

Estudo Estrutural do peptídeo antimicrobiano Hylin a1-D-W6 utilizando-se a técnica de Ressonância Magnética Nuclear.

Carolina O. Matos (IC)*¹, Edson Crusca Jr (PQ)², Eduardo M. Cilli (PQ)², Luciano M. Lião (PQ)¹, Aline L. Oliveira (PQ)¹

¹Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, Instituto de Química, UFG, Goiânia; ²Depto. de Bioquímica e Tecnologia Química, Instituto de Química, UNESP, Araraquara; E-mail: *carol.omatos@gmail.com

Palavras Chave: RMN, peptídeo antimicrobiano, hylin a1.

Introdução

As ameaças à saúde causadas por bactérias resistentes a antibióticos vêm atingindo índices altíssimos. Essa resistência tem movimentado pesquisas pela busca de novos agentes terapêuticos, dentre os quais os peptídeos antimicrobianos (PAMs) representam uma alternativa de compostos bioativos. O conhecimento da estrutura em alta resolução dessa classe de moléculas permite a compreensão detalhada dos mecanismos de ação bactericida de um PAM, gerando informações úteis para acelerar a exploração e o aperfeiçoamento de medicamentos¹. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a estrutura tridimensional do peptídeo D⁰-W⁶-Hyl-a1 (DIFGAIWPLALGALKNLIK), um análogo do peptídeo Hylin a1 isolado do anuro *Hypsiboas albopunctatus*, que apresenta atividade seletiva contra bactérias gram positivas, por meio da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN). Os estudos estruturais foram realizados na presença de micelas de dodecilfosfolina-d₃₈ (DPC), visando à importância da interação do peptídeo com ambiente mimético de membranas.

Resultados e Discussão

Os espectros bidimensionais de RMN de uma amostra 1 mM do peptídeo Hylin D⁰-W⁶-a1 (D⁰-W⁶-Hyl-a1) foram obtidos em presença de 100 mM de DPC no espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER AVANCE III 500 (11,75 T). O sistema de *spin* de cada resíduo de aminoácido foi identificado no espectro de TOCSY e a atribuição sequencial foi feita através dos picos de correlação NH-αH do espectro de NOESY.

Para a determinação da estrutura tridimensional do peptídeo D⁰-W⁶-Hyl-a1, foram calculadas 120 estruturas com o programa XPLOR-NIH, utilizando-se 219 restrições de distância, das quais 90 correspondem a distâncias intra-residuais, 129 restrições de média distância e 26 restrições de ligação de hidrogênio, totalizando uma média final de 11,5 restrições por resíduos. A família de 20 estruturas finais foi escolhida avaliando-se a energia e a violação de cada resíduo quanto aos ângulos ϕ e ψ através do diagrama de Ramachandran. A

estrutura de menor energia está apresentada na figura 1.

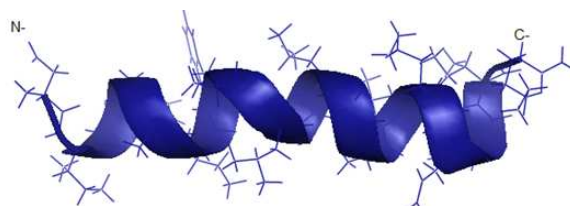


Figura 1. Representação em fita da estrutura de menor energia do peptídeo D⁰-W⁶-Hyl-a1.

Os estudos revelaram que o peptídeo D⁰-W⁶-Hyl-a1 é uma α -hélice bem definida, estendendo na região entre os resíduos (Phe³-Ile¹⁷), como mostra a figura 1. Valores mínimos de desvio médio quadrático (RMSD) da cadeia principal do peptídeo são de $0,28 \pm 0,15$, evidenciando que as estruturas exibem uma boa geometria.

Para determinar a qualidade das estruturas obtidas, os ângulos Φ e Ψ foram avaliados pelo diagrama de Ramachandran. Os resultados mostram que 81,1% dos ângulos Φ e Ψ encontram-se em regiões mais favorecidas de α -hélice e os restantes 18,9% dos ângulos Φ e Ψ encontram-se em regiões permitidas.

Conclusões

Os estudos estruturais revelam que peptídeo D⁰-W⁶-Hyl-a1 na presença de micelas de DPC apresenta estrutura helicoidal, compreendendo os resíduos Phe³-Ile¹⁷. Uma próxima abordagem será direcionada para avaliar a importância da alteração de carga na região N-terminal.

Agradecimentos

CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

1. Tew G.N., Scott R.W., Klein M.L., Degradó W.F. (2009). *Acc Chem Res*, 43:30-39.
2. Castro M.S., Ferreira T.C., Cilli E.M., Crusca E.Jr, Mendes-Giannini M.J., Sebben A., Ricart C.A., Sousa MV, Fontes W. (2009). *Peptides*, 30:291-296.
3. Crusca, E.Jr, Rezende A .A., Marchetto R., Mendes-Giannini M.J., Fontes, W., Castro, M.S., Cilli E.M.. (2011) *Biopolymers*, 96: 41-48.