

DINÂMICA MOLECULAR DO PEPTÍDEO ANTIMICROBIAL LL-37 EM UM MODELO DE SURFACTANTE PULMONAR

Aluno: Lucas Miguel Pereira de Souza

Orientador: André Silva Pimentel

Introdução

A catelicidina é um grupo de peptídeos antimicrobianos que possuem atividades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, e também apresentam ação imunoestimulatória e imunomoduladora. A catelicidina atua juntamente com as defensinas e altas concentrações de catelicidina são encontradas em sítios de inflamação, onde parecem estar destruindo microorganismos e atuando como uma ponte entre as imunidades inata e tardia [1]. A observação que os peptídeos antimicrobianos são também produzidos no epitélio sustenta a hipótese de que sejam parte de um tipo de sistema de defesa primária [2]. A catelicidina humana (hCAP-18) é processada para formar o peptídeo antimicrobiano LL-37 pela clivagem extracelular com a proteinase 3 [3]. O peptídeo antimicrobiano LL-37 tem um papel fundamental no mecanismo de defesa imune inato [4] e exibe um amplo espectro de atividade microbiana contra bactérias, fungos e víruses [5].

Peptídeos antimicrobianos tem sido sugerido como terapêutica futura para bactérias resistentes a antibióticos devido as atividades antimicrobianas potentes de amplo espectro com pouco desenvolvimento de resistência. Devido a estrutura única do pulmão, pneumonia bacteriana tem o problema adicional de transporte do antibiótico ao sítio de infecção. Uma solução potencial é a co-administração dos peptídeos antimicrobianos com surfactante pulmonar, permitindo a distribuição dos peptídeos nas vias aéreas e abrindo as regiões colapsadas do pulmão [6].

Objetivo

O objetivo deste projeto é realizar a dinâmica molecular coarse-grained do peptídeo antimicrobiano LL-37 em um modelo de surfactante pulmonar. Este projeto pretende verificar a viabilidade de utilizar o surfactante pulmonar como carreador do LL-37 para o pulmão.

Metodologia

Simulações serão realizadas usando o pacote computacional GROMACS 5.0.6. O campo de força Martini para os fosfolipídeos, peptídeo e água são componentes padrões adquiridos da literatura. O script INSANE será utilizado para construir o sistema de bicamada fosfolipídica com 512 em cada monocamada. A bicamada fosfolipídica será separada em duas monocamadas individuais pelo deslocamento de 6 nm usando o programa gmx editconf. Então, a caixa de água será construída com dimensões de tamanho de 17 nm×17 nm×6 nm usando o programa gmx solvate, gerando um bloco de água com aproximadamente 14000 moléculas e com uma densidade de 1 kg L⁻¹. Este bloco será colocado entre as duas monocamadas de fosfolipídeos, permitindo 20 nm de vácuo nas partes superiores e inferiores dos fosfolipídeos. O sistema total com 17 nm×17 nm×50 nm será colocada em uma caixa, que será replicada periodicamente nas direções x, y, e z. O peptídeo antimicrobiano será colocado no vácuo ou na fase água, próximos a ponta da cadeia hidrocarbônica e da cabeça polar, respectivamente. O sistema será visualizado com o programa computacional VMD. Os detalhes da metodologia da simulação são descritos na literatura [7].

Conclusão

A adsorção dos peptídeos antimicrobial LL-37 no modelo de surfactante pulmonar foi simulado com sucesso através de dinâmica molecular *coarse grained*. Foi encontrado que o peptídeo LL-37 localiza-se na cabeça polar do modelo de surfactante pulmonar. Também, este modelo (Figura 1) não colapsou com a presença do peptídeo LL-37, indicando que o surfactante pulmonar é estável na presença do LL-37. Portanto, as propriedades interfaciais do surfactante pulmonar são mantidas na presença do LL-37. As implicações disto é que existe uma grande chance do surfactante pulmonar poder ser utilizado como carreador do LL-37 para ser administrado localmente nos alvéolos do pulmão, fato este que ainda precisa de confirmação por testes *in vitro* e *in vivo*.

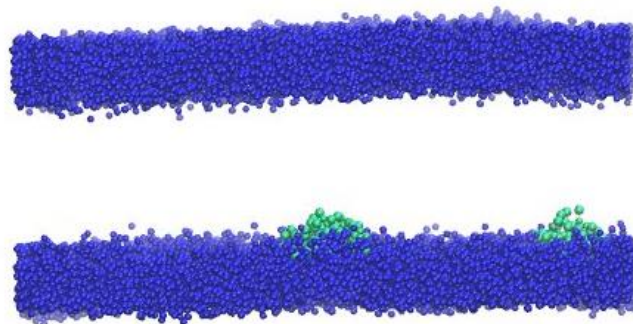


Figura 1. Localização do peptídeo LL-37 (azul claro) na região da cabeça polar do modelo de surfactante pulmonar (azul escuro) simulado com pressão de superfície de 30 mN m^{-1} em $2 \mu\text{s}$.

Referências

- 1- VANDAMME, D. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. **Cellular Immunology** (2012). 280: 22-35.
- 2- Ouhara, K. Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, β -defensins and LL37, produced by human epithelial cells. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 55(6): 888-896, (2005).
- 3- Sørensen, Ole E. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. **Blood**. (2001) 97(12): 3951-3959.
- 4- Zanetti M. J. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. **Journal of Leukocyte Biology**. (2004) 75(1): 39-48.
- 5- Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. **Nature**. (2002) 415 (6870): 389-395.
- 6- Banaschewski, B. J. H. Antimicrobial and Biophysical Properties of Surfactant Supplemented with an Antimicrobial Peptide for Treatment of Bacterial Pneumonia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. (2015) 59, 3075-3083.
- 7- Estrada-López, E. D. Prednisolone adsorption on lung surfactant models: insights on the formation of nanoaggregates, monolayer collapse and prednisolone spreading. **RSC Advances** (2017) 7, 5272-5281.