

# Regiões de plasticidade genômica e reconstrução metabólica *in silico* de um isolado clínico de *Klebsiella pneumoniae* causador de surto hospitalar

Pablo Ivan P. Ramos<sup>1</sup>, Cecilia C. Klein<sup>2</sup>, Ana C. Gales<sup>3</sup>,  
Ana Tereza R. Vasconcelos<sup>1</sup>, Marie-France Sagot<sup>2</sup>, Marisa F. Nicolás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC)

<sup>2</sup>Université Claude Bernard Lyon 1

<sup>3</sup>Universidade Federal de São Paulo

{atriv, marisa, pabloipr}@lncc.br,  
{cecilia.coimbra-klein, marie-france.sagot}@univ-lyon1.fr,  
ana.gales@gmail.com

A enterobactéria *Klebsiella pneumoniae* vem surgindo como uma importante causadora de surtos hospitalares em vários países, inclusive no Brasil, geralmente apresentando fenótipo de multi-resistência a antibióticos. Esta característica pode, em muitos casos, limitar as opções terapêuticas, uma vez que a bactéria consegue sobreviver no corpo do paciente mesmo durante a aplicação do medicamento. O presente trabalho foi desenvolvido a partir do seqüenciamento do genoma de um isolado clínico de *K. pneumoniae*, denominado Kp13, obtido de surto na UTI do Hospital Universitário de Londrina.

Objetivou-se caracterizar este isolado por meio de ferramentas de bioinformática comparando-o com outras estirpes de *K. pneumoniae* previamente estudadas e depositadas no bancos de dados de seqüências (estirpes NTUH-K2044, MGH78578 e 342). Como objetivo secundário, realizou-se a reconstrução da rede metabólica de Kp13 usando o *Pathways Tools 13.0*. Posteriormente, a rede foi representada sob a forma de grafos visando determinar a sua topologia e encontrar *choke-points* (pontos de “estrangulamento”). Estes nós representam, em um grafo de reações, àquelas reações que levam à síntese de um metabólito único ou que unicamente utilizam um dado substrato. Baseado nesta definição, estes *choke-points* podem representar possíveis alvos moleculares para o desenvolvimento de novas drogas terapêuticas.

A análise comparativa do isolado Kp13 permitiu identificar pelo menos 25 regiões, presentes em Kp13 e ausentes ou variavelmente conservadas nas demais estirpes. Entre elas, uma região de 85 kpb se destaca, a qual contém genes relacionados ao sistema de secreção do tipo IV e sideróforos, sendo ausente em MGH78578 mas presente em NTUH-K2044, embora não-idêntica. Esta provável ilha de patogenicidade, inserida após um tRNA, foi caracterizada em outras bactérias como estando relacionada à virulência. A reconstrução metabólica do isolado Kp13 foi feita baseada no vocabulário controlado do banco de dados MetaCyc a partir da inferência automática feita pelo programa *Pathway Tools*. A rede reconstruída foi manualmente refinada para correção de reações incompletas, que poderiam não ter sido identificadas devido a falhas no algoritmo de predição. Das 175 reações incompletas, 45 foram adicionadas manualmente à rede. Ao todo, o grafo bipartite da rede metabólica do isolado Kp13 possui 2.250 nós e 2.717 arestas. Foram identificados 520 nós *choke-points*, sendo ranqueados de acordo com sua centralidade na rede. Entre eles, reações cujas enzimas já tinham sido previamente elencadas como potenciais alvos para fármacos, o que indica ser esta uma estratégia plausível na identificação de alvos moleculares para o controle de organismos patogênicos.