

# Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de peptídeos miméticos inibidores da caliceína 5 (KLK5)

Bruna C. Zorzanelli<sup>1,2</sup> (PG), Lucas V. B. Hoelz<sup>1</sup> (PQ), Pedro H. R. A. Azevedo<sup>1</sup> (PG), Silvia G. Passos<sup>3</sup> (PG), Lucas R. de Souza<sup>3</sup> (PG), Marcelo Zani<sup>3</sup> (PG), Sergio Pinheiro<sup>2</sup> (PQ), Luciano Puzer<sup>3</sup> (PQ), Luiza R. S. Dias<sup>1</sup> (PQ), Estela M. F. Muri<sup>1\*</sup> (PQ).

\*estelamuri@yahoo.com.br

<sup>1</sup> LQMed, Fac. de Farmácia, UFF, Rua Mario Viana 523, Santa Rosa, 24241-000, Niterói, RJ, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Química Orgânica, UFF, Outeiro de S. João Batista s/n Centro, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Centro de Ciências Naturais e Humanas, UFABC, Rua Arcturus, São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

Palavras Chave: peptídeos miméticos, estatinas, caliceínas, inibidores, dinâmica molecular.

## Abstract

Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling of Pseudo-Peptides Inhibitors for Kallikrein 5.

This work reports a class of statine based peptidomimetics as selective inhibitors of KLK5 in a submicromolar order.

## Introdução

Dentro da grande família de serina-proteases chamadas caliceínas (KLKs), encontradas em quase todos os tecidos humanos, está a caliceína 5 (KLK5). Esta enzima está envolvida em distúrbios epiteliais, infecções bacterianas e em determinados tipos de câncer. Assim, a KLK5 é descrita como um potencial alvo para o tratamento de processos inflamatórios da pele e determinados tipos de cânceres.<sup>1,2</sup>

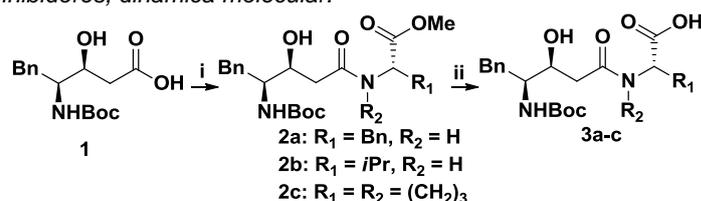
Desta forma, o objetivo deste trabalho consiste na síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de novos compostos peptídeos miméticos derivados do cerne estatina, como inibidores da KLK5.

## Resultados e Discussão

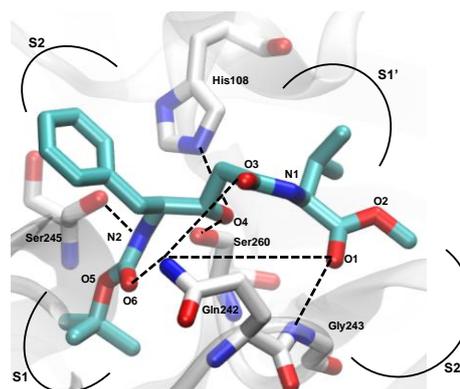
Os novos peptídeos miméticos **3a-c** foram desenhados e sintetizados por meio de reações simples e eficientes. (Esquema 1)

Os compostos **2a-c** inibiram seletivamente a atividade de KLK5 em uma ordem de submicromolar, apresentando valores de  $K_i = 0,12-0,13 \mu\text{M}$ .<sup>3</sup>

Os estudos de modelagem molecular sugerem que a ligação dos inibidores na KLK5 ocorre através de interações do tipo ligação de hidrogênio com resíduos chave (principalmente His108, Gln242, Gly243, Ser245, e Ser260) (Figura 1)<sup>3</sup>, interrompendo os movimentos correlacionados principalmente entre os sub-domínios Ile67-Tyr127, Glu128-Val187, e Gly237-Ser293, o que parece ser crucial para a atividade da KLK5.



**Esquema 1.** Rota sintética dos novos peptídeos miméticos. i) L-Phe-OMe.HCl ou L-Val-OMe.HCl ou L-Pro-OMe.HCl, EDC.HCl, HOBt, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 24h; 80% (**2a**), 72% (**2b**) e 70% (**2c**). ii) LiOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, 0°C, 17h; 72% (**3a**), 85% (**3b**) e 94% (**3c**).



**Figura 1.** Principais ligações de hidrogênio entre o inibidor **2b** e a KLK5.

## Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados, em bons rendimentos, peptídeos miméticos inéditos com atividade inibitória seletiva para KLK5.

Adicionalmente, através dos estudos de modelagem molecular, foi possível propor um mecanismo de inibição promovido pela interação do inibidor **2b** na KLK5, o que, possivelmente, poderá facilitar o planejamento e a síntese de novos inibidores mais potentes para esta enzima.

## Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES.

<sup>1</sup> K. Mavridis, *et al.* Expert Opin Ther Targets, 18 (2014) 365-383.

<sup>2</sup> X. Tan, *et al.* J Med Chem, 58 (2015) 598-612.

<sup>3</sup> Hoelz, L. V. B. *et al.* Eur J Med Chem (2016) aceito.