

Docking Automático de Peptideomiméticos como Potenciais Inibidores de Aspartil-Proteases Secretadas por *Candida albicans*

Marjorie Moura de Araújo ^{*1,2} (IC), Magaly Girão Albuquerque ^{*2} (PQ), Ricardo Bicca de Alencastro ² (PQ), José Celestino Barros ² (PG), Joaquim Fernando Mendes da Silva ² (PQ), Octavio Augusto Ceva Antunes ² (PQ), Lys Adriana Braga da Silva ³ (PG), André Luis Souza dos Santos ³ (PQ)

1) Faculdade de Farmácia – UFRJ 2) Instituto de Química – UFRJ 3) IMPPG – UFRJ magaly@iq.ufrj.br

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

Introdução

A candidíase é uma infecção fúngica, causada principalmente por *C. albicans*, afetando comumente pacientes imunocomprometidos, como os portadores de AIDS/HIV. A virulência desta doença está associada a uma família de proteases aspárticas secretadas (SAP), sendo a SAP3 uma dessas isoformas¹.

Nesse trabalho, estudou-se a interação entre os peptideomiméticos (Fig.1) sintetizados em nosso grupo como potenciais inibidores de SAPs e o sítio ativo da enzima SAP3. A inibição dessas enzimas tem como objetivo impedir a continuação da doença, melhorando a qualidade de vida do paciente.

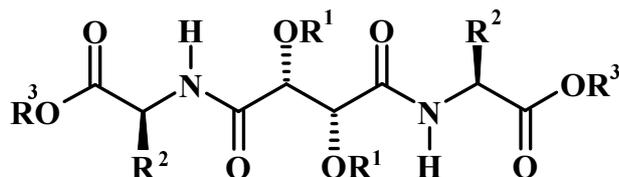


Figura 1. Estrutura geral dos peptideomiméticos.

Resultados e Discussão

A estrutura tridimensional (3D) do complexo pepstatina-SAP3 (2H6T)², obtida por cristalografia de raios-X e disponível no *Protein Data Bank* (PDB), foi usada como referência para a construção dos complexos ligante-enzima (L-E).

O *docking* automático foi realizado permitindo-se a flexibilidade das cadeias laterais dos resíduos ao redor do ligante, usando o programa *Molegro Virtual Docker* (Molegro Aps). Apenas os ligantes que obtiveram as menores energias de complexação (E_{Comp}) em estudo de *docking* manual anterior³ foram considerados neste estudo.

Os complexos L-E resultantes do *docking* automático com menor energia e aqueles com menor valor de RMSD em relação ao ligante de referência (pepstatina) foram submetidos a etapas sucessivas de otimização de geometria no programa *HyperChem7.5* (*Hypercube, Inc.*), utilizando o campo de força MM+, até atingir um gradiente inferior a $0,1 \text{ kcal.mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$.

Calculou-se a energia de complexação (E_{Comp}) de acordo com a Equação 1.

$$E_{Comp} = E_{[L-E]} - [E_L + E_E] \quad (\text{Eq.1})$$

Na Eq.1, E_{L-E} corresponde a energia do complexo, enquanto que E_L e E_E correspondem às energias do ligante e da enzima isolados.

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Na Tabela 1 são dados os valores de E_{Comp} obtidos por *docking* manual³ e automático do inibidor de referência (pepstatina) e de três peptideomiméticos na isoforma SAP3 de *C. albicans*,

O *docking* automático foi capaz de prever uma estrutura para o complexo com a pepstatina muito próxima à estrutura original do complexo de raios-X, o que pode ser observado pela E_{Comp} . Com exceção do complexo com P6OH, os complexos referentes aos demais ligantes, incluindo a pepstatina, obtidos por *docking* automático tiveram E_{Comp} menor do que pelo *docking* manual.

O ligante P4 obteve uma energia mais baixa no *docking* automático do aquela obtida no *docking* manual, enquanto que o ligante P6OH obteve energias semelhantes nos dois tipos de *docking*.

Pelo *docking* manual acreditava-se que P6OH era o ligante que melhor interagiu com o sítio ativo, porém, após o *docking* automático, percebeu-se que P4 era um ligante que se complexava melhor com a enzima. Esta diferença se deve, principalmente, a liberdade conformacional permitida para as cadeias laterais no *docking* automático, que possibilita uma varredura conformacional ao redor do ligante.

Tabela 1. Energias de complexação (E_{Comp} , kcal/mol), obtidas por *docking* manual e automático, do inibidor de referência e dos peptideomiméticos associados à isoforma SAP3 de *C. albicans* e respectivas massas moleculares (MM, g/mol).

Ligante	MM	SAP3 manual	SAP3 auto
Pepstatina	685,89	-85,17	-85,91
P3OH	416,39	-48,78	-50,36
P4	604,61	-67,00	-74,69
P6OH	524,57	-71,18	-70,48

Conclusões

O *docking* automático foi capaz de prever uma estrutura para o complexo pepstatina-SAP3 muito similar a original (raios-X) como também obteve estruturas com energias menores que as obtidas no *docking* manual. Os peptideomiméticos estudados com essa técnica se mostraram bons candidatos a possíveis inibidores de SAP.

Agradecimentos

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

¹ Naglik J.R.; *et al.* (2003) *Microbiol. Molec. Biol. Rev.* 67, 400.

² Borelli C.; *et al.* (2007) *Proteins* 68, 738.

³ Araújo, M.M.; *et al.* (2008) 31ª Reunião Anual da SBQ, MD 055.