

Peptídeos antimicrobianos: biotecnologia aplicada a saúde

Antimicrobial peptides: biotechnology applied to human health

Daiane Medeiros de Oliveira¹, Ariane Ferreira Lacerda^{2*}

1. Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central; 2. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia

* arianeflacerda@gmail.com; Parque Estação Biológica - PqEB - Av. W5 Norte (Final); CEP: 70770-917 - Brasília, DF - Brasil. Tel 55 61 3448-4705

Palavras-chave: Antibióticos, Fármacos, Infecções, Microrganismos.

Resumo

O crescente aumento de infecções resistentes a antibióticos têm ameaçado o sucesso no tratamento de doenças causadas por microrganismos, exigindo novas opções farmacoterapêuticas. Neste aspecto, o desenvolvimento de fármacos à partir de peptídeos antimicrobianos pode ser uma estratégia promissora, reforçada por seu diferencial no mecanismo de ação, atividade em amplo espectro e características que dificultam o desenvolvimento de resistência microbiana. Além disso, os peptídeos antimicrobianos apresentam a vantagem de serem encontrados em todos organismos multicelulares, facilitando sua obtenção. Sendo assim, este trabalho aborda os peptídeos antimicrobianos como nova fonte terapêutica, suas características gerais e apresenta o resumo desses peptídeos de diversas fontes, com atividades alvo contra patógenos em humanos.

Abstract

The increase in antibiotic resistant infections have threatened success in the treatment of diseases caused by microorganisms, requiring new pharmacotherapeutic options. In this respect, the development of drugs from the antimicrobial peptides may be a promising strategy, enhanced by its differential in the mechanism of action, broad spectrum activity and characteristics that hinder the development of microbial resistance. In addition, antimicrobial peptides have the advantage of being found in all multicellular organisms, facilitating its retrieval. Thus, this paper discusses the antimicrobial peptides as novel therapeutic source, its general characteristics and presents a summary of these peptides from various sources, with target against pathogenic in human activities.

Introdução

Os organismos vivos estão constantemente expostos ao contato com microrganismos patogênicos, sendo necessário a ação de um conjunto de mecanismos de defesa (REDDY *et al*, 2004). Entretanto, a ineficiência do sistema

Oliveira, DM & Lacerda, AF

imunológico acarreta na susceptibilidade a infecções, possibilitando a progressão de doenças, responsáveis por alto índice de mortalidade (MACHADO *et al.*, 2004a).

Neste aspecto, a criação dos antibióticos representou um grande avanço na saúde, pois disponibilizaram o tratamento e a cura de infecções, aumentando a expectativa de vida humana (AOKI & UEDA, 2013). Entretanto, nos últimos anos, o surgimento de microrganismos resistentes aos antibióticos convencionais, têm alertado à necessidade do desenvolvimento de novos fármacos eficientes, visto que o lançamento de antimicrobianos não tem acompanhado o índice de resistência patogênica (APONTE *et al.*, 2011).

Esses problemas podem ser perceptíveis nos casos de *Acinetobacterbaumannii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonasaeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, os quais são patógenos em humanos de grande relevância e já apresentam resistência a maioria dos antibióticos convencionais (AOKI & UEDA, 2013). Problemas assim, envolvem também fatores econômicos, em decorrência ao prolongamento da duração e intensidade dos tratamentos, exigindo a utilização simultânea de vários medicamentos (PRATES & BLOCH JR, 2000).

Neste aspecto, a população dos países subdesenvolvidos é a mais atingida,

tendo como fator agravante o uso abusivo de antibióticos (ALVIANO & ALVIANO, 2009; AOKI & UEDA, 2013; BAHR & REN, 2013; ROSCIA *et al.*, 2013), doenças e terapias imunossupressoras (MARX, 2004). Contudo, as doenças infecciosas também são impactantes nos países desenvolvidos, embora outras doenças como cardiovasculares, cerebrovasculares e câncer sejam predominantes nos casos de óbitos (AOKI & UEDA, 2013).

Neste sentido, a disponibilidade de compostos naturais com atividade antimicrobiana é uma nova perspectiva para o desenvolvimento de antibióticos. Sendo os Peptídeos Antimicrobianos (AMPs) detentores de características alvo para o aprofundamento científico e aplicação nas indústrias farmacêuticas (TAVARES *et al.*, 2013).

Já é fato que, nos últimos anos essa linha de pesquisa tem elevado significativamente e várias fontes como microrganismos, plantas, vertebrados, invertebrados, humanos, artrópodes, têm sido exploradas para avaliação do potencial terapêutico dos peptídeos constatados (Tabela 1) (APONTE *et al.*, 2011; ROSSI *et al.*, 2012, DUNCAN & O'NEIL, 2013; SILVA & DIAMOND, 2014). Sendo alguns antibióticos de uso clínico produzidos a partir de AMPs, como bacitracina, colistina, polimixina B, daptomicina, vancomicina, gramicidina.

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Além disso, há vários antibióticos em fases de teste (ROSCIA *et al*, 2013).

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) são moléculas constituintes da imunidade inata de organismos multicelulares, sendo expressos de forma constitutiva ou induzida. Essas moléculas apresentam variedade quanto a sequência, estrutura e conformação, geralmente possuindo de 12 a 50 aminoácidos (AUVYNET & ROSENSTEIN, 2009; SILVA & MACHADO, 2012; ROSCIA *et al*, 2013). Ainda, muitos possuem seis resíduos de Cisteínas, que são responsáveis pela estabilidade, resistência a degradações decorrentes a temperatura, alteração de pH e ações proteolíticas (AUVYNET & ROSENSTEIN, 2009; HEGEDUS & MARX, 2013; ROSCIA *et al*, 2013).

Essas diversificações moleculares dos AMPs, estão associadas às atividades funcionais, podendo desempenhar diversas funções antibióticas, neurotransmissoras, neuropeptídicas, toxinas, substratos de proteases, hormonais ou liberadoras destes (MACHADO *et al*, 2004b). Além disso, participam da atividade imunológica primária e secundária contra diversos microrganismos (AUVYNET & ROSENSTEIN, 2009; ROSCIA *et al*, 2013).

Peptídeos Antimicrobianos como uma nova fonte terapêutica

Os AMPs apresentam diversas características favoráveis a criação de novos antibióticos (GIULIANI *et al*, 2007; PUSHPANATHAN *et al*, 2013). Dentre elas, pode-se citar a maior dificuldade para o desenvolvimento de resistência microbiana, sinergismo aos antibióticos convencionais, neutralização de endotoxinas (GIULIANI *et al*, 2007). Além disso, os AMPs destacam-se pela capacidade multifuncional, antitumoral, como demonstrado na tabela 1. Podem também atuar como moléculas de sinalização, chamando a atenção para aplicações profiláticas e terapêuticas (PUSHPANATHAN *et al*, 2013).

Apesar das vantagens conhecidas, os AMPs apresentam características que dificultam o desenvolvimento de fármacos (SEO *et al*, 2012). Dentre elas, destacam-se a dificuldade para ser expressoem sistemas procarióticos, uma vez que são tóxicos as células hospedeiras. A atividade hemolítica também é um fator negativo, por exigir alta concentração dos AMPs catiônicos na promoção da atividade antimicrobiana, sendo prejudicial às células mamíferas. Outro ponto desfavorável é a inibição da atividade antimicrobiana dos AMPs em contato com o sal presente nos fluidos corporais do hospedeiro (AOKI & UEDA, 2013).

A instabilidade proteolítica também é um fator desfavorável dos AMPs, uma

vez que são susceptíveis à degradação no organismo humano pelas proteases.

Tabela 1 - Resumo de peptídeos fontes, atividades e alvos terapêuticos.

Peptídeo	Fonte	Atividade	Alvo	Referência
PvD1	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Antifúngica	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	GAMES <i>et al</i> , 2008
Bacteriocina	<i>Lactobacillus plantarum</i> LE5 e LE27	Antibacteriana	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	AMORTEGUI <i>et al</i> , 2014
Vulgarinin	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Antibacteriana	<i>Mycobacterium phlei</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	WONG & NG, 2005
Vulgarinin	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Inibe a proliferação	Células de leucemia L1210, Células de leucemia M1, Células de câncer de mama MCF-7	WONG & NG, 2005
Vulgarinin	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Inibe a transcriptase reversa	HIV-1	WONG & NG, 2005
Pg-AMP1	<i>Psidium guajava</i>	Antibacteriana	<i>Klebsiella sp.</i> , <i>Proteus sp.</i>	Pelegri <i>et al</i> , 2008
Cn-AMP1	<i>Cocos nucifera L</i>	Antibacteriana	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	MANDAL <i>et al</i> , 2009

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Cn-AMP2

*Cocos
nucifera L*

Antibacteriana

*Escherichia coli,
Pseudomonas
aeruginosa,
Staphylococcus
aureus, Bacillus
subtilis*MANDAL *et al*,
2009

Tabela 1 - Resumo de peptídeos fontes, atividades e alvos terapêuticos (continuação).

Peptídeo	Fonte	Atividade	Alvo	Referência
Cn-AMP3	<i>Cocos nucifera L</i>	Antibacteriana	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	MANDAL <i>et al</i> , 2009
Tn-AFP1	<i>Trapanatans</i>	Antifúngica	<i>Candida tropicalis</i>	MANDAL <i>et al</i> , 2011
Cr-ACP1	<i>Cycas revoluta</i>	Antitumoral	Câncer epidermóide humano (Hep2), células de carcinoma de cólon (HCT15)	MANDAL <i>et al</i> , 2012
Cr-ACP1	<i>Cycas revoluta</i>	Antibacteriana	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i>	MANDAL <i>et al</i> , 2012
Protegrin-1 (PG-1)	Leucócito de suíno	Antifúngica	<i>Candida albicans</i>	CHO <i>et al</i> , 1998
Pandinin 2	<i>Pandinus imperator</i>	Antifúngica	<i>Candida albicans</i>	CORZO <i>et al</i> , 2001
Pandinin 2	<i>Pandinus imperator</i>	Antibacteriana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	CORZO <i>et al</i> , 2001

Tabela 1 - Resumo de peptídeos fontes, atividades e alvos terapêuticos (continuação).

Peptídeo	Fonte	Atividade	Alvo	Referência
Pandinin1	<i>Pandinus imperator</i>	Antibacteriana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	CORZO <i>et al</i> , 2001
Hadrurin	<i>Hadrurusaztecus</i>	Antibacteriana	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus cloacae</i> , <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marscences</i>	LARIOS <i>et al</i> , 2000
Scorpine	<i>Pandinus imperator</i>	Antibacteriana	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	CONDE <i>et al</i> , 2000
Pantinin-1, Pantinin-2, Pantinin-3	<i>Pandinus imperator</i>	Antibacteriana	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus magaterium</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , VRE S13, MRSA 16472	ZENG <i>et al</i> , 2013
Pantinin-1, Pantinin-2, Pantinin-3	<i>Pandinus imperator</i>	Antifúngica	<i>Candida tropicalis</i>	ZENG <i>et al</i> , 2013
TsAP-2	<i>Tityus serrulatus</i>	Antibacteriana	<i>Staphylococcus aureus</i>	GUO <i>et al</i> , 2013
TsAP-2	<i>Tityus serrulatus</i>	Antifúngica	<i>Candida albicans</i>	GUO <i>et al</i> , 2013

Tabela 1 - Resumo de peptídeos fontes, atividades e alvos terapêuticos (continuação).

Peptídeo	Fonte	Atividade	Alvo	Referência
Vejovine	<i>Vaejovis mexicanus</i>	Antibacteriana	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	APONTE <i>et al</i> , 2011
Gomesina	<i>Acanthoscurria gomesiana</i>	Antifúngica	<i>Candida albicans</i>	ROSSI <i>et al</i> , 2012
Ctriporin	<i>Chaerilus tricostatus</i>	Antibacteriano	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	FAN <i>et al</i> , 2011
Ctriporin	<i>Chaerilus tricostatus</i>	Antifúngico	<i>Candida albicans</i>	FAN <i>et al</i> , 2011
SR-E, ST-B, SS-A	<i>Pseudomonas syringaepv. syringae</i>	Antifúngico	<i>Candida albicans</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> ,	SORENSEN <i>et al</i> , 1996

Estudos têm sido realizados na tentativa de reverter esse problema, com o apoio de técnicas como a adesão de compostos químicos, ciclização, adoção de peptídeos miméticos, D-isomerização. Contudo, a ciclização tem demonstrado ser mais vantajosa em relação as demais, por apresentar maior estabilidade do peptídeo em contato com o soro humano e ao mesmo tempo favorável a atividade microbicida,

indicando um fator positivo a farmacodinâmica dos AMPs (AOKI & UEDA, 2013). Além destas técnicas, a introdução de aminoácidos e modificações de regiões terminais, têm proporcionado resultados promissores, como melhora da estabilidade e redução de degradações proteolíticas (SEO *et al*, 2012).

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Mecanismo de ação dos Peptídeos Antimicrobianos

O mecanismo de ação dos AMPs está interligado a vários fatores, como a sequência de aminoácidos e concentração do peptídeo, sendo determinante na especificidade antimicrobiana (PUSHPANATHAN et al, 2013; GIULIANI et al, 2007). Estudos têm demonstrado que em geral os peptídeos interagem com a membrana alvo, através de rupturas ou permeabilização, reagem com os elementos intracelulares, efetuam a inibição da síntese de DNA/RNA e de proteínas (GIULIANI et al, 2007; AUVYNET e ROSENSTEIN, 2009; ROSCIA et al, 2013).

Também tem sido constatado atividade a partir de espécies reativas de oxigênio (ROS). Sendo este, decorrente do excesso de ânions superóxido (O⁻²), radical hidroxil (OH) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) na célula, levando a danos até a apoptose celular (JAEYONG et al, 2012).

Esses variados mecanismos, inclusive diferentes dos antibióticos convencionais, são favoráveis a área farmacêutica, uma vez que dificulta o desenvolvimento de resistência microbiana (ROSCIA et al, 2013; AOKI & UEDA, 2013).

Em geral, um peptídeo é ativo contra uma classe de organismos, como exemplo bactérias ou fungos. Entretanto, há alguns AMPs que já demonstraram diferentes

mecanismos de ação contra diferentes patógenos. Exemplo disso é o peptídeo indolicidina, o qual pode matar bactérias, fungos (BAHAR & REN, 2013).

Classificação dos peptídeos

Os peptídeos são classificados principalmente de acordo com seu mecanismo de ação e estrutura (HEGEDUS & MARX, 2013). De acordo com suas estruturas secundárias, os peptídeos são classificados basicamente em dois grupos: Peptídeo α -hélice: os quais são compostos por peptídeos que apresentam hélices anfipáticas em membranas ou em locais semelhantes. E peptídeo com folhas β : geralmente são estabilizados por pontes dissulfeto, apresentando estrutura rígida (SEO *et al*, 2012).

Fontes de peptídeos antimicrobianos

Peptídeos de insetos

Os insetos representam a maior classe em termos de quantidade de espécies no reino animal. Esse fator pode estar associado a sua capacidade de resistência contra patógenos, colaborando para a sua propagação e grande diversidade. Em nível físico, a cutícula protege os insetos contra infecções (BULET *et al*, 1999), sendo que ao longo da evolução desenvolveram também peptídeos com atividade contra bactérias e fungos, compondo a maior fonte

Oliveira, DM & Lacerda, AF

de peptídeos antimicrobianos conhecidos. Estes são sintetizados em diversas regiões do inseto, como em células presentes na hemolinfa, na gordura e em células epiteliais (CEROVSKÝ & BÉM, 2014).

Peptídeos de artrópodes

Representando um dos animais mais antigos do planeta, os escorpiões existem a mais de 400 milhões de anos. Para fins farmacêuticos, são utilizados a mais de 2000 anos pela medicina chinesa, apresentando eficácia nas atividades circulatória, anti-inflamatória e antimicrobiana (FAN *et al*, 2011).

O veneno de escorpião é abundante em peptídeos, toxinas (GUO *et al*, 2013) e proteínas, capazes de promover respostas toxicológicas. Basicamente, os peptídeos de escorpião podem ser classificados em dois grupos: peptídeos com pontes de dissulfeto (DBPs) e peptídeos não-ligados por pontes de dissulfeto (NDBPs). Sendo este, composto por moléculas com atividades diversas, como antimicrobiana, hemolítica, potencializador da bradicinina, imunomoduladora. Já os DBPs destacam-se em peptídeos com atividade neurotóxica (RAHMAN *et al*, 2013). Os peptídeos presentes no veneno dos aracnídeos - aranhas e escorpiões - apresentam peso molecular variável de 2 a 12 kDa (CORZO & ESCOUBAS, 2003) e acredita-se que no escorpião, os AMPs tem a função de

proteger a glândula de veneno contra infecções ou potencializar a atividade das toxinas (APONTE *et al*, 2011).

Atualmente, pequena parcela de peptídeos provenientes de veneno de aranha são caracterizados farmacologicamente. Entretanto, já são conhecidas inúmeras propriedades biológicas, como atividades antimicrobiana, analgésica, anti-arrítmico, antiparasitário, citolítica, hemolítica (SAEZ *et al*, 2010). Em geral, AMPs de aranhas apresentam característica catiônica ou anfifílica, sendo estas, determinantes na atividade antimicrobiana. Já, a sua seletividade está interligada à composição da membrana celular de eucariotos superiores e microrganismos (GAO *et al*, 2005).

Peptídeos de escorpiões têm demonstrado potencial contra vírus patogênicos em humanos, como adenovírus, rotavírus, vírus herpes simples, vírus do sarampo e HCV (CHEN *et al*, 2012). Ademais, tem sido observado atividade antimicrobiana de amplo espectro, contra bactérias, fungos, leveduras, protozoários, vírus, apresentando também atividade citotóxica e hemolítica para células cancerígenas (CORZO *et al*, 2001). Exemplo de peptídeo de escorpião com atividade contra patógeno em humanos é o KN2 - 7 constatado por Chen *et al* (2012), demonstrou ter ação direta contra o vírus HIV (CHEN *et al*, 2012).

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Peptídeos de plantas

Visando defesa contra fitopatógenos, as plantas desenvolveram peptídeos antimicrobianos, os quais também têm demonstrado atividade contra patógenos em humanos (HARRIS *et al*, 2014, NAWROT *et al*, 2013), conferindo importância em estudos para o desenvolvimento de drogas e terapias combinatórias de interesse biotecnológico e médico (HEGEDEUS & MARX, 2013).

Peptídeos marinhos

Nos últimos anos, o desenvolvimento de pesquisas para obtenção de antibióticos a partir de fontes naturais tem elevado significativamente, chamando a atenção especialmente para fontes pouco exploradas (GUIMARÃES *et al*, 2010).

Diferentemente dos organismos terrestres, espécies marinhas sobrevivem em condições limitantes de nutrientes, contribuindo ao desenvolvimento de mecanismos de defesa, fundamentais a manutenção da vida (MORAIS *et al*, 2014). Neste aspecto, acredita-se que os organismos marinhos podem fornecer substâncias eficientes para a criação de medicamentos (NGO *et al*, 2012).

A avaliação de microrganismos marinhos, como actinobactérias tem desvendado a existência de moléculas com

atividade antibiótica e antitumoral, como os antibióticos abissomicina isolado da actinobactéria marinha do gênero *Verrucosisor* e os macrolídeos marinomicinas A-D isolados da actinobactéria marinha *Marinispora* (GUIMARÃES *et al*, 2010).

Peptídeos de anfíbios

Na pele dos anfíbios são encontradas várias moléculas biologicamente ativas com funções fisiológicas e imunes. Também estão presentes peptídeos antimicrobianos e peptídeos com atividades farmacológicas (XIAO *et al*, 2014).

Peptídeos de bactérias e fungos

Os microrganismos também produzem peptídeos antimicrobianos. Os primeiros peptídeos antifúngicos isolados, foram a família iturin e bacillomycin obtidos a partir da bactéria *Bacillus subtilis* (DE LUCCA & WALSH, 2000).

Referências

Alviano DS, Alviano SC. Plant Extracts: Search for New Alternatives to Treat Microbial Diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 10, 106-121, 2009.

Amortegui J, López AR, Rodríguez D, Carrascal AK, Díaz CJA, MelendezADP,

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Sánchez OF. Characterization of a New Bacteriocin from *Lactobacillus plantarum* LE5 and LE27 Isolated from Ensiled Corn. *ApplBiochemBiotechnol.* 2014.

Aoki W, Ueda M. Characterization of Antimicrobial Peptides toward the Development of Novel Antibiotics. *Pharmaceuticals.* 6, 1055-1081, 2013.

Aponte CAH, Sanchez JS, Hernández VQ, Romero AR, Balderas C, Possani LD, Gurrola GB. Vejovine, a new antibiotic from the scorpion venom of *Vaejovismexicanus*. *Toxicon.* 57, 84-92, 2011.

Auvynet C, Rosenstein Y. Multifunctional host defense peptides: Antimicrobial peptides, the small yet big players in innate and adaptive immunity. *FEBS Journal.* 276, 6497-6508, 2009.

Bahar AA, Ren D. Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals.* 6, 1543-1575, 2013.

Bulet P, Hetru C, Dimarcq JL, Hoffmann D. Antimicrobial peptides in insects; structure and function. *Developmental and Comparative Immunology.* 23, 329-344. 1999.

Cerovský V, Bém R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: The story behind maggot therapy. *Pharmaceuticals.* 7, 251-264, 2014.

Chen Y, Cao L, Zhong M, Zhang Y, Han C, Li Q, Yang J, Zhou D, Shi W, He B, Liu F, Yu J, Sun Y, Cao Y, Li Y, Li W, Guo D, Cao Z, Yan H. Anti-HIV-1 activity of a new scorpion venom peptide derivative Kn2-7. *Plos one.* 7, 2012.

Cho Y, Turner JS, Dinh, NN. Lehrer, RI. Activity of Protegrins against Yeast-Phase

Candida albicans. *Infection and Immunity.* 66, 2486-2493, 1998.

Conde R, Zamudio, FZ, Rodríguez, MH, Possani, LD. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Letters.* 471, 165-168, 2000.

Corzo, G, Escoubas, P, Villegas, E, Barnham, KJ, HE, W, Norton, RS, Nakajima, T. Characterization of unique amphipathic antimicrobial peptides from venom of the scorpion *Pandinus imperator*. *Biochem.J.*, 359, 35-45, 2001.

Corzoa G, Escoubas P. Pharmacologically active spider peptide toxins. *CMLS, Cellular and Molecular Life Sciences.* 60, 2409-2426, 2003.

De Lucca AJ, Walsh TJ. Antifungal peptides: Origin, activity, and therapeutic potential. *Revista Iberoamericana de Micología.* 17, 116-120. 2000.

Duncan VMS, O'neil DA. Commercialization of antifungal peptides. *Fungal Biology Reviews.* 26, 156-165, 2013.

Fan Z, Cao L, He Y, Hu J, Di Z, Wu Y, Li W, Cao Z. Ctriporin, a new anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* peptide from the venom of the scorpion *Chaerilus tricostatus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 5220-5229, 2011.

Games P, Santos IS, Mello EO, Diz MASS, Carvalho AO, Souza-Filho GA, Cunha, M, Vasconcelos, IM, Ferreira, BS, Gomes VM. Isolation, characterization and cloning of a cDNA encoding a new antifungal defensin from *Phaseolus vulgaris* L. seeds. *Peptides.* 29, 2090-2100, 2008.

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Gao L, Zhang J, Feng W, Bao N, Song D, Zhu BC. Pharmacological Characterisation of Spider Antimicrobial Peptides. *Protein and Peptide Letters*. 12, 507-511, 2005.

Giuliani A, Pirri G, Nicoletto SF. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Central European Journal of Biology*. Vol. 1, 1-33, 2007.

Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*. Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

Guo X, Ma C, Du Q, Wei R, Wang L, Zhou M, Chen T, Shaw C. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. *Biochimie*. 95, 1784-1794, 2013.

Harris PWR, Yang SH, Molina A, LOPEZ G, Middleditch M, Brimble MA. Plant Antimicrobial Peptides Snakin-1 and Snakin-2: Chemical Synthesis and Insights into the Disulfide Connectivity. *Chemistry a European Journal*. 20, 1-10, 2014.

Hegedus N, Marx F. Antifungal proteins: More than antimicrobials? *Fungal Biology Reviews*. Vol. 26, 132-145, 2013.

Jaeyong C, Hwang IS, Choi H, Hwang JH, Hwang JS, Lee DG. The novel biological action of antimicrobial peptides via apoptosis induction. *Journal of microbiology and biotechnology*. 22, 1457-1466. 2012.

Larios TA, Gurrola GB, Zamudio FZ, Possani LD. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from

the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur. J. Biochem.*, 267, 5023-5031, 2000.

Machado A, Lória CW, Proti PB, Remuzgo C, Miranda MTM. Síntese química e enzimática de peptídeos: Princípios básicos e aplicações. *Química Nova*. 27, nº. 5, 781-789, 2004.(a)

Machado PRL, Carvalho L, Araújo MIAS, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 647-664, 2004.(b)

Mandal SM, Deya S, Mandal M, Sarkar S, Maria-Neto S, Franco OL. Identification and structural insights of three novel antimicrobial peptides isolated from green coconut water. *Peptides*. 30, 633-637, 2009.

Mandal SM, Migliolo L, Franco OL, Ghosh A. Identification of an antifungal peptide from Trapanatans fruits with inhibitory effects on *Candida tropicalis* biofilm formation. *Peptides*, 32, 1741-1747, 2011.

Mandal SM, Migliolo L, Das S, Mandal M, Franco OL, Hazra T. Identification and Characterization of a Bactericidal and Proapoptotic Peptide From *Cycas revoluta* Seeds With DNA Binding Properties. *Journal of Cellular Biochemistry*. 113, 184-193, 2012.

Marx F. Small, basic antifungal proteins secreted from filamentous ascomycetes: a comparative study regarding expression, structure, function and potential application. *Appl Microbiol Biotechnol*. 65, 133-142, 2004.

Morais JF, Yoshimoto M, Rhoden SA, Pamphile JA. Bioprospecting of microorganisms producing bioactive compounds with antitumoral activity. *Uningá Review*. 17, n.1, 27-34, 2014.

Oliveira, DM & Lacerda, AF

Nawrot R, Barylski J, Nowicki G, Broniarczyk J, Buchwald W, Józefiak GA. Plant antimicrobial peptides. *Folia Microbiol.* 2013.

Ng TB, Cheung RCF, Wong JH, Ye XJ. Antimicrobial Activity of Defensins and Defensin-Like Peptides with Special Emphasis on those from Fungi and Invertebrate Animals. *Current Protein and Peptide Science.* 14 (6), 2013.

Ngo DH, Vo TS, Ngo DN, Wijesekara I, Kim SK. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms. *International Journal of Biological Macromolecules.* 51, 378–383, 2012.

Pelegri PB, Murada AM, Silva LP, Silva LP, Santos RCP, Costa FT, Tagliari PD, Bloch Jr C, Noronha EF, Miller RNG, Franco OL. Identification of a novel storage glycine-rich peptide from guava (*Psidium guajava*) seeds with activity against Gram-negative bacteria. *Peptides.* 29, 1271-1279, 2008.

Pushpanathan M, Gunasekaran P, Rajendhran J. Antimicrobial Peptides: Versatile Biological Properties. *International Journal of Peptides.* 2013.

Prates, MV, Bloch Júnior C. Peptídeos antimicrobianos. Uma alternativa no combate a microrganismos resistentes. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento.* 17, 30-36, 2000.

Rahman MAA, Hernandez VQ, Possani LD. Venom proteomic and venomous glands transcriptomic analysis of the Egyptian scorpion *Scorpio maurus palmatus* (Arachnida: Scorpionidae). *Toxicon.* 74, 193–207, 2013.

Reddy KVR, Yedery RD, Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises.

International Journal of Antimicrobial Agents. Vol. 24, 536–547, 2004.

Roscia G, Falciani C, Bracci L, Pini A. The development of antimicrobial peptides as new antibacterial drugs. *Current Protein and Peptide Science,* 14, 641-649, 2013.

Rossi CD, Muñoz J, Carvalho D, Belmonte R, Faintuch B, Borelli P, Miranda A, Taborda CP, Daffre S. Therapeutic use of a cationic antimicrobial peptide from the spider *Acanthoscurriagomesiana* in the control of experimental candidiasis. *BMC Microbiology.* 2012.

Saez NJ, Senff S, Jensen JE, Er SY, Herzig V, Rash LD, King GF. Spider-Venom peptides as therapeutics. *Toxins.* 2, 2851-2871, 2010.

Seo MD, Won HS, Kim JH, Ochir TM, Lee BJ. Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications: A Review. *Molecules.* 17, 12276-12286, 2012.

Silva FP, Machado MCC. Antimicrobial peptides: Clinical relevance and therapeutic implications. *Peptides.* 36, 308-314. 2012.

Silva JAM, Diamond G. Antimicrobial Peptides from Fish. *Pharmaceuticals.* 7, 265-310, 2014.

Sorensen KN, Kim KH, Takemoto JY. In Vitro Antifungal and Fungicidal Activities and Erythrocyte Toxicities of Cyclic Lipodepsinonapeptides Produced by *Pseudomonas syringae* pv. *syringae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 40, 2710–2713, 1996.

Tavares LS, Silva CF, Souza VC, Silva VL, Diniz CG, Santos MO. Strategies and molecular tool to fight antimicrobial resistance:

Oliveira, DM & Lacerda, AF

resistome, transcriptome, and antimicrobial peptides. *Frontiers in Microbiology*. 4, 2013.

Wong JH, Ng TB. Vulgarinin, a broad-spectrum antifungal peptide from haricot beans (*Phaseolus vulgaris*). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 37 1626-1632. 2005.

Xiao XH, Miao HM, Xu YG, Zhang JY, Chai LH, Xu JJ. Analysis of skin and secretions of Dybowski's frogs (*Ranadybowskii*) exposed to *Staphylococcus aureus* or *Escherichia coli* identifies immune response proteins. *The Veterinary Journal*. 2014.

Zeng XC, Zhou L, Shi W, Luo X, Zhang L, Nie Y, WangJ, Wu S, Cao B, Cao H. Three new antimicrobial peptides from the scorpion *Pandinus imperator*. *Peptides*. 45,28-34, 2013. |