

ViTaMIn - Visual Table Modeller Interface: Uma Nova Ferramenta para Construção e Validação de Modelos 3D de Alvos Moleculares

Gustavo M. A. de Lima,* Rafael V. C. Guido
*gustavo.machado.lima@usp.br

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos, IFSC – USP

Palavras Chave: Modeller, Modelagem por homologia, Proteína, Alvo molecular, Python

Introdução

Proteínas homólogas são derivadas de um ancestral comum. Contudo, frequentemente, apresentam diferenças na estrutura primária ou, mais raramente, na estrutura terciária.¹ A semelhança estrutural entre proteínas homólogas pode ser utilizada para a modelagem de proteínas para as quais a estrutura 3D ainda não foi determinada experimentalmente. A criação desses modelos 3D utiliza *software* específico sendo o programa Modeller² (baseado em linguagem Python) um dos mais populares. Entretanto, sua aplicação é limitada aos usuários mais experientes, familiarizados com a utilização de linhas de programação inseridas em terminal de comando dos sistemas operacionais.

Tendo em vista a ampliação e popularização desse método extremamente importante para a elucidação de novos alvos moleculares atrativos para a descoberta de novas moléculas bioativas, uma ferramenta computacional robusta, eficaz e, principalmente, “amigável” foi desenvolvida para o programa Modeller. ViTaMIn (*Visual Table Modeller Interface*) possui como principal característica a praticidade de se trabalhar em ambiente gráfico aliado a capacidade de personalização de comandos no terminal. A utilização do ViTaMIn auxiliou significativamente a construção de modelos 3D de dois alvos atrativos para o desenvolvimento de novos agroquímicos para a cultura de cana-de-açúcar.

Resultados e Discussão

A interface ViTaMIn possui um criador rápido e robusto de modelos para usuários iniciantes, com linhas de comandos pré-configuradas para facilitar e otimizar as etapas de modelagem. Os protocolos pré-ajustados permitem que os modelos sejam construídos rapidamente, fornecendo ao pesquisador subsídios para a seleção do modelo mais adequado. Tendo em vista a necessidade de gerar modelos mais complexos, os *scripts* do ViTaMIn são editáveis em todos os processos, possibilitando que usuários experientes não encontrem limitações comuns em ambientes gráficos. Na etapa de avaliação e validação do modelo, gráficos de energias DOPE específicas para os resíduos dos melhores modelos, bem como o diagrama de Ramachandran dos modelos selecionados são exibidos ao final do processo de construção (Figura 1).

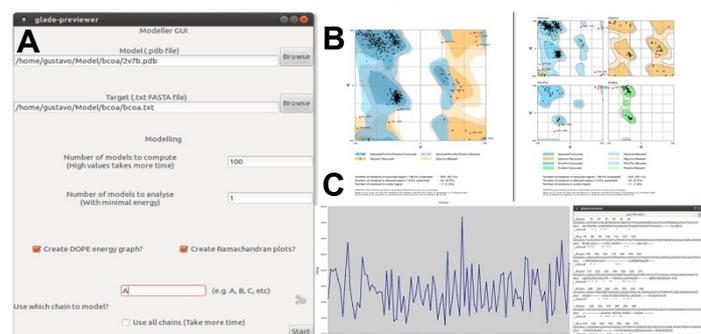


Figura 1. (A) Esquema geral dos principais recursos do ViTaMIn. (B) Diagramas de Ramachandran, (C) Gráfico de energias DOPE e ferramenta para edição do alinhamento sequencial.

A capacidade do ViTaMIn para auxiliar a construção de modelos 3D de proteínas foi avaliada através da modelagem de duas proteínas da bactéria *Xanthomonas albilineans* atrativas para o desenvolvimento de novos agroquímicos para cultura de cana-de-açúcar. Nesse contexto, as enzimas benzoato CoA ligase (BCL - PDB ID, 2V7B) e fosfopanteteinil transferase (PPT - PDB ID, 2CG5) foram selecionadas como proteínas-moldes. No total, 200 modelos para a BCL e PPT foram construídos e avaliados utilizando-se a interface ViTaMIn e o programa Modeller 9.10. A Figura 2 indica os modelos construídos para as enzimas. O valor de RMSD para o modelo da BCL foi de 5 ± 2 Å e, para a PPT, 6 ± 3 Å. Utilizando o servidor Stride, calculou-se a porcentagem de α -hélice e folha- β : para BCL é de 30% e 12%, respectivamente e, para PPT, 28% e 18%, respectivamente.

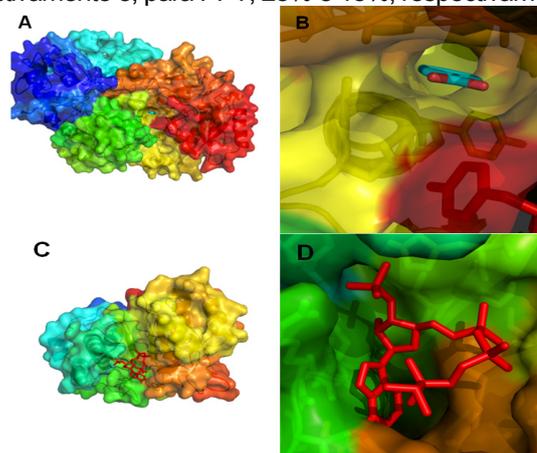


Figura 2. (A) Modelo da BCL de *X. albilineans*. (B) Site catalítico da BCL em complexo com o substrato benzoato (C) Modelo da PPT de *X. albilineans*. (D) Site catalítico da PPT em complexo com o substrato coenzima.

Com o objetivo de expandir e auxiliar os químicos medicinais na construção de modelos 3D de alvos moleculares relevantes, ViTaMIn encontra-se em processo de integração com o software PyMOL para visualização e edição do modelo em tempo real.

Conclusões

ViTaMIn é uma ferramenta inovadora e útil para pesquisadores iniciantes e avançados nas áreas de química medicinal e modelagem de proteínas. A interface ViTaMIn auxiliou significativamente na produção de modelos moleculares atrativos para o desenvolvimento de novos agroquímicos. Os resultados obtidos e a facilidade de uso da interface gráfica indicam que ViTaMIn é uma ferramenta robusta para o estudo de modelagem por homologia, tanto para pesquisadores experientes quanto para iniciantes.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP

¹FILHO, O. A. S.; ALENCASTRO, R. B. Modelagem de proteínas por homologia. *Quim. Nova*, vol. 26, No. 2, 2003, 253-259.

²ESWAR, N. *et al.* Comparative Protein Structure Modeling With MODELLER. *Current Protocols in Bioinformatics*, John Wiley & Sons, Inc., Supplement 15, 5.6.1-5.6.30, 2006.