

ESTUDO ESTRUTURAL DA BOMBA DE EFLUXO RV1258c COMO ALVO PARA COMBATE A RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS CONTRA ANTIBIÓTICOS.

BUENO, Paulo Sérgio Alves¹; SEIXAS, Flávio Augusto Vicente¹

¹Depto. de Bioquímica, UEM, Umuarama, PR.

Uma forma de resistência encontrada pelas bactérias contra fármacos é utilizar bombas de efluxo, que são proteínas integrais de membrana que expulsam determinados fármacos da célula antes que estes possam chegar ao seu alvo molecular. Estudos demonstram que este tipo de problema pode ser contornado pela inativação destas bombas utilizando moléculas inibidoras associadas com antibióticos. Neste sentido, o objetivo do trabalho foi utilizar ferramentas de bioinformática para construir um modelo estrutural tridimensional da bomba de efluxo RV1258c da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, a fim de avaliar sua estrutura como um possível alvo de inibição. Para isso foram gerados cinco modelos pelo método de modelagem molecular *ab-initio* pelo programa I-TASSER. O melhor modelo predito teve um C-score de -0,62, TM-score de $0,63 \pm 0,13$ e RMSD de $8,3 \pm 4,5$ Å. Por meio do programa NAMD2, o modelo 3D foi inserido em um sistema de membrana lipídica com água nas extremidades superior e inferior, para depois ser submetido a um ciclo de minimização por Gradiente Conjugado de 1.000 passos. Em seguida foi submetido a 200.000 passos (500 ps) de dinâmica molecular de equilíbrio. Os resultados mostraram que, após a estrutura entrar em equilíbrio termodinâmico com as condições da simulação (300K, 1 atm, pH 7,0), o sistema se manteve estável com um RMSD de $3,3 \pm 0,1$ Å e um R_{gyr} de $21,2 \pm 0,1$ Å, sem se desenovelar. A análise da movimentação de cada resíduo mostrou que existem regiões mais flexíveis, a principal, constituída por uma longa alça presente na superfície da estrutura, o que sugere ter alguma função específica na atividade exercida pela proteína ancorada à membrana. Estudos na literatura sugerem que esta alça possa ter um papel importante na captura de moléculas, para que possam ser expulsas do interior da célula. A partir destes resultados verifica-se que o modelo proposto é de boa qualidade e pode ser utilizado para futuros estudos de varredura virtual visando identificar moléculas candidatas para atuar neste sistema, de modo a combater um dos mecanismos de resistência contra antibióticos em bactérias.

Palavras-chave: Proteína de membrana, modelagem *ab-initio*, bioinformática.

Agradecimentos: CAPES, Fundação Araucária, CNPq e LNCC.