XXX Encontro Anual de Iniciação Científica
VII Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior
eaic 2021

ESTUDOS ESTRUTURAIS POR MODELAGEM POR HOMOLOGIA E DOCKING DA LIPOPROTEÍNA DE MEMBRANA EXTERNA - LolB - DE *Acinetobacter baumannii*

Ana Luisa Oniesko (BIC/UEPG), Renato Ferras Penteado, Jorge Iulek (Orientador), e-mail: iulek@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química.

Área Ciências Exatas e da Terra, subárea Físico-Química, Química Teórica.

Palavras-Chave: Acinetobacter baumannii, lipoproteína de membrana externa, modelagem computacional, busca inibidores.

Resumo

Acinetobacter baumannii é uma bactéria patogênica que apresenta resistência a múltiplos antibióticos e está associada a infecções hospitalares. Buscam-se novos compostos antimicrobianos, por exemplo, que sejam capazes de alvejar enzimas desta, preferencialmente sem homólogas humanas, como a lipoproteína de membrana externa LolB. Neste trabalho, modelaram-se estruturas tridimensionais da LolB de *A. baumannii* (*Ab*LolB) empregando-se o método de modelagem por homologia.

Introdução

Há diversos patógenos causadores de infecções bacterianas resistentes, dentre eles, *A. baumanni,* apontado pela OMS como prioritário no que diz respeito à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (COSTA, 2010). Na busca de novos antimicrobianos, muitas proteínas são alvos de extrema importância, como a LolB, a qual tem um papel crítico na incorporação de lipoproteínas na própria membrana externa, sendo essencial à bactéria. Atualmente, não há informações sobre fármacos que tenham como alvo a LolB de *A. baumannii*, nem da estrutura tridimensional desta enzima, informação fundamental na proposição de novos inibidores. Neste sentido, a modelagem computacional de estruturas de proteínas mostra-se uma estratégia relevante para o estudo abordado, acelerando o processo de elucidação de estruturas proteicas e diminuindo os custos do processo.

Material e Métodos

A sequência completa de aminoácidos da enzima LolB de *Acinetobacter baumannii* foi traduzida do portfólio de genes do SSGCID (*Seattle Structural Genomic Center for Infectious Disease*). A partir de alinhamento sequencial obtido com a ferramenta BLAST, fez-se a escolha das estruturas de proteínas homólogas para moldes. Com estas, alinhamentos estruturais produzidos com o módulo SALIGN do programa MODELLER (SALI; BLUNDELL, 1993) foram utilizados para uso no procedimento de modelagem. Procedeu-se à construção de modelos empregando-se modelagem por homologia no programa MODELLER. A escolha do melhor modelo final foi baseada no menor valor da pontuação DOPE (SHEN; SALI, 2006). Realizaram-se comparações das estruturas modeladas com as estruturas moldes de *Escherichia coli* (*Ec*LolB) através de sobreposições com o programa Pymol.

Resultados e Discussão

O alinhamento estrutural foi utilizado, juntamente da sobreposição do modelo de *Ab*LolB à estrutura de *Ec*LolB, para identificação dos resíduos substituídos, auxiliando no entendimento da ligação das lipoproteínas na cavidade hidrofóbica de *Ab*LolB, bem como a ligação com a membrana externa.

Diversos resíduos do sítio de ligação das lipoproteínas são conservados ou substituídos por aminoácidos também hidrofóbicos, mantendo esse sítio da proteína em questão hidrofóbico, porém, há exceções como a substituição L73/T83, o qual é envolvido com a vedação da cavidade interna, sua modificação pode implicar a diminuição das interações hidrofóbicas e da estabilidade da proteína.Outras substituições notáveis são V46/G57 e Y31/F42, no tocante a alteração do aminoácido Y31/F42, a substituição possivelmente aumentará a interação hidrofóbica de ligação da molécula *Ab*LolB com a lipoproteína.

As informações estruturais adquiridas a partir dos modelos gerados proveem detalhes de possíveis interações entre *Ab*LolB, lipoproteína e membrana externa, como a alça N-terminal, a qual já se relatou como relevante para a transferência correta da lipoproteína e para a ancoragem da *Ab*LolB na membrana externa.

Conclusão ou Conclusões

A comparação entre os modelos de *Ab*LolB e *Ec*LolB evidenciou vários aminoácidos que podem ser importantes durante o planejamento de inibidores específicos da *Ab*LolB, especialmente aqueles que formam a cavidade hidrofóbica de interação com a lipoproteína.

Agradecimentos

UEPG.

COSTA, K. G., Transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente em uma unidade de terapia intensiva: abordagem do ambiente e da higiene das mãos através de um modelo matemático determinístico. 2010. f.68. Dissertação (Saúde Publica) - Escola Nacional de Saúde Publica Sergio Arouca. Rio de Janeiro, 2010.

NAKADA, S. et al. Structural Investigation of the Interaction between LolA and LolB Using NMR. **THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY.** v. 284, n. 36, p. 24634 –24643, September 4, 2009. doi: 10.1074/jbc.M109.001149

SALI A., BLUNDELL T. L. Comparative Protein Modelling by Satisfaction of Spatial Restraints. **J. Mol. Biol**. v. 234, p. 779–815, 1993.

SHEN, M.; SALI, A., Statistical potential for assessment and prediction of protein structures. **Protein Sci.** 2006 v.15, p. 2507-2524.

Universidade Estadual de Ponta Grossa
ISSN 1676-0093
propesp PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO