ANÁLISE DE BIOINFORMÁTICA ESTRUTURAL DA METALOPROTEASE AAEL009108 EM *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762)

Beatriz Alves Azevedo, Arthur Alves Neves, Bruno Regis Lyrio Ferraz, Tatiane Sanches Soares

Universidade Federal do Espírito Santo/Departamento de Biologia, Alto Universitário, S/N - 29500-000 – Alegre - ES, Brasil , beatriz.a.azevedo@edu.ufes.br, arthur.neves.89@edu.ufes.br, bruno.ferraz@ufes.br, tatiane.s.soares@ufes.br.

Resumo
As arboviroses transmitidas por *Aedes aegypti* representam um importante problema de saúde pública, tornando necessária a busca por novos alvos moleculares relacionados à biologia do vetor. Este trabalho teve como objetivo caracterizar estruturalmente a proteína codificada pelo gene AAEL009108 utilizando ferramentas de bioinformática. O gene foi selecionado nas bases NCBI e VectorBase, enquanto a identificação de domínios conservados foi realizada pelo InterProScan e a modelagem tridimensional pelo AlphaFold. Os resultados identificaram a proteína como uma aminopeptidase N da família das peptidases M1, com domínios conservados, resíduos associados ao sítio catalítico dependente de Zn^{2+}, peptídeo sinal e região transmembrana. O modelo tridimensional apresentou alta confiança estrutural na maior parte da proteína. Esses achados ampliam a caracterização molecular da proteína AAEL009108 e fornecem subsídios para futuras investigações sobre seu papel na biologia de *Aedes aegypti*.
Palavras-chave: *Aedes aegypti*. Arboviroses. Metaloproteases. Bioinformática.

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas- Biologia Molecular.

Introdução

As arboviroses transmitidas por mosquitos, como dengue, zika e chikungunya, constituem um importante problema de saúde pública nas regiões tropicais e subtropicais (WHO, 2025). Bilhões de pessoas vivem em áreas com risco de transmissão dessas doenças, que registram milhões de casos anualmente, sendo o *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) o principal vetor urbano desses vírus (Kraemer *et al*., 2015; WHO, 2025). A ampla distribuição do vetor, associada à sua adaptação aos ambientes urbanos e à capacidade de transmitir diferentes arbovírus, contribui para a manutenção e disseminação dessas doenças (Terra *et al.,* 2017). Além disso, a ausência de terapias antivirais específicas e a limitada cobertura vacinal reforçam a necessidade de novas estratégias para o controle das arboviroses (Bhatt *et al*., 2013).

As metaloproteases constituem uma família de enzimas dependentes de íons metálicos que desempenham funções essenciais em diversos processos biológicos (Verma; Hansch, 2007). Em insetos, essas enzimas participam da degradação e do remodelamento da matriz extracelular, além de atuarem em processos como desenvolvimento, metabolismo, resposta imune e interação com patógenos (Verma; Hansch, 2007; Vilcinskas, 2022). Em *Aedes aegypti*, análises genômicas identificaram a presença de múltiplos genes codificadores de metaloproteases, evidenciando a diversidade dessa família enzimática no genoma do mosquito (Kantor *et al*., 2017; Herd *et al*., 2022). Estudos também indicam que a expressão dessas proteínas pode ser modulada durante infecções por patógenos, incluindo arbovírus, sugerindo sua participação em mecanismos biológicos relevantes para a interação entre o vetor e os agentes infecciosos, embora muitas de suas funções ainda não estejam completamente esclarecidas (Kantor *et al*., 2017; Liu *et al*., 2022; Vilcinskas, 2022).

Entre as metaloproteases identificadas em *Aedes aegypti*, destaca-se a proteína codificada pelo gene AAEL009108, identificada como aminopeptidase N (NCBI, 2026). As aminopeptidases N são metaloproteases envolvidas na hidrólise de peptídeos e apresentam importância em diferentes processos fisiológicos dos insetos (Terra; Ferreira, 2005). Nesse contexto, a caracterização estrutural da AAEL009108 por ferramentas de bioinformática pode contribuir para a compreensão de suas características moleculares e possíveis funções. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar a análise de bioinformática estrutural da proteína AAEL009108 em *Aedes aegypti*, visando caracterizar

suas propriedades estruturais e fornecer informações para futuras investigações sobre sua função biológica.

Metodologia

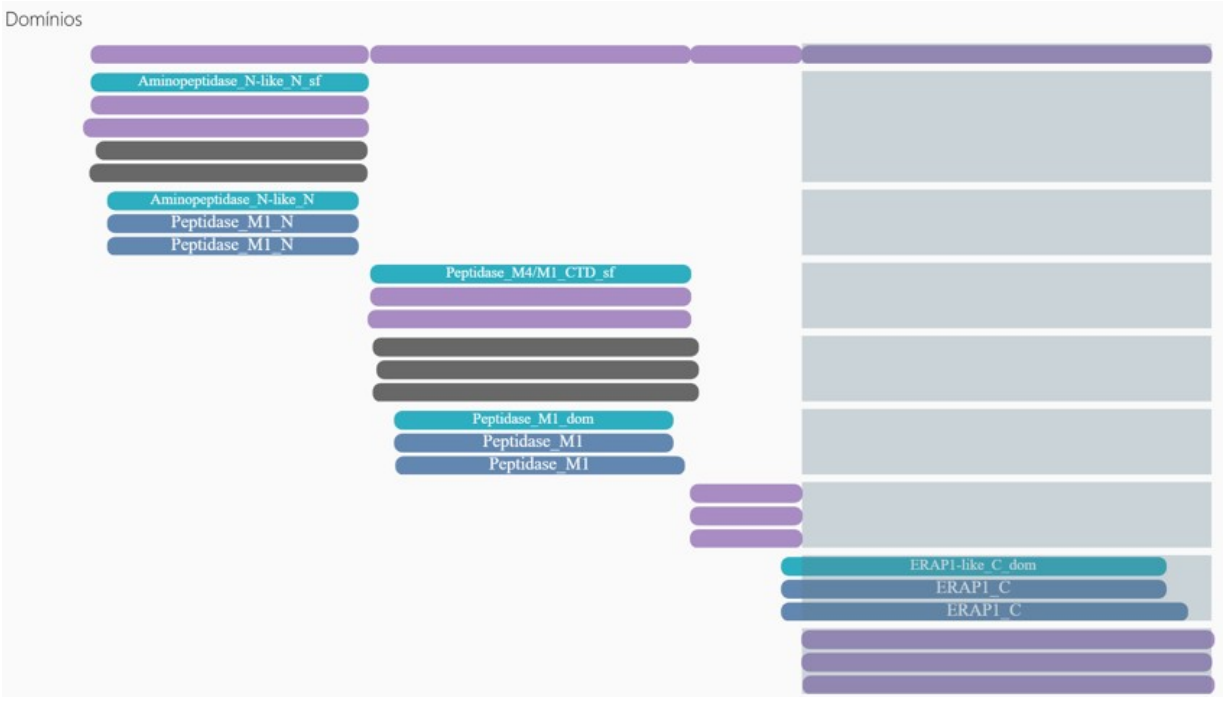
A seleção do gene candidato foi realizada inicialmente por meio de buscas na base de dados NCBI (National Center for Biotechnology Information), utilizando como critério a identificação de metaloproteases de *Aedes aegypti* relacionadas ao processo de infecção viral. As informações obtidas foram complementadas com dados disponíveis na plataforma VectorBase, possibilitando a identificação e caracterização do gene AAEL009108, que codifica a proteína aminopeptidase N.

A identificação de domínios conservados e a análise da arquitetura da proteína codificada pelo gene AAEL009108 foram realizadas utilizando o InterProScan, ferramenta empregada para classificar sequências proteicas em famílias, prever domínios e identificar possíveis sítios funcionais (Jones *et al*., 2014). Por fim, a estrutura tridimensional da proteína foi modelada por meio do AlphaFold, permitindo a obtenção de um modelo estrutural predito para a caracterização de sua organização tridimensional (Jumper *et al.,* 2021).

Resultados

A análise da proteína codificada pelo gene AAEL009108 por meio do InterProScan identificou a proteína como uma aminopeptidase N pertencente à família das peptidases M1. Foram identificados domínios conservados característicos dessa família, incluindo os domínios Aminopeptidase_N-like, Peptidase_M1_N, Peptidase_M4/M1_CTD e ERAP1-like_C, distribuídos ao longo da sequência proteica (Figura 1). Além disso, foram observados resíduos conservados associados ao sítio ativo da enzima, incluindo aqueles envolvidos na coordenação do íon Zn^{2+}, bem como a presença de um peptídeo sinal e de uma região transmembrana próxima à extremidade C-terminal da proteína.

Figura 1 - Arquitetura de domínios da proteína codificada pelo gene AAEL009108 de *Aedes aegypti*.



Fonte: Elaborado pela autora a partir do InterProScan.

A modelagem tridimensional da proteína foi realizada utilizando o AlphaFold, permitindo a obtenção de um modelo estrutural predito da proteína codificada pelo gene AAEL009108. O modelo apresentou uma organização tridimensional composta por hélices α, folhas β e alças distribuídas ao longo da estrutura proteica. Além disso, observou-se predominância da coloração em azul escuro, indicando alta confiança da predição estrutural (pLDDT > 90) na maior parte da proteína, enquanto regiões localizadas principalmente nas extremidades apresentaram níveis de confiança inferiores, representados pelas cores azul claro, amarelo e laranja (Figura 2).

Figura 2 - Modelo estrutural tridimensional da proteína codificada pelo gene AAEL009108 de *Aedes aegypti*.



Fonte: Elaborado pela autora a partir do AlphaFold.

Discussão

A caracterização da proteína codificada pelo gene AAEL009108 por meio do InterProScan permitiu identificar domínios conservados característicos das aminopeptidases da família M1. A conservação desses domínios indica que a proteína compartilha características estruturais observadas em aminopeptidases de *Aedes aegypti*, especialmente aquelas localizadas no intestino médio larval, onde essas enzimas desempenham funções relacionadas ao processamento de peptídeos e à superfície das células epiteliais (Pootanakit *et al*., 2003; Chen *et al*., 2009; Aroonkesorn *et al*., 2015).

Em *Aedes aegypti*, as aminopeptidases N são proteínas de membrana presentes na borda em escova do intestino médio e apresentam organização estrutural conservada, incluindo domínio catalítico, peptídeo sinal e região de ancoragem à membrana (Chen *et al*., 2009; Chen *et al*., 2013; Aroonkesorn *et al*., 2015). Essas características são compatíveis com os domínios identificados na proteína AAEL009108, reforçando sua classificação como membro da família M1. Além disso, aminopeptidases dessa família são descritas como metaloproteases dependentes de Zn^{2+}, cuja atividade catalítica está relacionada à presença de resíduos conservados responsáveis pela coordenação desse íon (Terra; Ferreira, 2005; Verma; Hansch, 2007).

A modelagem tridimensional realizada utilizando o AlphaFold gerou um modelo estrutural com predominância de regiões de alta confiança na predição, representadas pela coloração azul escuro. A utilização dessa ferramenta permite obter modelos estruturais de alta qualidade a partir da sequência de aminoácidos, contribuindo para a caracterização de proteínas que ainda não possuem estrutura experimental determinada (Jumper *et al*., 2021).

Em conjunto, a identificação dos domínios conservados e a modelagem tridimensional ampliam a caracterização molecular da proteína codificada pelo gene AAEL009108 em *Aedes aegypti*. Essas informações fornecem uma base para estudos futuros sobre o papel dessa aminopeptidase na biologia do mosquito e em processos relacionados à infecção por arbovírus, contribuindo para a investigação de potenciais alvos moleculares para estratégias de controle vetorial (Kantor *et al*., 2017; Herd *et al*., 2022; Vilcinskas, 2022).

Conclusão

A caracterização *in silico* da proteína codificada pelo gene AAEL009108 permitiu identificar características estruturais compatíveis com aminopeptidases N da família das peptidases M1 em *Aedes aegypti*. A análise pelo InterProScan evidenciou a presença de domínios conservados, resíduos associados ao sítio catalítico e uma região transmembrana, enquanto a modelagem tridimensional realizada pelo AlphaFold forneceu um modelo estrutural com alta confiança para a maior parte da proteína. Esses resultados ampliam o conhecimento sobre a organização estrutural da aminopeptidase N e fornecem subsídios para estudos futuros sobre seu papel na biologia de *Aedes aegypti* e sua potencial aplicação como alvo molecular em estratégias de controle de arboviroses.

Referências

AROONKESORN, A.; POOTANAKIT, K.; KATZENMEIER, G.; ANGSUTHANASOMBAT, C. Two specific membrane-bound aminopeptidase N isoforms from *Aedes aegypti* larvae serve as functional receptors for the *Bacillus thuringiensis* Cry4Ba toxin implicating counterpart specificity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 461, n. 2, p. 300–306, 2015.

BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A. W.; MOYES, C. L. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013.

CHEN, J.; AIMANOVA, K. G.; PAN, S.; GILL, S. S. A 104 kDa *Aedes aegypti* aminopeptidase N is a putative receptor for the Cry11Aa toxin from *Bacillus thuringiensis* subsp. israelensis. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 43, n. 12, p. 1201–1208, 2013.

CHEN, J.; AIMANOVA, K. G.; PAN, S.; GILL, S. S. Identification and characterization of Aedes aegypti aminopeptidase N as a putative receptor of *Bacillus thuringiensis* Cry11A toxin. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 39, n. 10, p. 688–696, 2009.

HERD, C. S.; YU, X.; CUI, Y.; FRANZ, A. W. E. Identification of the extracellular metallo-endopeptidases ADAM and ADAMTS in the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 148, p. 103815, 2022.

JONES, P.; BINNS, D.; CHANG, H. Y. *et al.* InterProScan 5: genome-scale protein function classification. **Bioinformatics**, v. 30, n. 9, p. 1236–1240, 2014.

JUMPER, J.; EVANS, R.; PRITZEL, A. *et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. **Nature**, v. 596, n. 7873, p. 583–589, 2021.

KANTOR, A. M.; DONG, S.; HELD, N. L.; ISHWIME, E.; PASSARELLI, A. L.; CLEM, R. J.; FRANZ, A. W. Identification and initial characterization of matrix metalloproteinases in the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. **Insect Molecular Biology**, v. 26, n. 1, p. 113–126, 2017.

KRAEMER, M. U. G.; SINKA, M. E.; DUDA, K. A.; MYLNE, A. Q. N.; SHEARER, F. M.; BARKER, C. M.; et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **eLife**, v. 4, e08347, 2015.

LIU, T. H.; WEI, Y.; DONG, X. L.; CHEN, P.; WANG, L.; YANG, X.; LU, C.; PAN, M. H. The dual roles of three MMPs and TIMP in innate immunity and metamorphosis in the silkworm, *Bombyx mori*. **The FEBS Journal**, v. 289, n. 10, p. 2828–2846, 2022.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **Gene: AAEL009108 aminopeptidase N [*Aedes aegypti*]**. Bethesda, MD: National Library of Medicine, 2004–. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=AAEL009108. Acesso em: 4 set. 2026.

POOTANAKIT, K.; ANGSUTHANASOMBAT, C.; PANYIM, S. Identification of two isoforms of aminopeptidase N in *Aedes aegypti* larval midgut. **Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 36, n. 5, p. 508–513, 2003.

TERRA, M. R.; SILVA, R. S. da; PEREIRA, M. G. N.; LIMA, A. F. *Aedes aegypti* e as arboviroses emergentes no Brasil. **Revista Uningá Review**, v. 30, n. 3, 2017.

TERRA, W. R.; FERREIRA, C. Biochemistry of digestion. In: GILBERT, L. I.; IATROU, K.; GILL, S. S. (ed.). **Comprehensive Molecular Insect Science**. Oxford: Elsevier, 2005. v. 4, p. 171–224.

VERMA, R. P.; HANSCH, C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 20, p. 6916–6934, 2007.

VILCINSKAS, A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors: pleiotropic functions in insect immunity and metamorphosis. **The FEBS Journal**, v. 289, n. 10, p. 2805–2808, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and severe dengue**. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue . Acesso em: 03 set. 2026.

Agradecimentos

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Biotecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Agradeço à minha orientadora pelo apoio e orientação durante o desenvolvimento desta pesquisa.