

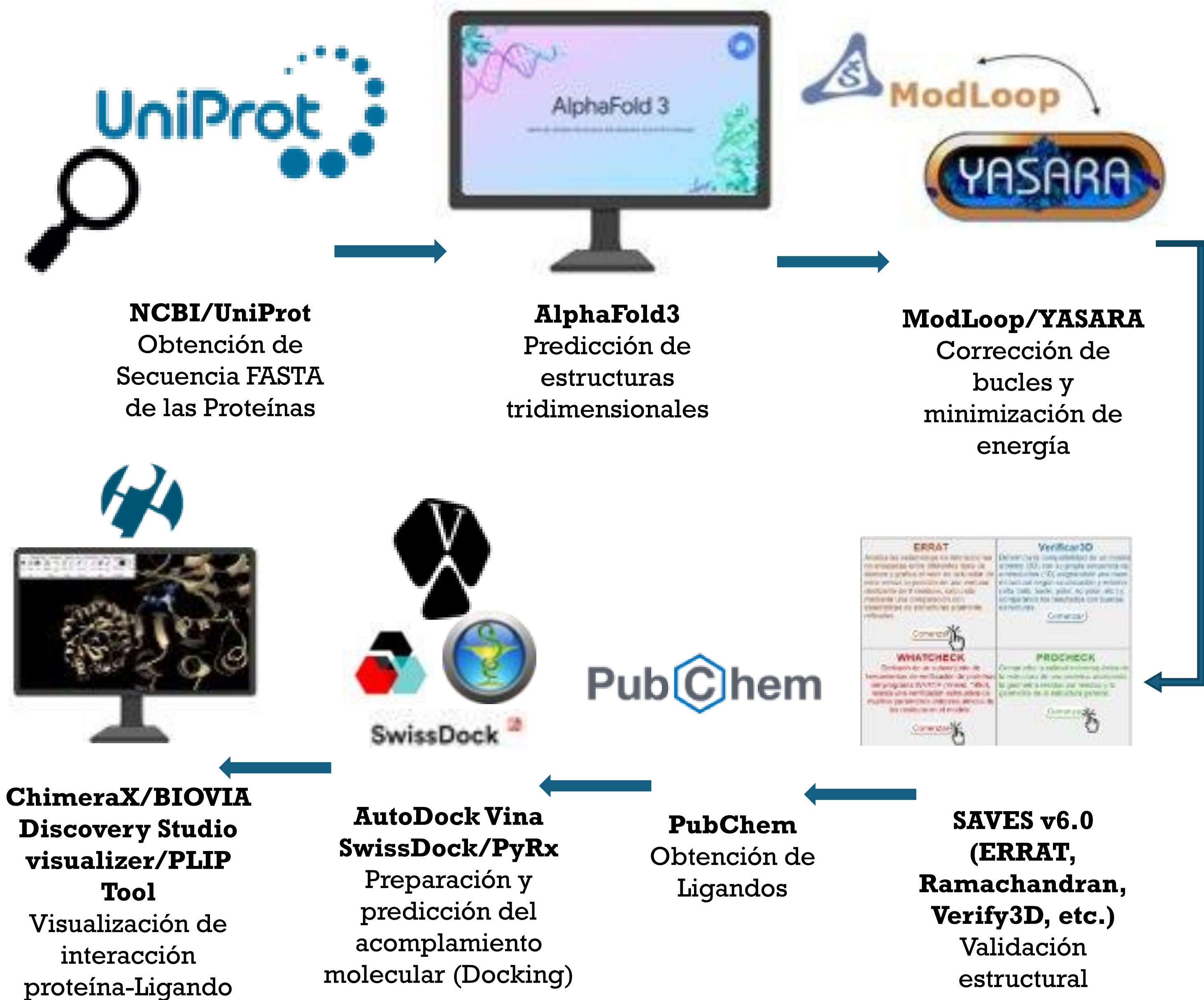
Introducción

Las candidiasis son infecciones fúngicas oportunistas que afectan principalmente a personas inmunocomprometidas. Aunque *Candida albicans* ha sido la especie más común, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro y la implementación de dispositivos médicos han favorecido la aparición de especies no-*albicans* (NCAC), como *Candida glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, las cuales presentan una creciente resistencia a los antifúngicos. Un factor clave en la virulencia de *Candida* es su capacidad para formar biopelículas, estructuras que le permiten adherirse a tejidos y superficies, resistir el estrés oxidativo y evadir tanto el sistema inmune como la acción de los antimicóticos¹. Estas biopelículas se desarrollan con ayuda de proteínas de la pared celular (PPC), entre las cuales destacan las tipo “moonlight”, que poseen funciones duales, tanto metabólicas como relacionadas con la patogenicidad^{2,3}. En estudios previos, se identificaron PPC tipo moonlight con potencial terapéutico, entre ellas Tpi1 (triosa fosfato isomerasa), Pdc1 (piruvato descarboxilasa), GAPDH (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) y Gpm1 (fosfoglicerato mutasa), lo cual resalta su valor como posibles blancos terapéuticos para el diseño racional de nuevos antifúngicos.

Objetivo

Evaluar mediante herramientas *in silico*, el potencial de cuatro PPC tipo *moonlight* de especies de *Candida*, la triosafosfato isomerasa (Tpi1), la piruvato descarboxilasa (Pdc1), la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH) y la fosfoglicerato mutasa (Gpm1), como blancos terapéuticos.

Metodología



Resultados

Superposición estructural tridimensional (3D) de proteínas

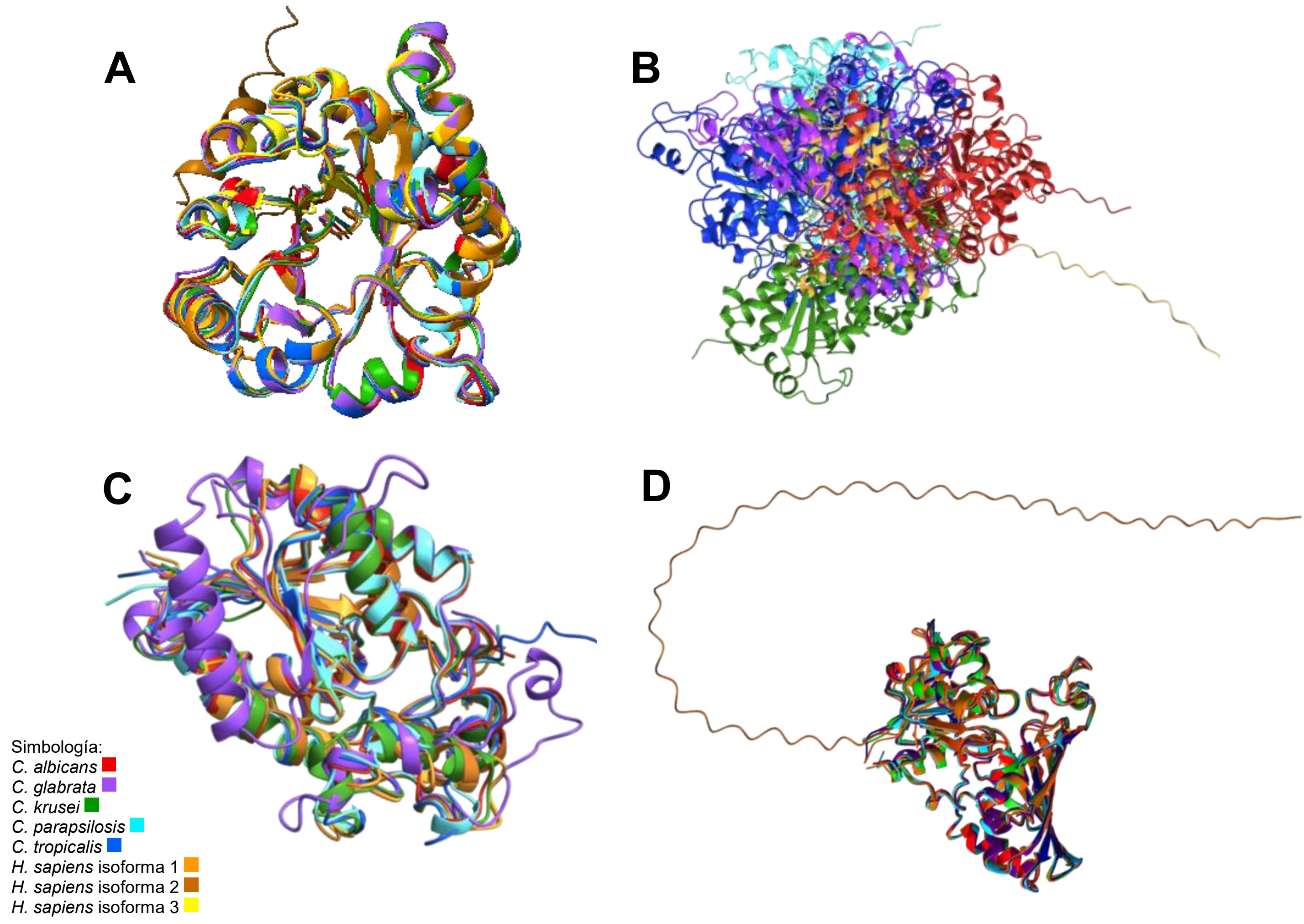


Figura 1. Comparación estructural tridimensional (3D) de proteínas por medio de superposición. Las estructuras fueron optimizadas mediante minimización energética y alineadas con matchmaker en ChimeraX-1.9. **A)** Superposición estructural de las proteínas triosafosfato isomerasa (Tpi1); **B)** Superposición estructural de las proteínas piruvato descarboxilasa (Pdc1); **C)** Superposición de las proteínas gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH); **D)** Superposición estructural de las proteínas fosfoglicerato mutasa (Gpm1).

Tabla 1. Valores de RMSD (Root Mean Square Deviation) entre proteínas modelo de especies de *Candida* spp. y humanas, comparadas con la isoforma 1 de *H. sapiens*.

Proteína	<i>H. sapiens</i> isoforma 1	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>H. sapiens</i> isoforma 2	<i>H. sapiens</i> isoforma 3
Tpi1		0.731 Å	0.712 Å	0.687 Å	0.734 Å	0.653 Å	0.363 Å	0.488 Å
Pdc1		1.020 Å	1.444 Å	1.291 Å	1.114 Å	1.464 Å	N/A	N/A
GAPDH	Estructura de referencia	0.621 Å	0.619 Å	0.670 Å	0.599 Å	0.708 Å	0.564 Å	N/A
Gpm1		0.718 Å	0.951 Å	0.983 Å	0.978 Å	0.977 Å	0.413 Å	N/A

Interacción receptor-ligando

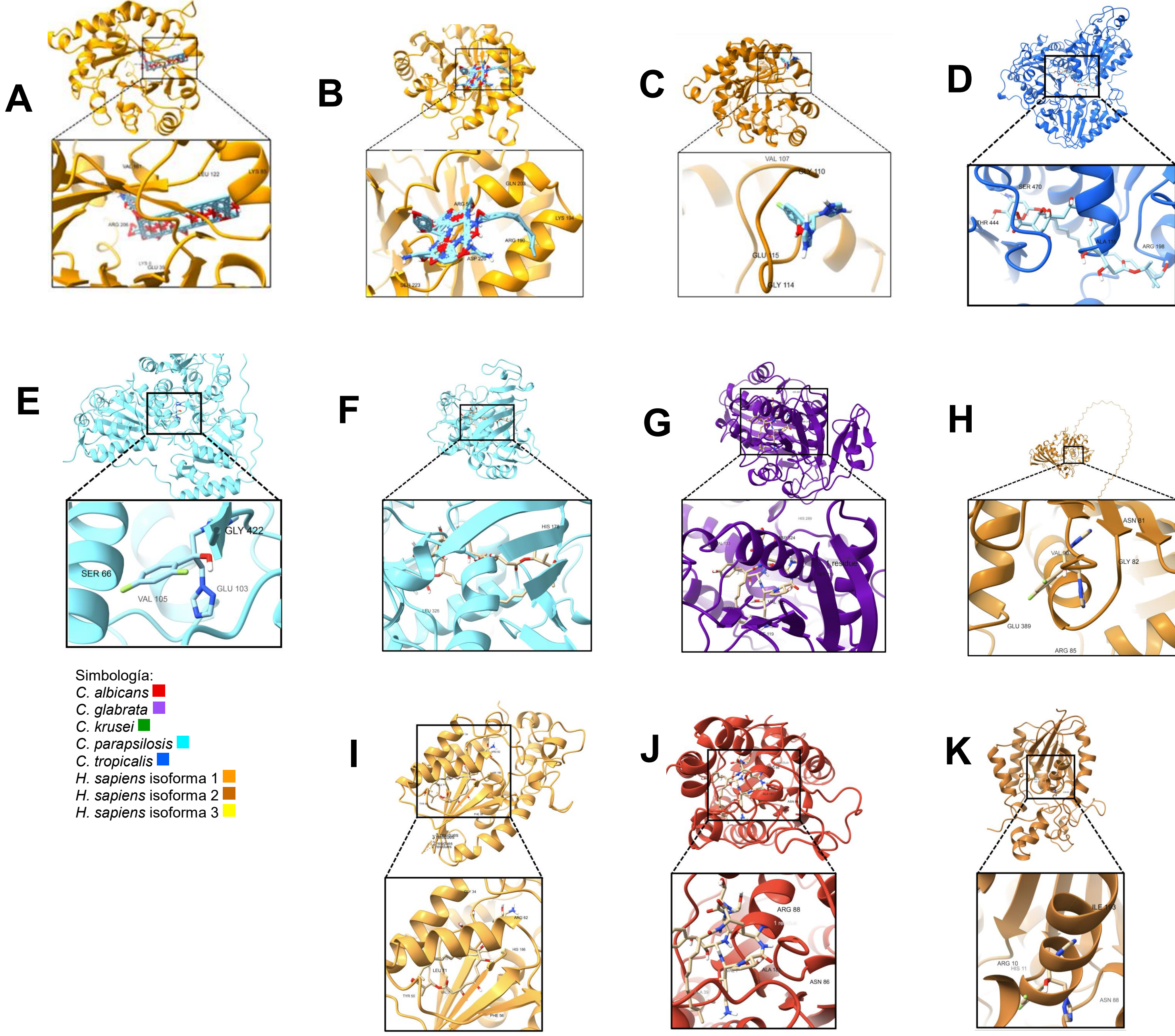


Figura 2. Interacciones receptor-ligando. **A)** Interacción de la proteína Tpi1 con la anfotericina B; **B)** Interacción de la proteína Tpi1 con la caspofungina; **C)** Interacción de la proteína Tpi1 con el fluconazol; **D)** Interacción de la proteína Pdc1 con la anfotericina B; **E)** Interacción de la proteína Pdc1 con el fluconazol; **F)** Interacción de la proteína GAPDH con la anfotericina B; **G)** Interacción de la proteína GAPDH con la caspofungina; **H)** Interacción de la proteína GAPDH con el fluconazol; **I)** Interacción de la proteína Gpm1 con la anfotericina B; **J)** Interacción de la proteína Gpm1 con la caspofungina; **K)** Interacción de la proteína Gpm1 con el fluconazol.

Tabla 2. Interacciones moleculares proteína-ligando y energías de afinidad.

Proteína	Ligando	E. Afinidad (Kcal/mol)	Especie
Tpi	Anfotericina B	-12.3	<i>H. sapiens</i> isoforma 1
	Caspofungina	-7.6	<i>H. sapiens</i> isoforma 1
	Fluconazol	-7.3	<i>H. sapiens</i> isoforma 2
Pdc1	Anfotericina B	-6.946	<i>C. tropicalis</i>
	Caspofungina	-4.234	<i>C. tropicalis</i>
	Fluconazol	-6.851	<i>C. parapsilosis</i>
GAPDH	Anfotericina B	-7.574	<i>C. parapsilosis</i>
	Caspofungina	-5.583	<i>C. glabrata</i>
	Fluconazol	-6.440	<i>H. sapiens</i> isoforma 2
Gpm1	Anfotericina B	-7.400	<i>H. sapiens</i> isoforma 1
	Caspofungina	-4.219	<i>C. albicans</i>
	Fluconazol	-7.044	<i>H. sapiens</i> isoforma 2

Conclusión

Los resultados obtenidos sugieren que las interacciones proteína-ligando con Tpi1 y Gpm1 no serían viables para su uso como blanco terapéutico, debido a su alta similitud con la proteína humana. Por otro lado, las proteínas Pdc1 y GAPDH presentaron menor similitud con las isoformas humanas y mostraron una mayor especificidad con los antifúngicos, lo que indica su potencial como posibles blancos terapéuticos. No obstante, las interacciones encontradas aportan información valiosa que puede contribuir al desarrollo de fármacos más específicos, capaces de inhibir la proliferación de *Candida* formadora de biopelículas.

Referencias

¹Ramírez-Quijas, M.D., López-Romero, E., Cuéllar-Cruz, M. (2015). Proteomic analysis of cell wall in four pathogenic species of *Candida* exposed to oxidative stress. *Microbial Pathogenesis*, 87(2015) 1-12.
²Serrano-Fujarte, I., López-Romero, E., Cuéllar-Cruz, M. (2015). Moonlight-like proteins of the cell wall protect sessile cells of *Candida* from oxidative stress. *Microbial Pathogenesis*, 90, 22-33.
³Núñez-Beltrán, A., López-Romero, E., Cuéllar-Cruz, M. (2017). Identification of proteins involved in the adhesion of *Candida* species to different medical devices. *Microbial Pathogenesis*, 107, 293-303.

Agradecimientos El Equipo agradece la beca otorgada por el Programa del XXX Verano de la Ciencia 2025 de la UG.