

## Especial: Investigación básica en caries dental

# Péptidos antimicrobianos: protectores naturales

## Antimicrobial peptides: natural protectors

Soledad Isabel Gómez Ramírez\*  
Margarita Chaves Clavijo\*\*

Univ Odontol 2004 Jun-Dic; 24(54-55):114-119

### RESUMEN

Los péptidos antimicrobianos son componentes importantes de la defensa natural de muchos organismos vivos contra infecciones microbianas. Estos péptidos se expresan constitutivamente o son inducidos por las bacterias o sus productos. Se encuentran en alta concentración en superficies mucosas dañadas donde su blanco va a ser la membrana celular; se unen a ella, se insertan dentro de ésta y destruyen su integridad al causar la lisis celular. En esta revisión se quiere resaltar la importancia de los péptidos antimicrobianos, su clasificación según su estructura, sus funciones y la capacidad de reacción de los microorganismos ante ellos; también se hace un primer abordaje de los péptidos relacionados con *Streptococcus mutans*, ya que al conocer su biosíntesis, modo de acción y el papel que desempeñan en el mantenimiento de la salud oral, se po-

dría utilizar este conocimiento para así obtener péptidos sintéticos que ejerceran un control contra la caries dental.

### PALABRAS CLAVE

Péptidos antimicrobianos, defensinas, mutacinas, *Streptococcus mutans*, microbiología

### ABSTRACT

Cationic peptides are important components of the natural defense of most living organisms against microbial infection. They are expressed in numerous mucosal tissues or by bacteria or their products. They interact with the surface of bacteria, by forming channels in the cytoplasmic membrane and rendering it susceptible to lytic enzymes. In this review we want to stick out the significance of the antimicrobial peptides, their

classification, functions and ability of microorganisms to react faced with, as well as to give a first approach to close related peptides to *Streptococcus mutans*, since its biosynthesis, mechanism of action and role in oral health are known, we may use this knowledge to obtain synthetic peptides that exert a control against dental caries.

### KEY WORDS

Antimicrobial peptides, defensins, mutacins, *Streptococcus mutans*, microbiology

### INTRODUCCIÓN

Las bacterias y los hongos coexisten con todos los animales y plantas en una asociación física muy cercana, como moradores habituales (flora normal), donde algunos son inofensivos pues desempeñan funciones fisiológicas esenciales y otros dañinos. Esta flora provee vitaminas y estimula el desarrollo de una respuesta inmune específica en los vertebrados. Continuamente, hay bacterias nuevas que colonizan estos órganos, pero la flora normal permanece, debido a una continua salida de péptidos antimicrobianos más que a la secreción de IgA o a la liberación de células efectoras. No obstante, cuando una bacteria u hongo particular se introduce en el hospedero, en un nicho que le permite su crecimiento, así como la expresión de sus factores de virulencia, el resultado es la enfermedad.<sup>1,2</sup>

En algunas circunstancias, los microorganismos y los hospederos pueden desarrollar estrategias ofensivas y

\* Odontóloga, magistra en microbiología con énfasis en inmunología, Pontificia Universidad Javeriana. Docente e investigadora, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia.

\*\* Bacterióloga, estudiante de maestría en ciencias básicas con énfasis en microbiología médica, Pontificia Universidad Javeriana. Docente e investigadora, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia.

defensivas. Uno de los sistemas de defensa es el de la inmunidad no específica llamada inmunidad innata celular, que puede actuar por la vía oxidativa, donde los fagocitos pueden dañar la bacteria a través de la generación de una variedad de productos tóxicos, como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y el óxido nítrico (NO); ellos son directamente tóxicos para la bacteria, además de ser generados en el proceso conocido como estallido oxidativo. En la otra vía (no oxidativa), se hallan los péptidos antimicrobianos (defensinas, proteínas catiónicas que se destacan debido a que actúan muy rápido, presentan sinergismo con los antibióticos convencionales y previenen la inducción de citocinas), enzimas (lisozimas) y competidores (lactoferrina) que también dañan a la célula extraña, al deteriorar su pared celular por unión al hierro; en otros casos desarrollan actividades de bloqueo de las funciones celulares, dependientes de la integridad celular, que acaban destruyendo a la bacteria.<sup>2-5</sup>

## ANTECEDENTES

Desde la época de Metchnikoff en el siglo XIX, se conoce la habilidad de los fagocitos para matar los microorganismos ingeridos; los péptidos antimicrobianos se identificaron a partir de los gránulos de los fagocitos. Más tarde, se encontraron en el fluido seminal, la linfa y el suero. Recientemente, se descubrió que una variedad de superficies tisulares exponen directamente o poseen células que producen los péptidos antimicrobianos; entre éstos están las magaininas que provienen de la piel de los batráceos, y las defensinas, derivadas de las células epiteliales de la mucosa del intestino y otras mucosas de los mamíferos.<sup>2</sup>

En 1887, Kowalevsky en San Petersburgo (Rusia) y Cuénot en Nancy (Francia), estudiaron el sistema de defensa de los insectos y subrayaron el

papel de la fagocitosis. Después de la Segunda Guerra Mundial, Glaser en Múnich (Alemania), Paillot en Lyon (Francia) y Metalnikov en el Instituto Pasteur de París, comprobaron que el sistema de defensa no sólo se limitaba a las reacciones celulares, sino también a las sustancias bacteriolíticas presentes en la sangre, inducidas por cultivos bacterianos. Boman y colaboradores en 1981 descubrieron las cecropinas a partir del gusano de seda *Hyalophora cecropia*. Desde esa fecha se han reportado 400 péptidos que participan en la inmunidad innata, no sólo en insectos sino en todos los organismos multicelulares, incluyendo el hombre y las plantas.<sup>6,7</sup>

## DEFINICIÓN DE LOS PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Se definen como péptidos antimicrobianos, los péptidos producidos por un animal (incluido el hombre), con una especificidad que es importante para la inmunidad innata. En los estudios realizados, se ha concluido que su distribución en el reino animal es ubicua y que están ampliamente extendidos en el organismo, actuando en un amplio espectro de bacterias que siempre han pertenecido a la flora natural asociada con el animal, y eliminando dos o más intrusos al mismo tiempo. La principal ventaja de éstos es que pueden funcionar sin memoria o sin alta especificidad, evitando así el problema de la autodestrucción por la compartimentalización celular o por la especificidad por el blanco que está ausente en el animal anfitrión.<sup>8-11</sup>

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Los péptidos antimicrobianos se caracterizan por presentar carga neta positiva de por lo menos +2 (puede ser de +4, +5, +6) por la posesión de aminoácidos como la arginina o la lisina. Esta carga va a permitir la interacción de cationes entre la bacteria y el

péptido. A pesar de compartir características comunes, como son un bajo peso molecular que varía de 3 a 50 KDa, plegamientos en tres dimensiones de manera que presentan una superficie hidrofóbica, con un lado de la cadena no polar, y una superficie hidrofílica con residuos polares cargados positivamente que les dan carácter anfipático (que presenta ambas regiones: hidrofóbica e hidrofílica), las moléculas varían en longitud (entre 11 y 50 aminoácidos), secuencia y estructura secundaria. Se pueden presentar como  $\alpha$  hélices como las cecropinas, o como hojas  $\beta$  antiparalelas como las defensinas. Se encuentran en gran concentración en superficies mucosas alteradas como la lengua, la tráquea y el intestino. Las magaininas (en ranas y sapos) y las cecropinas (en insectos) son inducidas por injuria. Esta inducción puede ser el equivalente primitivo de la respuesta inmune adaptativa.<sup>5, 12-14</sup>

## CLASIFICACIÓN

Según su estructura, se clasifican en cinco grupos diferentes químicamente así:

### Péptidos lineales con $\alpha$ hélices, sin cisteína, con o sin bisagra

Éstos se hallan en insectos, mamíferos, bacterias, anfibios y crustáceos. Se caracterizan porque presentan una región amino terminal básica y un carbono terminal largo. Estas dos regiones están unidas por una región de bisagra con prolina, glicina o ambas. Los más conocidos son las cecropinas y las magaininas.<sup>8</sup>

### Péptidos antibacterianos con unión disulfuro

Se hallan en neutrófilos de bovinos, ofidios, y bacterias. Las moléculas presentan una estructura de asa con siete residuos, además un tallo largo y una unión disulfuro que se halla hacia el carbono terminal. Han sido estudiadas

por su toxicidad a nivel neuronal y glial. Las más conocidas son la bacterenecina, la polimixina y la gramicidina.<sup>8</sup>

#### **Péptidos antibacterianos derivados de grandes polipéptidos**

Se hallan en neutrófilos de bovinos, porcinos y artrópodos e insectos. Son derivados del intestino del cerdo. El más conocido es la indolicina.<sup>8</sup>

#### **Péptidos lineales sin cisteína (Cys) con alta proporción de ciertos residuos**

Estos péptidos se caracterizan porque presentan alto contenido de prolina y arginina; muestran especificidad por los gramnegativos. El más conocido es la apidaecina.<sup>8</sup>

#### **Péptidos con dos o más uniones S-S**

Estos péptidos se conocen como defensinas y se caracterizan por presentar estructura de hoja plegada  $\beta$ , tener un peso de 3-4 KDa, poseer de 29 a 34 aminoácidos, ser citotóxicas y resistentes a las proteasas. Además, poseen alto contenido en arginina, que le da el carácter catiónico, y cisteína que es responsable de estabilizar la configuración de hoja  $\beta$  triple con una  $\beta$  horquilla que protruye cerca ortogonalmente.<sup>9, 15</sup>

Para investigar el mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos, se pueden utilizar cinco vías diferentes que son: 1) Estudiar sus efectos en funciones conocidas como la permeabilidad de la membrana o la síntesis de proteínas y ADN en un organismo blanco; 2) variar el blanco en la bacteria, cambiando los aminoácidos o causando mutaciones; 3) cambiar su estructura por síntesis de análogos con sustitución de aminoácidos o alteraciones mayores como enantiómeros D o retropéptidos; 4) hacer mediciones biofísicas que puedan detectar efectos como la formación de canales o la di-

sipación del potencial de membrana; 5) usar mitocondrias o liposomas como sistemas modelo para la bacteria viva.<sup>8</sup>

#### **MECANISMO DE ACCIÓN Y SELECTIVIDAD DE PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS**

Las membranas son reconocidas rápidamente como blancos de los péptidos antimicrobianos. Su modo de acción depende de la interacción con las membranas celulares bacterianas; con las bacterias grampositivas, interactúan con la membrana plasmática, mientras que con las gramnegativas interactúan con las dos membranas: la externa y la citoplasmática.

En ese proceso o mecanismo, una primera fase corresponde a la unión que ocurre a los dos minutos. Se presenta una interacción de cationes con carga positiva con los sitios divalentes de acople en la superficie del lipopolisacárido (LPS) con carga negativa, uniéndose a la membrana.<sup>12, 15</sup>

La segunda fase, la permeabilización, ocurre a los diez minutos y llega a su máximo a los sesenta minutos. Las defensinas se insertan dentro de la membrana aprovechando el potencial de membrana. Se agregan en grupos con su lado hidrofóbico dirigido hacia la membrana interior; y su lado hidrofílico apuntando hacia el exterior para formar el canal. Los péptidos catiónicos compiten con los cationes divalentes nativos como son  $\text{Ca}^{+2}$  o  $\text{Mg}^{+2}$  y los desplazan competitivamente. Se vuelven voluminosos e interrumpen la barrera normal de la membrana externa.<sup>12, 15</sup>

La tercera fase se inicia entre los treinta y sesenta minutos después, y se cree que es la injuria al ADN. En esta etapa, la integridad de la membrana es destruida y se vuelve susceptible a las enzimas líticas, además de bloquear las funciones celulares que dependen de

la integridad de la membrana, provocando la muerte de la célula. La membrana afectada desarrolla unas grietas transitorias que permiten el paso de una variedad de moléculas, incluyendo compuestos hidrofóbicos, pequeñas proteínas y compuestos antimicrobianos. De esta manera, inhiben una endotoxina (LPS libre) y sinergizan a los antibióticos convencionales.<sup>3, 12, 15</sup>

En el proceso de revisión sobre este tema, se encontró que tenían especial relevancia las defensinas y las mutacinas, ya que podrían utilizarse como posibles agentes anticariogénicos, influyendo en la colonización de la cavidad oral.<sup>16</sup>

#### **DEFENSINAS**

Se hallaron en 1980, inicialmente en neutrófilos de conejos y conejillos de Indias por Zeya y Spitznagel, quienes reportaron la presencia de "proteínas lisosomales catiónicas", y les dieron el nombre de defensinas. Luego, se purificaron de los neutrófilos de conejos, ratas, conejillos de Indias, insectos, crustáceos, ofidios, mamíferos y plantas, por medio de varias técnicas como la exclusión por tamaño, el cambio iónico, la cromatografía de interacción hidrofílica, la electroforesis en gel y la cromatografía líquida de fase reversa de alta resolución. Más recientemente, se han encontrado otros péptidos con características similares, pero que no presentan homología con las anteriores.<sup>8, 15</sup>

Se han reportado cuatro familias de defensinas en las eucariotas:  $\alpha$  defensinas y  $\beta$  defensinas en mamíferos, defensinas en insectos y defensinas en plantas. Mientras que en los mamíferos las defensinas consisten en hojas plegadas  $\beta$  unidas por puentes disulfuro (con sutiles diferencias en los patrones de las  $\alpha$  defensinas y  $\beta$  defensinas), las defensinas en insectos y plantas poseen  $\alpha$  hélices

estabilizadas a través de puentes disulfuro enrollados en las hojas plegadas  $\beta$ .<sup>6</sup>

Las  $\alpha$  defensinas son los principales constituyentes de los gránulos microbicidas de los granulocitos de la sangre y están abundantemente expresados en las células epiteliales del intestino o de Paneth. En los humanos, éstas se conocen como HNP 1-4 y generalmente se hallan en forma de dímeros. Durante el proceso de inflamación, son generadas por el proceso proteolítico de los péptidos precursores de 93-95 aminoácidos, almacenadas en gránulos y liberadas únicamente en vacuolas de células fagocíticas.<sup>15</sup>

Las  $\beta$  defensinas difieren de las  $\alpha$  defensinas por el ordenamiento de los tres puentes disulfuro entre los seis residuos de cisteína de los péptidos maduros. Éstas hacen parte de las barreras antimicrobianas de las mucosas. Dependiendo de su ubicación, se dividen en dos: HBD-1 (en tracto urogenital, lengua y glándula parótida) y HBD-2 (en las escamas de extractos psoriáticos) Tanto las defensinas HBD1 como las defensinas HBD2 son muy importantes en la defensa de la mucosa oral. Se han hallado en el tejido gingival. Se especula que las HBD1 juegan un papel constitutivo en la defensa oral, mientras que la expresión de las HBD2 es inducida en respuesta a infecciones locales o inflamación.<sup>6, 9, 16, 17</sup>

## FUNCIONES

El espectro antibacterial de las defensinas incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, mycobacteria, *Treponema pallidum*, hongos y algunos virus encapsulados. Ejercen actividad citotóxica no específica contra un amplio rango de blancos normales y malignos, incluyendo células resistentes a TNF- $\alpha$  y factor citolítico NK. Matan las células blanco de mamíferos y microorganismos por

un mecanismo común que envuelve interacciones electrostáticas iniciales con superficies celulares cargadas negativamente, seguidas por la inserción dentro de la membrana celular que ellos permeabilizan, así forman canales regulados por voltaje. El resultado es la salida de solutos. Algunas defensinas actúan como opsoninas, mientras otras inhiben la protein-quinasa C; se unen específicamente al receptor ACTH y bloquean la esteroidogénesis o actúan como quimioatrayentes selectivos para los monocitos. Se ha comprobado que los péptidos poseen actividad interactiva e inhibitoria contra los lipopolisacáridos LPS y que su actividad es diferente a la de la endotoxina.<sup>6, 15, 18, 19</sup>

## INVESTIGACIONES RELACIONADAS CON LAS DEFENSINAS

Yang y colaboradores comprobaron que las  $\beta$  defensinas utilizan el receptor CCR6 y así pueden actuar como microquemoquinas. Al mismo tiempo, investigaron la capacidad de estas defensinas para reclutar células dendríticas y células T de la región de invasión microbiana. Proponen que las  $\beta$  defensinas han desarrollado la capacidad de jugar papeles importantes no sólo en la inmunidad innata sino en la adquirida también.<sup>19</sup>

Por su parte, Stolzenberg y colaboradores observaron la expresión de ésta a través del aparato digestivo desde el paladar hasta el recto, a través de las vías aéreas. En la lengua de los bovinos, hallaron una  $\beta$  defensina, LAP, que evita que la lengua presente infecciones; también encontraron en las células que cubren la córnea del ojo, en la piel, en el plejo coroide, las meninges y la placenta. Su presencia en la corteza del cerebro y en las células de Purkinge sugiere la posibilidad de otras actividades. Además, mostraron que las  $\beta$  defensinas eran inducidas en estados de enfermedad. Cuando se halle

el mecanismo inductor de las defensinas, se podrá aplicar como terapia terapéutica para aumentar la inmunidad de las mucosas.<sup>9, 21</sup>

Otros investigadores, Helmerhorst y colaboradores, estudiaron la eficacia de péptidos antibióticos derivados de la histatina en la biopelícula de la cavidad oral. Las histatinas son péptidos antimicrobianos salivares que exhiben propiedades antifúngicas y antibacteriales *in vitro*, y están posiblemente implicados en el mantenimiento de la homeostasia oral microbiana.<sup>22</sup>

Los neutrófilos y las células epiteliales utilizan péptidos antimicrobianos similares en los mecanismos de defensa innata para resistir la infección. Se ha identificado la defensina HBD1 en la encía que rodea al diente, sitio de retos constantes y frecuentes inflamaciones. Ésta se expresa constitutivamente en los tejidos sanos y en los inflamados.<sup>8, 23, 24</sup>

Kelly y colaboradores han estudiado la proteína antigénica de la pared de *S. mutans* (PAC) que actúa como una adhesina para unirse a los receptores salivares, permitiendo la colonización del diente por esta bacteria. Ellos han probado un péptido sintético p1025 en la inhibición de la unión de PAC a los receptores salivares. Para ello, han utilizado un modelo de adhesión estreptocócica - humano *in vivo* para prevenir la recolonización de *S. mutans*. Ésta es una estrategia antimicrobiana en la que se aplican péptidos que compiten con PAC para inhibir la adhesión y así impedir la colonización del diente, previniendo la caries dental.<sup>25</sup>

En Colombia, Argüello y Lozano adelantaron estudios con péptidos antimicrobianos con el objetivo de observar la actividad de inhibición del crecimiento de *S. mutans*. Utilizaron 5 cepas de *S. mutans* (1 de la ATCC y las otras 4 de pacientes), 25 péptidos

antimicrobianos sintetizados en el entonces Instituto de Inmunología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, que fueron codificados con los números del 2060 al 2084. También utilizaron controles positivos como la clorhexidina, la kanamicina, la ampicilina, la tetraciclina y el PBS como control negativo. En este estudio la mayor actividad inhibitoria frente a las cepas de *S. mutans* fue ejercida por los péptidos.<sup>26</sup>

## MUTACINAS

Las mutacinas son polipéptidos antimicrobianos producidos por *S. mutans*, los cuales pertenecen a la familia de bacteriocinas lantibióticas que se caracterizan por ser sintetizados ribosomalmente y modificados postranscripcionalmente; y por estar compuestos por lantioninas,  $\beta$  metioninas, residuos de aminoácidos deshidratados y puentes tioéter. La síntesis de lantibióticos incluye la producción de un prepeptido que consiste en un péptido líder N terminal y un propéptido C terminal. La modificación del propéptido comprende la deshidratación de los residuos treonina y serina, y la adición de grupos tioles desde los residuos cisteína hacia los puentes dobles para formar lantioninas o  $\beta$  metilantioninas. El prepeptido es transportado a través de la membrana celular, procesado, y luego secretado al medio externo.<sup>27-30</sup>

Se han clasificado en tres grupos denominados mutacinas I, II y III, con base en la existencia de un plásmido residente y en la actividad antagónica de las cepas entre sí. Las mutacinas I (aisladas de *S. mutans* UA 140) y II (aisladas de *S. mutans* T8) presentan un plásmido de 5.6 Kb pero difieren entre sí por los patrones de restricción de los plásmidos, mientras que el grupo de mutacinas III (aisladas de *S. mutans* UA 787) no presenta plásmido.<sup>31-35</sup>

Los tres grupos presentan diferentes espectros antimicrobianos que se solapan, siendo activos contra cepas relacionadas y otras bacterias grampositivas, inhibiendo de esta manera a *S. mutans* y microorganismos grampositivos, bien sea perturbando la membrana o bien inhibiendo funciones enzimáticas específicas.

Éstas han sido estudiadas desde la década del ochenta. El grupo de Hillman y colaboradores, en 1987, estudió la importancia de la producción de la mutacina en la colonización de la cepa de la cavidad oral. Ellos observaron que en los niños, durante la adquisición de los microorganismos, las mutacinas pueden promover la colonización de *S. mutans* de la superficie dental en competencia con otros microorganismos.<sup>36</sup>

En los siguientes años los investigadores se dedicaron a aislar, purificar y caracterizar este grupo de péptidos antimicrobianos, de las diferentes cepas de *S. mutans*. Se examinó la composición de aminoácidos de cada una de ellas y se han hecho modificaciones por medio de ingeniería proteica con el fin de obtener indicios de las relaciones estructura - función. Muchos grupos se han dedicado a explorar el campo de las modificaciones de las propiedades biológicas y estructurales (manipulación genética).<sup>32</sup>

Pero también existen otros grupos, como el de Grönroos, que estudió el papel de la mutacina en la transmisión de *S. mutans* de madre a hijo. Para este proyecto tomaron 19 madres con edades entre 18 y 34 años, quienes tenían hijos entre 18 meses y tres años de edad. Del grupo de niños, 13 no presentaban caries y 7 poseían historia de caries de biberón, con un índice *coe-s* entre 17 y 63. Ellos tomaron muestras de placa en los niños y en las madres muestras de saliva. Estas muestras se cultivaron en agar MSB. Posteriormente, se hizo ribotipificación y

serotipificación de las cepas y prueba de Fredericq para la producción de mutacina. Este grupo sugiere que las cepas que producen altos niveles de mutacina se transmiten más fácilmente a los niños que las cepas con una actividad de mutacina baja.<sup>37</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de los avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, los microorganismos han desarrollado resistencia a los agentes antibióticos. Ha sido necesario buscar en los mecanismos de la inmunidad innata que no dependen del reconocimiento específico o de antígenos individuales, para mediar la resistencia a la infección y así poder llevar a cabo el desarrollo de nuevos agentes antibióticos. Las características que presentan los péptidos antimicrobianos, como son el amplio espectro de actividad, su acción rápida, el sinergismo con los antibióticos clásicos y la neutralización de endotoxinas, los hacen candidatos para una nueva clase de antibióticos a desarrollar.

Con respecto a las mutacinas y defensinas, son candidatos promisorios para ser agentes anticariogénicos aunque todavía existen muchas inquietudes que se deben despejar. Es necesario continuar con más investigaciones con modelos animales y humanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Travis J. Reviving the antibiotic miracle? *Science* 1994 Apr; 264(5157): 360-2
2. Gabay J. Ubiquitous natural antibiotics. *Science* 1994 Apr; 264: 373-4
3. Janeway C, Travers P. The humoral immune response. In: Immunobiology: the immune system in health and disease. 3<sup>rd</sup> ed. Current Biology/ Garland, 1997
4. Martínez de Tejada G, Pizarro-Cerda J, Moreno E, Moriyon I. The outer membranes of *Brucella* spp are resistant to bactericidal cationic peptides. *Infect Immun* 1995 Aug; 63(8): 3054-61

5. Hancock R, Scott M. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug; 97(16): 8856-61
6. Hoffman JA, Kafatos FC, Janeway Jr CA, Ezekowitz RAB. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999 May; 284: 1313-17
7. Hoffmann JA, Hetru CH. Insect defensins: inducible antibacterial peptides. *Immunol Today* 1992; 13(10): 411-15
8. Boman H. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 61-92
9. Stolzenberg ED, Anderson GM, Ackermann MR, Whitlock RH. Epithelial antibiotic induced in states of disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Aug; 94: 8686-90
10. Scott MG, Yang H, Hancock REW. Biological properties of structurally related  $\alpha$ -helical cationic antimicrobial peptides. *Infect Immun* 1999 Apr; 67(4): 2005-9
11. Gough M, Hancock RE, Kelly NM. Antidotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun* 1996 Dec; 64(12): 4922-27
12. Hancock R. Peptide antibiotics. *The Lancet* 1997 Feb; 349: 418-22
13. REW Hancock Laboratory. Cationic antimicrobial peptides. Canada: 2002 Aug 13. <http://www.emldr.ubc.ca/bobh/peptide>
14. Fernández RC, Weiss AA. Susceptibilities of *Bordetella pertussis* strains to antimicrobial peptides. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 Apr; 40(4): 1041-43
15. Lehrer R. Defensins: Antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 105-28
16. Mathews M, Jia HP, Guthmiller JM, Losh G, Graham S et al. Production of  $\alpha$  defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands. *Infect Immun* 1999 Jun; 67(6): 2740-5
17. Sahasrabudhe KS, Kimball JR, Morton TH, Weinberg A, Dale BA. Expression of the antimicrobial peptide, human  $\alpha$  defensin1, in duct cells of minor salivary glands and detection in saliva. *J Dent Res* 2000; 79(9): 1669-74
18. Dominy B, Quintans J. Defensin paper. Chicago, IL, USA: University of Chicago, 1999 Jul 14. <http://bsd.uchicago.edu/immunobio.papers.defensin.lab>
19. Levy O, Ooi CE, Elsbach P, Doerfler ME, Lehrer RI, Weiss J. Antibacterial proteins of granulocytes differ in interaction with endotoxin. *J Immunol* 1995 May; 154(10): 5403-10
20. Yang D, Chertov O, Bychkovska SN, Chen Q, Buffo MJ et al.  $\alpha$ -defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999 Oct; 286: 525-8
21. Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zazloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 1995 Mar; 267: 1645-8
22. Helmerhorst EJ, Hodgson R, Van't Hof W, Veerman ECI, Allison C, Nieuw AV. The effects of histatin-derived basic antimicrobial peptides on oral biofilms. *J Dent Res* 1999 Jun; 78(6): 1245-50
23. Diamond G, Russell JP, Bevins CHL. Inducible expression of an antibiotic peptide gene in lipopolysaccharide-challenged traqueal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 May; 93: 5156-60
24. Krisanaprakornkit S, Weinberg A., Pérez CN, Dale BA. Expression of the peptide antibiotic human defensin  $\alpha$  defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue. *Infect Immun* 1998 Sep; 66(9): 4222-28
25. Kelly CG, Younson JS, Hikmat BY, Todryk SM, Czis CM et al. A synthetic peptide adhesion epitope as a novel antimicrobial agent. *Nat Biotechnol* 1999 Jan; 17(1): 42-7
26. Argüello G, Lozano JM. Actividad *in vitro* de péptidos antimicrobianos sintéticos en cepas de *S. mutans*. *Univ Odontol* 1999 May; 19(38): 7-12
27. Moll GN, Konings WN, Driessen AJ. Bacteriocins: mechanism of membrane insertion and pore formation. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1999 Jul-Nov; 76(1-4): 185
28. Sablon E, Contreras B, Vandamme E. Antimicrobial peptides of lactic acid bacteria: mode of action, genetics and biosynthesis. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2000; 68: 21-60
29. Smith L, Novak J, Rocca J, Mc Clung S, Hillman JD, Edisson AS. Covalent structure of mutacin 1140 and a novel method for the rapid identification of lantibiotics. *Eur J Biochem* 2000 Dec; 267(23): 6810
30. Guder A, Wiedemann I, Sahl HG. Posttranslationally modified bacteriocins - the lantibiotics. *Biopolymers* 2000, 55 (1): 62-73
31. Qi F, Chen P, Caufield P. The group I strain of *Streptococcus mutans*, UA140, produces both the lantibiotic mutacin I and a nonlantibiotic bacteriocin, mutacin IV. *Appl Environ Microbiol* 2001 Jan; 67(1):15-21
32. Chen P, Novak J, Kirk M, Barnes S, Qi F, Caufield P. Structure-activity study of the lantibiotic mutacin II from *Streptococcus mutans* T8 by a gene replacement strategy. *Appl Environ Microbiol* 1998 Jul; 64(7): 2335-40
33. Qi F, Chen P, Caufield P. Purification and biochemical characterization of mutacin I from the group I strain of *Streptococcus mutans*, CH3, and genetic analysis of mutacin I biosynthesis genes. *Appl Environ Microbiol* 2000 Aug; 66(8): 3221-9
34. Qi F, Chen P, Caufield P. Purification of mutacin III from group III *Streptococcus mutans* UA 787 and genetic analyses of mutacin III biosynthesis genes. *Appl Environ Microbiol* 1999 Jun; 65(9): 3880
35. Novak J, Caufield PW, Miller EJ. Isolation and biochemical characterization of a novel lantibiotic mutacin from *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol* 1994 Jul; 176(14): 4316-20
36. Hillman JD, Dzuback AL, Andrews SW. Colonization of the human oral cavity by a *Streptococcus mutans* mutant producing increased bacteriocin. *J Dent Res* 1987 Jun; 66(6): 1092-4
37. Grönroos L, Saarela M, Mättö J, Tanner-Salo U, Vuorela A, Alaluusua S. Mutacin production by *Streptococcus mutans* may promote transmission of bacteria from mother to child. *Infect Immun* 1998 Jun; 66(6): 2595-600

#### CORRESPONDENCIA

Pontificia Universidad Javeriana,  
Facultad de Odontología,  
Centro de Investigaciones  
Odontológicas.

Carrera 7ª # 40-62, edificio 26.

Bogotá, D C., Colombia.

Teléfono: +57-1-3208320,  
extensión 2899.

Correo electrónico:

Soledad Gómez.

[soledad.gomez@javeriana.edu.co](mailto:soledad.gomez@javeriana.edu.co),

[solitagr@hotmail.com](mailto:solitagr@hotmail.com)

Margarita Chaves.

[margarita91@hotmail.com](mailto:margarita91@hotmail.com)

Recibido para publicación:  
septiembre 26 de 2003.

Aceptado para publicación:  
abril 24 de 2004.