

SEMINÁRIO GERAL

Título: Peptídeos Antimicrobianos (AMPs)

Muitos microrganismos têm desenvolvido resistência contra antibióticos de uso convencional causando graves problemas de saúde pública. Em 1981, 5% da população de *Staphylococcus Aureus* eram resistentes ao antibiótico Meticilina. Dez anos depois a porcentagem aumentou para 38% e as estimativas atuais são de cerca de 50% de resistência. Isso se deve à uma forte adaptação natural, formando uma microflora muito diversificada devido ao surgimento de cepas resistentes aos antibióticos disponíveis. Uma nova classe de moléculas, Peptídeos Antimicrobianos (AMPs), possui a habilidade de neutralizar ou danificar o patógeno inibindo o desenvolvimento da resistência. Os AMPs são moléculas pequenas (12 a 45 resíduos), catiônicas em pH fisiológico, com amplo espectro de atividade antimicrobiana contra bactérias, vírus, protozoários e fungos. Esses peptídeos são constituintes do sistema imune inato de plantas, animais e humanos podendo ser obtidos para uso farmacológico tanto por via natural (extração) quanto sintética. Uma estratégia muito utilizada para a obtenção desses peptídeos sintéticos é a Síntese de Peptídeos em Fase Sólida (SPFS). Essa técnica é viável devido ao reduzido tamanho das moléculas, o que diminui os efeitos de impedimento estérico. Os AMPs também são moléculas anfipáticas, o que proporciona alta permeabilidade em membranas de microrganismos, causando morte celular. Ao contrário dos antibióticos que interagem fortemente com específicas moléculas alvos, geralmente proteínas, a maioria dos AMPs age por um mecanismo não específico induzindo morte celular. Isso ocorre por ruptura da membrana celular devido à formação de poro (Barrel-Stave, Toroidal, Carpet) ou por translocamento do peptídeo através da membrana, ligando-se à moléculas intracelulares, inibição da biossíntese da parede celular, DNA, RNA e síntese protéica. A toxicidade dos AMPs é pequena, pois suas características físicas permitem que distingam entre células eucarióticas e células bacterianas, baseado na composição da membrana celular. O mecanismo molecular de permeabilização de membrana varia para os diferentes tipos de peptídeos dependendo das suas características, tal como a sequência de aminoácidos, composição de aminoácidos, composição da membrana lipídica alvo. Por exemplo, Alameticina apresenta mecanismo 'barrel-stave', Ovispirin é 'carpet' e Magainins, Protegrins e Melittin são 'toroidal-pore'. Indolicidina transloca-se através da membrana, inibe completamente a síntese de DNA e RNA em *Escherichia Coli*, mas não tem nenhum efeito na síntese protéica.

- Brogden KA (2005) Antimicrobial peptides pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews Microbiology* 3: 238–250.
- Dutton CJ, Haxell MA, McArthur HAI, Wax RG (2002) *Peptide antibiotics, discovery, modes of action and applications*. Marcel Dekker, New York, NY, USA, 2002.
- Izadpanah A, Gallo RL (2005) Antimicrobial peptides. *J.Am.Acad.Dermatol.* 52:381-390.
- Melo MN, Ferre R, Castanho MARB (2009) Antimicrobial peptides: linking partition, activity and high membrane-bound concentrations. *Nat Rev Microbiol* 7:245-250.
- Oren Z, Shai Y (1998) Mode of action of linear amphipathic α -helical antimicrobial peptides. *Peptide Science* 47: 451–463.
- Splith K, Neundorf I (2011) Antimicrobial peptides with cell-penetrating peptide properties and vice versa. *Eur Biophys J* 40:387-397.