

Estudos, por simulação molecular, do peptídeo antimicrobiano indolicidina e análogos em bicamadas lipídicas de DPPC

Carlos A. Fuzo* (PG), Camila R.L. Kammerer (IC), Léo Degève (PQ)

Grupo de Simulação Molecular (GSM), Dept. Química,
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

*cafuzo@usp.br

Palavras Chave: Peptídeos antimicrobianos, indolicidina, interação com bicamadas de DPPC, simulação molecular. podendo ser o indício de que várias configurações são factíveis nas interações peptídeos/membranas.

Introdução

Os peptídeos antimicrobianos desempenham um papel importante na primeira linha de defesa dos organismos contra a invasão de patógenos. Os mecanismos geralmente propostos para a atividade desses peptídeos envolvem a danificação da membrana celular pela formação de poros ou por outros tipos de perturbação à estrutura da membrana. A indolicidina¹ (IND) é um peptídeo antimicrobiano (ILPWKWPWWPWR-NH₂) isolado dos grânulos citoplasmáticos de neutrófilos de bovinos que possui um grande espectro de atividade antimicrobiana. No entanto, ela apresenta citotoxicidade. As atividades antimicrobiana e tóxica podem estar correlacionadas² com as cargas dos lipídeos que compõem as membranas que são frequentemente carregadas negativamente em bactérias. Por outro lado, a maioria dos lipídeos que compõem as membranas das células dos organismos multicelulares possui carga nula. O objetivo deste trabalho é procurar obter informações a respeito do comportamento da indolicidina e de dois análogos (CP10A e CP11³) em membranas constituídas por lipídeos com carga nula (DPPC) para correlacioná-lo com as atividades tóxicas apresentadas por esses três peptídeos. Esses estudos estão sendo conduzidos por dinâmica molecular.

Resultados e Discussão

As estruturas iniciais foram construídas de forma que peptídeos (IND, CP10A ou CP11) ficassem alojados no solvente uma molécula frente a cada uma das faces da membrana. As posições dos centros de massa dos peptídeos em relação ao centro de massa das membranas, perpendicularmente ao plano das mesmas, é mostrado na figura 1 em função do tempo junto com as posições dos centros de massa dos átomos de fósforo das moléculas de DPPC. Observa-se que os peptídeos aproximam-se das membranas inserindo-se parcialmente nelas, porém não houve convergência entre as estruturas dos dois peptídeos em cada um dos sistemas mesmo após 50 ns

A inserção parcial dos peptídeos nas membranas é condizente com os trabalhos na literatura, que mostram que esses peptídeos têm afinidade por membranas. Estes mesmos trabalhos, assim como simulações em micelas (trabalhos recentes do GSM), indicam que esses peptídeos localizam-se preferencialmente na região de interface com a água.

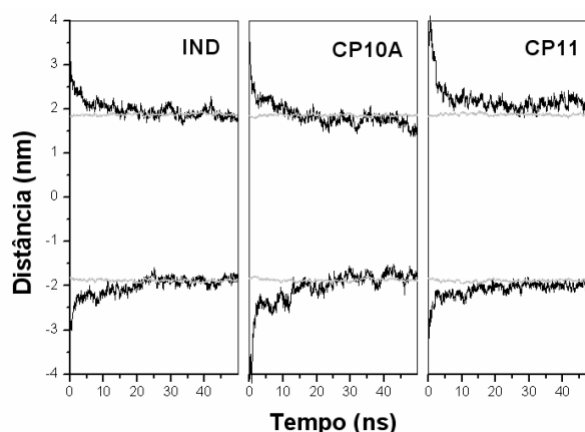


Figura 1. Posições, em relação ao centro de massa da membrana, dos centros de massas dos peptídeos IND (em preto) e dos átomos de fósforo (cinza) para cada uma das faces da membrana.

Conclusões

Os peptídeos têm afinidade e se inserem nas membranas se localizando de acordo com os resultados experimentais e com os obtidos em simulação na presença de micelas. Essas simulações permitem a obtenção de informações sobre o comportamento desses peptídeos frente às membranas com detalhes que as técnicas experimentais dificilmente proporcionam.

Agradecimentos

Agradecemos à Fapesp e CNPq.

¹ Michal, E. J.; Novotny, W. L.; James, J. C., *J. Biol. Chem.*, **1992**, 257, 4292.

² Zasloff, M., *Nature*, **2002**, 24, 389.

³ Halevy, R.; Rozek, A.; Kolusheva, S.; Hancock, R. E. W.; Jelinek, R., *Peptides*, **2003**, 24, 1753.