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

MODELAGEM E ESTUDOS ESTRUTURAIS COMPUTACIONAIS DA PROTEÍNA UDP-N-ACETILMURAMOIL-L-ALANIL-D-GLUTAMATO-2,6-DIAMINOPIMELATO LIGASE DE *Pseudomonas aeruginosa*

Autor: Flavio Teodoro (PIBIC), Renato Ferras Penteado, Jorge Iulek (orientador), e-mail: iulek@uepg.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa - Departamento de Química

Química. Físico-Química. Química teórica.

Palavras-Chave: *bioinformática, modelagem por homologia, MurE.*

Resumo

Devido à relevância hospitalar da *Pseudomonas aeruginosa*, devem ser realizados estudos a respeito de proteínas presentes na bactéria que sejam alvos terapêuticos para a descoberta de novos fármacos antimicrobianos. Assim, enzimas, como a UDP-N-acetilmuramoil-L-alanil-D-glutamato-2,6-iaminopimelato ligase (MurE), que possuem papel metabólico importante e não são homólogas nos mamíferos, são valorosos alvos em potencial (AMERA et al., 2019). A MurE participa da síntese da mureína, uma substância envolvida na formação da parede celular bacteriana, um item indispensável à sobrevivência do microrganismo. Neste trabalho, realizou-se a modelagem computacional por homologia com os programas de bioinformática Modeller e T-Coffee. Espera-se que estas informações teóricas possam ser agregadas aos conhecimentos bioquímicos, para que, num próximo estudo, auxiliem na identificação de ligantes para a MurE como alvo terapêutico.

Introdução

Pseudomonas aeruginosa está entre as principais bactérias que apresentam grande relevância clínica (NEVES et al., 2011), sobretudo nas infecções hospitalares, por ser resistente a múltiplos antibióticos (BORDIGNON; LIMA, 2017). Dessa forma, estudos estruturais de enzimas específicas desta espécie podem se tornar valorosos para a pesquisa de novos antimicrobianos. Tal enzima é essencial na biossíntese da parede celular bacteriana e não possui homólogas em seres humanos (AMERA et al., 2019). Informações estruturais podem ser obtidas através das técnicas experimentais, entretanto, quando do insucesso experimental, pode-se recorrer aos métodos computacionais, no sentido de se obter uma predição da estrutura da proteína, por exemplo, com base em estruturas de proteínas homólogas previamente determinadas (VERLI, 2014).

Material e Métodos

Foram selecionadas proteínas homólogas dos seguintes microrganismos: *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* e *Thermotoga maritima*. Construíram-se 500 modelos através da modelagem por homologia com o programa Modeller, que usa satisfação de restrições espaciais. Os modelos construídos foram avaliados quanto à qualidade estereoquímica (gráficos de Ramachandran no programa Procheck) e ao enovelamento.

Resultados e Discussão

Verificou-se, através do gráfico de Ramachandran, que 90,9% dos resíduos da proteína *Pa*MurE (MurE de *P. aeruginosa*) estão em regiões mais favoráveis, 7,8% deles estão em regiões adicionalmente permitidas, apenas 0,7% em regiões generosamente permitidas e apenas 0,5% em regiões não permitidas. Por meio do alinhamento das homólogas, verificam-se regiões conservadas em E. coli e S. aureus, como por exemplo T114, G115, T116, G118 e K119 (GORDON et al., 2001) ao passo que na *Pa*MurE os aminoácidos são distintos, considerando a mesma região: S114, V115, S116, L118 e V119.

Conclusão

A avaliação do modelo da *Pa*MurE mostrou que ele apresenta boa qualidade estereoquímica.

Agradecimentos

CNPq e UEPG.

AMERA, G. M.; KHAN, R. J.; PATHAK, A.; KUMAR, A.; SINGH, A. K. Structure based in-silico study on UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-Dglutamate-2,6-diaminopimelate ligase (MurE) from *Acinetobacter baumannii* as a drug target against nosocomial infections. **Informatics in Medicine Unlocked**, Nova Iorque, v. 16, ago. 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352914819301066. Acesso em: 28 set. 2021.

BORDIGNON, J. C.; LIMA, L. R. Etiologia de infecções hospitalares e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em um hospital do sudoeste do Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 3, set. 2017. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/11/RBAC-vol-49-3-2017-ref-566-corr.pdf. Acesso em 19 set. 2021.

GORDON, E. *et al*. Crystal Structure of UDP-*N*-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate:*meso*-Diaminopimelate Ligase from *Escherichia coli*. **The Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 276, n. 14, abr. 2001. Disponível em: https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)34540-5/fulltext. Acesso em 19 set. 2021.

NEVES, P. R.; MAMIZUKA, E. M.; LEVY, C. E.; LINCOPAN, N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 409-420, ago. 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpml/a/kwn5RVkLXyYLzpQf5mbwCTt/abstract/?lang=pt. Acesso em 5 out. 2021.

VERLI, H. **Bioinformática: da biologia à flexibilidade moleculares**. 1. ed. São Paulo: SBBq, 2014. 282 p.