

**Universidade de São Paulo  
Instituto de Física de São Carlos**

**XIV Semana Integrada do Instituto de  
Física de São Carlos**

**Livro de Resumos da Pós-Graduação**

**São Carlos  
2024**

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos  
(13: 21-25 ago.: 2023: São Carlos, SP.)  
Livro de resumos da XIII Semana Integrada do Instituto de  
Física de São Carlos – Universidade de São Paulo / Organizado  
por Adonai Hilário da Silva [et al.]. São Carlos: IFSC, 2023.  
358p.

Texto em português.  
1.Física. I. Silva, Adonai Hilário da, org. II. Título.

ISSN: 2965-7679

22

## Elucidação estrutural e funcional dos mecanismos de auto-montagem de enzimas metabólicas humanas e suas implicações na regulação metabólica

SANTILLAN, Jhon Antoni Vargas<sup>1</sup>; MACHADO, Raquel Arminda Martinez<sup>2</sup>; GARRATT, Richard Charles<sup>1</sup>; DIAS, Sandra Martha Gomes<sup>2</sup>; AMBROSIO, Andre Luis Berteli<sup>1</sup>

jvargas17@usp.br

<sup>1</sup>Instituto de Física de São Carlos - USP; <sup>2</sup>CNPEM

A auto-organização de enzimas metabólicas em filamentos e estruturas supramoleculares está correlacionada com mudanças metabólicas, sendo amplamente descrita em bactérias e leveduras, mas raramente observada em células de mamíferos. Atualmente, acredita-se que a formação de compartimentos não membranosos desempenha um papel crítico na regulação das redes metabólicas. Estudos recentes em enzimas de levedura sugerem uma associação direta entre as enzimas dos pontos de conexão das vias metabólicas e seus respectivos braços, facilitando a ativação ou inativação enzimática durante o crescimento ou estresse, garantindo assim o direcionamento do fluxo metabólico. Embora muitas dessas enzimas conservadas em humanos tenham sido detectadas em leveduras, os estados agregados de seus homólogos humanos ainda não foram amplamente caracterizados estrutural e funcionalmente. Este projeto visa avaliar três enzimas metabólicas humanas, homólogas das identificadas em leveduras, quanto à sua capacidade de formar agregados *in vitro* em resposta a substratos, produtos e cofatores. Esses estudos servirão de base para futuras análises de cryo-tomografia eletrônica *in situ*, que estão sendo desenvolvidas em paralelo no laboratório. As enzimas prioritárias para este estudo são: (1) Glutamine synthetase (GS/GLUL), (2) Cystathione beta-synthase (CBS) e (3) Glutamate dehydrogenase (GLUD1/GDH). Técnicas biofísicas e ensaios cinéticos serão empregados para selecionar uma ou mais dessas enzimas para estudos estruturais detalhados por cryo-microscopia eletrônica (Cryo-EM) e tomografia eletrônica cryogênica (Cryo-ET).

**Palavras-chave:** Filamento; Cryo-EM; 3) Cryo-ET.

**Agência de fomento:** CAPES (88887.803880/2023-00)

### Referências:

- 1 ADAMOSKI, D. et al. (2023). Molecular mechanism of glutaminase activation through filamentation and the role of filaments in mitophagy protection. *Nature Structural & Molecular Biology*, v. 30, n. 12, p. 1902–1912, 2023. DOI: 10.1038/s41594-023-01118-0.
- 2 AUGHEY, G. N.; LIU, J.-L. Metabolic regulation via enzyme filamentation. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, v. 51, n. 4, p. 282–293, 2016. DOI: 10.3109/10409238.2016.1172555
- 3 AYLETT, C. H. S. et al. Architecture of human mTOR complex 1. *Science*, v. 351, n. 6268, p.

48–52, 2016. DOI: 10.1126/science.aaa3870