

Modelagem Molecular de Peptideomiméticos como Potenciais Inibidores de Aspartil-Proteases Secretadas (SAP) por *Candida albicans*

Marjorie Moura de Araújo¹ (IC), Marcos Vinicius Toledo e Silva¹ (IC), Magaly G. Albuquerque^{1*} (PQ), Ricardo Bicca de Alencastro¹ (PQ), José Celestino Barros^{2,3} (PG), Joaquim Fernando M. Silva² (PQ), Octavio Augusto C. Antunes³ (PQ), Lys Adriana Braga da Silva⁴ (PG), André Luis S. Santos⁴ (PQ)

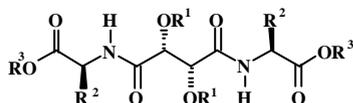
¹⁾ Lab. de Modelagem Molecular (LabMMol) - Dep^l de Química Orgânica - IQ - CCMN - UFRJ ²⁾ Lab. de Química Medicinal - Pólo de Xistoquímica - IQ - CCMN - UFRJ ³⁾ Lab. de Catálise - IQ - CCMN - UFRJ ⁴⁾ Lab. de Estudos Integrados em Bioquímica Microbiana - Dep^l de Microbiologia Geral - IMPPG - CCS - UFRJ * magaly@iq.ufrj.br

Palavras-Chave: Modelagem Molecular, Peptideomiméticos, Aspartil-Proteases, *Candida albicans*

Introdução

As infecções causadas por *C. albicans* são um problema emergente, principalmente, em pessoas com o sistema imunológico debilitado, como por exemplo, pacientes com AIDS/HIV.¹ Um dos principais fatores de patogenicidade da *C. albicans* está associado às diversas aspartil-proteases secretadas (SAP1-10) por este fungo, onde a isoforma SAP2 é uma das mais abundantes.¹

Neste trabalho, aplicando técnicas de modelagem molecular, estudamos uma série de peptideomiméticos (Esquema 1) sintetizados em nosso grupo² como potenciais inibidores de aspartil-proteases, com o objetivo de investigar a possível interação destes derivados nos sítios ativos das SAPs 2 e 3, usando, como referência, dois potentes inibidores descritos na literatura: A70450 (análogo sintético de hexapeptídeo) e pepstatina (hexapeptídeo de origem microbiana).



Esquema 1. Estrutura geral dos peptideomiméticos.

Resultados e Discussão

Usamos, neste estudo, como complexos ligante-enzima (L-E) de referência, as estruturas tridimensionais (3D) dos complexos A70450-SAP2 (1EAG)³ e pepstatina-SAP3 (2H6T)⁴, obtidas por cristalografia de raios-X, disponíveis no *Protein Data Bank* (PDB). As estruturas 3D dos peptideomiméticos foram construídas no programa *Spartan'06* (Wavefunction, Inc.) e submetidas à análise conformacional sistemática, usando o campo de força MMFF94. Os conformêros de menor energia, e maior grau de similaridade com os inibidores de referência, foram selecionados para formar os novos complexos L-E.

No programa *HyperChem7.5* (*Hypercube, Inc.*), os ligantes de referência foram substituídos pelos derivados sintetizados, por sobreposição das cadeias principais de ambas as estruturas, alterando-se, manualmente, no caso de contatos estéricos impróprios, a conformação das cadeias laterais,

permitindo, assim, um posicionamento adequado destes ligantes no sítio ativo da enzima.

Em seguida, os complexos tiveram geometria otimizada, em etapas sucessivas, usando o campo de força MM+ (*HyperChem*). As energias de complexação (E_{Comp}) foram calculadas segundo a fórmula: $E_{Comp} = E_{[L-E]} - (E_{[L]} + E_{[E]})$, onde $E_{[L-E]}$ corresponde à energia do complexo L-E e $E_{[L]}$ e $E_{[E]}$ às energias do ligante e da enzima isolados.

Na Tabela 1, observamos que P2, P3, P4 e P9 interagem melhor com a SAP3, enquanto que o derivado P6, com cadeia lateral R² mais extensa, interage melhor com a SAP2. Quando P3 é completamente hidrolisado, gerando o derivado P3OH₂, observa-se melhor interação com a SAP2. Esta modificação molecular origina um maior número de grupos hidroxila livres, permitindo interações mais específicas por ligação hidrogênio, o que pode estar alterando a preferência de ligação com as SAPs estudadas.

Tabela 1. Energias de complexação (E_{Comp} , kcal/mol) dos inibidores de referência e dos peptideomiméticos associados às SAP2 e SAP3 de *C. albicans* e respectivas massas moleculares (MM, g/mol).

Ligante	MM	SAP2 E_{Comp}	SAP3 E_{Comp}
A70450	739,04	-79,88	nd
Pepstatina	685,89	nd	-85,17
P2	404,37	-38,89	-54,13
P3	556,56	-59,88	-65,17
P3OH ₂	416,39	-65,01	-48,78
P4	576,55	-47,76	-67,00
P6	604,60	-65,80	-63,59
P9	552,66	-62,93	-67,48

Conclusões

Os peptideomiméticos deste estudo são candidatos promissores para futuros testes laboratoriais com as enzimas SAP2 e SAP3. Este estudo servirá como base para propor modificações estruturais nas estruturas destes peptideomiméticos no planejamento de novos inibidores de aspartil-proteases de *C. albicans*.

Agradecimentos

*** FAPERJ *** CNPq *** CAPES ***

¹ Naglik J.R.; Challacombe S.J.; Hube B. 2003 *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 67: 400.

² Barros J.C.; Silva J.F.M.; Calazans A.R.; Tanuri A.; Brindeiro R.M.; Williamson J.S.; Antunes O.A.C. **2006** *Letters in Organic Chemistry* 3: 882; Resende G.O.; Sequeira L.C.; Cotrim B.A.; Silva J.F.C.; Antunes O.A.C. **2007** *Letters in Organic Chemistry* 4: 168.

³ Cutfield S.M.; Dodson E.J.; Anderson B.F.; Moody P.C.; Marshall C.J.; Sullivan P.A.; Cutfield J.F. **1995** *Structure* 3: 1261.

⁴ Borelli C.; Ruge E.; Schaller M.; Monod M.; Korting H.C.; Huber R.; Maskos K. **2007** *Proteins* 68: 738.