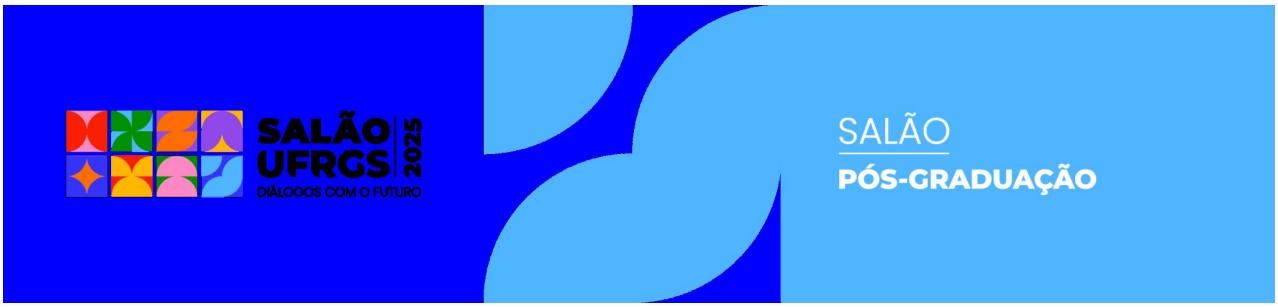


Evento	Salão UFRGS 2025: I SALÃO DA PÓS-GRADUAÇÃO
Ano	2025
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Análises in silico de peptídeos antimicrobianos com atividade antifúngica
Autor	RAFAEL DE MATOS
Orientador	FERNANDA CORTEZ LOPES

RESUMO: As micoses sistêmicas (MS) representam um problema de saúde pública global, impulsionando a busca por novas alternativas terapêuticas. Mesmo com o uso dos antifúngicos comerciais, a alta morbidade e mortalidade associadas às MS, o surgimento de múltiplos mecanismos de resistência e a escassez de novas terapias agravam o cenário. Nesse contexto, os peptídeos antifúngicos (AFPs) emergem como candidatos promissores. Devido aos seus variados mecanismos de ação contra fungos, eles possuem um amplo espectro de atividade e baixa propensão a induzir resistência. Para o desenvolvimento racional de novos fármacos baseados em AFPs, estudos *in silico* são essenciais, representando a fase inicial e decisiva da pesquisa. Este trabalho teve como objetivo a análise *in silico* de 41 sequências de AFPs, recuperadas do *Antimicrobial Peptides Databse* (APD3) A metodologia focou na análise aprofundada de alinhamentos de múltiplas sequências (MSA), propriedades físico- químicas e predição de toxicidade e atividade hemolítica. Os parâmetros de busca no APD3 incluíram atividade antifúngica e/ou anti-*Candida*, ausência de estrutura tridimensional e tamanho entre 40 e 50 aminoácidos. O programa MAFFT foi utilizado para realizar o MSA, enquanto o ProtParam e o APD3 foram empregados para analisar propriedades como peso molecular (PM), ponto isoelétrico teórico (pI), índice de instabilidade (II), conteúdo hidrofóbico (CH) e índice de hidropatia média (GRAVY). A atividade hemolítica foi avaliada usando HemoPi2.0, e a toxicidade, através do ToxinPred3.0, ambas com um limiar de 0.5 para classificação. Os resultados obtidos revelaram uma ampla diversidade entre as 41 sequências de AFPs selecionadas, isoladas de diferentes fontes na natureza, como secreções, células sanguíneas, nódulos radiculares, folhas e veneno. As análises de MSA por grupos taxonômicos (Anfíbios, Cycadopsida e Malacostraca) mostraram um alto nível de conservação, especialmente em regiões específicas como a "*Rana* Box" em anfíbios, e nas regiões N- e C-terminais em Malacostraca. Um achado comum e significativo em todos os grupos analisados foi a conservação total dos resíduos de cisteína, sugerindo um papel crucial na estabilidade estrutural desses peptídeos. Embora os grupos Insecta e Magnoliopsida não tenham exibido o mesmo nível de conservação geral, subgrupos específicos dentro deles revelaram alta identidade. A análise das propriedades físico-químicas indicou que a maioria dos peptídeos tem um tamanho predominante entre 46 e 47 aminoácidos e um PM inferior a 5000 Da. Em relação à carga total, a maioria apresentou um pI entre 7 e 10, resultando em uma carga líquida entre +5 e +6, fundamental para a interação eletrostática com as membranas fúngicas. A maioria dos AFPs apresentou CH superior a 30%, implicando um caráter anfifílico favorável à inserção em bicamadas lipídicas, e valores de II abaixo de 50, sugerindo alta estabilidade em ambientes biológicos. Os valores de GRAVY ficaram entre 1 e 0, indicando um caráter geralmente hidrofílico a ligeiramente hidrofóbico, com solubilidade em água e regiões hidrofóbicas suficientes para interagir com membranas. A avaliação do perfil de segurança, por meio da predição de atividade hemolítica e toxicidade, classificou os peptídeos em quatro grupos. Doze peptídeos, como Esculentin-1ISb, Esculentin-1-OR4, Hispidalin, Px-Mor e Scolopendin 1, foram classificados como não tóxicos e não hemolíticos, apresentando os menores escores preditivos para ambas as atividades e um perfil de segurança altamente favorável para estudos futuros. Onze peptídeos foram preditos como não tóxicos, mas hemolíticos, necessitando de otimização para mitigar a hemólise. Dezessete peptídeos caíram na categoria de tóxicos e hemolíticos, exigindo modificações estruturais extensivas. Apenas um peptídeo foi classificado como tóxico, mas não hemolítico. Em resumo, este trabalho forneceu informações valiosas sobre o potencial terapêutico e de segurança dos AFPs. Os 12 AFPs não tóxicos e não hemolíticos identificados possuem perfis de segurança *in silico* favoráveis e são relevantes, combinando potencial eficácia com maior segurança, o que direcionará os esforços experimentais futuros. Perspectivas futuras incluem o aprimoramento de modelos estruturais, simulações de dinâmica molecular para elucidar mecanismos de ação e uma validação experimental *in vitro*.

PALAVRAS-CHAVE: Peptídeos antifúngicos; Análise *in silico*; Segurança.