Caracterização molecular e atividade enzimática da Enzima Conjugadora de Ubiquitina UBC13 de Leishmania infantum

Eduardo Vagner Rodrigues da Silca[1], Hariel Nemamiah[1], Camila Correia[2], Felipe Ribeiro[2], Marcelo Damário[1]

[1.] USP, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes 3900;
[2.] UFSCAR, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235;

Eduardo Vagner Rodrigues[1], Hariel Nemamiah[1], Camila Correia[2], Felipe Ribeiro[1'2], Marcelo Damário[1]

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária negligenciada, causada por protozoários do gênero Leishmania, que representa um grave problema de saúde pública em regiões de baixas condições socioeconômicas. A ubiquitinação, um processo de modificação pós-traducional de proteínas, desempenha um papel crucial na regulação de diversas funções celulares em eucariotos e tem sido investigada como um alvo terapêutico em Leishmania. Neste estudo, investigamos a enzima conjugadora de ubiquitina (E2) LinfUbc13 de Leishmania infantum, ortóloga da UBE2D1 humana. A análise bioinformática revelou alta similaridade entre a LinfUbc13 e outras E2s de Leishmania, especialmente na cisteína catalítica e no motivo HPN. A estrutura tridimensional da LinfUbc13, predita por AlphaFold, demonstrou alta conservação com a UBE2D1 humana. A LinfUbc13 recombinante foi expressa e purificada com sucesso em E. coli e exibiu atividade de conjugação de ubiquitina in vitro, formando um intermediário tioéster com a ubiquitina na presença da enzima ativadora de ubiquitina (E1). Além disso, a LinfUbc13 cooperou com a E3 ligase humana HDM2 para ubiquitinar a p53 in vitro, indicando conservação funcional entre as E2s de Leishmania e humanos. Nossos resultados sugerem que a LinfUbc13 desempenha um papel importante na regulação da estabilidade de proteínas em L. infantum e pode ser um alvo promissor para o desenvolvimento de novas terapias contra a leishmaniose visceral.

Agradecimentos: CAPES, FAEPA, FMRP