

Definiendo el tipo de poro estructural que forma el péptido antimicrobiano maximina 3 en membranas lipídicas, mediante análisis energético de las interacciones moleculares.

Thursday 14 December 2023 09:00 (25 minutes)

Maximina 3 (Max3) es un péptido antimicrobiano catiónico (PAM) (NH₂-GIGGKILSGLKTALKGAAKELASTYLH-COOH) que se encuentra en las secreciones de la piel y en el cerebro del sapo de vientre rojo Bombina máxima. Hasta la fecha, se desconocen las interacciones moleculares que gobiernan su actividad antimicrobiana y especificidad de membrana. Con ayuda de técnicas experimentales como dispersión dinámica de luz (DLS) y vesículas unilamelares grandes (LUVs), se demostró que el mecanismo de acción de Max3 es formando poros en las membranas lipídicas. Sin embargo, experimentalmente no es trivial definir el arreglo de los péptidos entre ellos para formar ese poro. En el laboratorio se implementaron simulaciones por dinámica molecular (SDM) de todos los átomos (AA) para obtener información sobre la interacción lípido-péptido y péptido-péptido dentro de las membranas arquetipo que simulan membranas tipo bacterianas, de mamífero y fúngicas. Los estudios fueron desarrollados desde una perspectiva mono y oligomérica (1 y 6 monómeros de Max3, respectivamente). Los estudios *in silico* revelaron, a nivel monomérico, que la Max3 modifica la organización de los lípidos locales por medio de la atracción de las cabezas polares de los fosfolípidos hacia el centro de la bicapa. Esto induce el adelgazamiento de la membrana y aumenta el área por lípido alrededor del péptido, propiciando un debilitamiento en la resistencia de la membrana. A su vez, la disposición del péptido en membrana forma un pequeño canal formado por los residuos de lisina (Lys5,11,15,19) dispuestos como una “escalera”, que permite el flujo del agua. Las lisinas se ubican en la cara hidrofílica de la α -hélice. Los cálculos de energía libre muestran que las interacciones electrostáticas de la Max3 en estado transmembranal (estado TM) tiene una mayor afinidad por la membrana bacteriana que por las membranas ricas en esteroides. Resalta el hecho de que, aunque la estructura oligomérica está estable durante los tiempos de simulación, las interacciones moleculares de cada monómero del oligo no tienen cambios significativos con las interacciones que presenta como monómero solo en membrana. Además, se aprecia que estas energías muestran un patrón electrostático característico de Max3 y que es independiente del tipo de membrana utilizada. A este patrón lo denominamos como “huella digital electrostática”. La alta conservación en el perfil energético de interacción del péptido como monómero vs su disposición oligomérica, sugiere pobre interacción entre los monómeros para formar el oligómero, así como proponer una estructura tipo toroidal, donde los lípidos constituyen parte del lumen del poro.

Resumen de la contribución

Author: HERNÁNDEZ ADAME, Pablo Luis (ICF, UNAM)

Presenter: HERNÁNDEZ ADAME, Pablo Luis (ICF, UNAM)

Session Classification: Contribuciones Orales