

Trabajo completo

Nuevos *Gemini* peptídicos con actividad antimicrobiana: un estudio sobre relación estructura-actividad

RECIBIDO: 17/07/2012

ACEPTADO: 27/09/2012

Garello, CP.¹ • Ingaramo, MC.¹ • Argarañá, MF.² •
Lurá, MC.² • De Zan, MM.³ • Fustero, S.⁴ •
Fanani, ML.⁵ • Murguía, MC.¹ • Müller, DM.^{1,*}

¹ Lab. de Química Aplicada, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL), Ciudad Universitaria, C.C. 242 Santa Fe, Argentina. ² Cátedra de Microbiología General, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL). Ciudad Universitaria, C.C. 242- Santa Fe, Argentina. ³ Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, Cátedra de Química Analítica I, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL). Ciudad Universitaria, C.C. 242- Santa Fe, Argentina. ⁴ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Av. Vicente Andrés Estellés, s/n 46100 BURJASSOT (Valencia) España. ⁵ Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina.

* Correspondencia a: Dra. Diana M. Müller, Laboratorio de Química Aplicada, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas, UNL, C.C 242, C.P. 3000. Ciudad Universitaria, Santa Fe, Argentina. Teléfono 54-342-4575206 int.181, Fax: 54-0342-4575221. E-mail: dmuller@fbc.unl.edu.ar

RESUMEN: Se diseñaron y sintetizaron cinco compuestos *gemini* peptídicos denominados 3a-e que difieren estructuralmente en sus regiones polar e hidrofóbica. Los rendimientos obtenidos fueron del 40-65 %. En función de los resultados obtenidos sobre actividad antimicrobiana podemos concluir que estos compuestos presentan máxima actividad cuando su región hidrofóbica esta formada por residuos de triptofano y cadenas insaturadas de 15 carbonos, y la región polar presenta residuos de ornitina adyacentes. Los compuestos de mayor actividad obtenidos (*geminis* 3a y 3b)

son atractivos tecnológicamente por su bajo peso molecular, su forma simple de obtención, favorables propiedades de superficie y elevada actividad biológica, fundamentalmente frente a bacterias causantes de enfermedades de transmisión alimentaria, como algunas especies de *Bacillus* y *Listeria monocytogenes*. En particular el *gemini* 3b tendría además un uso potencial en el campo de la salud humana debido a su actividad frente a *Staphylococcus aureus* y baja toxicidad.

PALABRAS CLAVE: *gemini* peptídico, actividad antimicrobiana, N- δ -alquilación, L-ornitina.

SUMMARY *New Gemini peptides with antimicrobial activity: a study of the structure-activity relationship*

Five Gemini peptide compounds denominated 3a-e were designed and synthesized which differ structurally in their polar and hydrophobic regions. Yields of 40-65% were obtained. Depending on the results of antimicrobial activity, we concluded that these compounds have high activity when the hydrophobic region is formed by tryptophan residues and 15-carbon unsaturated chains and when the polar region contains adja-

cent residues of ornithine. The most active compounds obtained (Gemini 3a and 3b) are technologically attractive due to their low molecular weight, easiness of obtention, favorable surface properties and high biological activity mainly against bacteria causing food-borne diseases such as *Bacillus* species and *Listeria monocytogenes*. In particular, Gemini 3b would also have potential use in the field of human health due to its low toxicity and high activity against pathogenic bacteria. **KEYWORDS:** *peptide gemini, antimicrobial activity, N- δ -alkylation, L-Ornithine.*

Introducción

Los compuestos *gemini* son una clase relativamente nueva de moléculas surfactantes que contienen dos cadenas apolares o hidrofóbicas y dos grupos polares o hidrofílicos unidos por un espaciador rígido o flexible [1]. Los grupos polares pueden presentar carga positiva (amonio) o negativa (fosfato, sulfato, carboxilato), mientras que los grupos polares no iónicos pueden ser poliéteres o azúcares [2]. Estos compuestos, en general, actúan a nivel de la membrana celular de los microorganismos, causando la disrupción de la misma o la inhibición de enzimas que son esenciales para su desarrollo [3]. Por otro lado, los compuestos *gemini* presentan en algunos casos, dependiendo de su estructura química, excelente biodegradabilidad y muy baja toxicidad [4].

Diferentes polioles, hidratos de carbono, alcoholes grasos, alquilglicósidos y aminas han sido usados, entre otros compuestos orgánicos, como materiales de partida para la construcción del grupo espaciador [5].

Recientemente se han desarrollado *gemini* que contienen en su estructura componentes peptídicos y que han demostrado

ser activos como agentes de transfección [6] o antimicrobianos [7]. En la mayoría de estos trabajos utilizan para la hidrofobización del espaciador peptídico, el proceso sintético ampliamente conocido para la obtención de lipopeptidos, el cual consiste en conjugar mediante acilación una cadena peptídica con ácidos grasos de 12 a 18 carbonos de longitud [8].

El diseño básico de los compuestos *gemini* se presta a una gama, casi ilimitada, de estructuras posibles, lo que permite extensos estudios de estructura-actividad a fin de identificar cuales son las características estructurales necesarias para obtener compuestos de máxima actividad biológica.

La molécula espaciadora central puede estar hecha a medida de nuestras necesidades uniendo dos o más moléculas de interés. Para minimizar los problemas potenciales de toxicidad de estos compuestos, la estructura de las moléculas espaciadoras puede estar constituida por α -aminoácidos, carbohidratos, espermina, etc., los cuales además son biodegradables [9].

Se encuentran reportados en la literatura abierta trabajos que estudian la relación