

Estudos estruturais de proteínas associadas à infecção por *Enterococcus faecalis*

Pesquisador responsável: [Eduardo Horjales Reboredo](#)



Beneficiário: [Eduardo Horjales Reboredo](#)



Instituição-sede da pesquisa: [Instituto de Física de São Carlos \(IFSC\). Universidade de São Paulo \(USP\). São Carlos, SP, Brasil](#)

Área do conhecimento: [Ciências Biológicas](#) - [Biofísica](#) - [Biofísica Molecular](#)

Linha de fomento: [Auxílio à Pesquisa - Regular](#)

Processo: 13/26313-5

Vigência: 01 de março de 2015 - 28 de fevereiro de 2017

Assunto(s): [Enterococcus faecalis](#) [Regulação alostérica](#) [Integrinas](#)

Resumo

Enterococcus faecalis é um agente patogênico associado a infecções hospitalares nas Américas e Europa. ElrA é um fator de virulência associada à invasão celular, uma vez que a supressão do gene *elrA* reduz a virulência em um modelo de peritonite em camundongos. ElrA tem expressão regulada positivamente por ElrR. ElrR é considerada pertencente à família Rgg de reguladores transcricionais. As proteínas dessa família possuem um domínio hélice-volta-hélice (de ligação específica ao DNA) na região N-terminal e um domínio C-terminal rico em alfa-hélices, provavelmente responsáveis pelas mudanças conformacionais associadas à atividade biológica. Iniciamos em 2012 uma colaboração com a Dra. Ilana L. B. C. Camargo (IFSC/USP) e a Dra. Pascale Serror (Unité des Bactéries Lactiques et Pathogènes Opportunistes UR13888, INRA, Jouy-en-Josas, France) em que recebemos o apoio econômico para viagens da USP/COFECUB (Comité Français d'Evaluation de la Coopération Universitaire et Scientifique avec le Brésil). Nosso laboratório assumiu como objetivo a determinação da estrutura cristalográfica de duas proteínas que participam no processo de infecção de *Enterococcus faecalis*: a ElrA que é homóloga das internalinas de *Listeria monocytogenes* e seu regulador transcricional, ElrR. Obtivemos cristais e primeiros dados de difração de ElrR (um cristal com grupo espacial P41212 ou P43212 a 3.3 Å de resolução e outro cristal de grupo espacial P1 a 2.7 Å). Planejamos resolver a estrutura usando dispersão anômala simples na proteína com seleniomietioninas (SeMet SAD) ou substituição isomórfica e dispersão anômala. Os estudos cristalográficos que conduzam à determinação da estrutura tridimensional dessas proteínas têm um duplo objetivo: 1) Por um lado, ajudará na compreensão profunda da função biológica dessas proteínas e de suas participações no processo de infecção; 2) Por outro lado, como alvo em médio prazo, será decisiva na elaboração de uma estratégia de inibição da infecção, através do planejamento de inibidores específicos, que não inibam as moléculas homólogas do hospedeiro, se estas existissem. Planejamos também desenvolver simulações computacionais de Reguladores Transcricionais usando Dinâmica Molecular e Modos Normais, com o objetivo de estudar a relação entre flexibilidade estrutural e ativação alostérica em particular de ElrR. Os sistemas alostéricos, possuem estas existissem em mais de um estado de equilíbrio. Nesse sentido, uma proteína alostérica (como por ex. os reguladores transcricionais homodiméricos) passa por modificações de sua atividade biológica quando está em interação com um ligante alostérico, estabelecendo uma mudança concertada no equilíbrio populacional. Experimentos de RMN determinando tempos de relaxação, já demonstraram que só uma fração dos estados acessíveis a uma enzima, são realmente catalíticos. Métodos de simulação, como dinâmica molecular ou análise de modos normais, geralmente proporcionam uma descrição mais detalhada, por mostrarem o processo em função do tempo e não só os estados de equilíbrio (médias temporais). Procurando apenas por movimentos amplos e de baixa frequência, que são os que têm interesse biológico em relação à transformação alostérica, esperamos

identificar regiões da proteína que se comportem como corpos quase rígidos. A caracterização e análises bem sucedidas dessas oscilações de baixa frequência devem ajudar a esclarecer que propriedades dinâmicas que uma proteína necessita para efetuar determinada função. Controlar essas propriedades constituiria uma ferramenta para controlar a regulação da atividade enzimática. (AU)

CDi/FAPESP - Centro de Documentação e Informação da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

R. Pio XI, 1500 - Alto da Lapa - CEP 05468-901 - São Paulo/SP - Brasil
cdi@fapesp.br - [Converse com a FAPESP](#)