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

ESTUDO ESTRUTURAL COMPUTACIONAL POR MODELAGEM POR HOMOLOGIA DA PROTEÍNA HIDROXI-ACIL GLUTATIONA HIDROLASE DE *Homo sapiens*

Mariana Kapp (PIBIC/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: *HsHAGH*, *Modelagem computacional, proteínas.*

Resumo

A via da glioxalase trata da metabolização do subproduto tóxico do metabolismo de glicólise, de aminoácidos e corpos cetonônicos, o metilglioxal, tal que, juntamente com a coenzima glutationa reduzida, gere como produtos ácidos hidroxicarboxílicos. Tal via conta com as proteínas glioxalase I e glioxalase II, sendo esta última a hidroxi-acil glutationa hidrolase, em *Homo sapiens* abreviada *Hs*HAGH. Uma falha em *Hs*HAGH resulta em consequências deletérias no organismo e, deste modo, o trabalho em questão objetivou a modelagem tridimensional proteica de *Hs*HAGH, como forma de adquirir informações acerca de sua estrutura e atividade (CAMERON *et al*, 1999).

Introdução

A hidroxi-acil glutationa hidrolase atua no sistema da glioxalase concomitantemente com a enzima glioxalase e a coenzima glutationa reduzida. A via metaboliza um subproduto da glicólise, o metilglioxal, e produz ácidos hidroxicarboxílicos a partir de oxaldeídos tóxicos. Esta atividade, quando não bem sucedida, gera uma condição patogênica ao organismo. Portanto, o uso dos modelos tridimensionais obtidos através da estrutura tridimensional de *Hs*HAGH permitem a elucidação de sua forma e auxiliam na compreensão da sua ação em seu meio fisiológico e eventual patologia (CAMERON *et al*, 1999).

Material e Métodos

A sequência de aminoácidos referentes a *Hs*HAGH foi obtida na base de dados do UniProt (The UniProt Consortium). Um alinhamento estrutural foi inicialmente realizado através das sequências de aminoácidos de suas proteínas homólogas com a *Hs*HAGH por meio do programa TCOFFEE. Posteriormente, fez-se o uso do programa MODELLER para a construção de 500 modelos de *Hs*HAGH, onde enfim, com o auxílio do programa PYMOL, foi possível observar e comparar as características do modelo, possibilitando ainda a observação da paridade com as demais estruturas presentes.

Resultados e Discussão

A partir de um alinhamento inicial produzido com o programa TCOFFEE e da posterior edição das estruturas secundárias e terciárias através do programa ALINE, a modelagem de fato foi realizada, onde dentre os 500 modelos foi escolhido o que possuía menor energia DOPE (*Discrete Optimized Protein Energy*).

Posteriormente, os resíduos do sítio ativo foram indicados através da análise de sobreposição das homólogas e o melhor modelo obtido foi avaliado quanto à sua qualidade estereoquímica, por meio do gráfico de Ramachandran. Neste, a análise permitiu observar que alguns dos resíduos se encontravam fora das regiões permitidas do gráfico, o que pode ter sido resultado da incapacidade da modelagem impor restrições espaciais adequadas.

Sobre o enovelamento, as estruturas secundárias e terciárias são conservadas quase integralmente, além de a porção C-terminal corresponder às expectativas do esperado ideal para a sua forma estrutural.

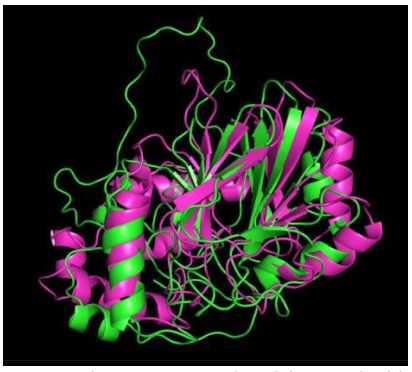


Figura 1. Imagem de *Hs*HAGH (verde), produzida pelo Pymol (DELANO *et. al.*, 2002) e sobreposta com o PDB 1QH3 (roxo) de *Homo sapiens*.

Conclusão

Enfatiza-se a importância do alinhamento adequado das sequências, juntamente com a seleção de homólogas, para se observar e comparar características importantes sobre modelos de interesse. Assim, pode-se obter um modelo computacional da *Hs*HAGH.

Agradecimentos

UEPG, PIBIC, Fundação Araucária, FNDE.

The UniProt Consortium UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45:D158–D169.

DELANO, W.L The PyMOL Molecular Graphics System. San Carlos, CA: DeLano Scientific, 2002.

CAMERON, A. D.; RIDDESTRÖM, M.; OLIN, B.; MANNERVICK B.; Crystal Structure of human glyoxalase II and its complex with a glutathione thiolestersubstrate analogue. **Structure**. v. 7, p. 1067-1078, 1999.