항균펩타이드를 이용한 의료용 생체재료 코팅에 관한 최근 연구 동향

경상대학교 조주현 교수　　김현 연구원

1. 개요

고령화 사회에 접어들면서 지난 수십 년간 카테터(catheter), 인공심장 밸브(artificial heart valve), 인공 관절(prosthetic joint), 기타 삽입 보형물(implant) 등 신체 기능을 보완하기 위한 의료기구의 사용이 급격히 증가하였다. 이에 따라 생체재료 관련 감염(biomaterial-associated infection, BAI)이 점차 심각한 문제로 대두되고 있다. BAI는 주로 의료장비 표면에 바이오필름(biofilm)이 형성되어 일어나는데 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH) 보고에 의하면 의료기구 감염을 포함한 지속성 감염의 80% 이상이 바이오필름 형성을 수반하는 것으로 알려져 있다 [1].

대부분의 세균은 고체표면에 부착하여 세포외 고분자물질(세포외 DNA, 다당류, 단백질)을 분비, 생물막을 형성하는데 이를 바이오필름이라 한다. 바이오필름은 중이염, 골수염, 폐렴과 같은 광범위한 감염증의 원인이 되며, 특히 생체재료를 체내에 삽입한 환자는 바이오필름을 통한 세균 감염에 따른 합병증 문제가 심각하다. 바이오필름이 형성되면, 대식세포 또는 약물이 병원균에 접근하기가 어렵고, 병원균의 persister state(양분 부족으로 인한 대사적 비활성화 및 항생제 저항 상태)로 인해 부유 상태의 병원균보다 항생물질에 대한 저항성이 높아 제거가 어렵고 지속적인 감염을 유발한다 [2]. 이와 더불어 최근 항생제 내성균의 급격한 증가로 인해 기존의 항생제를 이용한 생체재료 관련 감염 치료는 매우 어려운 실정이다 [3]. 따라서 생체재료에 의한 감염을 효과적으로 억제하기 위해서는 새로운 접근법이 필요하다.

항균펩타이드(antimicrobial peptide, AMP)는 자연면역체계의 일원으로 모든 생물체가 가지고 있는 10-50개의 아미노산으로 구성된 작은 크기의 펩타이드로서 생물체가 병원균에 감염되었을 때 1차 방어물질로 작용한다 [4]. 이들은 주로 양전하(+2~+9)를 띠며, 소수성 아미노산 잔기를 30% 이상 포함하고 있는데, 이러한 특징으로 인해 항균펩타이드는 음전하를 띈 세균 세포막과 접촉하게 되면 양친매성 α-나선구조 혹은 β-병풍구조를 형성하여 세포막 속으로 끼어들어가 세포막의 전위를 변화시키거나 세포막 자체에 구멍을 내어 세포막을 파괴함으로써 수분 내에 세균을 죽이는 것으로 알려져 있다. 따라서 항균펩타이드는 특정 수용체를 타겟으로 하는 기존의 항생제에 비해 내성 유발 가능성이 현저히 낮으며, 기존 항생제에 내성을 가지는 세균에 대해서도 잘 작용한다. 이와 더불어 항균펩타이드는 항 내독성(anti-endotoxicity), 상처 회복(wound healing), 혈관 신생(angiogenesis), 골 형성(osteogenic activity) 등의 특징을 가지고 있어 최근 들어 의료기구 코팅을 통해 BAI 문제를 해결하기 위한 선도 물질로 주목 받고 있다 [5-9]. 본 논고에서는 항균펩타이드를 이용한 의료용 생체재료 코팅에 대한 최근 연구 동향에 대해 살펴보고자 한다.

2. Contact killing surfaces

다양한 화학적 기법을 이용하여 항균펩타이드를 생체재료 표면에 고정시킴으로써 병원균의 표면 부착 및 colonization을 억제할 수 있다. 이러한 표면 코팅에는 고정 과정에서 항균펩타이드의 구조 유지 여부, 항균펩타이드와 표면을 연결하는 스페이서(spacer)의 종류, 길이 및 유연성(flexibility), 고정된 항균펩타이드의 방향, 그리고 표면에 고정된 항균펩타이드의 밀도 등이 항균력을 나타내는데 중요한 요소로 작용한다 [10].

2-1. Surface tethering

Surface tethering은 생체재료 표면에 항균펩타이드를 공유결합을 통해 직접 결합시키는 방법이다. Dutta *et al.*은 다양한 항균펩타이드(LL-37, melimine, lactoferricin, Mel-4)를 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide(EDC)/*N*-hydroxysuccinimide(NHS)를 이용하여 contact lens [polyhydroxyethylmethacrylate (pHEMA)] 표면에 코팅하고, 항균펩타이드가 코팅된 contact lens가 *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Staphylococcus aureus*에 대해 항균력을 나타냄을 확인하였다 [11].

Nie *et al.*은 티타늄(titanium) 막대에 dopamine을 코팅 시킨 다음, 표면 amino기와 항균펩타이드 bacitracin을 EDC/NHS를 이용하여 연결시켰다. 이들은 rat femoral condyle implant infection 모델을 이용하여, 항균펩타이드를 코팅한 티타늄 임플란트가 *S. aureus* 감염을 억제함과 동시에 골유착(bone-implant osseointegration)을 촉진시킴을 확인하였다 [12]. Hoyos-Nogues *et al.*은 항균펩타이드 Lf1-11과 cell adhesive RGD 서열을 Lys을 branching motif로 이용하여 분지된 형태로 연결한 multifunctional peptide를 제작하고, 이를 *N*-succinimidyl-3-maleimidopropionate(SMP)를 이용하여 3-aminopropyltriethoxysilane(APTES)로 실란화한 티타늄 표면에 고정하였다. 코팅된 티타늄 표면은 세균(*Streptococcus sanguinis, S. aureus*)의 부착 및 증식을 효과적으로 억제함과 동시에, osteoblast-like cell(SaOS-2)의 부착, 증식 및 mineralization을 촉진하였다 [13].

2-2. Polymer brush-based coating

Polymer brush-based coating은 생체재료 표면에 형성된 공중합체(co-polymer)에 항균펩타이드를 연결시키는 방법이다. Yu *et al.*은 polyurethane(PU) 카테터 표면에 atom transfer radical polymerization(ATRP) 방식을 통해 *N,N*-dimethylacrylamide(DMA)와 *N*-(3-aminopropyl) methacrylamide(APMA)의 co-polymer를 형성한 다음, brush의 amide기와 항균펩타이드 E6의 thiol기를 iodoacetic acid *N*-hydroxysuccinimide ester를 이용하여 연결시켰다. 항균펩타이드가 코팅된 PU 카테터는 *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*의 표면 부착 및 증식을 억제하였으며, mouse urinary catheter infection 모델을 이용하여 *P. aeruginosa*에 대한 항균력이 7일간 유지됨을 확인하였다 [14]. Godoy-Gallado *et al.*은 실란화한 티타늄 표면에 항균펩타이드 hLf1-11을 공유결합을 통한 직접 코팅(surface tethering)과 DMA-APMA co-polymer를 이용한 polymer brush 코팅을 통해 각각 고정시킨 다음 특성을 비교하였다. 그 결과, 항균펩타이드를 표면에 직접 코팅하는 것보다 polymer brush를 이용하여 코팅하는 것이 고정된 항균펩타이드의 밀도가 높아 *S. sanguinis*와 *Lactobacillus salivarius*에 대해 높은 부착 억제 및 항균 활성을 나타냄을 확인하였다 [15]. Polymer brush를 이용한 항균펩타이드 코팅은 polymer brush 자체에 의한 세균 부착 억제 효과와 더불어 항균펩타이드를 고밀도로 고정시킬 수 있는 장점이 있는 반면, 복잡한 코팅 과정을 가지는 것이 단점이다.

2-3. Binding domain-based coating

Binding domain-based coating은 생체재료 표면에 결합하는 binding domain 서열과 항균펩타이드를 융합하여 chimeric peptide를 구성함으로써 표면 개질 또는 공유 결합적 변형 없이 생체재료 표면에 항균펩타이드를 코팅하는 방법이다. Yazici *et al.*은 티타늄 결합 서열(TiBP1, TiBP2)과 항균펩타이드가 짧은 linker(Gly×3)를 통해 연결되어있는 chimeric peptide를 침지를 통해 티타늄 표면에 코팅하고, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis*에 대한 표면 부착 억제 능력을 확인하였다 [16]. 또한 같은 그룹에서 최근 phage display peptide library screening을 통해 확보한 hydroxyapatite-binding peptide와 항균펩타이드 tet127을 결합하여 chimeric peptide를 개발하고 이를 대상 표면(calcium-phosphate coated nano-tubular titanium)에 코팅하여 *E. coli*, *S. mutans*에 대한 부착 억제 능력을 확인한 바 있다 [17]. Xue *et al.*은 polyhydroxyalkanoates granule associated protein(PhaP)와 항균펩타이드 tachyplesin I이 결합된 chimeric protein을 대장균 발현시스템을 이용하여 발현정· 제한 다음 PHBV [poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)] film에 코팅하였다. 코팅된 film은 *E. coli, P. aeruginosa, S. aureus*의 성장을 억제하였으며 mouse wound infection 모델을 이용하여 wound healing 활성 및 항균 활성을 나타냄을 확인하였다 [18]. 이러한 binding domain을 이용한 항균펩타이드 코팅법은 공유결합을 이용한 코팅에 비해 코팅 과정이 단순하다는 장점이 있는 반면, 다양한 표면에 일반적으로 적용할 수 없고 코팅을 위해서는 각각의 표면에 결합하는 binding domain이 필요하다는 단점이 있다.

2-4. 기타

앞서 기술한 방법 외에도 Nileback *et al.*은 항균펩타이드 magainin I을 자가조립(self-assembly)이 가능한 spider silk protein (4RepCT)에 융합한 다음, 이 융합 단백질이 자가조립에 의해 생체재료 표면에 nanofibrillar structure를 형성하여 코팅되도록 함으로써 contact killing surface를 제작하였다. 이들은 융합 단백질이 polystyrene 표면에 안정적으로 코팅되며, 인간 세포에 대해 독성을 나타내지 않고 *S. aureus* 부착을 효과적으로 억제함을 확인하였다 [19].

Table 1. 항균펩타이드를 이용한 contact killing surfaces

AMP	Coating type	Surface	Antimicrobial activity	Reference
LL-37, melimine, lactoferricin, Mel-4	Surface tethering	pHEMA	*P. aeruginosa* 및 *S. aureus*에 대한 표면 항균력	[11]
Bacitracin	Surface tethering	Titanium	*S. aureus* 표면 부착 억제, rat implant infection 모델에서 *S. aureus*에 의한 임플란트 및 주위 조직 집락형성 억제	[12]
hLf1-11	Surface tethering	Titanium	*S. sanguinis*, *S. aureus*의 표면 부착 및 바이오필름 형성 억제	[13]
E6	Polymer brushes	Polyurethane	*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*의 카테터 표면 부착 억제, mouse urinary catheter infection 모델에서 *P. aeruginosa*에 의한 감염 억제	[14]
hLf1-11	Polymer brushes	Titanium	*S. sanguinis*와 *L. salivarius*에 대한 표면 항균력	[15]
Chimeric peptide	Binding domain	Titanium	*E. coli*, *S. mutans*, *S. epidermidis*의 표면 부착 억제	[16]
Chimeric peptide	Binding domain	Ca-P coated nanotubular titanium	*E. coli*, *S. mutans*의 표면 부착 억제	[17]
Chimeric peptide	Binding domain	PHBV	*E. coli, P. aeruginosa, S. aureus*의 성장 억제, In vivo 항균력 및 wound healing 활성	[18]
Magainin I	Self-assembling silk	Polystyrene	*S. aureus*에 대한 표면 부착 감소	[19]

3. Release systems

항균펩타이드를 함유한 hydrogel, nanotube, microporous calcium phosphate coating, polymer coating으로부터 항균펩타이드가 방출되게 함으로써 생체재료 주변의 세균 성장을 억제할 수 있다. 이때 체내에 삽입된 생체재료가 병원균 감염을 효과적으로 제어하기 위해서는 삽입 초기에 항균펩타이드가 빠른 속도로 방출되어 주위 조직으로 병원균이 퍼지는 것을 막아야 하며, 또한 항균력을 나타낼 수 있는 농도로 지속적으로 방출되어 남은 세균을 제거할 수 있어야 한다.

3-1. Hydrogel

Mateescu *et al.*은 catechol-modified alginate와 thiol-terminated Pluronic F-127을 이용하여 항균펩타이드 cateslytin이 로딩된 hydrogel을 제작하였다. 제작된 hydrogel은 dental implant surface에 부착하여, 48시간 동안 약 10%의 항균펩타이드를 방출함으로써 *Porphyromonas gingivalis*에 대해 강한 항균 활성을 나타내었다 [20]. Cheng *et al.*은 gelatin methacryloyl(GelMA)에 DOPA를 부착시킨 catechol-modified photo-cross-linkable GelMA를 이용하여 항균펩타이드 HHC36와 silicate nanoparticle이 로딩된 hydrogel을 제작하였다. 제작된 hydrogel은 티타늄 표면에 강하게 부착하였으며, 20일 동안 약 90%의 항균펩타이드를 방출하여 그람양성균(*S. aureus*, *S. epidermidis*) 및 그람음성균(*E. coli*, *P. aeruginosa*)에 대해 항균력을 나타내었다 [21]. Hydrogel을 이용한 또 다른 항균펩타이드 코팅법으로는 Bodenberger *et al.*이 제시한 "capture-and-killing"이 있다. 이들은 두 개의 층으로 구성된 composite hydrogel을 고안하였는데, upper layer는 BSA-based hydrogel에 bismaleimideoethan 링커를 이용하여 lectin B를 고정시켰으며, lower layer는 fmoc-D-F hydrogel에 항균펩타이드(derivative of BP100)를 로딩하였다. Composite hydrogel과 접촉한 *E. coli*와 *P. aeruginosa*는 top layer에 고정된 lectin B와 결합하여 hydrogel 표면에 부착한 다음, bottom layer에서 방출된 항균펩타이드에 의해 사멸된다 [22].

3-2. Titanium oxide nanotube

Li *et al.*은 항균펩타이드 GL13K를 침지를 통해 TiO_2 nanotube에 로딩하였다. TiO_2 nanotube로부터 방출된 항균펩타이드는 5일 동안 *Fusobacterium nucleatum*과 *P. gingivalis*의 성장을 억제하였으며, preosteoblast(MC3T3-E1) 및 macrophage(J774.A1)에 대해서는 독성을 나타내지 않았다 [23].

3-3. Microporous calcium phosphate(Ca-P) coating

Tian *et al.*은 항균펩타이드 PSI 10을 침지를 통해 Ca-P로 coating된 magnesium alloy에 로딩하였다. 코팅된 표면으로부터 4일간 약 90%의 항균펩타이드가 방출되었으며, 4일 후에도 *S. aureus*에의 성장을 50% 이상 억제하여 7일간 항균력을 유지하였다. 또한 rabbit femoral condyle implant 모델에서 bone repair를 촉진시켰으며 항염증 활성을 나타내었다 [24]. 이와 유사한 방법을 이용하여 Liu *et al.*은 항균펩타이드 HBD-3와 bone morphogenetic protein-2(BMP-2)를 poriferous nano-hydroxyapatite로 coating된 티타늄에 로딩하였다. 코팅된 표면으로부터 10일동안 약 90%의 항균펩타이드와 BMP-2가 방출되어 *E. coli*와 *S. aureus*에 대한 항균력을 나타냄과 동시에 human bone marrow stromal cell(hBMSC)의 부착, 증식 및 분화를 촉진하였다 [25].

3-4. Polymer coating

Lim *et al.*은 항균펩타이드 HHC36가 로딩된 poly-ε-caprolactone(PCL) polymer film 위에 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocoline(POPC) film을 중첩시킨 dual layer PCL-POPC film을 개발하였다. 항균펩타이드는 dual layer film으로부터 14일간 지속적으로 방출되어 24시간 주기의 반복적인 *E. coli* 노출에도 항균력을 유지하였다. 또한 PCL-POPC coated silicon catheter는 시판 중인 silver coated catheter에 비해 병원균(*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*)에 대해 강한 항균력 및 바이오필름 형성 억제 활성을 나타내었다 [26].

3-5. PLEX (polymer lipid encapsulation matrix)

PLEX는 항균물질을 polymer/lipid multi-alternating layer 사이에 위치 시킴으로써 항균물질의 방출을 조절하는 코팅법이다. de Breij *et al.*은 PLGA(poly lactic-co-glycolic acid), DPPC(dipalmitoyl phosphatidyl choline), DSPC(distearoyl phosphatidyl choline), cholesterol과 항균펩타이드 OP-145를 혼합하여 항균펩타이드가 포함된 PLEX 코팅을 제작하였다. 항균펩타이드는 PLEX 코팅으로부터 30일간 지속적으로 방출되었으며, PLEX 코팅된 implant의 경우 rabbit intramedullary nail infection 모델에서 implant 표면 및 주위 조직의 *S. aureus* 증식을 현저히 억제하였다 [27]

.

Table 2. 항균펩타이드 release systems

AMP	Coating type	Surface	Antimicrobial activity	Reference
Cateslytin	Hydrogel	Titanium	*P. gingivalis*에 대한 항균활성	[20]
HHC36	Hydrogel	Titanium	*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*에 대한 항균활성	[21]
Derivative of BP100	Composite hydrogel	-	*E. coli*, *P. aeruginosa*의 표면 부착 및 제거	[22]
GL13K	TIO_2 nanotube	Titanium	*F. nucleatum*, *P. gingivalis*의 성장 억제	[23]
PSI 10	Microporous calcium phosphate	Magnesium alloy	*S. aureus*의 성장 억제	[24]
HBD-3	Microporous calcium phosphate	Titanium	*E. coli*, *S. aureus*의 성장 억제	[25]
HHC36	PCL-POPC polymer	silicon	*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*에 대한 항균력 및 바이오필름 형성 억제	[26]
OP-145	Polymer-lipid encapsulation matrix (PLEX)	Titanium	Rabbit intramedullary nail infection 모델에서 *S. aureus*에 의한 implant 표면, 주위 조직 감염 억제	[27]

3. 고찰

생체재료 관련 감염은 주로 체내에 삽입되는 의료기구 표면에 바이오필름이 형성되어 유발되며 다재내성 세균이 급격히 증가함에 따라 예방과 치료가 더욱 힘들어지고 있다. 항균펩타이드는 바이오필름 형성 병원균뿐만 아니라 기존의 항생제에 내성을 가지는 세균에 대해서도 강한 항균 활성을 나타낸다. 또한 직접적인 항균작용 외에도 항 내독성, 상처 회복, 혈관 신생, 골 형성 등의

특징을 가지고 있어 최근 들어 의료기구 코팅을 통해 BAI 문제를 해결하기 위한 선도 물질로 주목 받고 있다. 하지만 본 논고에서 살펴본 바와 같이 현재까지 개발된 항균펩타이드 코팅 방법들은 복잡한 과정을 거쳐야 하거나, 코팅하고자 하는 표면에 따라 각각 다른 방법을 적용해야 하는 등의 문제점이 있다. 따라서 의료용 항균 코팅제로 실용화 하기 위해서는 보다 간편하고, 표면 특성과 관계없이 일반적으로 적용 가능한 코팅 방법의 개발이 필요하다.

참고문헌

1. Schachter B (2003) Slimy business--the biotechnology of biofilms. Nat Biotechnol 21: 361-365.

2. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C (2014) Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiol Mol Biol Rev 78: 510-543.

3. Amin AN, Deruelle D (2015) Healthcare-associated infections, infection control and the potential of new antibiotics in development in the USA. Future Microbiol 10: 1049-1062.

4. Zasloff M (2002) Antimicrobial peptides of multicellular organisms. Nature 415: 389-395.

5. Hancock RE, Sahl HG (2006) Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. Nat Biotechnol 24: 1551-1557.

6. Nakatsuji T, Gallo RL (2012) Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. J Invest Dermatol 132: 887-895.

7. Salvado MD, Di Gennaro A, Lindbom L, Agerberth B, Haeggstrom JZ (2013) Cathelicidin LL-37 induces angiogenesis via PGE2-EP3 signaling in endothelial cells, in vivo inhibition by aspirin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 33: 1965-1972.

8. Kittaka M, Shiba H, Kajiya M, Fujita T, Iwata T, *et al.* (2013) The antimicrobial peptide LL37 promotes bone regeneration in a rat calvarial bone defect. Peptides 46: 136-142.

9. Zhang Z, Shively JE (2013) Acceleration of bone repair in NOD/SCID mice by human monoosteophils, novel LL-37-activated monocytes. PLoS One 8: e67649.

10. Costa F, Carvalho IF, Montelaro RC, Gomes P, Martins MC (2011) Covalent immobilization of

antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces. Acta Biomater 7: 1431-1440.

11. Dutta D, Kumar N, M DPW (2016) Antimicrobial activity of four cationic peptides immobilised to poly-hydroxyethylmethacrylate. Biofouling 32: 429-438.

12. Nie B, Ao H, Long T, Zhou J, Tang T, *et al.* (2017) Immobilizing bacitracin on titanium for prophylaxis of infections and for improving osteoinductivity: An in vivo study. Colloids Surf B Biointerfaces 150: 183-191.

13. Hoyos-Nogues M, Velasco F, Ginebra MP, Manero JM, Gil FJ, *et al.* (2017) Regenerating Bone via Multifunctional Coatings: The Blending of Cell Integration and Bacterial Inhibition Properties on the Surface of Biomaterials. ACS Appl Mater Interfaces 9: 21618-21630.

14. Yu K, Lo JC, Yan M, Yang X, Brooks DE, *et al.* (2017) Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model. Biomaterials 116: 69-81.

15. Godoy-Gallardo M, Mas-Moruno C, Yu K, Manero JM, Gil FJ, *et al.* (2015) Antibacterial properties of hLf1-11 peptide onto titanium surfaces: a comparison study between silanization and surface initiated polymerization. Biomacromolecules 16: 483-496.

16. Yazici H, O'Neill MB, Kacar T, Wilson BR, Oren EE, *et al.* (2016) Engineered Chimeric Peptides as Antimicrobial Surface Coating Agents toward Infection-Free Implants. ACS Appl Mater Interfaces 8: 5070-5081.

17. Yazici H, Habib G, Boone K, Urgen M, Utku FS, *et al.* (2019) Self-assembling antimicrobial peptides on nanotubular titanium surfaces coated with calcium phosphate for local therapy. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 94: 333-343.

18. Xue Q, Liu XB, Lao YH, Wu LP, Wang D, *et al.* (2018) Anti-infective biomaterials with surface-decorated tachyplesin I. Biomaterials 178: 351-362.

19. Nileback L, Hedin J, Widhe M, Floderus LS, Krona A, *et al.* (2017) Self-Assembly of Recombinant Silk as a Strategy for Chemical-Free Formation of Bioactive Coatings: A Real-Time Study. Biomacromolecules 18: 846-854.

20. Mateescu M, Baixe S, Garnier T, Jierry L, Ball V, *et al.* (2015) Antibacterial Peptide-Based Gel for Prevention of Medical Implanted-Device Infection. PLoS One 10: e0145143.

21. Cheng H, Yue K, Kazemzadeh-Narbat M, Liu Y, Khalilpour A, *et al.* (2017) Mussel-Inspired Multifunctional Hydrogel Coating for Prevention of Infections and Enhanced Osteogenesis. ACS Appl Mater Interfaces 9: 11428-11439.

22. Bodenberger N, Kubiczek D, Halbgebauer D, Rimola V, Wiese S, *et al*. (2018) Lectin-Functionalized Composite Hydrogels for "Capture-and-Killing" of Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Biomacromolecules 19: 2472-2482.

23. Li T, Wang N, Chen S, Lu R, Li H, *et al*. (2017) Antibacterial activity and cytocompatibility of an implant coating consisting of TiO2 nanotubes combined with a GL13K antimicrobial peptide. Int J Nanomedicine 12: 2995-3007.

24. Tian J, Shen S, Zhou C, Dang X, Jiao Y, *et al*. (2015) Investigation of the antimicrobial activity and biocompatibility of magnesium alloy coated with HA and antimicrobial peptide. J Mater Sci Mater Med 26: 66.

25. Liu HW, Wei DX, Deng JZ, Zhu JJ, Xu K, *et al*. (2018) Combined antibacterial and osteogenic in situ effects of a bifunctional titanium alloy with nanoscale hydroxyapatite coating. Artif Cells Nanomed Biotechnol: 1-11.

26. Lim K, Saravanan R, Chong KKL, Goh SHM, Chua RRY, Tambyah PA, *et al*. (2018) Anhydros polymer-based coating with sustainalbe controlled release functionality for facile, efficacious impregnation, and delivery of antimicrobial peptides. Biotechnol Bioeng 115: 2000-2012

27. de Breij A, Riool M, Kwakman PH, de Boer L, Cordfunke RA, *et al*. (2016) Prevention of Staphylococcus aureus biomaterial-associated infections using a polymer-lipid coating containing the antimicrobial peptide OP-145. J Control Release 222: 1-8.