

Análise das características estruturais do sítio ativo da Ohr de *Xylella fastidiosa* através das superfícies de cavidades geradas pelo Relibase⁺

Fernando R. M. da S. Seixas (PG)^{1*} (fseixas@iq.usp.br), Alberto Malvezzi (PG)¹, Leandro de Rezende (TC)¹, José Renato Cussiol (PG)², Luis E. S. Netto (PQ)², Gerhard Klebe (PQ)³, Antonia T.-do Amaral (PQ)¹

¹ Laboratório de QSAR e Modelagem Molecular de Compostos Bioativos, Departamento de Química Fundamental - Instituto de Química - Universidade de São Paulo

Av. Prof. Lineu Prestes, 748 / Cidade Universitária / CEP 05508-000 - São Paulo, SP, Brasil

² Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências – USP, São Paulo-SP, Brazil

³ Institut für Pharmazeutische Chemie – Philipps Universität, Marburg, Alemanha

Palavras Chave: OHR, Relibase⁺, cavidade

Introdução

Proteínas de resistência a hidropéroxidos orgânicos (Organic Hydroperoxide Resistance Protein- Ohr) são encontradas exclusivamente em bactérias e estão envolvidas na resposta defensiva bacteriana contra peróxidos orgânicos¹. A Ohr de *Xylella fastidiosa*, fitopatógeno responsável pelo amarelinho da laranja, foi cristalizada como dímero e, está disponível no PDB (códigos 1zb8 e 1zb9 - resolução 2,40Å e 1,80Å, respectivamente). Estas apresentam as cisteínas (Cys61) em suas formas oxidadas, e possuem uma molécula de PEG no seu sítio ativo⁽¹⁾.

Com o objetivo de propor ligantes para a Ohr de *X. fastidiosa*, neste trabalho apresentamos estudos preliminares visando identificar as interações ligante-proteína que possam ser reproduzidas na Ohr. Para tanto, as características estruturais do sítio ativo da Ohr de *X. fastidiosa* (1zb9)⁽¹⁾ foram identificadas, e analisadas através de cavidades geradas pelo programa Relibase⁺⁽²⁾ e comparadas com cavidades similares de proteínas contendo ligante(s).

Resultados e Discussão

As análises da Ohr de *X. fastidiosa* foram feitas utilizando-se informações contidas em 1zb9, por esta apresentar o menor valor de resolução cristalográfica. As cavidades foram geradas utilizando o programa Relibase⁺, versão 2.1.1.⁽²⁾. Considerando-se que este não reconhece aminoácidos modificados, a 1zb9 teve sua estrutura, inicialmente, manipulada para restaurar a estrutura da sulfidril da cisteína catalítica (Cys61).

O programa Relibase⁺ identifica na superfície da proteína regiões que podem ser consideradas como cavidades. Em seguida, identifica quais resíduos de aminoácidos flanqueiam essa cavidade e os converte em pseudo-centros (PCs), que irão, então, conter informações sobre as características estruturais da superfície desta cavidade. Deste modo, na superfície da Ohr foram identificadas duas cavidades (I e II)

sendo a II utilizada nas buscas, por esta apresentar maior número de PCs (42) e maior volume (746,25 Å³) quando comparada a I.

A busca por cavidades similares à Ohr foi realizada utilizando-se todos os PCs da cavidade II (42), selecionando, dos resultados obtidos, somente as cavidades que apresentassem ao mesmo tempo ligantes e áreas de sobreposição contíguas, analisadas por inspeção visual. Entre estas, considerou-se como modelo a cavidade II do 1yin (receptor de estrogênio humano complexado com o ligante CME), sabendo-se⁽³⁾ que os resíduos, respectivamente, H524, M421, R394, L384, L354 e D351 são os responsáveis pela interação com o ligante (CM3). Neste trabalho, observou-se a sobreposição das superfícies dos PCs correspondentes aos resíduos L384, M421 e H524 da 1yin respectivamente com as superfícies dos PCs de V36, K67 e G17 da 1zb9, sugerindo que tais interações poderiam ser utilizadas no desenho de novos ligantes para atuarem como inibidores da Ohr de *X. fastidiosa*.

Conclusões

A análise dos resultados demonstrou que as interações ligante-proteína observadas em 1yin puderam ser consideradas na cavidade de 1zb9 sugerindo, deste modo, que estas possam ser utilizadas no desenho de novos ligantes para atuarem como inibidores da Ohr de *X. fastidiosa*.

Agradecimentos

CNPq - REDOXOMA, CAPES-DAAD (PROBRAL), FAPESP

¹ Oliveira, M.A.; Guimarães, B.G.; Cussiol, J.R.R.; Medrano F.J.; Gozzo F.C. e Netto L.E.S., *J. Mol. Biol.* **2006**, 359, 433

² Schmitt, S.; Kuhn, D. e Klebe G., *J. Mol. Biol.* **2002**, 323, 387

³ Q. Tan et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1675