

MINERAÇÃO DE GENOMAS DE CIANOACTÉRIAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE AGRUPAMENTOS GÊNICOS ENVOLVIDOS NA BIOSÍNTESE DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

João Pedro Brandão Domingues¹

Laura Pavan Ióca,² Alessandra S. Eustáquio³

Camila Manoel Crnkovic¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Universidade de São Paulo,

²Universidade de Princeton, ³Universidade de Illinois em Chicago

joaopedro.brandao@usp.br

Objetivos

Metabólitos secundários, também conhecidos como produtos naturais, representam uma importante fonte de moléculas que inspiram a descoberta e o desenvolvimento de fármacos. No entanto, a descoberta de produtos naturais é um processo desafiador. Expandir a diversidade de fontes e aperfeiçoar as abordagens de bioprospecção são elementos essenciais para aprimorar a identificação de novas moléculas. Cianobactérias abrangem um filo diverso de microrganismos conhecidos por produzir metabólitos secundários com aplicações farmacêuticas e biotecnológicas. Metabólitos secundários de cianobactérias brasileiras permanecem vastamente inexplorados, representando uma fonte promissora de estruturas químicas. À medida que o sequenciamento de genomas se torna mais acessível e a bioinformática evolui, a abordagem da mineração genômica ganha um papel significativo na pesquisa de produtos naturais. Este projeto tem como objetivo investigar sequências de genomas de cianobactérias por mineração genômica para identificar e priorizar agrupamentos gênicos de biossíntese (BGCs, do inglês *biosynthetic gene clusters*) para a descoberta de produtos naturais.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma busca no banco de dados do GenBank a procura de genomas de cianobactérias brasileiras. Entre os resultados, 55 sequências genômicas foram selecionadas e analisadas usando antiSMASH 6.1 (BLIN et al., 2021) para prever e anotar BGCs. Paralelamente, foi desenvolvida uma matriz de priorização de BGCs que codificam para a síntese de policetídeos do tipo I (T1PKS), para a síntese de peptídeo não ribossômico (NRPS) e para a síntese híbrida de policetídeos e peptídeos não ribossômicos (NRPS-PKS). A matriz foi testada em genomas de cianobactérias previamente estudados que abrigam BGCs que codificam para diversos metabólitos secundários, e.g. *Moorea producens* JHB 22AUG96-1, conhecida por produzir jamaicamidas e hectoclorinas, duas classes de metabólitos secundários híbridos T1PKS-NRPS. (BOUDREAU et al., 2015; LEAO et al., 2017). A priorização levou em consideração a arquitetura e a composição dos módulos nos BGCs detectados, incluindo a integridade dos genes biossintéticos centrais, a presença de enzimas de adaptação, genes regulatórios e relacionados ao transporte e a semelhança com base em agrupamentos de genes conhecidos. A matriz será aplicada para analisar as 55 sequências genômicas para a priorização de BGCs de produtos naturais.

Resultados

Uma versão preliminar da matriz de priorização de BGCs foi construída utilizando os resultados

do antiSMASH para genomas de *Moorea producents* JHB e *Adonisias turfae* CCMR0081, uma cepa brasileira ainda não explorada para produção de produtos naturais. A matriz de priorização de BGCs para *Moorea producents* JHB foi composta por 23 BGCs elegíveis, sendo que o BGC das jamaicamidas (BGC 37) obteve 81 pontos, sendo a maior pontuação, e o BGC das hectoclorinas (BGC 14) obteve 45 pontos, estando entre as cinco maiores pontuações. O segundo, terceiro e quarto BGCs com as maiores pontuações, apesar de apresentarem estruturas biossintéticas interessantes, ainda não são associados a metabólitos secundários conhecidos.

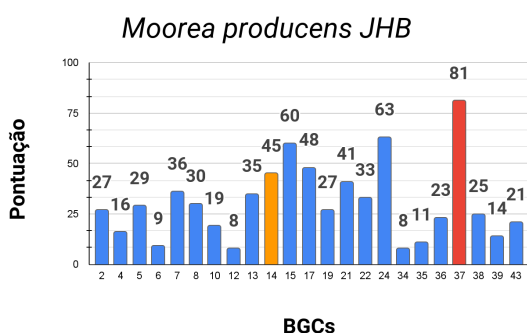


Figura 1: Pontuação total calculada para BGCs da *Moorea producents* JHB utilizando a matriz de priorização de BGCs. A coluna vermelha representa o BGC para a biossintese de jamaicamidas e a coluna laranja representa o BGC para biossintese de hectoclorinas.

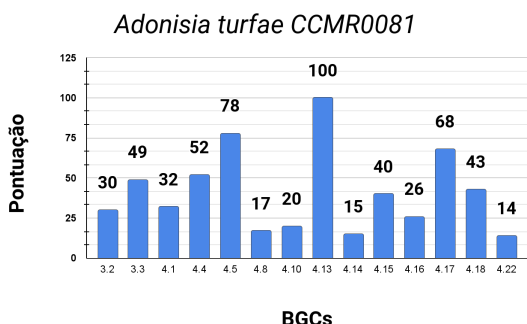


Figura: Pontuação total obtida por cada BGC da *Adonisias turfae* CCMR0081 utilizando a matriz de priorização de BGCs.

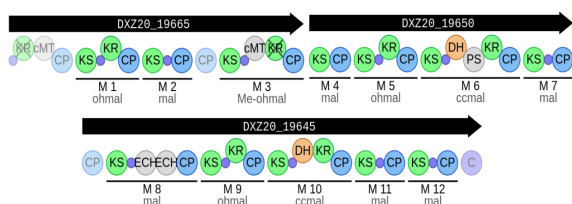


Figura 3: Representação visual do BGCs 4.13 priorizado pela matriz de priorização de BGCs para *Adonisias turfae* CCMR0081.

A matriz de priorização de BGCs para *Adonisias turfae* CCMR0081 foi composta por 14 BGCs. A partir da pontuação da matriz de priorização de BGCs para *Adonisias turfae* CCMR0081 seria possível priorizar três BGCs. O primeiro BGC priorizado da matriz foi o BGC 4,13 com pontuação de 100 pontos, seguido pelo BGC 4,17 com pontuação igual a 68 pontos e pelo BGC 4,5 com pontuação de 78 pontos.

Conclusões

Resultados preliminares da matriz de priorização de BGCs para *Moorea producents* JHB indicam que nossa matriz permitiu a priorização de BGCs, como o BGC das jamaicamidas. Além disso, revelou três BGCs promissores de *Adonisias turfae* CCMR0081, demonstrando que nossa matriz tem o potencial de priorizar BGCs de metabólitos secundários a partir de resultados antiSMASH. A matriz de priorização de BGCs será aplicada a todos os 55 genomas de cianobactérias brasileiras selecionados. Essa matriz de priorização de BGCs pode ser integrada a outras técnicas de prospecção para melhor direcionar os esforços de pesquisa de bioprospecção de produtos naturais, destacando BGCs com maior potencial para produzir metabólitos secundários promissores.

Referências

- BLIN, K. et al. AntiSMASH 6.0: Improving cluster detection and comparison capabilities. *Nucleic Acids Research*, v. 49, n. W1, p. W29–W35, 2021.
- BOUDREAU, P. D. et al. Expanding the Described Metabolome of the Marine Cyanobacterium *Moorea producents* JHB through Orthogonal Natural Products Workflows. *PLOS ONE*, 10(7), p. e0133297, 29 jul. 2015.
- LEAO, T. et al. Comparative genomics uncovers the prolific and distinctive metabolic potential of the cyanobacterial genus *Moorea*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(12), p. 3198–3203, 21 mar. 2017.