

CONSTRUÇÃO DE MODELOS TRIDIMENSIONAIS DE SIRTUÍNA 2 DE LEISHMANIA AMAZONENSIS POR MEIO DE MODELAGEM COMPARATIVA

Lucas Fraga Faria

Gustavo Henrique Goulart Trossini

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

lucas.faria72@usp.br

Objetivos

Construir e validar modelos tridimensionais da estrutura da sirtuína 2 de *L. amazonensis*, a partir de uma estrutura molde de *L. infantum* e sua sequência de aminoácidos conhecida usando modelagem comparativa. Esse estudo visou disponibilizar uma estrutura confiável desse alvo para futuros estudos de planejamento de fármacos.

Métodos e Procedimentos

A partir da estrutura da proteína molde e da sequência de *L. amazonensis*, foram gerados 25 modelos tridimensionais utilizando o programa Modeller. Após a geração dos modelos, realizou-se uma avaliação de sua qualidade utilizando os programas Procheck e PyMOL. Após a seleção do modelo de maior qualidade global, um refinamento de uma região crítica foi feito, visando restaurar sua conformação fisiológica.

Após a escolha do melhor modelo obtido, utilizou-se outras 3 ferramentas (Swiss-Model, I-Tasser e AlphaFold3) para construção de modelos alternativos, os quais foram comparados com o modelo selecionado.

Todos os modelos foram validados utilizando o gráfico de Ramachandran na plataforma Procheck e a análise de qualidade via QMEAN.

Resultados

Durante a avaliação dos modelos iniciais, identificou-se que alguns motivos proteicos se sobreponham: uma região desordenada característica das sirtuínas e as hélices alfa e fitas beta que constituem a dobra de Rossmann. Após o refinamento dessa região foi possível observar nos gráficos de Ramachandran (Figura 1) uma melhora considerável na qualidade das estruturas, apresentando apenas um outlier.

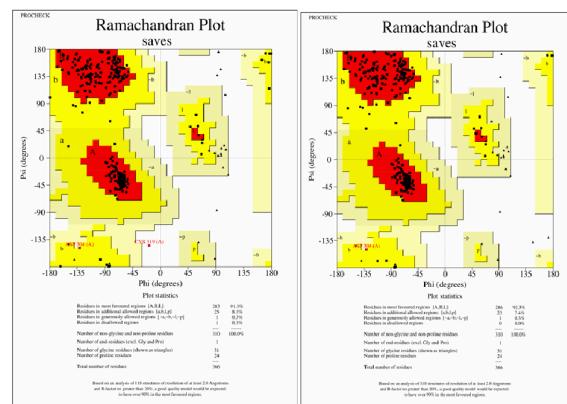


Figura 1: Gráfico de Ramachandran da estrutura escolhida, antes (esquerda) e depois (direita) do refinamento de alça.

A análise no QMEAN, realizada para o modelo selecionado, gerou uma pontuação de 0.76,

indicando boa qualidade, pois valores acima de 0.7 são considerados bons modelos. Em relação aos modelos gerados por outras plataformas, quando comparados pelos gráficos de Ramachandran, todos apresentaram qualidade inferior. Sendo que os modelos do I-Tasser apresentaram baixa qualidade (Figura 2), o modelo do Swiss Model (Figura 3) apresentou qualidade superior aos obtidos no I-Tasser, mas inferior à estrutura gerada no Modeller e o modelo de melhor qualidade dentre os três foi obtido no AlphaFold, que apesar de apresentar vários outliers (Figura 2), todos estavam na região da alça desordenada.

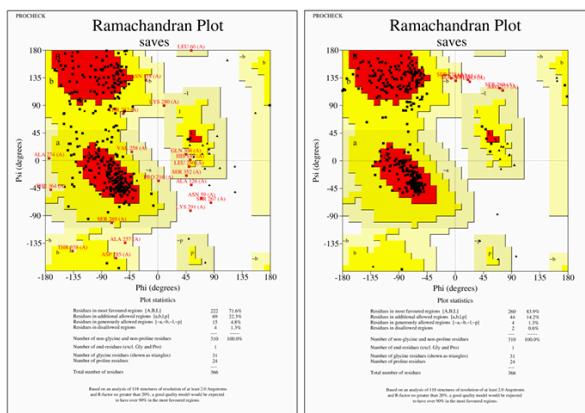


Figura 2: Gráfico de Ramachandran do melhor modelo gerada pela plataforma I-Tasser (esquerda) e da estrutura extraída da biblioteca do AlphaFold3 (direita).

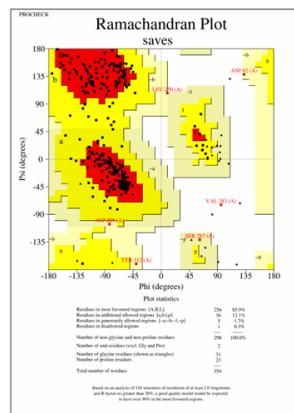


Figura 3: Gráfico de Ramachandran do modelo gerado por meio da plataforma Swiss Model.

Nas análises via QMEAN, os modelos dos demais programas, apresentaram pontuações semelhantes às do gerado no Modeller, pontuando entre 0.74 e 0.76.

Conclusões

Ao final dos experimentos, obteve-se um modelo de ótima qualidade quando gerado pelo programa Modeller. Acredita-se que esse resultado seja devido ao software realizar modelagem comparativa, dependendo da existência de moldes estruturais de alta identidade com a sequência alvo. Neste caso, o molde disponível de *L. Infantum*, apresenta 94% de semelhança. A possibilidade de refinar trechos específicos da proteína também permitiu melhor resultado na qualidade da estrutura.

O autor declara não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil, da CAPES e da FAPESP.

Referências

- 1- BENKERT, P.; BIASINI, M.; SCHWEDE, T. Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models. Bioinformatics, v. 27, n. 3, p. 343–350, 1 fev. 2011.
- 2- HANUKOGLU, I. Proteopedia: Rossmann fold: A beta-alpha-beta fold at dinucleotide binding sites. Biochemistry and Molecular Biology Education, v. 43, n. 3, p. 206–209, 2015.
- 3- VERGNES, B.; SERENO, D.; TAVARES, J.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; VANHILLE, L.; MADJIDIAN-SERENO, N.; DEPOIX, D.; MONTE-ALEGRE, A.; OUASSI, A. Targeted disruption of cytosolic SIR2 deacetylase discloses its essential role in *Leishmania* survival and proliferation. GENE, v. 363, p. 85-96, 2005.