

Bomba de Efluxo Tap, uma abordagem por modelagem molecular

**SCAINI, João Luís Rheingantz
WEHRLI, Adriano
VON GROLL, Andrea
MACHADO, Karina
DA SILVA, Pedro Eduardo Almeida
jlrscaiini@yahoo.com.br**

**Evento: Econtro de Pós-Graduação
Área do conhecimento: Microbiologia Médica**

Palavras-chave: Bioinformática, Modelagem molecular, Rv1258c, *Mycobacterium tuberculosis*

1 INTRODUÇÃO

A atividade de bombas de efluxo em *Mycobacterium tuberculosis* está relacionada a resistência a múltiplos antimicrobianos. *Por exemplo*, a bomba de efluxo Tap (Rv1258c) tem sido relacionada à resistência a diferentes antimicrobianos, tais como: tetraciclina, aminoglicosídeos, ofloxacina, rifampicina e isoniazida. Para um design racional de antimicrobianos para o tratamento da tuberculose, é importante levar em consideração o mecanismo de efluxo em geral, em particular a ação da Tap. Neste sentido o conhecimento da estrutura tridimensional da Tap é essencial. A dificuldade de cristalizar uma proteína integral de membrana tem exigido o uso de novas alternativas como a determinação desta estrutura a partir de métodos computacionais. O objetivo deste trabalho consiste em construir um modelo estrutural adequado *in silico* para a bomba de efluxo Tap.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Bombas de efluxo são quaisquer proteínas transmembrana com a capacidade de transportar moléculas para o exterior das células (Walmsley *et al.*, 2003). Estas proteínas são importantes na resistência bacteriana a múltiplas drogas por realizarem a extrusão de antibióticos. A bomba de efluxo Tap está presente em bactérias do gênero *Mycobacterium* como *M. tuberculosis*, o principal agente causador da tuberculose em seres humanos. A bomba de efluxo Tap confere resistência a antibióticos de diferentes classes de antimicrobianos (da Silva *et al.*, 2011). Para melhor entender a fisiologia das bombas de efluxo, é necessária uma maior compreensão sobre suas estruturas. A modelagem computacional permite um maior entendimento sobre os parâmetros estruturais que influenciam na extrusão de compostos, fundamental para o desenvolvimento racional de uma molécula inibidora de efluxo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

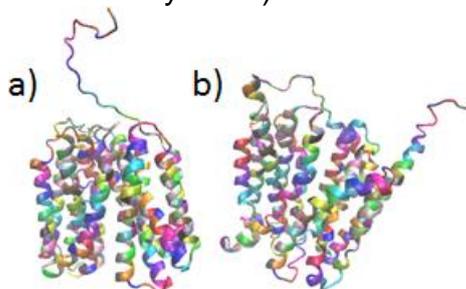
Utilizou-se a modelagem molecular comparativa, que consiste em usar estruturas de proteínas homólogas (proteínas-molde) como base para a estrutura da proteína-alvo (no caso, a Tap). Os *softwares* Phyre2 e Itasser foram utilizados para a

modelagem a partir do uso de bancos de dados de estruturas para selecionar estruturas moldes e técnica de alinhamento para construir os modelos. Para analisar as qualidades química, física e geométrica das estruturas foram utilizados os *softwares* de validação ModFold, Verify3D e Procheck.

4 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Verify3D analisou as estruturas 3D em comparação com suas estruturas primárias utilizando uma matriz 3D-1D. O modelo Phyre2 (Figura 1a) obteve 67,5% dos seus resíduos com um score 3D-13 maior que 0,2, enquanto o modelo Itasser (Figura 1b) teve 75,42% dos seus resíduos com esta qualidade. ModFold calculou um score global, incluindo todos os scores de cada aminoácido. Este score foi de 0,4867 para o modelo Phyre2 e 0,4831 para o modelo Itasser, ambos foram considerados com uma score Alta pelo *software*, significando que a probabilidade do modelo estar errado é menor que 1%. Procheck usou análise estereoquímica onde o modelo Phyre2 teve 90,2% dos seus resíduos em posição mais favorável e 0,3% em regiões não permitidas, enquanto o modelo Itasser obteve 89,7% mais favoráveis e 2,3% em regiões não permitidas. Ambos modelos atingiram scores elevados e mostraram ser confiáveis.

Figura 1 – Modelos 3D da bomba Tap.
a) modelo Phyre2. b) modelo Itasser



Fonte: Imagem gerada pelos autores do trabalho

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ambos modelos obtidos a partir das ferramentas *Itasser* e *Phyre2* atingiram scores elevados e mostraram ser estruturalmente adequados. A modelagem computacional se mostrou uma ferramenta apropriada para criação de modelos tridimensionais adequados.

REFERÊNCIAS

da Silva P, Von Groll A, Martin A, Palomino JC. 2011. Efflux as a mechanism for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 63: 1-9.

Walmsley MIB, McKeegan KS e Walmsley AR. 2003. Structure and function



of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochemical Journal* 376: 313-338.