

EvoDesign: um servidor para *design* de sequências proteicas baseadas em perfis estruturais e evolutivos

Ivania Samara dos Santos Silva¹, Adeilma Fernandes de Sousa¹, Francisco Carlos de Medeiros Filho², Rafael Trindade Maia³, Magnólia de Araújo Campos¹

¹Universidade Federal de Campina Grande, Programa de pós-graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Cuité, PB

²Universidade Federal Rural do Pernambuco, Programa de Pós-graduação em Química, Recife, PE

³Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Sumé, PB

Autor para correspondência - ivania.samara@hotmail.com

Palavras-chave: desenho racional, ferramentas computacionais, simulação molecular, predição de estruturas, modelagem, proteínas

Ultimamente vem se observando um aumento na procura por softwares e servidores para a solução, o aperfeiçoamento e a demonstração de sistemas e/ ou de moléculas biológicas, possibilitando uma visão transversal dos fatores relacionados com as sequências de nucleotídeos, sequências de aminoácidos, estrutura, dinâmica e interações proteicas.

Dentre as aprimoradas ferramentas utilizadas para desenho de novas proteínas com função biológica está o *EvoDesign*, livremente disponível em <http://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/EvoDesign>. Esse servidor cruza algoritmos computacionais e experimentais de bioquímica, envolvendo campos de força baseados em física pela teoria termodinâmica de Anfinsen e busca de Monte Carlo, que é feita em banco de dados de proteína, como o *Protein Data Bank* (PDB). A estrutura proteica que se deseja estudar é cruzada e comparada com sequências proteicas semelhantes, partindo do princípio da evolução que cada proteína homóloga pode ter sofrido.

No ensino de genética, tal ferramenta pode ser usada para mostrar quais proteínas derivam da mesma família e que as regiões conservadas podem ser um indicativo de aminoácidos chave para a atuação esperada, pois a nova proteína, construída através do servidor, poderá ser aplicada e testada em outros diversos servidores, como, por exemplo, de *docking molecular*,

que analisa a acoplagem entre uma proteína e seu receptor, mostrando ao estudante que uma proteína de alta complexidade pode ser redesenhada, apresentando menor tamanho e a mesma funcionalidade da proteína base ou até mesmo melhor atuação, o que otimizaria a síntese química e aplicação industrial.

Existem vários servidores que podem redesenhar uma estrutura proteica, como, por exemplo, um fármaco, para um tamanho menor e que seja mais barato para ser sintetizado. O *EvoDesign* destaca-se por acoplar diversas informações físicas, químicas e evolutivas, demonstrando ser mais satisfatório do que protocolos que se baseiam em apenas um tipo de informação ou procedimento.

A utilização desse servidor web é abrangente já que inclui uma gama de recursos, pois pode projetar diversas sequências proteicas baseadas em uma única estrutura, chamada de *scaffold* ou andaime. A estrutura sequencial base é analisada e reprojeta, podendo originar

até 10 sequências proteicas que apresentam a mesma funcionalidade da proteína base. Além disso, esse servidor também pode ser usado para reestruturar uma proteína e melhorar a sua afinidade com o seu ligante ou receptor como, por exemplo, o de poder produzir novos medicamentos relacionados a receptores do genoma humano.

O *EvoDesign* dispõe duas opções de desenho: o *Monomer Design*, que utiliza proteínas monoméricas, e o *Interface Design*, um recurso possibilita o estudo de estruturas mais complexas de interação proteína-proteína ou proteína-ligante. A escolha pelo desenho é feita

de acordo com a complexidade da estrutura, se for formato monomérico, deverá ser utilizada a opção do *Monomer Design* e se forem estruturas mais complexas, como no formato dimérico ou que precise ser analisada a interação com um receptor, deverá ser usada a opção do *Interface Design*, pois as estruturas podem ser carregadas no formato PDB ou no formato atômico. Ambas as opções são trabalhadas em três estágios: o pré-processamento, a simulação e a análise dos dados produzidos durante a simulação, resultando na projeção de novas sequências. A esquematização do método pode ser observada na figura 1.

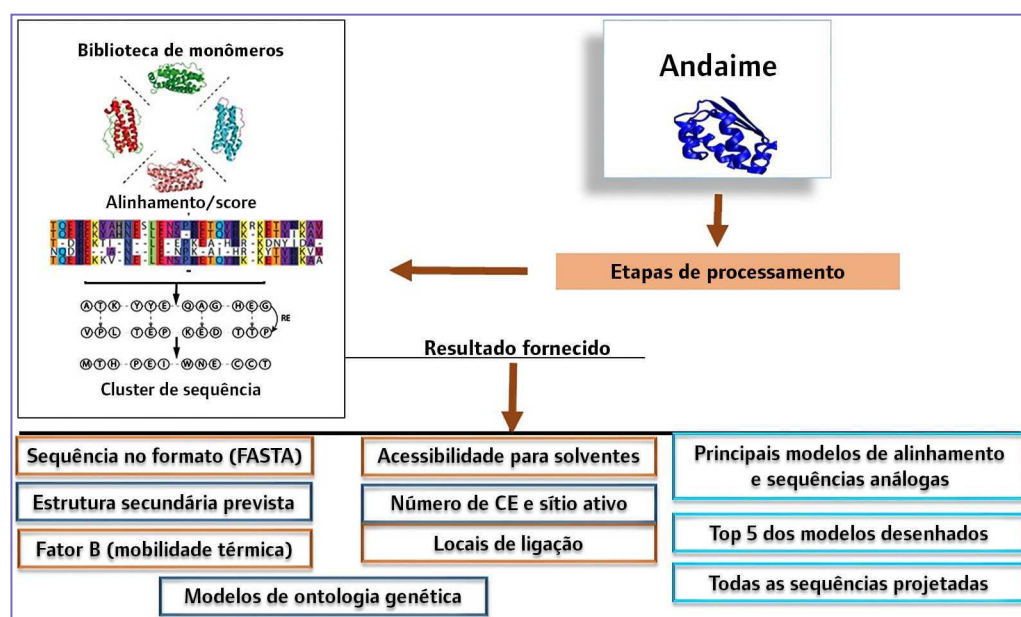


Figura 1. Esquematização dos resultados do *EvoDesign*. Fonte: dados do autor.

O método de redesenhar proteínas do *EvoDesign* mostra-se promissor pois já foi testado em diversas proteínas e foram obtidos resultados de melhoria no enovelamento e na estabilidade estrutural das sequências. Além disso, para que o usuário perceba a qualidade das sequências projetadas, o protocolo disponibiliza informações de acessibilidade de solventes, ângulo de torção e de possíveis erros relativos à estrutura gerada.

Dentre as inúmeras possibilidades de uso desse servidor, de acordo com a opção *Monomer Design*, pode ser destacada a modelagem da estrutura de receptores acoplados à proteína G, uma vez que grande parte dos modelos gerados apresentaram alto índice de confiança e dobras corretas. Em relação ao recurso *Interface Design*, pode ser demonstrada a construção de medicamentos antivirais como, por exemplo, a

construção de sequências peptídicas capazes de se ligar competitivamente ao domínio de ligação do receptor (RBD) da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), enzima com a qual o SARS-CoV-2 interage, podendo infectar diversas células humanas. Assim, construção desses motivos peptídicos pode inibir as interações críticas do vírus com o receptor humano.

Pode-se dizer então que, diante das limitações das técnicas experimentais, as ferramentas computacionais vêm sendo cada vez mais desenvolvidas, com constante aperfeiçoamento das técnicas e algoritmos. Servidores com protocolos mais completos são cruciais para atender às necessidades do campo científico e o uso desse software, particularmente, pode possibilitar um maior desenvolvimento de estudos para o aperfeiçoamento ou o desenho racional de novas moléculas.