biológica en la interacción del hospedero–microorganismo, en la colonización, en la infección y en la enfermedad (Dörr *et al*., 2019; Jutras *et al*., 2019). Se describen algunos ejemplos de la participación de las diversas estructuras bioquímicas de la pared a lo largo del escrito.

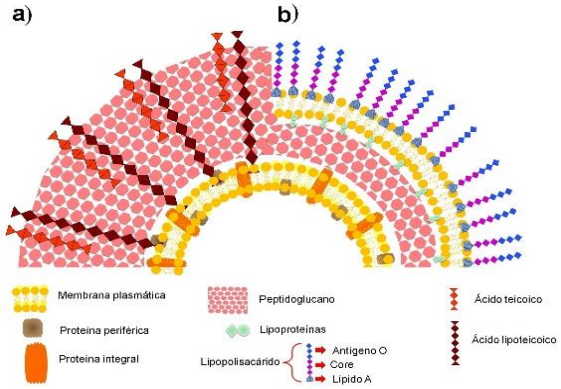

Fig. 1. Composición bioquímica de las paredes celulares de bacterias. a) Gram positivas y b) Gram negativas.

2. Peptidoglicano (PG)

El PG es la molécula más larga en la naturaleza y proporciona forma, rigidez y protección a las bacterias. Está formado por el disacárido (Fig. 2; Gumbart *et al*., 2014) *N*-acetilglucosamina (NAG) y el ácido *N*-acetilmurámico (NAM), unidos por enlaces glucosídicos β-(1→4) y un puente peptídico conectado al residuo NAM (Vollmer & Seligman, 2010). El PG se sintetiza en la parte externa del citoplasma (Dörr *et al*., 2019) y se utiliza como soporte para el transporte de algunas proteínas que son insertadas en la membrana interna y externa; el PG también permiten el ensamble de flagelos, fimbrias o complejos que secretan proteínas (Vollmer & Seligman, 2010).

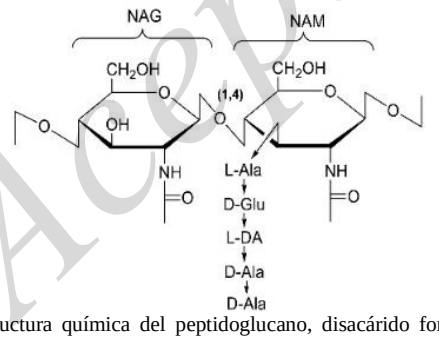

Fig. 2. Estructura química del peptidoglucano, disacárido formado por *N*-acetilglucosamina (NAG) y el ácido *N*-acetilmurámico (NAM).

2.1 Características químicas del peptidoglucano

El PG sufre naturalmente modificaciones químicas que da lugar a estructuras diferentes (Schumann, 2011). El PG con más de 50 subunidades difiere en: (i) el tamaño de la cadena del péptido (di, tri, tetra y pentapéptido), (ii) la presencia de los aminoácidos *D*-alanina (*D*-ala) o *D*-glicina (*D*-gli) en las posiciones 4 o 5, (iii) el estado de la reticulación (monómero, dímero, trímero, tetrámero), (iv) el tipo de cruce del enlace (*DD* o *LD*), (v) la presencia de residuos 1,6- ácido *N*-acetilmurámico (NAM anhidro) con enlaces éter intramoleculares del carbono 1 al carbono 6 y (vi) la presencia del dipéptido *L*-lisina-*L*-arginina (Vollmer & Seligman, 2010). Algunos PG muestran características inusuales, como la aparición alternada de isómeros de aminoácidos *D* y *L*, y enlaces delta (δ) con el ácido *D*-glutámico, por ejemplo; en *Escherichia coli* se han identificado aminoácidos no proteínicos como el ácido diaminopimélico (DAP), la lantonina y la ornitina (Mengin-Lecreulx & Lemaitre, 2005). Las variaciones de la composición química del PG en *E. coli* se ha relacionado con la temperatura, el tipo de cepa, el medio de cultivo y la fase de crecimiento. Las células de *E. coli* en fase estacionaria muestran un incremento en la reticulación del PG y en la fracción de péptidos y tripéptidos conteniendo el dímero *L*-Lys–*L*-Arg (Vollmer & Seligman, 2010). Algunas especies de bacterias Gram negativas (*Neisseria meningitidis* y *Helicobacter pylori*) contienen residuos de NAM con un grupo acetil adicional en el carbono 6 (C-6) (Vollmer & Seligman, 2010; Sychantha *et al*., 2018), mientras que, *Caulobacter crescentus* tiene un porcentaje alto de pentapéptidos (Hughes *et al*., 2012).

El área de superficie promedio por disacárido (NAG-NAM) se estima en 2.5 nm^2 basado en la cantidad de moléculas de *meso*-DAP (Beeby *et al*., 2013). El PG favorece la forma y resistencia ante los cambios de presión entre el citoplasma y el ambiente externo de la célula bacteriana. Cuando el PG purificado se encuentra en una solución de iones neutralizantes de potasio (K^+), el área unitaria varía de 2.6 a 3.1 nm^2 y se eleva de 3 a 4 nm^2 cuando se encuentra en baja tensión (Gumbart *et al*., 2014). En *E. coli*, el tamaño típico del PG es de 2 a 4 nm con un diámetro de 0.5 a 1 µm, y se calcula un grosor de 6 nm (Vollmer & Seligman, 2010). En *Caulobacter crescentus* las cadenas de PG purificado oscilan entre 5 a 8 nm (Turner *et al*., 2018). Algunas bacterias Gram negativas reciclan el PG a través de una vía central de degradación, recuperación y reciclaje. En *Neisseria* spp., el sistema de reciclaje es parcialmente defectuoso, lo que conduce a un aumento en la liberación de fragmentos inmunoestimuladores de PG (Schaub & Dillard, 2019) y propiedades citotóxicas, por lo tanto, desempeñan funciones importantes en la patogenia y la enfermedad (Jutras *et al*., 2019). *N. gonorrhoeae* libera fragmentos de PG como; tripéptidos, tetrapéptidos y péptidos libres que contribuyen a grandes respuestas inflamatorias observadas en diversas infecciones, causando la muerte y la descamación de las células ciliadas en las trompas de Falopio (Schaub & Dillard, 2019).

El PG de *Neisseria* tiene *O*-acetilación en el hidroxilo C6 en aproximadamente el 50% de los residuos de NAG-NAM, esta modificación limita la degradación del PG por la lisozima del huésped, además de que las especies de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* no tienen proteínas (lipoproteína de Braun), unidas covalentemente al PG (Schaub & Dillard, 2019).

En las bacterias Gram positivas, la mayoría de las variaciones del PG se producen en el tipo de entrecruzamiento y en el puente interpeptídico. El PG sufre modificaciones químicas que dan lugar a más de 110 tipos estructurales diferentes, con variaciones de entrecruce en el pentapéptido obteniéndose los PG tipo A y B (Fig. 3; Schumann, 2011). En el PG tipo A, la inserción se da entre el ácido *L*-diamino (*L*-DA) que puede estar sustituido por otros compuestos (ácido *m*-

Aceptado/Accepted

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

2,6-DAP, ácido *LL*-2,6-DAP, *L*-Lys, *L*-Orn, lantionina, ácido 2,6-diamino-3-hidroxipimélico, hidroxilisina o treo-*β*-hidroxiornitina) y la *D*-Ala que procede de la cadena lateral del dímero NAG-NAM. Mientras que, en el PG tipo B, la inserción se da entre la *D*-glucosa (*D*-Glu; o puede estar sustituido por el ácido treo-3-hidroxiglutámico) y la *D*-Ala (Schumann, 2011). Las modificaciones bioquímicas en el PG bacteriano se han observado cuando los nutrientes del medio de cultivo son factores limitantes y el medio está bastante desequilibrado, y son importantes para la taxonomía de las bacterias Gram positivas (Schleifer & Kandler, 1972; Schumann, 2011). Schleifer & Kandler (1972), reportaron una relación filogenética de subgrupos y variaciones de PG como: (i) PG tipo A (multicapa): *Micrococcus*, *Esteptococcos*, bacterias Gram positivas no esporuladas y esporulados, Corynebacterium, Actinomycetales aerobios. (ii) PG tipo A (monocapa) bacterias Gram negativas, espiroquetas y (iii) PG tipo B (multicapa) Actinomycetales anaeróbios, Corynebacterium.

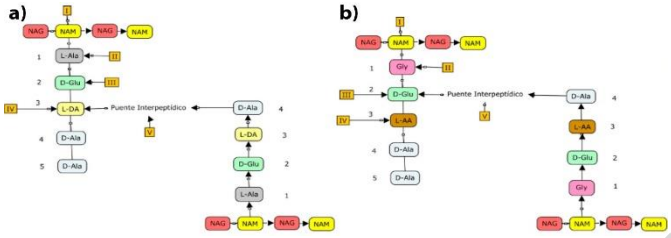

Fig. 3. Sitios de variación estructural (I a V) en el PG tipo A (a) I. Sustitución parcial de *N*-acetil por grupos de *N*-glicolil en residuos de ácido murámico. II. Sustitución de *L*-Ala por Gly. III. Grupo α-carboxil de *D*-Glu libre o enlazada a Gly, glicinamida, *D*-alaninamida, cadaverina o putresina. IV. *L*-DA (o sustitución). V. 1 a 7 residuos de aminoácidos (por ejemplo; Gly, *L*-Ala, *L*-Ser, *L*-Thr, *β*-Ala, Glu, Asp, *L*-Lys). El PG Tipo B (b) I. Sustitución parcial de *N*-acetil por grupos de *N*-glicolil en residuos de ácido murámico. II. Sustitución de Gly por *L*-Ser. III. *D*-Glu (o sustitución). IV. *L*-AA, *L*-aminoácido, *L*-homoserina, *L*-Ala, *L*-Glu, *L*-Orn, *L*-Lys, ácido *L*-2,4 diaminobutírico. V. Tipo B1; ácido *L*-diamino (L-Lys o ácido *L*-2,4 diaminobutírico). Tipo B2; ácido *L*-diamino (*D*-Orn, *D*-Lys o ácido *L*-2,4 diaminobutírico), además pueden encontrarse residuos de Gly, *L*-Thr o *L*-Asp. (Adaptado de Schumann, 2011).

2.2 Propiedades biofísicas del peptidoglicano

El PG proporciona forma y rigidez a la pared, contrarresta la presión de turgencia y sirve como andamio para el anclaje de otros componentes de la envoltura celular, como las proteínas y los polisacáridos. El PG tienen propiedades biofísicas únicas, como: una estructura flexible mostrando deformación dos o tres veces mayor en la dirección horizontal al eje de las células en comparación con la dirección perpendicular, y puede expandirse hasta en un 45% por la presión de turgencia, además es heterogéneo y no cristalino (Vollmer & Seligman, 2010). En la pared celular purificada, se han observado poros con un radio medio de 2.06 nm y se estima que las proteínas globulares con un peso molecular por arriba de 24 kDa pueden difundirse a través de la red de PG (Gumbart *et al*., 2014). En las células viables, el PG está expandido por la presión de turgencia y podría ser permeable para proteínas de hasta 100 kDa (Hwang *et al*., 2018).

2.3 Cantidad de PG en la pared celular

La pared celular de las bacterias está compuesta de una red o malla de PG y moléculas oligopeptídicas conectadas covalentemente (Beeby *et al*., 2013). Las bacterias Gram positivas contienen una membrana interna, mientras que las Gram negativas contienen una membrana interna y otra externa, formando un espacio periplásmico extra (Fig. 1a y 1b). La membrana externa previene la difusión de moléculas hidrófobas, como: detergentes, sales biliares, antibióticos y glicopéptidos grandes (Dörr *et al*., 2016). El contenido del PG en las paredes de bacterias Gram negativas es de ~10%, mientras que en las Gram positivas es de entre un 30 a 70% (Schumann, 2011). En las Gram negativas, el PG constituye una red de 2 a 7 nm, localizada entre la membrana celular interna y externa. En las Gram positivas forma una capa de 20-35 nm (Fig. 1; Gumbart *et al*., 2014).

3. Lipopolisacáridos (LPS)

Los lipopolisacáridos (LPS) son moléculas glicolípidicas anfipáticas ancladas a la membrana externa, en las bacterias Gram negativas y se consideran los antígenos de superficie más importantes (Madigan *et al*., 2015). Los LPS están expuestos en la superficie de la célula bacteriana y representan la primera línea de defensa contra diversas reacciones químicas y físicas (Rapicavoli *et al*., 2018). Los LPS tienen importancia médica debido a la patogenia que se genera durante la lisis bacteriana. Se estima que una bacteria posee unas 3.5×10^6 moléculas de LPS (Raetz & Whitfield, 2002). En *E. coli*, constituyen el 3.5% del peso seco total de la célula y el 75% de la superficie de la membrana externa (Le Brun *et al*., 2013). Para *E. coli*, existen 160 tipos diferentes de LPS (O1 a O160), siendo los O104 y O157 los causantes de enfermedades en humanos y en los animales domésticos (Raetz & Whitfield, 2002). Un tipo de LPS algo diferente se encuentra en patógenos de las mucosas como; *Neisseria*, *Haemophilus* y *Bordetella*, en estos casos, el LPS carece de cadena 0 (Rietschel *et al*., 1994). El LPS de *Neisseria meningitidis*, se divide en once inmunotipos de acuerdo con las diferencias estructurales de la porción sacarídica (Balboa *et al*., 2008). El LPS de los géneros de *Salmonella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Hafnia*, *Citrobacter*, *Erwinia*, *Francisella tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Acinetobacter*, *Clamidia*, *Moraxella*, *Burkholderia cepacia*, *Haemolyticus acinetobacter* y *Yersinia pestis* varia en la composición bioquímica del núcleo externo (Aldapa-Vega *et al*., 2016). Pero, de manera general, el LPS puede dividirse estructuralmente en tres dominios: (i) lípido A, (ii) oligosacárido núcleo (ON) y (iii) antígeno O (Fig. 4).

3.1 Lípido A

El lípido A, se le reconoce como la fracción biológicamente activa del LPS. Está constituido por residuos de hexosamina piranosídica configurados con *D*-glucosamina (*D*-GlcN o 2,3-diamino-2,3-didesoxi-*D*-glucosa, *D*-$GlcN_3N$), que está presente como homodímero o heterodímero unido por enlaces *β*-(1-6) y contiene cadenas de ácidos grasos distribuidos de forma simétrica o asimétrica (Rietschel *et al*., 1994) que anclan las moléculas de LPS a la membrana externa (Raetz & Whitfield, 2002). Los ácidos grasos por lo general son ácidos caproíco, laúrico, mirístico, palmítico y esteárico (Matsuura, 2013). Las especies de *E. coli*, *Haemophilus influenzae* y *Campylobacter jejuni* tienen una distribución asimétrica de los ácidos grasos, con cadenas de entre 12 a 16 carbonos (Rietschel *et al*., 1994). Mientras que, las especies como; *Rhodocyclus gelatinosus*, *Chromobacterium violaceum* y

Accepted

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

Neisseria meningitidis tienen una distribución simétrica con cadenas de entre 10 a 14 carbonos (Rietschel *et al*., 1994). El núcleo del lípido A, es estructuralmente similar entre *E. coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhimurium*, *Rhodobacter sphaeroides* y muchas otras bacterias (Matsuura, 2013). En la espiroqueta *Leptospira interrogans*, el lípido A carece de cargas negativas y contiene ácidos grasos insaturados (Patra *et al*., 2015). El LPS leptospiral posee en el lípido A estructuras no convencionales: (i) cadenas de ácidos grasos no saturados; (ii) una cadena principal de disacárido de 2,3-diamino-2,3-didesoxi-*D*-glucosa (DAG) que porta 4 ácidos grasos primarios unidos por una amida; (iii) un grupo 1-fosfato metilado, y (iv) ningún grupo 4'-fosfato (Bonhomme *et al*., 2020). En organismos no patógenos, como la especie *Rhizobium etli*, el lípido A carece de grupos fosfato y posee un ácido graso hidroxilado (27-OH) de 28 carbonos (C28:0; Sohlenkamp *et al*., 2013). En *Sinorhizobium meliloti*, el lípido A es un disacárido de GlcN bifosforilado y tetraacilado. Uno de los grupos acilo corresponde al ácido graso 27-OH (C28:0; Haag *et al*., 2011). Por otro lado, en especies del género *Rhizobium*, el 94% de las moléculas presentan un disacárido de GlcN bifosforilado tetra o pentaacilado (Mandrell & Apicella, 1993; Ormeño-Orrillo, 2005). El lípido A de *Desulfovibrio desulfuricans* está compuesto del disacárido de GlcN sustituido por residuos 3-aciloxiacilo: ácido 3-(dodecanoiloxi) tetradecanoico unido a un éster, ácido 3-(hexadecanoiloxi) tetradecanoico y ácido 3-(tetradecanoiloxi) tetradecanoico unido a una amida (Ormeño-Orrillo, 2005; Lodowska *et al*., 2012).

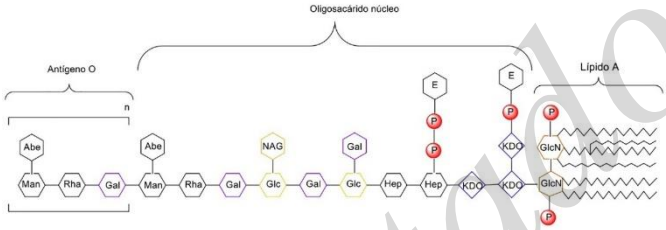

Fig. 4. Estructura química general del lipopolisacárido (basado en Madigan *et al*., 2015; Holst & Müller-Loennies, 2007). Abe (Abecuosa), Gal (Galactosa), GlcN (Glucosamina), Hep (Heptulosa), KDO (Ácido-2-ceto-3 deoxioctanato), Man (Manosa), NAG (*N*-acetilglucosamina), P (Fosfato), Rha (Ramnosa), E (Etanolamina).

3.2 Oligosacárido núcleo (ON)

El oligosacárido núcleo (ON) o core se subdivide en núcleo externo e interno constituido por hexosas y heptosas, respectivamente (Mandrell & Apicella, 1993; Qian *et al*., 2014). La estructura del núcleo interno tiende a estar muy conservada dentro de un género o familia, lo cual refleja la importancia del núcleo en la integridad de la membrana externa. El núcleo interno normalmente contiene residuos de ácido 3-desoxi-*D*-manooctulosónico (KDO) y *L*-glicerol-*D*-manoheptosa. La estructura base del núcleo interno a menudo está decorada con adiciones no estequiométricas de azúcares y residuos de fosfato (*P*), pirofosforiletanolamina o fosforilcolina. El núcleo externo muestra más diversidad estructural con exposición a las presiones selectivas de las respuestas del huésped, bacteriófagos y tensiones ambientales. Un solo núcleo central está presente en todos los serotipos de *Salmonella*, mientras que, cinco núcleos centrales diferentes se han identificado para *Proteus* y *E. coli*, y tres núcleos para *Citrobacter* (Rietschel *et al*., 1994). En *E. coli*, los 5 tipos de núcleos conocidos (R1, R2, R3, R4 y K-12; Raetz & Whitfield, 2002), se han aislado de muestras de comensales. El tipo R1 predomina en cepas que causan infecciones extraintestinales y el tipo R3 se encuentra en la mayoría de los aislados verotoxigénicos, como O157: H7. La región del núcleo externo proporciona un sitio de unión para el polisacárido O (Raetz & Whitfield, 2002). La molécula ON en *Rhizobium etli* consta de tres residuos de ácido 2-ceto-3-desoxioctulosónico (Kdo), tres residuos de ácido galacturónico (GalA), un residuo Man y uno de Gal. El ON está unido al lípido A mediante uno de los Kdo y el otro residuo ocupa la posición terminal en donde se une el antígeno O (Ormeño-Orrillo, 2005; Frirdich & Whitfield, 2005). El ON de *R. etli* no posee grupos fosfato, la función de éstos la asumirían los grupos carboxilo de los residuos de GalA. El ON y el antígeno O, de *D. desulfuricans* tienen componentes como; ramnosa, fucosa, manosa, glucosa, galactosa (Gal), heptosa y el Kdo (Lodowska *et al*., 2012).

3.3 Antígeno O

La estructura bioquímica del antígeno O del LPS en la mayoría de las bacterias Gram negativas, consta de hasta 50 unidades de oligosacáridos formados de 2–8 monosacáridos de una manera altamente específica para cada especie y cepa (Matsuura, 2013). Los azúcares más comunes son; *D*-glucosa, *D*-manosa, *D*-galactosa, *L*-fucosa, *D* y *L*-ramnosa. Los aminoazúcares en forma de piranosa también son componentes frecuentes como; la *D*-glucosamina, la *D*-manosamina y la *D*-galactosamina, que también pueden estar *N*-acetiladas (*N*-acetil-*D*-glucosamina y *N*-acetil-*D*-galactosamina). Además, se han identificado carbohidratos adicionales como: 2-acetamidina-2,6-didesoxi-*L*-galactosa en *Yersinia ruckeri* serotipo 01 (Beynon *et al*., 1994); 2-acetamido-2-desoxi-*D*-glucosa, 2-acetamido-2-desoxi-*D*-galactosa y 3-desoxi-3-(R)-3-hidroxibutiramido-*D*-fucosa en *E. coli*, enterohemorrágica O103:H2 (Vinogradov *et al*., 2010); ácido *N*-acetilmurámico en *Proteus penneri* 62 (Palusiak, 2016), y ácido *N*-acetilneuramínico en *Salmonella enterica* serovar Toucra O48 y *Hafnia alvei* PCM 2386 (Gamian *et al*., 2000). La presencia de varios tipos de carbohidratos y de amino-azúcares en el antígeno O; provoca la producción de las variaciones antigénicas en la superficie celular bacteriana durante la infección natural (Lerouge & Vanderleyden, 2002). Lo cual, induce a la producción de anticuerpos contra el antígeno O (se le conoce, como propiedad inmunogénica) por la respuesta inmune humoral del huésped. La detección de estos anticuerpos en el suero de los pacientes forma la base del sistema de serotipificación de Kauffman-White, (1972). Este sistema clasifica a las bacterias por grupos patogénicos o serogrupos, asociados con un cuadro de manifestaciones clínicas en particular. Los serogrupos se forman solo por la presencia del antígeno O y los serotipos aparecen por la presencia del antígeno O y del antígeno del flagelo bacteriano (Rodríguez-Angeles, 2002). *E. coli* presenta 176 serogrupos y varios serotipos como, por ejemplo; la *E. coli* enterohemorrágica O157:H7, O157:H y otros (Rodríguez-Ángeles, 2002). Además, en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, la cadena lateral del antígeno O en la superficie celular; protege a la bacteria de la activación alterna del sistema de complemento para escapar de la fagocitosis (Murray *et al*., 2006).

Aceptado / Accepted

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

4. Ácidos teicoicos

Los ácidos teicoicos (AT) son polímeros alternados con unidades de glicerol, ribitol y ácido fosfórico, unidos mediante enlaces fosfodiéster que forman un polihidroxialcano y comprenden entre el 20 y 50% de la pared celular en las Gram positivas (Schneewind & Missiakas, 2014). Los AT y las proteínas de la pared celular están enlazadas covalentemente al peptidoglicano (PG) generando una pared celular completa, que protege a la célula de la presión de turgencia y de las condiciones externas, participan en la adherencia e interacción con el hospedero durante la infección y dan resistencia contra los antibióticos (Nikolic & Mudgil, 2023). En *S. aureus* se estima que, cada nueve residuos de NAM del PG posee un ácido teicoico adjunto (Nikolic & Mudgil 2023). Los AT incluyen los ácidos que están unidos covalentemente a la pared (Wall Teichoic Acids o WTA, por sus siglas en inglés,) y a los ácidos lipoteicoicos (Lipoteichoic Acid o LTA) que están anclados en la membrana bacteriana a través de un glicolípido (Brown *et al*., 2013; Kang *et al*., 2016). Los WTA participan en funciones cruciales como la forma y regulación de la división celular. Mientras que, los ALT son importantes en la patogénesis, considerados como el principal factor de virulencia y juegan papeles clave en la resistencia a los antibióticos (Brown *et al*., 2013).

4.1 Ácidos teicoicos de pared o WTA

Los WTA se pueden dividir en dos componentes: un disacárido y un polímero de poliol, unidos mediante un enlace fosfodiéster. La unidad del disacárido está compuesta de *N*-acetilmanosamina *β*-(1→4) *N*-acetilglucosamina-1-fosfato (NAMan *β*-(1→4) NAG-1P) con uno o dos unidades de glicerol-3-fosfato (GloP) unidas al oxígeno C4 de NAMan, y está altamente conservadas. El polímero de poliol contiene unidades repetidas de 1,5-*D*-ribitol-fosfato (RboP) o 1,3-l-α-glicerol-fosfato (GloP; Brown *et al*., 2013). Otras unidades de repetición incluyen variaciones de glicosil-poliol fosfato o glicosil-fosfato poliol-fosfato (Kang *et al*., 2016). La diversidad estructural de los WTA puede existir en la misma especie y puede representar adaptaciones a diferentes entornos como respuesta a condiciones de estrés (Brown *et al*., 2013).

4.2 Ácidos lipoteicoicos o LTA

La estructura química básica de los ácidos lipoteicoicos consiste en un polímero de unidades alternas de glicerol y ribitol, unidos mediante enlaces fosfodiéster y atados a la membrana plasmática. El cultivo *in vitro* de los microorganismos y los cambios de temperatura afectan la producción de LTA (Dehus *et al*., 2011). Se conocen cinco estructuras químicas de LTA (Fig. 5) para las bacterias Gram positivas (Swoboda *et al*., 2010; Kang *et al*., 2016). Los LTA tipo I son los polímeros más frecuentes, su diversidad del LTA I, se basa en: (i) la naturaleza química de los sustituyentes que decoran las subunidades Glo-P; (ii) la longitud del polímero, y (iii) la naturaleza de los glicolípidos del ancla en la membrana (Schneewind & Missiakas, 2014). En algunas especies como; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes*. El LTA I está compuesto de 1,3-poliglicerolfosfato [poli (Glo-P)] (Kang *et al*., 2016), generalmente unidos al C-6 del glicosilo no reductor dentro del ancla de glicolípidos. El dihexosil-diacilglicerol (Hex2-DAG) parece ser el ancla más común de los glucolípidos (Shiraishi *et al*., 2016). Por otro lado, algunas especies de los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Listeria*, pueden producir dos variantes de LTA, donde el ancla de glicolípidos puede estar sustituido con acilo o fosfatidilo.

Los ALT tipo II y III contienen unidades repetidas de fosfato de glicosilalditol. Las especies *Lactococcus garvieae* y *Clostridium innocuum* producen moléculas de LTA con unidades repetidas de galactosa-galactosa-glicerol (Gal-Gal-Glo-*P*)n y galactosa-glicerol (Gal-Glo-*P*)n, respectivamente (Kang *et al*., 2016). Los ALT tipo IV se refiere a los WTA y LTA que se sustituyen con colina (Cho), como es el caso de *Streptococcus pneumoniae*. La Cho es un compuesto químico exclusivo de *S. pneumoniae* y cumple una función reguladora importante en la hidrólisis de la pared. La estructura LTA en *S. pneumoniae* consiste en un pseudopentasacárido 2-acetamido-4-amino-2,4,6-trideoxigalactosa (AATGal), glucosa (Glc) y ribitol-fosfato (Rib-P) seguido de dos restos de *N*-acetilgalactosamina (NAGal). La unidad de repetición terminal puede estar con o sin sustitución de 6-*O*-*P*-Cho, y los grupos hidroxilo de Rib-P pueden sustituirse en cantidades no estequiométricas por *D*-Ala (Gisch *et al*., 2013; Schneewind & Missiakas, 2014). Por su parte, la estructura de los LTA tipo V presentan polisacáridos unidos a lípidos como; glicolípidos o fosfatidilinositol (Schneewind & Missiakas, 2014) incluyendo macro anfófilos como lipoglucanos, glucogalactos, furananos y succinil lipomananos como las especies *Bifidobacterium bifidum* y *Micrococcus luteus* (Kang *et al*., 2016).

Los componentes moleculares del LTA originan el mecanismo para la adherencia de las bacterias Gram positivas a través de la unión específica de las proteínas tipo adhesinas con su ligando celular, receptores tipo Toll en las células diana, y a los linfocitos $CD14^{+}$ de los hospederos durante una infección (Kengatharan *et al*., 1998; Stimulants, 2000). La adherencia microbiana mediante el LTA se ha observado en infecciones causadas por los géneros: *Streptococcus* (Cox *et al*., 1986) y *Staphylococcus* (Aasjord *et al*., 1986). Sin embargo, durante el proceso de lisis bacteriana, el LTA se puede unir de manera inespecífica a proteínas, como: fibronectina, albúmina y a los ácidos grasos del huésped (Beachey *et al*., 1988), causando la inflamación y secuelas pos-infecciosas, conocidas como; shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de shock tóxico en los pacientes infectados (Kengatharan *et. al*., 1998).

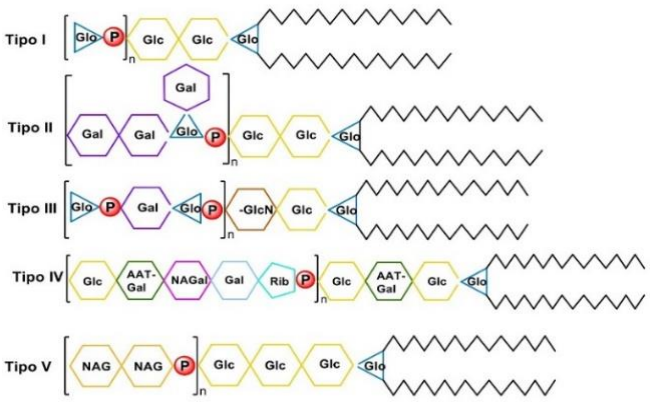

Fig. 5. Estructura química del ácido lipoteicoico del tipo I al V. Adaptado de Swoboda *et al*., (2010) y Kang *et al*., (2016).

El DOI puede ser empleado para citar este manuscrito, pero será habilitado hasta la publicación en Pädi.

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

5. Ácidos teicurónicos

Los ácidos teicurónicos son polisacáridos ácidos que contienen ácido urónico (*N*-acetilgalactosamina y ácido *D*-glucorónico; Weidenmaier & Peschel, 2008). El ácido teicurónico está asociado a los ácidos lipoteicoicos y al PG, lo cual confiere un alto grado de porosidad a la pared celular (Alves *et al*., 2013). Generalmente, se produce en pequeñas cantidades, pero cuando hay una deficiencia de fosfato, se incrementa la producción para asumir la función de los ácidos teicoicos (Shashkov *et al*., 2002). Los ácidos teicuronicos poseen propiedades polianiónicas debido a la presencia de unidades repetidas del ácido urónico (Weidenmaier & Peschel, 2008) y están involucrados en la interacción con los péptidos antimicrobianos (Alves *et al*., 2013).

6. Modificaciones en la pared bacteriana que afectan la resistencia a antibióticos

El papel del PG es muy amplio y tiene relevancia científica para el desarrollo antibacteriano, el microbioma humano, o la señalización inmune innata humana (Crump *et al*., 2020). Las bacterias son microorganismos multifacéticos respecto a los métodos que utilizan para llevar a cabo la evasión inmunológica. Entre las técnicas empleadas, modulan sus superficies celulares, liberan proteínas que inhiben o degradan los mecanismos inmunes innatos o adaptativos del huésped o imitan moléculas del huésped (Matsuura, 2013). El PG y el LPS protegen a las bacterias de ataques del complemento o activan métodos de camuflaje con residuos de carbohidratos comunes del huésped. Asimismo, el lípido A activa la inmunidad innata del huésped, cuando la bacteria es reconocida por el sistema inmune (Matsuura, 2013), y el ALT activa a los macrófagos (Watanabe *et al*., 2023). La importancia clínica y biológica de las diversas modificaciones que ocurren en los PG de la pared bacteriana y su interacción con los receptores del huésped tiene un significado práctico para el desarrollo de nuevas vacunas para prevenir y controlar las infecciones bacterianas.

La pared celular está sujeta a numerosos cambios asociados con el ciclo de crecimiento y el ambiente de desarrollo. Los cambios pueden ocurrir tanto en el péptido (Fig. 3) como en los azúcares (Vollmer *et al*., 2008). En los azúcares, se han observado reacciones como; la *N*-desacetilación (eliminación del grupo acetilo en la posición C_2) del NAG; acción que parece proteger la integridad de la pared celular durante la infección y evadir el sistema inmunológico del huésped: La *N*-desacetilación del NAM (eliminación del grupo acetilo) incrementando la sensibilidad a la lisozima, y no favorece el desarrollo de las esporas en las cepas mutantes de *Bacillus subtilis*. La *N*-glicolilación de NAM (micobacterias) aumenta la susceptibilidad a los antibióticos *β*-lactámicos y a la lisozima. La *O*-acetilación de NAM (que ocurre en el grupo OH del C6), le confiere resistencia a la lisozima y una mayor virulencia. La *O*-acetilación del NAG, inhibe la actividad de una autolisina importante en *Lactobacillus plantarum*. Mientras que, la *O*-desacetilación de NAM muestra una virulencia defectuosa, un incremento en la longitud de la cadena y un tamaño celular alterado (Yadav *et al*., 2018).

Las bacterias Gram positivas como; *Listeria monocytogenes*, *S. aureus* y *Micrococcus flavus* engrosan la pared celular como mecanismo de defensa contra los péptidos antimicrobianos (Kramer *et al*., 2004). Además, pueden alterar la composición bioquímica de las glicoproteínas de la pared bacteriana a través de la *D*-alanilación de los ácidos teicoicos, mediante la participan las proteínas transportadoras ABC para la transferencia de la *D*-alanina a los ácidos teicoicos, y neutralizar parcialmente la carga aniónica neta de los ácidos teicoicos (Maria-Neto *et al*., 2015).

En *Escherichia coli*, el mecanismo de defensa contra antimicrobianos consiste en la síntesis de LPS estimulado por la producción alta de la enzima glutamina sintetasa (Maria-Neto *et al*., 2012). Otras modificaciones y sustituyentes observados son: (i) la incorporación de cargas positivas al LPS para promover la repulsión electrostática de los péptidos antimicrobianos, (ii) la glicilación (incorporación de glicina), (iii) la acilación (incorporación de palmitato), (iv) la desacilación (eliminación de acilo graso de cadena larga), y (v) la *L*-4-aminoarabinosa (L-Ara4N) y (vi) la fosfoetanolamina (pEtN) (Maria-Neto *et al*., 2015).

Los diversos cambios químicos en la estructura del NAG y del NAM bacterianos, y el dominio de las técnicas de camuflaje que realizan las bacterias complican significativamente los esfuerzos, para desarrollar tratamientos farmacológicos innovadores para inhibir el desarrollo y crecimiento bacteriano (Matsuura, 2013).

7. Conclusiones

Las bacterias Gram positivas y Gram negativas se clasifican de acuerdo con el color que adquieren después de aplicarles una tinción, que se fundamenta principalmente en la cantidad de peptidoglucano, el cual es un polímero formado por azúcares y péptidos que da protección a las bacterias. Este polímero sufre naturalmente modificaciones químicas que dan lugar a decenas de estructuras diferentes y sirve como andamio para el anclaje de otros componentes de la envoltura celular que también sufren modificaciones bioquímicas como mecanismos de defensa. Los fragmentos de peptidoglucano liberados durante su síntesis y reciclaje actúan como inmunoestimuladores y contribuyen a respuestas inflamatorias en diversas infecciones. Además, las estructuras de la superficie celular representan la primera línea de defensa contra diversas reacciones químicas y físicas, participan en la patogenia, en la adherencia e interacción con el hospedero, proporcionan resistencia contra los antibióticos y diferentes condiciones de estrés. Por lo tanto, es importante identificar las estructuras de superficie de la pared celular bacteriana que, le confieren la especificidad y las modificaciones bioquímicas que realizan como estrategias de patogenicidad, ya que, el dominio de las técnicas de camuflaje que desarrollan complica significativamente los esfuerzos para encontrar nuevos métodos para el diagnóstico, adyuvantes y vacunas, así como tratamientos innovadores que inhiban su desarrollo y crecimiento.

Referencias

Aasjord, P.E.R., Nyland, H.A.R.A.L.D. & Matre, R.O.A.L.D. (1986). The mitogenic properties of lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus*.

Aceptado / Accepted

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series C: Immunology, 94(1-6), 91-96.

Alves, E., Melo, T., Simões, C., Faustino, M.A.F., Tomé, J.P.C., Neves, M.G.P.M.S, Cavaleiro, J.A.S, Cunha, Â., Gomes, N.C.M., Domingues, P., Domingues, M.R.M. & Almeida, A. (2013). Photodynamic oxidation of *Staphylococcus warneri* membrane phospholipids: new insights based on lipidomics. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 27(14),1607–1618. https://doi.org/10.1002/rcm.6614

Balboa, J.A., Estrada, J., Nápoles, D.L., Aguilar, S., González, H., Hernández, D., Aranguren, Y., Garrido, Y., Cardoso, M., Puentes, G., Barberá, R. & Sierra G. (2008). Purificación de lipopolisacárido de *Neisseria meningitidis* a partir de una fracción colateral del proceso de producción de VAMENGOC-BC®. Vaccimonitor, 17(1),17-26. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2008000100003&lng=es&tlng=es.

Beachey, E.H., Giampapa, C.S., & Abraham, S.N. (1988). Bacterial adherence: adhesin receptor-mediated attachment of pathogenic bacteria to mucosal surfaces. American Review of Respiratory Disease, 138, S45-S48. doi: 10.1164/ajrccm/138.6_Pt_2.S45

Beeby, M., Gumbart, J.C., Roux, B. & Jensen, G.J. (2013). Architecture and assembly of the Gram-positive cell wall. Molecular Microbiology, 88(4),664-672. https://doi:10.1111/mmi.12203

Beynon, L.M., Richards, J.C. & Perry, M.B. (1994). The structure of the lipopolysaccharide O antigen from *Yersinia ruckeri* serotype 01. Carbohydrate Research, 256(2),303–317. https://doi.org/10.1016/0008-6215(94)84215-9

Bonhomme, D., Santecchia, I., Vernel-Pauillac, F., Caroff, M., Germon, P., Murray, G., Adler, B., Boneca, I.G. & Wert, C. (2020) Correction: Leptospiral LPS escapes mouse TLR4 internalization and TRIF-associated antimicrobial responses through O antigen and associated lipoproteins. PLOS Pathogens, 16(12), e1009173. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009173

Brown, S., Santa Maria, J.P.Jr. & Walker, S. (2013). Wall teichoic acids of gram-positive bacteria. Annual Review of Microbiology, 67,313-336. https://doi:10.1146/annurev-micro-092412-155620

Cox, F., Cook, E., & Lutcher, C. (1986). Lack of toxicity of oral and intrapulmonary group B streptococcal lipoteichoic acid. Pediatric research, 20(11), 1168-1173.

Crump G.M., Zhou, J., Mashayekh, S. & Grimes, C.L. (2020). Revisiting peptidoglycan sensing: interactions with host immunity and beyond. Chemical Communications (Camb), 56(87),13313-13322. doi: 10.1039/d0cc02605k.

Dehus, O., Pfitzenmaier, M., Stuebs, G., Fischer, N., Schwaeble, W., Morath, S., Hartung, T., Geyer A. & Hermann, C. (2011). Growth temperature-dependent expression of structural variants of *Listeria monocytogenes* lipoteichoic acid. Immunobiology, 216(1-2),24–31. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.03.008

Dörr, T., Delgado, F., Umans, B.D., Gerding, M.A., Davis, B.M. & Waldor, M.K. (2016). A Transposon Screen Identifies Genetic Determinants of *Vibrio cholerae* Resistance to High-Molecular-Weight Antibiotics. Antimicrobial agents and chemotherapy, 60(8),4757–4763. https://doi.org/10.1128/AAC.00576-16

Dörr, T., Moynihan, J.P. & Mayer, C. (2019). Editorial: Bacterial Cell Wall Structure and Dynamics. Frontiers in Microbiology, 10,2051. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02051

Erickson, K.E., Otoupal, P.B. & Chatterjee, A. (2015). Gene expression variability underlies adaptive resistance in phenotypically heterogeneous bacterial populations. ACS Infectious Diseases, 1(11), 555-567. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00095

Frirdich, E. & Whitfield, C. (2005). Lipopolysaccharide inner core oligosaccharide structure and outer membrane stability inhuman pathogens belonging to the Enterobacteriaceae. Journal of Endotoxin Research, 11(3),133-144. https://doi.org/10.1177/09680519050110030201

Gamian, A., Jones, C., Lipinski, T., Korzeniowska-Kowal, A. & Ravenscroft, N. (2000). Structure of the sialic acid containing O-specific polysaccharide from *Salmonella enterica* serovar Toucra O48 lipopolysaccharide. European Journal of Biochemistry, 267(11),3160–3166. https://doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01335.x

Gisch, N., Kohler, T., Ulmer, A.J., Muthing, J., Pribyl, T., Fischer, K., Lindner, B., Hammerschmidt, S. & Zahringer, U. (2013). Structural reevaluation of *Streptococcus pneumoniae* lipoteichoic acid and new insights into its immunostimulatory potency. Journal of Biological Chemistry, 288(22),15654–15667. https://doi:10.1074/jbc.M112.446963

Gumbart, C.J., Beeby, M., Jensen, J.G. & Roux, B. (2014). *Escherichia coli* Peptidoglycan structure and mechanics as predicted by atomic-scale simulations. PLOS Computational Biology, 10(2),1-10.

Haag, A.F., Wehmeie,r S., Muszyński, A., Kerscher, B., Fletcher, V., Berry, S.H., Hold, G.L., Carlson, R.W. & Ferguson, G.P. (2011). Biochemical Characterization of *Sinorhizobium meliloti* Mutants Reveals Gene Products Involved in the Biosynthesis of the Unusual Lipid A Very Long-chain Fatty Acid. The Journal of Biological Chemistry, 286(20),17455-17466. https://doi:10.1074/jbc.M111.236356

Hughes, V., Jiang, C. & Brun, Y. (2012). *Caulobacter crescentus*. Current Biology, 22(13), R507-R509. https://doi:10.1016/j.cub.2012.05.036

Hwang, H., Paracini, N., Parks, J.M., Lakey, J.H. & Gumbart, J.C. (2018). Distribution of mechanical stress in the *Escherichia coli* cell envelope. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1860(12),2566-2575. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.09.020.

Jutras, B.L., Lochhead, R.B., Kloos, Z.A., Biboy, J., Strle, K., Booth, C.J., Govers, S.K., Gray, J., Schumann, P., Vollmer, W., Bockenstedt, L.K., Steere, A.C. & Jacobs-Wagner, C. (2019). *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS USA), 116, 13498–13507. https://doi.org/10.1073/pnas.1904170116

Kang, S-S., Sim, J-R., Yun, C-H. & Han, S.H. (2016). Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2. Archives of Pharmacal Research, 39(11),1519–1529. https://doi:10.1007/s12272-016-0804-y

Kauffmann, F. (1972). Serological diagnosis of salmonella-species. Kauffmann-White-Schema. Serological diagnosis of salmonella-species. Kauffmann-White-Schema.

Kengatharan, K.M., De Kimpe, S., Robson, C., Foster, S.J., & Thiemermann, C. (1998). Mechanism of gram-positive shock: identification of peptidoglycan and lipoteichoic acid moieties essential in the induction of nitric oxide synthase, shock, and multiple organ failure. The Journal of experimental medicine, 188(2), 305-315. https://doi.org/10.1084/jem.188.2.305

Kramer, N.E., Smid, E.J., Kok, J., de Kruijfz, B., Kuipers, O.P. & Breukink, E. (2004). Resistance of Gram-positive bacteria to nisin is not determined by lipid II levels. FEMS microbiology letters, 239(1),157-161. https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.08.033

Le Brun, A.P., Clifton, L.A., Halbert, C.E., Lin, B., Meron, M., Holden, P.J., Lakey, J.H. & Holt, S.A. (2013). Structural characterization of a model Gram-negative bacterial surface using lipopolysaccharides from rough strains of *Escherichia coli*. Biomacromolecules, 14(6),2014-2022. https://doi:10.1021/bm400356m

Lerouge, I., & Vanderleyden, J. (2002). O-antigen structural variation: mechanisms and possible roles in animal/plant–microbe interactions. FEMS microbiology reviews, 26(1), 17-47. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00597.x

Liu, B., Furevi, A., Perepelo, A.V., Guo, X., Cao, H., Wang, Q., Reeves, P.R., Knirel, Y.A., Wang L. & Widmalm, G. (2019). Structure and genetics of *Escherichia coli* O antigens. FEMS Microbiology Reviews, 44(6),655–683. https://doi:10.1093/femsre/fuz028

Lodowska, J., Wolny, D., Jaworska-Kik, M., Kurkiewicz, S., Dzierżewicz, Z. & Węglarz, L. (2012). The Chemical Composition of Endotoxin Isolated from Intestinal Strain of *Desulfovibrio desulfuricans*. Scientific World Journal, 1-10. https://doi:10.1100/2012/647352

Madigan, M.T., Martinko, J.M., Bender, K.S., Buckley, D.H. & Stah, D.A. (2015). Microbial Cell Structure and Function. En Madigan, M.T., Martinko, J.M., Bender, K.S., Buckley, D.H., Stah, D.A. (Ed.). Brock biology of microorganisms. (pp. 25-76). Illinois, USA. ISBN 978-0-321-89739-81.

Mandrell, R.E. & Apicella, M.A. (1993). Lipo-oligosaccharides (LOS) of mucosal pathogens: molecular mimicry and host-modification of LOS. Immunobiology, 187(3-5),382-402. https://doi.org/10.1016/S0171-2985(11)80352-9

Maria-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 Pt B),3078-3088. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724815/

Matsuura, M. (2013). Structural modifications of bacterial lipopolysaccharide that facilitate Gram-negative bacteria evasion of host innate immunity. Frontiers in Immunology, 4,1-10. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00109

Mengin-Lecreulx, D. & Lemaitre, B. (2005). Structure and metabolism of peptidoglycan and molecular requirements allowing its detection by the Drosophila innate inmune system. Journal of Endotoxin Research, 11(2),109-111. https://doi/abs/10.1177/09680519050110020601

Murray, G.L, Attridge, S.R. & Morona, R. (2006). Altering the length of the lipopolysaccharide O antigen has an impact on the interaction of

Accepted

Este manuscrito ha sido aceptado después de una revisión a doble-ciego por pares y será publicado en una futura edición de esta revista. Su contenido es definitivo y únicamente cambiará en la versión final la información relativa al volumen, número, fecha de publicación y paginado.

Salmonella enterica serovar Typhimurium with macrophages and complement. Journal Bacteriology, 188,2735–2739. doi: 10.1128/JB.188.7.2735-2739.2006.

Nikolic, P. & Mudgil P. (2023). The Cell Wall, Cell Membrane and Virulence Factors of *Staphylococcus aureus* and Their Role in Antibiotic Resistance. Microorganisms, 11(2),259. https://doi.org/10.3390/microorganisms11020259

Ormeño-Orrillo, E. (2005). Lipopolisacáridos de Rhizobiaceae: estructura y biosíntesis. Revista Latinoamericana de Microbiología, 47(3-4),165-175. https://www.medigraphic.com/pdfs/lamicro/mi-2005/mi05-3_4l.pdf

Palusiak, A. (2016). Classification of *Proteus penneri* lipopolysaccharides into core region serotypes. Medical Microbiology and Immunology, 205(6),615–624. https://doi.org/10.1007/s00430-016-0468-8

Patra, K.P., Choudhury, B., Matthias, M.M., Baga, S., Bandyopadhya, K. & Vinetz, J.M. (2015). Comparative analysis of lipopolysaccharides of pathogenic and intermediately pathogenic Leptospira species. BMC microbiology, 15,244. https://doi.org/10.1186/s12866-015-0581-7

Qian, J., Garrett, T.A. & Raetz, C.R.H. (2014). In Vitro Assembly of the Outer Core of the Lipopolysaccharide from *Escherichia coli* K-12 and *Salmonella typhimurium*. 2014. Biochemistry, 53(8),1250–1262. https://doi.org/10.1021/bi4015665

Raetz, C.R.H. & Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. Annual Review of Biochemistry, 71,635-700. https://doi:10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414

Rapicavoli, J.N., Blanco-Ulate, B., Muszyński, A., Figueroa-Balderas, R., Morales-Cruz, A., Azadi, P., Dobruchowska, J.M., Castro, C., Cantu, D. & Roper M.C. (2018). Lipopolysaccharide O-antigen delays plant innate immune recognition of *Xylella fastidiosa*. Nature Communications, 9(1),1-12. https://doi.org/10.1038/s41467-018-02861-5

Rietschel, E.T., Kirikae, T., Schade, F.U., Mamat, U., Schmidt, G., Loppnow, H., Ulmer, A.J., Zähringer, U., Seydel, U., Di Padova, F., Schreier, M. & Brade H. (1994). Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. FASEB Journal, 8(2),217-25. doi: 10.1096/fasebj.8.2.8119492. PMID: 8119492.

Romaniuk, J.A.H. & Cegelski, L. (2015). Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics by cell-wall and whole-cell NMR. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 370,1-14. https://doi/pdf/10.1098/rstb.2015.0024

Rothschild, L.J. & Mancinelli, R.L. (2001). Life in extreme environments. Nature, 409,1092-1101. https://www.nature.com/articles/35059215

Rodríguez-Angeles, G. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Salud pública de México, 44(5), 464-475.

Schaub, R.E. & Dillard, J.P. (2019). The Pathogenic Neisseria Use a Streamlined Set of Peptidoglycan Degradation Proteins for Peptidoglycan Remodeling, Recycling, and Toxic Fragment Release. Frontiers in Microbiology, 10,1-12. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00073

Schneewind, O. & Missiakas, D. (2014). Lipoteichoic Acids, Phosphate-Containing Polymers in the Envelope of Gram-Positive Bacteria. Journal of Bacteriology, 196(6),1133–1142. https://jb.asm.org/content/jb/196/6/1133.full.pdf

Schleifer, K.H. & Kandler, O. (1972). Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. Bacteriological Reviews, 36, 407-477. DOI: https://doi.org/10.1128/br.36.4.407-477.1972

Schneider, T. & Sahl, H.G. (2010). An oldie but a goodie-cell wall biosynthesis as antibiotic target pathway. International Journal of Medical Microbiology, 300(2-3),161–169. https://doi:10.1016/j.ijmm.2009.10.005

Schumann, P. (2011). 5 Peptidoglycan structure. Methods in microbiology, 38,101-129. https:// doi: 10.1016/B978-0-12-387730-7.00005-X

Shashkov, A.S., Kosmachevskaya, L.N., Streshinskaya, G.M., Evtushenko, L.I., Bueva, O.V., Denisenko, V.A., Naumova, I.B. & Stackebrandt, E. (2002). Cell wall anionic polymers of *Streptomyces* sp. MB-8, the causative agent of potato scab E. Carbohydrate Research, 337(21-23),2255-2261. https://doi.org/10.1016/S0008-6215(02)00188-X

Shiraishi, T., Yokota, S., Fukiya, S. & Yokota, A. (2016). Structural diversity and biological significance of lipoteichoic acid in Gram-positive bacteria: focusing on beneficial probiotic lactic acid bacteria. Bioscience of Microbiota, Food and Health, 35(4),147–161. https://doi.org/10.12938/bmfh.2016-006.

Singh, O.V. & Gabani, P. (2011). Extremophiles: radiation resistance microbial reserves and therapeutic implications. Journal of Applied Microbiology, 110(4),851-861. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.04971.x

Sohlenkamp, C., Raetz, C.R.H. & Ingram, B.O. (2013). The calcium-stimulated lipid A 3-O deacylase from *Rhizobium etli* is not essential for plant nodulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1831(7), 1250-1259. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.04.002

Stimulants, N. L. (2000). Interactions of CD14 with components of gram-positive bacteria. CD14 in the Inflammatory Response, 74, 83-107.

Swoboda, J.G., Campbell, J., Meredith, T.C. & Walker, S. (2010). Wall teichoic acid function, biosynthesis, and inhibition. Chembiochem, 11(1),35–45. https://doi:10.1002/cbic.200900557

Sychantha, D., Brott, A.S., Jones, C.S. & Clarke, A.J. (2018). Mechanistic Pathways for Peptidoglycan *O*-Acetylation and De-*O*-Acetylation. Frontiers in microbiology, 9,1-17. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02332

Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R. & Barrientos, L. (2017). Structural and Physiological Implications of Bacterial Cell in Antibiotic Resistance Mechanisms. International Journal of Morphology, 35(4),1214-1223. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214

Turner, R.D., Mesnage, S., Hobbs, J.K. & Foster, S.J. (2018). Molecular imaging of glycan chains couples cell-wall polysaccharide architecture to bacterial cell morphology. Nature communications, 9,1-8. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03551-y

Vinogradov, E., MacLean, L.L. & Perry, M.B. (2010). Structural determination of the O-antigenic polysaccharide of enteropathogenic *Escherichia coli* O103:H2. Canadian Journal of Microbiology, 56(5),366-372. https://doi.org/10.1139/W10-015

Vollmer, W. & Seligman, S.J. (2010). Architecture of peptidoglycan: more data and more models. Trends in Microbiology, 18(2),59-66. https://doi: 10.1016/j.tim.2009.12.004

Watanabe, S., Zenke, K. & Muroi, M. (2023). Lipoteichoic Acid Inhibits Lipopolysaccharide-Induced TLR4 Signaling by Forming an Inactive TLR4/MD-2 Complex Dimer. Journal of Immunology, 210(9),1386–1395. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200872

Weidenmaier, C. & Peschel, A. (2008). Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram-positive physiology and host interactions. Nature Reviews Microbiology, 6(4),276-287. https://doi:10.1038/nrmicro1861

Yadav, K.A., Espaillat, A. & Cava, F. (2018). Bacterial Strategies to Preserve Cell Wall Integrity Against Environmental Threats. Frontiers in Microbiology, 9,2064. doi: 10.3389/fmicb.2018.02064

Aceptado / Accepted