

DESAFIOS NA PREVISÃO ESTRUTURAL DE QUINASES MULTIDOMÍNIO E IMPLICAÇÕES PARA O RECONHECIMENTO DE INIBIDORES

Emanoelle La Santrer^{1*}, Claudia Assunção¹, Rachel Caligiorne¹

¹ Faculdade Santa Casa BH, Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Medicina I.

*012308@faculdadesantacasabh.edu.br

A modelagem estrutural de grandes proteínas multidomínio apresenta um desafio biológico: a incerteza conformacional. A flexibilidade do ligante interdomínio, necessária para a regulação, torna a previsão da estrutura estática pouco confiável. O domínio catalítico do GCN2 é conservado, mas seus domínios regulatórios divergentes são alvos promissores para a inibição alostérica. Com base nisso, buscamos discutir como a divergência evolutiva do GCN2 em fungos se correlaciona com a afinidade do inibidor por meio do acoplamento molecular. O *Histoplasma capsulatum* GCN2 completo foi modelado *ab initio* através do AlphaFold2. Este modelo foi considerado biologicamente implausível. Embora as pontuações locais do pLDDT fossem elevadas (> 90), a matriz Predicted Aligned Error (PAE) não mostrou confiança nas orientações entre domínios. Isto resultou numa estrutura impossível com >300 colisões estéricas. A validação do PROCHECK confirmou isso (79,3% de regiões “mais favorecidas”, 4,0% de regiões “não permitidas”). Diante disso, foi adotada uma metodologia de domínio dividido. Os domínios foram isolados, modelados independentemente e validados. A abordagem baseada no domínio foi bem-sucedida. O modelo de domínio regulatório isolado foi validado como uma estrutura de alta qualidade com alta confiança local (pLDDT > 90) e global (matriz PAE sólida). O PROCHECK confirmou sua integridade (89,3% favoráveis, 0,0% de regiões não permitidas), uma melhoria drástica. Isso valida sua adequação como alvo para acoplamento alostérico. Essa estratégia baseada em domínios e orientada por PAE é um método válido para validar alvos estáticos em proteínas flexíveis. A análise AlphaFold comprovou que a proteína completa não tem orientação fixa, os domínios são independentes e sua orientação relativa é flexível, causando incerteza significativa. Ao separar os domínios, perdemos a capacidade de capturar interações entre domínios, não podemos simular a dinâmica da comunicação alostérica. Abordar essa questão biológica representa o próximo grande desafio computacional, provavelmente exigindo dinâmica molecular.

Apoio financeiro: FAPEMIG

Keywords: Quinase GCN2; fungos patogênicos; AlphaFold2; previsão estrutural; análise filogenética