

Estudo *in silico* do efeito de líquidos iônicos derivados de compostos fenólicos na estabilidade da pediocina PA-1

Paulo Roberto Rodrigues Coutinho

Carlos Miguel Nóbrega Mendonça

Mara Guadalupe Freire Martins

Ricardo Pinheiro de Souza Oliveira

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Universidade de São Paulo
Departamento de Química/Universidade de Aveiro

paulocoutinho@usp.br

Objetivos

A contaminação por *Listeria monocytogenes* é um enorme desafio para a indústria de alimentos e para a saúde pública, especialmente considerando novas cepas resistentes a antibióticos. Nesse sentido, novos compostos listericidas como a pediocina podem permitir um melhor controle dessa bactéria patogênica.¹ Porém, a alta suscetibilidade da pediocina à oxidação limita seu uso em larga escala. Formulações contendo antioxidantes como líquidos iônicos (LIs) de compostos fenólicos podem ser uma estratégia para melhorar a estabilidade da pediocina e ampliar sua aplicação comercial.² Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o potencial de LIs derivados de colinas e ácidos fenólicos em estabilizar a pediocina PA-1 e determinar os mecanismos envolvidos nessa estabilização utilizando técnicas *in silico* de *docking* molecular.

Métodos e Procedimentos

A estrutura da pediocina PA-1 selvagem está apresentada na Figura 1, e o resíduo de metionina 31 (MET31, susceptível a oxidação e principal responsável pela perda da atividade dessa bacteriocina) está apresentado em azul.

As interações entre a pediocina PA-1 e os íons de LIs foram estimadas com o programa Autodock vina 1.1.2.^{3,4} A grelha de centro de massa (eixos x, y e z, respectivamente) utilizada foi de -9,714 x 1,1587 x -12,864. A dimensão da grelha foi 10 Å x 10 Å x 10 Å de maneira que toda a superfície de interação do polipeptídeo fosse abrangida. Os LIs avaliados foram vanilato de colina ([Chol][Van]), elagato de dicolina ([Chol]₂[Ell]), cafeato de colina ([Chol][Caf]), galato de colina ([Chol][Gal]), salicilato de colina ([Chol][Sal]) e siringato de colina ([Chol][Syr]). Os cálculos do *docking* molecular foram realizados para cada íon individualmente. Todas as possíveis ligações rotativas foram analisadas como ativas por torções.

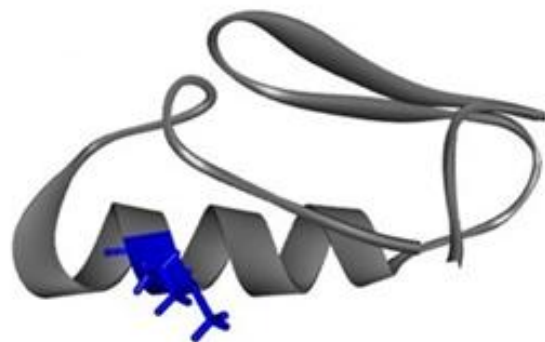


Figura 1. Estrutura da pediocina PA-1 selvagem. Identificação do aminoácido metionina 31 (MET31) em azul.

Resultados

A análise de *docking* molecular apontou que todos os íons apresentaram afinidade pela pediocina. Os íons que tiveram as melhores afinidades (kcal/mol) foram, respectivamente, o cátion de colina (-2,4) e ânions vanilato (-2,3), galato (-2,2), salicilato (-2,0), siringato (-1,9), cafeato (-1,7), e elagato (-1,7), nesta ordem. Porém, apenas os ânions interagiram a MET31, que é associada a oxidação e perda de atividade da pediocina. A Figura 2 apresenta um diagrama da interação molecular entre o ânion valinato e a pediocina PA-1 por interações hidrofóbicas. Espera-se que a interação entre os ânions e o resíduo MET31 o proteja de oxidações, porém, ainda são necessários testes em laboratório para confirmar esse efeito protetor.

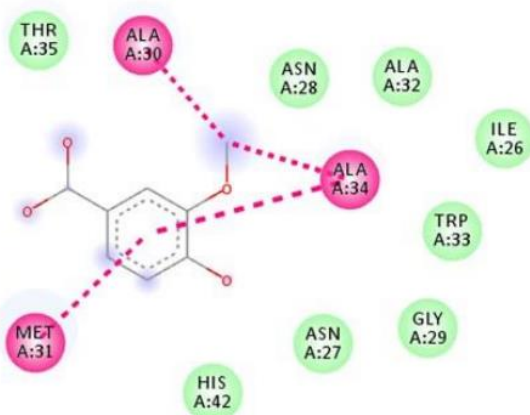


Figura 2. Diagramas de interação molecular da Pediocin PA-1 e o ânion vanilato ([Van]).

Conclusões

A interação estimada entre os ânions de LIs de compostos fenólicos com a MET31 da pediocina PA-1 sugere um alto potencial dessas substâncias de atuar como estabilizadores desse peptídeo antimicrobiano. Embora ainda seja necessário avaliar experimentalmente a ação desses LIs na estabilização da pediocina, estudos *in silico*

podem atuar como ferramentas excepcionais para guiar e otimizar o desenvolvimento de formulações para estabilização e aplicação de moléculas bioativas.

Referências Bibliográficas

1. Bédard, F. *et al.* Synthesis, antimicrobial activity and conformational analysis of the class IIa bacteriocin pediocin PA-1 and analogs thereof, *Sci. Rep.* 8, 1–13 (2018).
2. Sintra, T. E. *et al.* Enhancing the antioxidant characteristics of phenolic acids by their conversion into cholinium salts. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 3, 2558–2565 (2015).
3. Trott, A. Olson, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.* 31, 455 (2010).
4. Morris, G., Huey, R. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 30, 2785 (2009).