Síntese e atividade antimicrobiana de UBI 31-38 e derivados

Ana Carolina S. Batista[1]* (IC), Soraya Z. Ferreira[1] (PG), Hellem C. Carneiro[2] (PG),Rosemeire B. Alves[1] (PQ), Jarbas M. Rezende[1] (PQ), Daniel A. Santos[2] (PQ) e Rossimiriam P. Freitas[1] (PQ)

***anacsbat@gmail.com**

1 Departamento de Química Universidade Federal de Minhas Gerais
2 Instituto de Ciências Biológicas Universidade Federal de Minas Gerais

Palavras Chave: *UBI 31-38, antimicrobiano, Cryptococcus*

Abstract

Synthesis and antimicrobial activity of UBI 31-38 and derivatives. The fragment peptide UBI 31-38 and derivatives were synthesized and evaluated for antimicrobial activity.

Introdução

A ubiquicidina (UBI 1-59), um peptídeo catiônico antimicrobiano presente em macrófagos humanos, assim como alguns de seus fragmentos (UBI 29-41 e UBI 31-38, por exemplo), possuem atividade relatada contra uma diversidade de bactérias patogênicas[1] incluindo *S. Aureus* resistente a meticilina (SARM), um importante problema em clínica nos dias atuais.

O objetivo deste trabalho foi sintetizar o fragmento peptídico UBI 31-38 e alguns derivados diversamente funcionalizados, para avaliação de atividade antimicrobiana frente à SARM e também contra diversos fungos de interesse em clínica.

Resultados e Discussão

O fragmento UBI 31-38 foi obtido através da síntese de peptídeos em fase sólida, como mostrado na Figura 1:

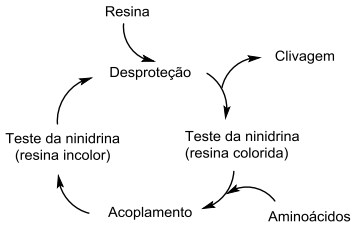
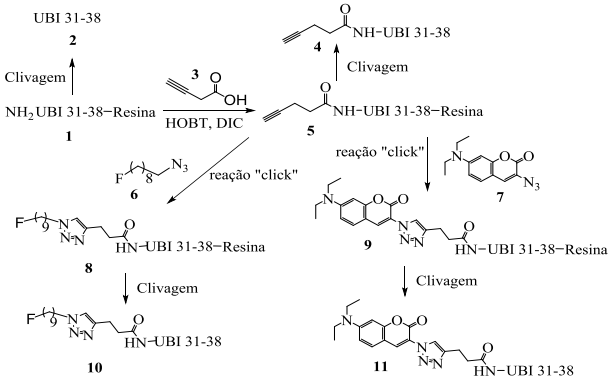


Figura 1. Síntese do peptídeo em fase sólida

A obtenção dos derivados de UBI 31-38 está representada no Esquema 1. A conjugação de UBI 31-38 com o ácido 4-pentinóico ocorreu ainda na resina em condições clássicas de acoplamento (HOBT, DIC), fornecendo o alcinopeptídeo **5** que foi acoplado à cumarina **7** e ao derivado fluorado **6,** fornecendo, após clivagem da resina, os peptídeos triazólicos **10** e **11**. O derivado peptídico **4** e o próprio UBI 31-38 **2** também foram obtidos por clivagem ácida a partir da resina Rink-amide.

Esquema 1. Estratégia para a obtenção dos derivados de UBI 31-38



O UBI 31-38 sintetizado, ao contrário do já relatado[1], não apresentou atividade inibitória de crescimento para SARM nas concentrações testadas, bem como o alcinopeptídeo **4** e o derivado **10**. O composto **11**, fluorescente, apresentou excelente atividade contra diferentes cepas de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*, incluindo uma cepa resistente ao fluconazol[2], em uma faixa de concentração de 0.04 to 0.18 μmol·mL−1. Os compostos **2**, **4** e **11** foram testados ainda frente a diferentes espécies de *Candida* (cinco) não demonstrando atividade contra este fungo. A seletividade como agente antifúngico para *Cryptocccus* é bastante promissora e o possível mecanismo de ação neste microorganismo está sendo avaliado, explorando-se as propriedades fluorescentes do composto **11**.

Conclusões

O estudo do espectro de ação, como agente antimicrobiano, de UBI 31-38 e derivados foi realizado neste trabalho. O conjugado cumarínico fluorescente **9** tem potencial uso como agente anti-criptococose e pode ser usado como sonda biológica para elucidação de mecanismo de ação antimicrobiano, pois é fluorescente.

Agradecimentos

Cnpq e Fapemig

1 Brouwer, C.; Bogaards, S.J.P.; Wulferink, M.; Velders, M.P. and Welling, M.M., *Peptides* 2006, 27 (11), 2585−2591.
2 Ferreira, S. Z.; Carneiro, H. C.; Lara, H. A.; Alves, R. B.; Resende, J. M.; Oliveira, H. M.; Silva, L. M.; Santos, D. A. and Freitas, R. P., *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 6, 271−275.