

Modelagem comparativa da DNA metiltransferase (Dnmt2) de espécies do gênero *Drosophila* a partir de proteínas homólogas

Gilberto Cavalheiro Vieira; Vera Lúcia da Silva Valente; Marícia Fantinel D'Ávila ; Marialva Sinigaglia; Gustavo Fioravanti Vieira

Departamento de Genética, Instituto de biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A metilação do DNA genômico é o principal mecanismo de regulação epigenética nos organismos. Nos vertebrados são conhecidas quatro diferentes tipos de enzimas DNA metiltransferases (Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3a e Dnmt3b). Contudo, estudos visando entender o processo de metilação genômico em espécies do gênero *Drosophila*, demonstraram que a Dnmt2 é a única enzima mediadora desse fenômeno epigenético. Além disso, os níveis de citosinas metiladas também distinguem a metilação do DNA entre insetos e vertebrados, onde apenas 0,5% do DNA de embriões de *Drosophila melanogaster* encontra-se metilado contra 4-5% em vertebrados. A Dnmt2 é uma proteína relativamente pequena, sendo composta por 391 aminoácidos. Estudos anteriores, realizados pelo nosso grupo de pesquisa, indicam uma significativa conservação nos domínios catalíticos da Dnmt2 de espécies evolutivamente próximas de drosofilídeos, enquanto o domínio de reconhecimento de sequência a ser metilada (TRD) se mostra variável. Além disso, constatamos um peculiar fenômeno de padrões de metilação sexo-específico em espécies do subgrupo *willistoni*. Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo a construção de um modelo tridimensional da enzima Dnmt2 de *Drosophila melanogaster* e *Drosophila willistoni*, através da metodologia de modelagem comparativa por homologia. Desta forma, os estudos possibilitariam maiores esclarecimentos a respeito da importância evolutiva da metilação em invertebrados e as peculiaridades do fenômeno da metilação sexo-específica no subgrupo *willistoni*. Para tal, utilizamos como molde a estrutura da enzima Dnmt2 de humanos (pdb 1G55) e da MTase de *Entamoeba histolytica* (pdb 3QV2), que apresentaram identidades de 41% e 30%, respectivamente, com a sequência-alvo. Para o alinhamento múltiplo das sequências foi utilizado o programa ClustalW2, além da análise das estruturas secundárias das MTases de humanos e *Entamoeba histolytica*. A modelagem comparativa foi realizada utilizando o programa Modeller 9.10. Os melhores modelos foram escolhidos considerando-se parâmetros energéticos e estereoquímicos. O modelo gerado apresentou 90.6% dos resíduos nas regiões mais favorecidas e nenhum resíduo nas regiões não permitidas no mapa de Ramachandran. As regiões de alça que pertencem à TRD ainda serão refinadas, por apresentar significativa variabilidade.

BIC-FAPERGS; CNPQ-PRONEX; CAPES.