



DESIGN RACIONAL DE PEPTÍDEOS MIMÉTICOS BIOINSPIRADOS NA ENZIMA LACTASE HUMANA COM POTENCIAL DE DEGRADAÇÃO DA LACTOSE: APLICAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS PARA INTOLERÂNCIA À LACTOSE.

Valdecya Aparecida Oliveira Garcia¹, Rafael Trindade Maia²

RESUMO

Má absorção ou má digestão de lactose, o principal carboidrato existente no leite e seus derivados, é causada devido à baixa atividade da enzima lactase (LCT), a deficiência dessa enzima é denominada hipolactasia. Nos mamíferos, a síntese de LCT inicia-se antes do nascimento e diminui após a amamentação, essa redução provoca a intolerância à lactose, cujo sintomas são: flatulência, distensão, diarreia, náuseas e cólica abdominal. O tratamento atual tem sido a reposição enzimática da LCT, porém devido à complexidade e tamanho da enzima, a síntese de medicamentos para intolerância à lactose é laboriosa e cara. Pesquisas farmacêuticas recorrendo a métodos de modelagem molecular possibilitaram uma ampla perspectiva no desenvolvimento de novos fármacos, além do uso de técnicas computacionais que têm crescido gradativamente em estudos biomoleculares e farmacológicos, devido ao baixo custo e tempo que foi reduzido em relação às análises experimentais. Nesse sentido, esse estudo teve como objetivo o desenvolvimento racional de peptídeos que mimetizem a ação catalítica da LCT perante a lactose, com a seguinte metodologia: Modelagem comparativa da LCT humana, desenvolvimento de sequências peptídicas para o desenho dos peptídeos e simulação de *docking* molecular com a lactose, a fim de averiguar o potencial de interação com este açúcar. Baseado nas sequências não alergênicas e não tóxicas, foram desenhados 20 modelos de peptídeos, sendo o modelo 5 da sequência 2, o que obteve melhor resultado considerando as evidências de interação, pois apresentou constante de inibição de até 8.01mM, energias livres de ligação e energias intermoleculares negativas em todos os complexos, atingindo -5.1 kcal/mol, além de um excelente encaixe, visto que foram grandes os números de resíduos na interação proteína-ligante, ligados por fortes ligações de hidrogênio, com regiões eletropositivas. Dado o exposto, temos que os resultados desse estudo mostraram-se promissores, indicando peptídeos que possuem potencial de vir a ser uma composição farmacêutica com fins terapêuticos para a intolerância à lactose.

Palavras-chave: Intolerância à lactose, Bioinformática, Modelagem molecular, *Docking* Molecular.

¹ Aluna de Ciências Biológicas, Unidade Acadêmica de Educação (UABQ), aparecida.valdecya@gmail.com.

² Doutor, Professor adjunto IV, Unidade Acadêmica de Educação do Campo (UAEDUC), UFCG, Sumé-CDSA, rafael.rafatrin@gmail.com.



DESIGN RACIONAL DE PEPTÍDEOS MIMÉTICOS BIOINSPIRADOS NA ENZIMA LACTASE HUMANA COM POTENCIAL DE DEGRADAÇÃO DA LACTOSE: APLICAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS PARA A INTOLERANCIA A LACTOSE.

ABSTRACT

Malabsorption or maldigestion of lactose, the main carbohydrate in milk and its derivatives, is caused due to the low activity of the lactase enzyme (LCT), deficiency of this enzyme is called hypolactasia. In mammals, LCT synthesis begins before birth and decreases after breastfeeding, this reduction causes lactose intolerance, whose symptoms are: flatulence, distention, diarrhea, nausea and abdominal colic. The current treatment has been LCT enzyme replacement, but due to the complexity and size of the enzyme, the synthesis of drugs for lactose intolerance is laborious and expensive. Pharmaceutical research using molecular modeling methods enabled a broad perspective in the development of new drugs, in addition to the use of computational techniques that have gradually grown in biomolecular and pharmacological studies, due to the low cost and time that has been reduced compared to experimental analyses. In this sense, this study aimed at the rational development of peptides that mimic the catalytic action of LCT against lactose, with the following methodology: Comparative modeling of human LCT, development of peptide sequences for the design of peptides and simulation of molecular docking with lactose, in order to ascertain the potential for interaction with this sugar. Based on the non-allergenic and non-toxic sequences, 20 peptide models were designed, with model 5 of sequence 2, which obtained the best result considering the evidence of interaction, as it presented an inhibition constant of up to 8.01mM, free energies of binding and negative intermolecular energies in all complexes, reaching -5.1 kcal/mol, in addition to an excellent yield, since there were large numbers of residues in the ligand-interaction, bonded by strong hydrogen bonds, with electropositive regions. Given the above, we have that the results of this study were promising, indicating peptides that have the potential to become a pharmaceutical composition with therapeutic purposes for lactose intolerance.

Keywords: Lactose Intolerance, Bioinformatics, Molecular Modeling, Molecular Docking.