

Oeiras, 19 de maio de 2020

Combate à tuberculose: caracterização de enzima abre caminhos para novos alvos terapêuticos

Pela primeira vez, uma equipa de investigadores conseguiu obter a estrutura 3D completa de uma enzima fundamental para a montagem da parede celular da bactéria causadora de tuberculose. Com recurso a uma avançada técnica de microscopia eletrónica, a caracterização da estrutura desta enzima, a Arabinofuranosiltransferase (AftD) revela-se uma nova abordagem no desenho de novos fármacos para combater uma das doenças mais fatais da história de Humanidade.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, verificaram-se 10 milhões de pessoas infetadas com tuberculose em todo o mundo, no ano 2018. Esta doença infecciosa provocada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* é uma das dez principais causas de morte com origem num único agente patogénico. A alta infecciosidade desta bactéria deve-se à sua robusta parede que é bastante impermeável, atuando como escudo contra vários antibióticos.

A enzima AftD é uma proteína essencial na construção da parede da bactéria *M. tuberculosis*, e sem esta a bactéria não sobrevive, sendo por isso relevante compreender a sua estrutura e funcionamento. Investigadores do laboratório liderado por Margarida Archer da Unidade de Cristalografia Macromolecular do ITQB NOVA, estão envolvidos num consórcio coordenado por um grupo da Universidade de Colômbia e pelo Centro de Biologia Estrutural de Nova Iorque (EUA), que pretende desvendar a estrutura destas enzimas, as Arabinofuranosiltransferases, a par com investigadores do Simons Electron Microscopy Center (EUA), iMed.Ulisboa (Portugal), Universidade de Alberta (Canadá) e Universidade do Alabama em Birmingham (EUA).

Num estudo agora publicado na revista *Molecular Cell*, são revelados os novos detalhes da estrutura e funcionamento desta enzima, um potencial alvo terapêutico no combate à tuberculose. Uma imagem artística da enzima AftD, criada por um antigo aluno de doutoramento do ITQB NOVA, é inclusive a capa desta prestigiada revista na área das Ciências da Vida.

A obtenção da estrutura 3D da enzima AftD foi possível recorrendo a uma tecnologia avançada de criomicroscopia eletrónica (cryo-EM). Avanços recentes nesta tecnologia possibilitam a determinação de estruturas biomoleculares com uma resolução muito alta, quase ao nível do átomo, permitindo obter imagens elucidativas da sua organização. Uma tecnologia que se revelou recentemente essencial na caracterização de proteínas do vírus COVID-19.

Através de um método específico desta tecnologia cryo-EM, os investigadores recolheram imagens de várias finas seções da enzima AftD que foram posteriormente processadas, usando algoritmos computacionais, o que permitiu a construção da imagem representativa da estrutura desta proteína. Esta imagem permitiu identificar os blocos que constituem a enzima e como se estruturam, bem como caracterizar os que são relevantes para sua atividade. Revelou ainda que, inesperadamente, a enzima AftD é regulada por outra enzima, a proteína transportadora de acila (ACP), uma enzima que desempenha um papel essencial na biosíntese de componentes da parede da bactéria *M. tuberculosis*.

Sendo a AftD uma enzima determinante no último passo da montagem da resistente parede da bactéria, algumas mutações pontuais no seu gene podem ser responsáveis por conferir resistência aos medicamentos contra a *M. Tuberculosis*. Este consórcio internacional pretende compreender melhor estes mecanismos de resistência, bem como desenvolver fármacos com a AftD como alvo.

“Estes resultados são muito importantes e promissores. A identificação destes blocos funcionais e a sua ligação ACP, bem como a compreensão do seu funcionamento abre novas perspetivas para o design de fármacos específicos contra a tuberculose”, explica Margarida Archer. A inativação desta enzima pode ainda ser benéfica para o controle de mais doenças infecciosas com outras bactérias semelhantes, como a difteria ou a hanseníase.

A colaboração com o grupo de investigação da Universidade da Colombia vai continuar, incluindo a formação de vários estudantes na tecnologia avançada Cryo-EM no âmbito do projeto EU H2020 RISE, [PROMETEUS](#). No ITQB NOVA, estão ainda em curso outras linhas de investigação relacionadas, no âmbito de um projecto da FCT, coordenado por Margarida Archer em colaboração com outros grupos.

Artigo original:

Yong Zi Tan, Lei Zhang, José Rodrigues, Ruixiang Blake Zheng, Sabrina I. Giacometti, Ana L. Rosário, Brian Klos, Venkata P. Dandey, Hui Wei, Richard Brunton, Ashleigh M. Raczowski, Diogo Athayde, Maria João Catalão, Madalena Pimentel, Oliver B. Clarke, Tod L. Lowary, Margarida Archer, Michael Niederweis, Clinton S. Potter, Bridget Carragher, Filippo Mancina

Cryo-EM Structures and Regulation of Arabinofuranosyltransferase AftD from Mycobacteria

Molecular Cell doi: [10.1016/j.molcel.2020.04.014](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.014)

Capa da revista Molecular Cell:

http://eproof.dartmouthjournals.com/pdfproofing/molcel_78_4_4c.pdf

Legenda:

Modelo 3D da enzima *Arabinofuranosiltransferase* (AftD) integrada na parede celular da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, obtido através de crio-microscopia eletrónica (cryo-EM). Esta enzima é essencial na construção da parede celular bacteriana. Tem um grande bloco funcional (superfície superior rosa) para se ligar a componentes da parede celular. Inesperadamente, esta enzima é regulada por outra enzima, a proteína transportadora de acila (ACP) (pontos cor de laranja), que interage com as hélices da AftD (cor de laranja mais escura).

Sobre o ITQB NOVA:

O Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier da Universidade Nova de Lisboa (ITQB NOVA) é uma unidade orgânica da Universidade Nova de Lisboa. A sua missão é a de fazer investigação científica e



promover formação avançada em Ciências da Vida, Química e Tecnologias associadas, para benefício da saúde humana e do ambiente. Conta atualmente com 50 grupos de investigação e 500 investigadores, e está sedado em Oeiras.

Para mais informações www.itqb.unl.pt

