

Estudio de la interacción péptido-membrana utilizando simulaciones por Dinámica Molecular

Cancelarich, N. L.¹; Pickholz, M.^{2,3}; Domene, C.⁴; Marani, M. M.¹

¹IPEEC-CONICET; ²Dto. Física, FCEN-UBA; ³IFIBA-UBA-CONICET; ⁴ Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom.

ncancelarich@cenpat-conicet.gob.ar

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) juegan un rol fundamental en el sistema de defensa de todos los organismos. En eucariotas forman parte de su sistema inmune innato, pero además pueden actuar modulando la respuesta inmune adquirida. Se trata de moléculas pequeñas, con carga neta positiva y de naturaleza anfipática. Actúan mediante interacción con la membrana bacteriana: pueden adsorberse, insertarse o translocarse, produciendo la lisis o la permeabilización, formando poros o bien interaccionando con proteínas de membrana. Además, algunos pueden autoensamblarse en estructuras oligoméricas u otros agregados. Estos mecanismos difieren entre péptidos, están relacionados con su estructura y secuencia aminoacídica y, a menudo, implican estructuras transientes difíciles de estudiar experimentalmente. Esto impide el desarrollo de PAMs con alto valor terapéutico, lo cual requiere una comprensión detallada del mecanismo de acción. Las simulaciones de dinámica molecular (DM) son una herramienta poderosa para comprender estos sistemas y sus procesos dinámicos. En este trabajo llevamos a cabo simulaciones de DM para somuncurin-1, un PAM aislado de la piel de la rana patagónica *Pleurodema somuncurense*, el cual mostró actividad moderada contra cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Se utilizaron dos tipos de bicapas lipídicas: mezclas POPC y POPG/POPE, que imitan las membranas de mamíferos y bacterias respectivamente, y nos centramos en los efectos cooperativos en la interacción de péptidos con bicapas lipídicas. Para obtener un buen muestreo distribuimos péptidos (alta concentración) en el núcleo hidrofóbico de interfase de agua. Las simulaciones se llevaron a cabo utilizando el conjunto NPT a tres temperaturas diferentes, 303K, 310K y 320K, para replicar el sistema al mismo tiempo que se aceleran algunos procesos. Somuncurin-1 mostró mayor afinidad por la interfase lipídica del modelo bacteriano. Además, fue posible acceder al mecanismo de estabilización peptídico en el núcleo hidrofóbico y un análisis posterior mostró las interacciones específicas responsables de esta localización. Estos resultados nos permiten conocer el comportamiento de somuncurin-1 en un entorno de membranas y es necesario continuar con el análisis de las simulaciones para poder inferir cuál es su mecanismo de acción.