

# AApeptídeos como uma Nova Classe de Peptidomiméticos Ativos: Planejamento, Síntese e Atividades Biológicas

## *AApeptides as a New Class of Active Peptidomimetics: Design, Synthesis and Therapeutic Properties*

Elenilson Figueiredo da Silva,<sup>a,\*</sup> Simone C. B. Gnoatto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Av. Ipiranga 2752, CEP 90610-000 Porto Alegre-RS, Brasil.

\*E-mail: [elefigueiredo40@gmail.com](mailto:elefigueiredo40@gmail.com)

Recebido em: 11 de Outubro de 2021

Aceito em: 21 de Janeiro de 2022

Publicado online: 8 de Abril de 2022

The development of new therapeutic agents based on peptides has undergone a revolution in the last decade with the emergence of peptidomimetics. Recently, a new class of peptidomimetic has been reported, the AApeptides. Compared to conventional peptides, AApeptides have high proteolytic and metabolic stability and have presented varied therapeutic applications. However, studies reporting the development of AApeptides in Brazil are still unknown. Thus, the aim of this article was to describe the planning, synthesis and therapeutic application of this important class of peptidomimetics in the scientific literature. Thus, it is intended to encourage new researchers to develop activities in this area, as well as to discuss the current knowledge regarding the research of peptidomimetics as new generation therapeutic agents.

**Keywords:** AApeptides; peptidomimetics; peptides

### 1. Introdução: Peptidomiméticos, Origem e Definição

Peptídeos são compostos bioativos endógenos que atuam como moléculas de sinalização intrínsecas para muitas funções fisiológicas, tais como: constituintes de membranas celulares, enzimas catalíticas, hormônios, além de atuarem como moléculas vitais ao sistema imunológico humano.<sup>1</sup> As propriedades intrínsecas dos peptídeos permitiram, ao longo dos anos, sua aplicação clínica como fármaco para intervenção terapêutica que mimetiza suas vias naturais.<sup>2</sup>

A terapia baseada no uso de peptídeos como fármacos teve início na década de 1920, com o isolamento e utilização da insulina em diabéticos que não produziam quantidades suficientes do hormônio.<sup>3</sup> Desde então, essa prática terapêutica tem evoluído ao longo do tempo e continua evoluindo, apontando mudanças no desenvolvimento de fármacos e paradigmas de tratamento. Atualmente, vários medicamentos peptídicos vêm sendo utilizados, entre os quais há terapias de substituição hormonal, peptídeos antimicrobianos, antitumorais e antivirais.<sup>4-6</sup>

Embora terapeuticamente promissores, os peptídeos bioativos enfrentam alguns desafios significativos que afetam seu uso clínico e desenvolvimento *in vivo*, tais como, instabilidade química, rápida hidrólise e agregação, depuração renal acelerada e baixa permeabilidade à membrana celular, além disso, esses compostos são susceptíveis à rápida degradação proteolítica no fígado, plasma sanguíneo e rins, e, portanto, possuem tempo de meia-vida plasmática curta.<sup>7,8</sup>

Com a finalidade de desenvolver novas terapias eficientes e seguras, uma abordagem vem sendo usada atualmente, o desenho de miméticos estáveis e ativos de peptídeos de ocorrência natural, chamados de peptidomiméticos.<sup>9</sup> Os peptidomiméticos foram projetados não apenas para mimetizar a estrutura de peptídeos naturais, mas também para ajustar suas propriedades moleculares.<sup>10</sup>

Em comparação com os peptídeos naturais, os peptidomiméticos têm elevada estabilidade proteolítica e metabólica, alta afinidade e seletividade pelos receptores celulares, resultando assim na diminuição dos efeitos colaterais e aumento da biodisponibilidade.<sup>11,12</sup>

Em 1970, Hughes e coautores, introduziram o primeiro conceito de peptidomimético. Em sua pesquisa, Hughes observou que a estrutura da morfina (**1**), um opioide de ocorrência natural, era semelhante à estrutura *N*-terminal dos peptídeos opioides endógenos, encefalinas (**2 e 2'**) e  $\beta$ -endorfina (**3**), Figura 1. As semelhanças entre as estruturas da morfina e dos peptídeos opioides, decorrente da subunidade tiramina, implicam em interação similares com os receptores opioides e conduzem a respostas semelhantes às observadas para a morfina. A caracterização

da encefalina e  $\beta$ -endorfina proporcionou, pela primeira vez, a oportunidade de comparar uma sequência peptídica com a estrutura química da pequena molécula que exerce a mesma ação farmacológica. Mais tarde, Hughes propôs o conceito de mimetização de peptídeos que atualmente é conhecido como peptidomimético.<sup>13, 14</sup> Atualmente, os peptidomiméticos são definidos como “*compostos cujos elementos essenciais (farmacóforo) imitam um peptídeo ou proteína natural no espaço 3D e que retêm a capacidade de interagir com o alvo biológico e produzir o mesmo efeito biológico*”.<sup>15</sup>

Na última década várias estratégias sintéticas para a obtenção de peptidomiméticos foram introduzidas na literatura resultando em miméticos como os  $\beta$ -peptídeos,<sup>16,17</sup> peptídeos,<sup>18,19</sup> oligômeros de arilamida,<sup>20</sup> e miméticos de folha  $\beta$ .<sup>21</sup> Recentemente, foi desenvolvida uma nova classe de peptidomiméticos ativos denominados “AApeptídeos” e são assim chamados porque contêm unidades de aminoácidos *N*-Acil-*N*-Aminoetil derivados de ácidos nucleicos de peptídeos quirais (ANPs). Os AApeptídeos mostraram-se altamente resistentes à degradação proteolítica e suas estruturas anfipáticas podem mimetizar o mecanismo farmacológico de diferentes peptídeos naturais, tais como: peptídeos antimicrobianos,<sup>22</sup> antitumorais<sup>23</sup> e antivirais.<sup>24</sup> Além disso, as estratégias sintéticas empregadas permitiram a obtenção de diferentes variações de AApeptídeos com elevado sucesso reacional, condição em que são obtidos rendimentos reacionais apreciáveis e com baixa geração de subprodutos reacionais.<sup>25</sup>

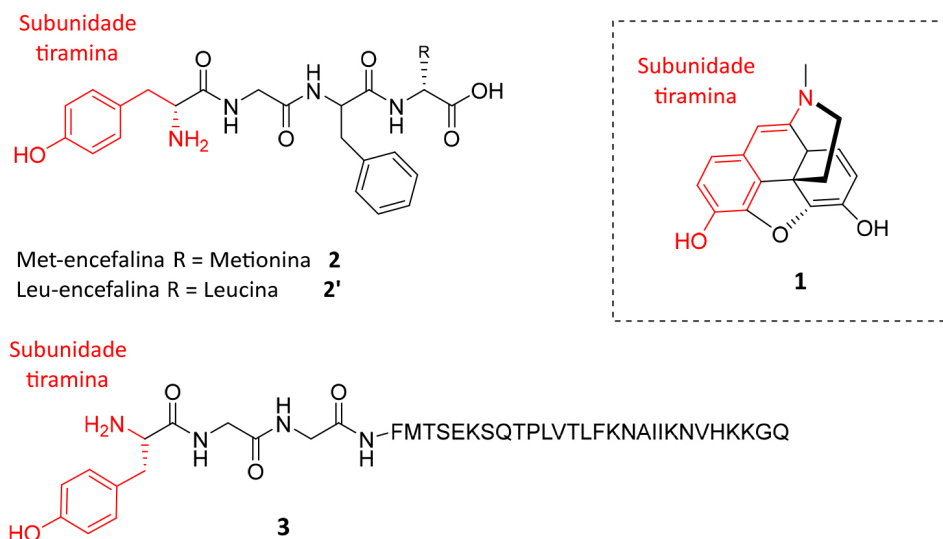
É notável o elevado potencial dessa classe de peptidomiméticos para o desenvolvimento de protótipos de fármacos mais efetivos e menos tóxicos. Dessa maneira, a presente revisão tem por objetivo discutir o conhecimento atual

relativo ao planejamento, síntese e aplicações biológicas de AApeptídeos na descoberta de peptidomiméticos como agentes terapêuticos de nova geração, além de se incentivar novos pesquisadores a desenvolver pesquisas nesta área científica.

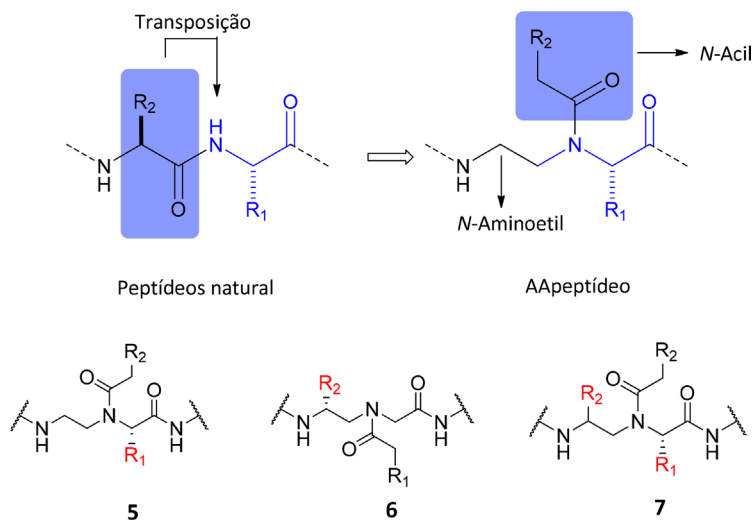
## 2. AApeptídeos: a Nova Classe de Peptidomiméticos

AApeptídeos são oligômeros  $\alpha$  ou  $\gamma$ -*N*-acil-*N*-aminoetil-aminoácidos e foram projetados a partir de blocos de construção usados para síntese de ácidos nucleicos de peptídeos quirais (ANPs).<sup>26</sup> Comparado a um peptídeo convencional, os AApeptídeos resultam da transposição de uma porção acil do peptídeo natural para a formação da cadeia *N*-acil, que é adicionada logo após a construção da cadeia *N*-aminoetil, resultando na completa estrutura de um AApeptídeo (Figura 2). Com base nas posições de suas cadeias laterais quirais ao longo da estrutura do peptídeo, os AApeptídeos, podem ser divididos em pelo menos três subclasses,  $\alpha$ -AApeptídeos (4),  $\gamma$ -AApeptídeos (5) e híbrido- $\alpha\gamma$ -AApeptídeos (6).<sup>27</sup>

Em  $\gamma$ -AApeptídeos, o monômero do peptídeo AA carrega a cadeia lateral quiral presente na posição  $\gamma$ -C (em relação ao grupo carbonila) enquanto que em  $\alpha$ -AA, esta cadeia está inserida na posição  $\alpha$ -C, constituindo assim a porção -*N*-aminoetil-substituída, que representa metade das cadeias laterais. A outra metade das cadeias laterais, -*N*-acil, é obtida facilmente por acilação no N central. Esta característica permite que cada unidade monomérica de AApeptídeo tenha o mesmo número de grupos funcionais que um resíduo de peptídeo convencional, além disso,



**Figura 1.** Similaridade estrutural entre a morfina e os peptídeos endógenos encefalinas e  $\beta$ -endorfina: (1) estrutura química da morfina, (2) estrutura química met-enkefalina, (2') estrutura química leu-enkefalina e (3) estrutura química da  $\beta$ -endorfina, onde: F = Fenilalanina, M = Metionina, T = Tirosina, S = Serina, E = Glutamato, K = lisina, Q = Glutamina, P = Prolina, L = Leucina, V = Valina, N = Asparagina, A = Alanina, I = Isoleucina, H = Histidina, e G = Glicina. Em destaque as subunidades tiramina que quimicamente se assemelham a morfina nesses peptídeos endógenos



$R_1$  e  $R_2$  = Resíduos de aminoácidos

**Figura 2.** Estrutura química dos diferentes tipos de AApeptídeos a partir de peptídeos naturais inspirados em ANPs.  $R_1$  e  $R_2$  representam diferentes resíduos de aminoácidos a depender da sequência do peptídeo

semelhante ao peptídeo natural, todos os átomos de nitrogênio dos AApeptídeos estão envolvidos em ligações amida secundárias ou terciárias.<sup>28,29</sup>

Os AApeptídeos são projetados para mimetizar as relações de distância de ligações e as posições relativas das cadeias laterais de aminoácidos de peptídeos convencionais, de modo que possam alterar algumas funções existentes nesses compostos, mantendo suas propriedades gerais. Notavelmente, embora os AApeptídeos mimetizem a estrutura e algumas atividades dos peptídeos naturais, eles ainda são estruturalmente diferentes e possuem propriedades distintas de ligação de hidrogênio e flexibilidade conformacionais.

As ligações de amidas *N,N*-dissubstituídas, presente nos AApeptídeos, conferem um maior número de conformações *cis/trans* para essa classe de miméticos que podem resultar em diferentes atividades e funções quando em comparação aos peptídeos convencionais.<sup>30-32</sup> Em híbridos- $\alpha\gamma$ -AApeptídeos, as cadeias laterais quirais estão presentes nas posições  $\gamma$ -C e  $\alpha$ -C de um mesmo AApeptídeo.

Como parte das cadeias laterais podem ser introduzidas através da acilação do nitrogênio da estrutura principal com variados ácidos carboxílicos ou cloretos de acila ou mesmo outras classes de grupos funcionais, tanto  $\alpha$ -AApeptídeos quanto  $\gamma$ -AApeptídeos podem ter potencial ilimitado para diversificação do grupo funcional. Assim, ao longo dos anos surgiram diferentes derivados de  $\alpha$ ,  $\gamma$  e híbridos AApeptídeos (Figura 3). Essas estratégias incluem a substituição isostérica do grupo *N*-acil por uma sulfonila, adição de moléculas de lipídeos às cadeias laterais, bem como ciclização de AApeptídeos lineares, resultando em linear-sulfono- $\gamma$ -AApeptídeos (7), linear-lipo- $\gamma$ -AApeptídeos (8), linear-sulfono-lipo- $\gamma$ -AApeptídeos (9), sulfono-lipo-cíclico- $\alpha$ -AApeptídeos (10), lipo-cíclico- $\alpha$ -AApeptídeos (11),

sulfono-cíclico- $\alpha$ -AApeptídeos (12) e cíclico- $\alpha$ -AApeptídeos (13).<sup>33-36</sup>

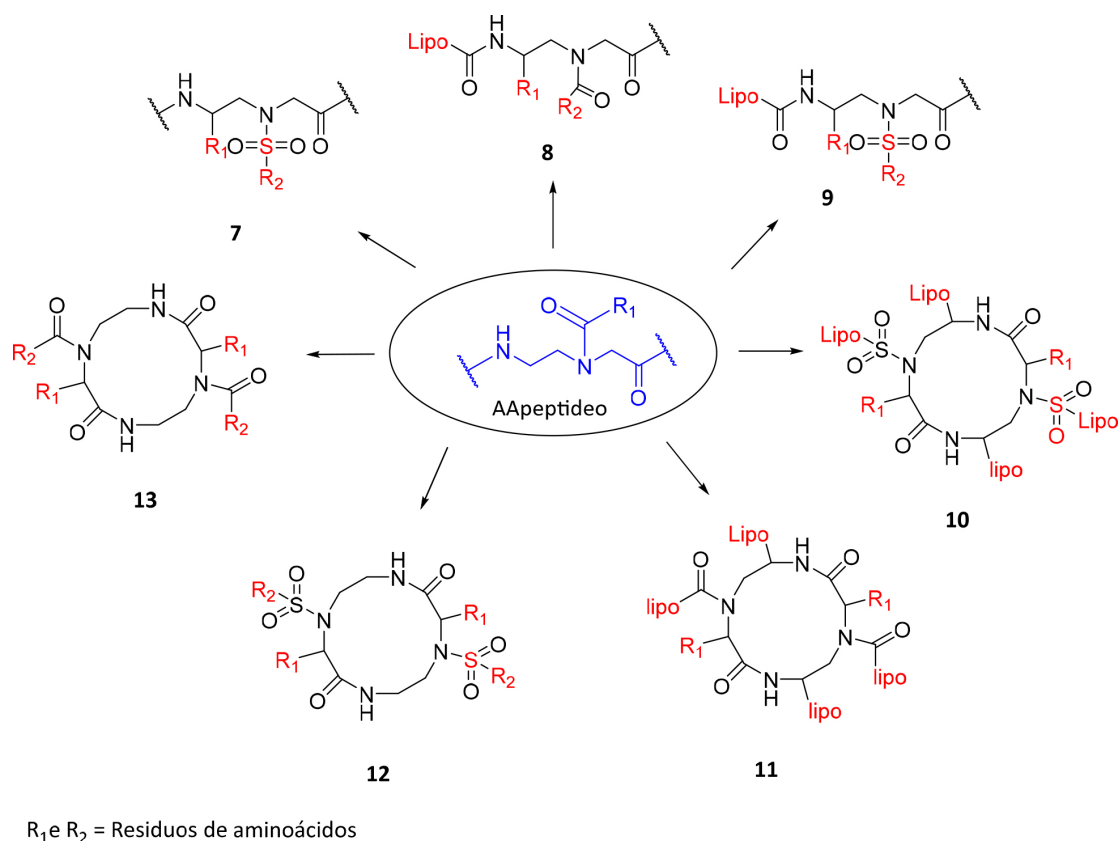
Estudos de relação estrutura atividade evidenciaram que essa classe de compostos propicia o desenho de fármacos, que além de superar limitações farmacocinéticas existentes nos peptídeos e proteínas naturais, permite a vetorização a um alvo terapêutico com ampliação da afinidade aos receptores celulares. Pesquisas recentes mostraram ainda que as cadeias quirais de AApeptídeos poderiam impor um viés conformacional em sua conformação de dobramento, que possibilita o planejamento racional de AApeptídeos a fim de mimetizar a estrutura secundária de peptídeos bioativos.<sup>37-38</sup>

Até o momento, os AApeptídeos demonstraram inibir interações proteína-proteína, além de reconhecer ácidos nucleicos com especificidade e afinidade em células tumorais e vírus. Eles também foram desenvolvidos para imitar os peptídeos de defesa do hospedeiro (PDHs) para combater a resistência aos antibióticos.<sup>39-40</sup>

### 3. Síntese de AApeptídeos

Tanto  $\alpha$ -AApeptídeos quanto  $\gamma$ -AApeptídeos podem ser preparados em fase sólida ou em solução de forma eficiente, permitindo a geração de AApeptídeos com grande diversidade. Atualmente, duas estratégias sintéticas são conhecidas para a síntese de AApeptídeos: métodos submonoméricos e métodos de bloco de construção ou *building block* (Figura 4a e 4b).<sup>41</sup>

O método via blocos de construção foi bem descrito tanto para a síntese de  $\alpha$  como de  $\gamma$ -AApeptídeos. Nessa estratégia, os blocos de construção são sintetizados em fase sólida ou em solução pela reação de Fmoc-acetaldeído



**Figura 3.** Diferentes AApeptídeos encontrados na literatura; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam diferentes resíduos de aminoácidos a depender da sequência do peptídeo

(em verde, Figura 4a) com os aminoácidos protegidos na posição C-terminal (em vermelho, Figura 4a) para formar a amina secundária, que é acilada por ácidos carboxílicos ou cloreto de acila, seguida da remoção do grupo protetor C-terminal. Os blocos de construção sintetizados são então acoplados resultando no AApeptídeo desejado. Embora contenha algumas limitações, como o tempo prolongado para a produção de cada bloco de construção, a estratégia *building block* mostrou-se eficiente, reproduzível e com bons rendimentos de produto que podem variar de 60 a 89%.<sup>42</sup>

A abordagem submonomérica, que ignora a necessidade de gerar blocos de construção monoméricos de AApeptídeo, foi descrita para obtenção de  $\gamma$ -AApeptídeos. Contudo, essa estratégia mostrou-se extensa, pois várias etapas são necessárias para cada ciclo de adição de monômero. Isso diminui o rendimento global, especialmente na preparação de peptidomiméticos longos.<sup>43</sup>

#### 4. Estudo de Atividades Biológicas de AApeptídeos

Ao analisarmos dados existentes na literatura, podemos claramente observar que, embora inicialmente os AApeptídeos tenham sido planejados visando mimetizar o mecanismo de ação de peptídeos antimicrobianos (PAMs), sua estrutura e funções farmacológicas foram aprimoradas

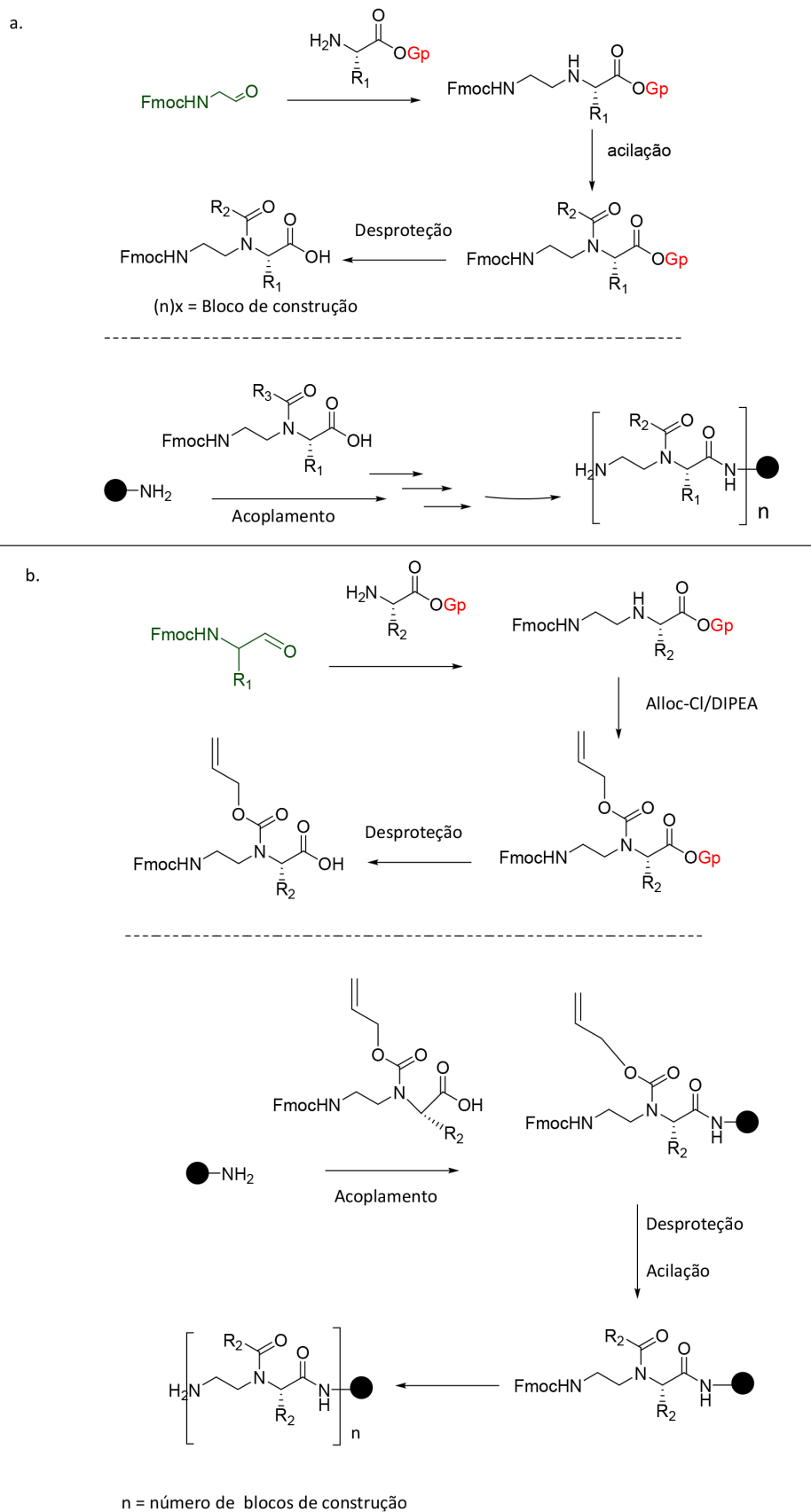
e conseqüentemente melhor exploradas em termos terapêuticos. Assim, diferentes aplicações farmacológicas foram descritas da última década para essa classe. A seguir, abordaremos as atividades biológicas de AApeptídeos classificados de acordo com seu mecanismo de ação.

##### 4.1. AApeptídeos como inibidores da interação proteína-proteína: antivirais e antitumorais

O uso de inibidores competitivos para interromper as interações proteína-proteína (IPPs) é uma grande promessa para o tratamento de doenças e um foco importante na descoberta de novos fármacos.<sup>44</sup> De maneira geral, até o momento, AApeptídeos antitumorais e antivirais exercem seu mecanismo de ação com base nas interações proteína-proteína. A seguir são apresentados exemplos de AApeptídeos desenvolvidos para atividades antivirais e antitumorais baseados no conceito de IPPs.

##### 4.1.1. Inibidor da interação Tat-TAR do HIV

Niu e colaboradores reportaram a síntese de um  $\gamma$ -AApeptídeo, (**14**), (Figura 5), que pode mimetizar a proteína Tat do HIV-1 e se ligar a RNAs TAR com constantes de afinidade da ordem de nanomolar, comparável ao do fragmento de ligação ao RNA da Tat (aminoácidos 49-58). O complexo HIV TAR RNA-Tat é uma das interações proteína-RNA mais bem estudadas devido ao seu



**Figura 4.** Estratégias sintéticas para obtenção de AApeptídeos. Síntese de AApeptídeos desenvolvidas para  $\alpha$  e  $\gamma$ -AApeptídeos, via construção por *building block* (a). Abordagem submonomérica para obtenção de  $\gamma$ -AApeptídeos (b), onde Gp = grupo protetor

envolvimento na ativação transcricional e papel essencial para a replicação do vírus HIV-1. Foi descoberto que TAR é extremamente conservado entre os isolados virais, e a interação Tat-TAR é única e essencial para o vírus, sem o qual o HIV deixa de se replicar.<sup>45</sup> Embora a afinidade de ligação do  $\gamma$ -AApeptídeo, sintetizado por Niu, tenha sido similar à do peptídeo natural, aquele mostrou-se resistente à hidrólise proteolítica além de agregar um potencial para diversificação química, contribuindo para os estudos de relação estrutura atividades.<sup>46</sup>

#### 4.1.2. Inibidor das interações STAT3 / DNA

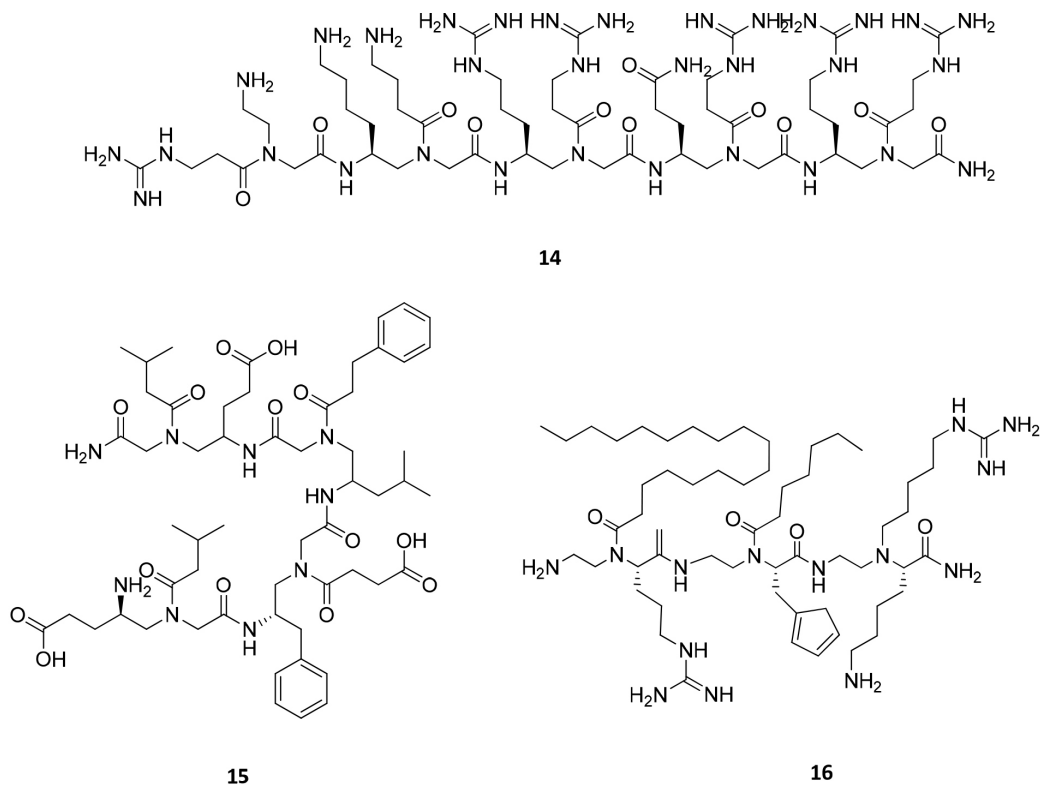
O transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) é um fator de transcrição que regula muitos processos biológicos. STAT3 é constantemente ativado em neoplasias, e sua superexpressão está correlacionada a diversos mecanismos tumorais.<sup>47</sup> Estudos mostraram que a inibição da sinalização de STAT3 pode levar a uma estratégia antitumoral interessante, uma vez que STAT3 é um mediador chave para promover a progressão do tumor, e é um alvo promissor para a resposta imune antitumoral. Logo, sua inibição em células tumorais pode ser um novo alvo terapêutico para o tratamento de câncer.<sup>48</sup> Sabe-se que a inibição da sinalização de STAT3 pode ser alcançada pela inibição da dimerização de STAT3 (STAT3/STAT3) ou pela sua ligação ao DNA (STAT3/DNA).<sup>49</sup>

Tang e colaboradores reportaram a síntese de um novo  $\gamma$ -AApeptídeo (**15**) (Figura 5), com atividade antitumoral

via inibição de STAT3/DNA. Para avaliar se o  $\gamma$ -AApeptídeo se liga à STAT3 e, portanto, inibe a interação de STAT3/DNA e a dimerização de STAT3, um ensaio de filtro STAT3 *in vitro*, e ensaios de polarização de fluorescência foram realizados. O  $\gamma$ -AApeptídeo estudado não mostrou qualquer atividade inibidora da ligação de STAT3 ao peptídeo de fosfotirosina GPYLPQTV marcado com fluoresceína, que é conhecido por se ligar ao domínio STAT3 – SH2, no ensaio de polarização de fluorescência, sugerindo que o composto **15**, não se liga ao domínio STAT3 – SH2 e não é capaz de evitar a dimerização de STAT3. No entanto, o composto **15** foi capaz de bloquear a ligação STAT3/DNA e o gene regulador de STAT3 com IC<sub>50</sub> de 150 nM. De forma geral, esses experimentos sugeriram que o  $\gamma$ -AApeptídeo **15**, se liga ao STAT3 e, em seguida, inibe sua interação com o DNA seletivamente.<sup>50</sup>

#### 4.1.3. Inibidor da interação CD95/PLC $\gamma$ 1

Recentemente, Nguyen e colaboradores relataram a síntese de um  $\alpha$ -AApeptídeo (**16**) (Figura 5), inibidor da interação CD95/PLC $\gamma$ 1. O receptor de morte CD95 induz à apoptose por meio da associação proteína/proteína e a formação do complexo de sinalização indutor de morte. Contudo, em certas condições biológicas, o CD95 também pode participar de outra via biológica, desencadeando a formação de um complexo molecular diferente denominado complexo de sinalização indutor de motilidade (MISC), que induz uma resposta não apoptótica e promove a migração



**Figura 5.** Exemplos de AApeptídeos com atividade de inibição de interações proteína-proteína.  $\gamma$ -AApeptídeo antiviral que pode imitar a proteína Tat do HIV-1 e se ligar a RNAs TAR, **14**;  $\gamma$ -AApeptídeo com atividade antitumoral via inibição de STAT3 / DNA, **15**;  $\alpha$ -AApeptídeo antitumoral inibidor da interação CD95/PLC $\gamma$ 1, **16**

de células cancerosas. Essa via se baseia em uma sequência curta de CD95, denominada domínio indutor de cálcio (CID), que interage com a fosfolipase PLC $\gamma$ 1.

O peptidomimético desenvolvido por Nguyen foi inspirado na estrutura do peptídeo natural inibidor de interação CD95/PLC $\gamma$ 1, **DB550**. Em comparação ao peptídeo natural, o  $\alpha$ -AApeptídeo, (**16**) mostrou-se duas vezes mais ativo e resistente à degradação proteolítica com IC<sub>50</sub> de 35 Mm.<sup>51</sup>

#### 4.2. AApeptídeos de Peptídeos de Defesa do Hospedeiro (PDHs): Antimicrobianos e Antibiofilmes

Apesar da vasta diversidade de compostos antibacterianos, a resistência bacteriana aos antibióticos de primeira escolha aumentou drasticamente.<sup>52</sup> Portanto, fármacos antibacterianos novos e eficientes devem ser explorados com urgência. Neste contexto, os peptídeos antimicrobianos (PAMs) também conhecidos como peptídeos de defesa do hospedeiro (PDHs), que constituem um componente essencial do sistema imune inato de todos os organismos multicelulares, têm demonstrado seu potencial como candidatos terapêuticos alternativos para combater a resistência aos antibióticos.<sup>53</sup> No entanto, o desenvolvimento de PAMs tem sido dificultado devido principalmente às características de sua natureza peptídica.<sup>54</sup> Alguns oligômeros como  $\beta$ -peptídeos, peptídeos e arilamidas foram desenvolvidos, contudo, seu planejamento racional é limitado devido principalmente à dificuldade de introduzir variedades de grupos funcionais para ajustar sua atividade e seletividade, que conduz à inconsistência de sua relação estrutura atividade.

AApeptídeos podem ser estruturas moleculares privilegiadas para a concepção de novos agentes antimicrobianos que mimetizam a estrutura, função e mecanismo de PDHs. Em comparação com os peptídeos convencionais, os AApeptídeos têm ângulos mais diédricos, levando a uma maior liberdade rotacional.<sup>55</sup> Algumas subclasses de  $\gamma$ -AApeptídeos, que exibem flexibilidade de estrutura conformacional limitada, capaz de formar estruturas secundárias com estabilidade contra proteólise e quimiodiversidade, foram investigados por sua atividade antimicrobiana incluindo  $\alpha$ -AApeptídeos lineares (**17**) e cíclicos (**18**), lipo- $\alpha$ -AApeptídeos (**18**),  $\gamma$ -AApeptídeos (**20**) e sulfono- $\gamma$ -AApeptídeos (**21**), conforme pode ser observado na Figura 6.<sup>56-58</sup> Os  $\alpha$ -AApeptídeos lineares foram planejados para imitar PDHs lineares naturais com a concepção de que, embora estruturas globalmente anfipáticas sejam críticas para a atividade, estruturas secundárias bem definidas não devem impactar a potência dos agentes antimicrobianos.<sup>59</sup> É amplamente conhecido que os antibióticos lipopeptídicos são fortemente dependentes de suas cadeias lipídicas para a atividade antibacteriana, essas cadeias lipídicas são responsáveis pela penetração e ruptura das membranas bacterianas.<sup>60</sup> Portanto, mesmo com um número menor de grupos catiônicos e hidrofóbicos, as sequências lipídicas podem ser ainda mais ativas como bactericidas do que

as sequências lineares não lipídicas, e, com base nesses resultados foram propostos  $\alpha$ -AApeptídeos contendo grupamentos lipídicos. A ciclização de AApeptídeos também foi estudada, embora não tenham sido observadas contribuições significativas quanto a melhora na atividade antimicrobiana.<sup>61</sup>

A exploração de  $\alpha$ -AApeptídeos antimicrobianos lançou luz sobre o projeto de  $\gamma$ -AApeptídeos antimicrobianos, uma vez que eles têm estruturas moleculares semelhantes. Por fim, foram estudados também os sulfono- $\gamma$ -AApeptídeos, que parecem ser capazes de adotar uma conformação helicoidal bem definida em solução. Curiosamente, eles se assemelham à  $\alpha$ -hélice porque têm pesos e diâmetros helicoidais semelhantes.

## 5. Conclusões

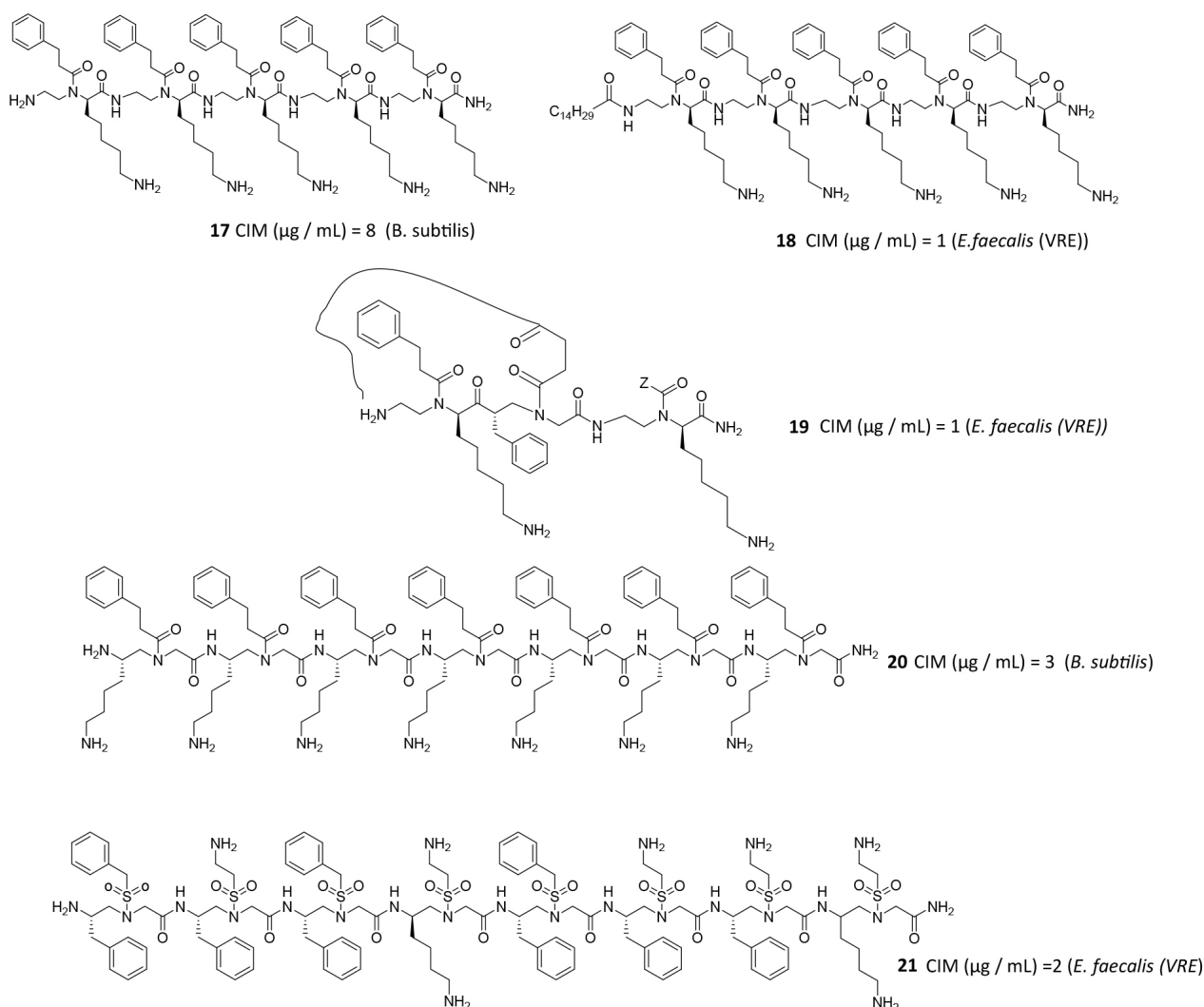
Avanços substanciais foram alcançados nas últimas décadas com a introdução de peptidomiméticos com atividades antitumorais, antimicrobianas e antivirais. Em virtude de baixa imunogenicidade e estabilidade proteolítica aprimorada em comparação a peptídeos naturais essa importante estratégia de planejamento de novos agentes terapêuticos tem aberto caminho para a geração de compostos candidatos a fármacos que, sem sombra de dúvidas, irão revolucionar a farmacoterapia. Os AApeptídeos mostraram atividades biológicas interessantes e promissoras. Além disso, a flexibilidade sintética dessas moléculas permite modificações estruturais rápidas para criar derivados ativos, com propriedades farmacológicas aprimoradas. Contudo, observamos que ainda existem poucos estudos evidenciando parâmetros de atividade hemolítica e citotoxicidade de AApeptídeos, estes devem ser mais bem avaliados para garantir a segurança de futuras aplicações.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela infraestrutura, apoio e suporte a pesquisa. Agradecem também aos recursos financeiros concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-310282/2020-9) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento de bolsas de estudos (Código de Financiamento 001).

## Referências Bibliográficas

1. Bao, W.; Wang, D.; Chen, Y.; Classification of Protein Structure Classes on Flexible Neutral. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics* **2017**, *14*, 1122. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]



**Figura 6.** Estrutura química de diferentes AApeptídeos antimicrobianos baseados em AMPs (peptídeos antimicrobianos) e suas concentrações inibitórias mínimas, CIMs

- Jolene, L. L.; Michae, K. D.; Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2018**, *26*, 2700. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Banting, F. G.; Best, C. H.; Collip, J. B.; Campbell, W. R.; Fletcher, A. A.; Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Canadian Medical Association Journal* **1992**, *27*, 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chiangjng, W.; Chutipongtanate, S.; Hongeng, S.; Anticancer peptide: Physicochemical property, functional aspect and trend in clinical application (Review). *International Journal of Oncology* **2020**, *57*, 678. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Roncevic, T.; Puizina, J.; Tossi, A.; Antimicrobial Peptides as Anti-Infective Agents in Pre-Post-Antibiotic Era?. *International Journal of Molecular Sciences* **2019**, *20*, 5713. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vilas Boas, L. C. P.; Campos, M. L.; Berlanda, R. L. A.; Carvalho, N. N.; Franco, O. L.; Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. *Cellular and Molecular Life Sciences* **2019**, *76*, 3525. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cícero, A, F. G.; Fogacci, F.; Colletti, A.; Potential role of bioactive peptides in prevention and treatment of chronic diseases: a narrative review. *British Journal of Pharmacology* **2017** *174*, 1378. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Starr, C. G.; Wimley, W.C.; Antimicrobial Peptides are Degraded by the Cytosolic Proteases of Human Erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* **2017**, *1859*, 2319. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kumar, M. S.; Peptides and Peptidomimetics as Potential Antiobesity Agents: Overview of Current Status. *Frontiers in Nutrition* **2019**, *6*, 11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vagner, J.; Qu, H.; Victor J.; Hruby, V. J.; Peptidomimetics, a synthetic tool of drug Discovery. *Curr Opin Chem Biol* **2008**, *12*, 292. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Liang, G.; Liu, Y.; Shi, B.; Zhao, J.; Zheng, J.; An Index for Characterization of Natural and Non-Natural Amino Acids for Peptidomimetics. *Plos one* **2013**, *8*, 67844. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Goyal, D.; Shuaib, S.; Mann, S.; Goyal, B.; Rationally Designed Peptides and Peptidomimetics as Inhibitors of Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) Aggregation. Potential Therapeutics of Alzheimer's Disease. *ACS Combinatorial Science* **2017**, *2*, 80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]



13. Shah, A.; Barathi, B.; Nair, A.; Peptidomimetics as a cutting edge tool for advanced healthcare. *International journal of pharmaceutical sciences and research* **2017**, *8*, 4992. [[Link](#)]
14. Liskamp, R. M. J.; Rijkers, D. T. S.; Kruijtz, J. A. W.; Kemmink, J.; Peptides and Proteins as a Continuing Exciting Source of Inspiration for Peptidomimetics. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1626. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Lenci, E.; Trabocchi, A.; Peptidomimetic toolbox for drug Discovery. *Chemical Society Reviews* **2020**, *1*, 3277. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Karlsson, A. J.; Pomerantz, W. C.; Weisblum, B.; Gellman, S. H.; Palecek, S. P.; Antifungal activity from 14-helical beta-peptides. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 12630. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Karlsson, A. J.; Flessner, R. M.; Gellman, S. H.; Lynn, D. M.; Palecek, S. P.; Polyelectrolyte multilayers fabricated from antifungal  $\beta$ -peptides: design of surfaces that exhibit antifungal activity against *Candida albicans*. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 2328. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Kapoor, R.; Eimerman, P. R.; Hardy, J. W.; Cirillo, J. D.; Contag, C. H.; Barron, A. E.; Efficacy of antimicrobial peptoids against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2011**, *55*, 3058. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Huang, M. L.; Shin, S. B.; Benson, M. A.; Torres, V. J.; Kirshenbaum, K.; A comparison of linear and cyclic peptoid oligomers as potent antimicrobial agents. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 114. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Hua, J.; Yamarthy, R.; Felsenstein, S.; Scott, R. W.; Markowitz, K.; Diamond, G.; Activity of antimicrobial peptide mimetics in the oral cavity: I. Activity against biofilms of *Candida albicans*. *Molecular Oral Microbiology* **2010**, *25*, 418. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Srinivas, N.; Jetter, P.; Ueberbacher, B. J.; Werneburg, M.; Zerbe, K.; Steinmann, J.; Van der Meijden, B.; Bernardini, F.; Lederer, A.; Dias, R. L. A.; Misson, P. E.; Henze, H.; Zumbunn, J.; Gombert, F. O.; Obrecht, D.; Hunziker, P.; Schauer, S.; Ziegler, U.; Käch, A.; Eberl, L.; Riedel, K.; Marco, S. J. D.; Robinson, J. A.; Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* **2012**, *327*, 1010. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Molchanova, N.; Hansen, P. R.; Franzyk, H.; Advances in Development of Antimicrobial Peptidomimetics as Potential Drugs. *Molecules* **2017**, *22*, 1430. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Grossmann, T. N.; Pelay-gimeno, M. A.; Koch, G. A.; Structure-Based Design of Inhibitors of Protein-Protein Interactions: Mimicking Peptide Binding Epitopes. *Angewandte Chemie - International Edition* **2015**, *54*, 8896. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Neffe, A. T.; Meyer, B.; A Peptidomimetic HIV-Entry Inhibitor Directed against the CD4 Binding Site of the Viral Glycoprotein gp120. *Angewandte Chemie - International Edition* **2004**, *43*, 2937. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Ma, S.; Shi, Y.; Wang, M.; The Activity of Small Urea- $\gamma$ -AApeptides Toward GramPositive Bacteria. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1963. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Shi, Y.; Teng, P.; Sang, P.; Ela, F.; Wei, L.; Cai, J.;  $\gamma$ -AApeptides: Design, Structure, and Applications. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *43*, 428. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Rapireddy, S.; Ele, G.; Roy, S.; Armitage, B. A.; Ly, D. L.; Strand Invasion of Mixed-Sequence B-DNA by Acridine-Linked,  $\gamma$ -Peptide Nucleic Acid ( $\gamma$ -PNA). *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *129*, 15596. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Niu, Y.; Wang, E. R.; Wu, H.; Cai, J.; Recent development of small antimicrobial peptidomimetics. *Future Medicinal Chemistry* **2012**, *14*, 1853. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Niu, Y.; Wu, H.; Li, Y.; Hu, Y.; Padhee, S.; Li, Q.; Cao, C.; Cai, J.; AApeptides as a new class of antimicrobial agents. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 4283. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Bolarinwa, O.; Nimmagadda, A.; Su, M.; Structure and Function of AApeptides. *Biochemistry* **2017**, *56*, 445. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Bai, G.; Padhee, S.; Niu, Y.; Wang, R. E.; Qiao, Q.; Buzzeo, R.; Cao, C.; Cai, J.; Cellular uptake of an  $\alpha$ -AApeptide. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017**, *16*, 1149. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Bolarinwa, O.; Cai, J.; Developments with investigating descriptors for antimicrobial AApeptides and their derivatives. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2018**, *13*, 727. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Padhee, S.; Li, Y.; Cai, J.; Activity of lipo-cyclic c-AApeptides against biofilms of *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 2565. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Teng, P.; Zhang, X.; Wu, H.; Qiao, Q.; Sebt, D. M.; Cai, J.; Identification of novel inhibitors that disrupt STAT3-DNA interaction from a gamma-AApeptide OBOC combinatorial library. *Chemical Communications journal* **2014**, *50*, 8739. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Li, Y.; Wu, H.; Teng, P.; Bai, G.; Lin, X.; Zuo, X.; Cao, C.; Cai, J.; Helical Antimicrobial Sulfonyl- $\gamma$ -AApeptides. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 4802. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Wu, H.; Niu, Y.; Padhee, S.; Design and synthesis of unprecedented cyclic  $\gamma$ -AApeptides for antimicrobial development. *Chemical Science* **2012**, *3*, 2570. [[Crossref](#)]
37. Shi, Y.; Teng, P.; Sang, P.;  $\gamma$ -AApeptides: Design, Structure, and Applications. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49*, 428. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Wu, H.; Teng, P.; Cai, J.; Rapid Access to Multiple Classes of Peptidomimetics from Common  $\gamma$ -AApeptide Building Blocks. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *9*, 1760. [[Crossref](#)]
39. Niu, Y.; Padhee, S.; Wu, H.; Identification of  $\gamma$ -AApeptides with potent and broad-spectrum antimicrobial activity. *Chemical Communications* **2012**, *28*, 12197. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. She, F.; Oyesiku, O.; Zhou, P.; The development of antimicrobial  $\gamma$ AApeptides. *Future Medicinal Chemistry* **2016**, *47*, 1101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Ariadna, L. R.; Judit, T. P.; Synthetic approaches of naturally and rationally designed peptides and peptidomimetics. *Woodhead Publishing* **2018**, *3*, 23. [[Crossref](#)] [[Link](#)]
42. Hu, Y.; Li, X.; Sabti, D. M.; Chen, J.; J. Cai.; Design and synthesis of AApeptides: A new class of peptide mimics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 1469. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Nimmagadda, A.; Shi, Y.; Cai, J.;  $\gamma$ -AApeptides as a New Strategy for Therapeutic Development. *Current Medicinal Chemistry* **2019**, *26*, 2313. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

44. Touti, F.; Gates, Z. P.; Bandyopadhyay, A.; In-solution enrichment identifies peptide inhibitors of protein–protein interactions. *Nature Chemical Biology* **2019**, *15*, 410. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Davidson, A.; Patora-komisarska, K.; Robinson, A.; Essential structural requirements for specific recognition of HIV TAR RNA by peptide mimetics of Tat protein. *Nucleic acids research* **2011**, *39*, 248. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Niu, Y.; Jones, A. J.; Wua, H.;  $\gamma$ -AApeptides bind to RNA by mimicking RNA-binding proteins. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2011**, *7*, 19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Ball, D. P.; Lewis, A. M.; Williams, D.; Resetca, D.; Wilson, D. J. Gunning, P. T.; Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) inhibitor, S3I-201, acts as a potent and non-selective alkylating agent. *Oncotarget* **2016**, *7*, 20669. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Ye, T. H.; Yang, F. F.; Zhu, Y. X.; Li, Y.; Lei, Q.; Song, X.; Xia, Y.; Xiong, Y.; Zhang, L.; Wang, N.; Zhao, L.; Gou, H.; Xie, Y.; Yang, S.; Yu, L.; Yang, L.; Wei, Y.; Inhibition of Stat3 signaling pathway by nifuroxazide improves antitumor immunity and impairs colorectal carcinoma metastasis. *Cell Death and Disease* **2017**, *8*, 2534. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Kang, J. H.; Jang, Y. S.; Lee, H. J.; Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and suppresses growth of lung cancer: good and bad. *laboratory animal sciences* **2019**, *35*, 30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Teng, P.; Zhang, X.; Wu, H.; Identification of novel inhibitors that disrupt STAT3–DNA interaction from a gamma-AApeptide OBOC combinatorial library. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 8739. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Nguyen, H. T.; Guegan, J. P.; Best, D.; Probing the side chain tolerance for inhibitors of the CD95/PLC $\gamma$ 1 interaction. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2019**, *29*, 2099. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Michael, C. A.; Dominey-howes, D.; Labbate, M.; The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Frontiers in Public Health* **2014**, *2*, 145. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Marr A, K.; Gooderham, W. J.; Hancock, R. E. W.; Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. *Curr Opin Pharmacol* **2006**, *6*, 468. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Magana, M.; Pushpanathan, M.; Santos, L. A.; Leanse, L.; Fernandez, M.; Ioannidis, A.; Giulianotti, M. A.; Apidianakis, Y.; Bradfute, S.; Ferguson, A. L.; Cherkasov, A.; Seleem, M. N.; Pinilla, C.; de la Fuente-Nunez, C.; Lazaridis, T.; Dai, T.; Houghten, R. A.; Hancock, R. E. W.; Tegos, G. P.; The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *The Lancet Infectious Diseases* **2016**, *20*, e216. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Sang, P.; Shi, Y.; Teng, P.; Cao, A.; Xu, H.; LiQ3.; Cai, J.; Antimicrobial AApeptides. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2017**, *17*, 1266. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Padhee, S.; Hu, Y.; Niu, Y.; Haifan, G. B.; Costanz, F.; West, L.; Harrington, L.; Shaw, L. N.; Cao, C.; Cai, J.; Non-hemolytic  $\alpha$ -AApeptides as antimicrobial peptidomimetics. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 9729. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Padhee, S.; Smith, C.; Wu, H.; Li, Y.; Manoj, N.; Qiao, Q.; Khan, Z.; Cao, C.; Yin, H.; Cai, J.; The Development of Antimicrobial  $\alpha$ -AApeptides that Suppress Proinflammatory Immune Responses. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 688. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Hu, Y.; Amin, M. N.; Padhee, S.; Wang, R. E.; Qiao, Q.; Bai, G.; Li, Y.; Matheus, A.; Cao, C.; Cai, J.; Lipidated Peptidomimetics with Improved Antimicrobial Activity. *ACS medicinal chemistry letters* **2012**, *3*, 683. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Claudon, P.; Violette, A.; Lamour, K.; Decossas, M.; Fournel, S.; Heurtault, B.; Godet, J.; Mély, Y.; Jamart-Grégoire, B.; Marie-Christine.; Averlant-Petit.; Briand, J.; Duportail, G.; Monteil, H.; Guichard, G.; Consequences of Isostructural Main-Chain Modifications for the Design of Antimicrobial Foldamers: Helical Mimics of Host-Defense Peptides Based on a Heterogeneous Amide/Urea Backbone. *Angewandte Chemie* **2010**, *49*, 333. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Makovitzki, A.; Avrahami, D.; Shai, Y.; Ultrashort antibacterial and antifungal lipopeptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2006**, *103*, 15997. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Obrecht, D.; Robinson, J. A.; Bernardini, F.; Bisang, C.; DeMarco, S. J.; Moehle, K.; Gombert, F. O.; Recent Progress in the Discovery of Macrocyclic Compounds as Potential Anti-Infective. Therapeutics. *Current Medicinal Chemistry* **2009**, *16*, 42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]