

## Design Racional de Peptídeos como Estratégia Inovadora Contra a Resistência Multidroga em *Candida glabrata*

Silva, L.  
Lopes, F.E.S.  
Silva, M.L.  
Colares, P.P.R.  
Cordeiro, R.A.

Departamento de Patologia e Medicina Legal - Universidade Federal do Ceará

*Candida glabrata* é um fungo leveduriforme presente na microbiota normal de seres humanos, frequentemente encontrada em mucosas. Em 2022, a Organização Mundial da Saúde a classificou como “patógeno de alta prioridade”, devido, principalmente, ao aumento do número de isolados clínicos. Esse fato é preocupante por acometer pacientes imunocomprometidos, aumentando as taxas de mortalidade. Além disso, é relatado o isolamento de cepas resistentes a equinocandinas e azóis. Essa resistência e o aumento da virulência estão associados, sobretudo, ao aumento da expressão de transportadores de cassete de ligação de ATP (ABC), representantes da família dos transportadores multidrogas na membrana, que atuam como bombas de efluxo. Portanto, é necessário desenvolver compostos que interfiram nesse mecanismo. Assim, o objetivo deste trabalho foi projetar peptídeos capazes de atuar sobre bombas de efluxo de *C. glabrata*. Para isso, foi criado um banco de dados contendo sequências do *UniProt* e *National Center for Biotechnology Information* de osmotina com atividade antimicrobiana, e posteriormente extraíndo peptídeos com 12 resíduos de aminoácidos (AA) de comprimento. Após a análise nos softwares *CAMP3*, *APD3* e *ToxinPred*, seguindo os parâmetros pré-estabelecidos na literatura, os peptídeos foram escolhidos. Estes foram modelados usando o *PEP-FOLD*, refinados pelo *GalaxyWeb* e tiveram sua estrutura tridimensional validada com *MolProbity*. Ao final, para aqueles peptídeos que obtiveram os melhores resultados, foi realizada a ancoragem molecular no ClusPro com a estrutura da bomba de efluxo (CDR1) gerada pelo *AlphaFold*. A análise das regiões de interface realizada pelos servidores de análise estrutural *PDBsum* e *LigPlot*, revelou 182 interações entre as estruturas (2 pontes salinas, 12 ligações de hidrogênio, e 168 contatos não-ligantes), a sua maioria delas presente no domínio do transportador ABC 1. Assim, o Osmpep2 possui a capacidade de atuar sobre o mecanismo de resistência aos azóis. Referências: BALAKRISHNAN, Anagha; MISHRA, Saurav K.; GEORRGE, John J. Insight into Protein Engineering: From *in silico* Modelling to *in vitro* Synthesis. **Current Pharmaceutical Design**, 2024., BASHIR, Muhammad Ajmal *et al.* Osmotin: a cationic protein leads to improve biotic

and abiotic stress tolerance in plants. **Plants**, Basel, v. 9, n. 8, p. 992, 2020., CONWAY, Thomas P. *et al.* Similarities and distinctions in the activation of the *Candida glabrata* Pdr1 regulatory pathway by azole and non-azole drugs. **Msphere**, v. 9, n. 12, p. e00792-24, 2024., JI, Shuaiqi *et al.* Antimicrobial peptides: an alternative to traditional antibiotics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 265, p. 116072, 2024., RASHEED, Mubashshir; BATTU, Anamika; KAUR, Rupinder. Host–pathogen interaction in *Candida glabrata* infection: current knowledge and implications for antifungal therapy. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, London, v. 18, n. 11, p. 1093-1103, 2020., SANGULARD, Dominique *et al.* The ATP binding cassette transporter gene CgCDR1 from *Candida glabrata* is involved in the resistance of clinical isolates to azole antifungal agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 43, n. 11, p. 2753-2765, 1999., WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action**. Geneva: World Health Organization, 2022.

Palavras-chave: Bioinformática; Fármacos; Modelagem molecular.