

DESVENDANDO A ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DE PRÍONS

Helen Nathalia Thompson¹
Claudia Elizabeth Thompson²
Laurent Emmanuel Dardenne³
Rafael Andrade Caceres⁴
Paulo Augusto Netz¹
Hubert Karl Stassen¹

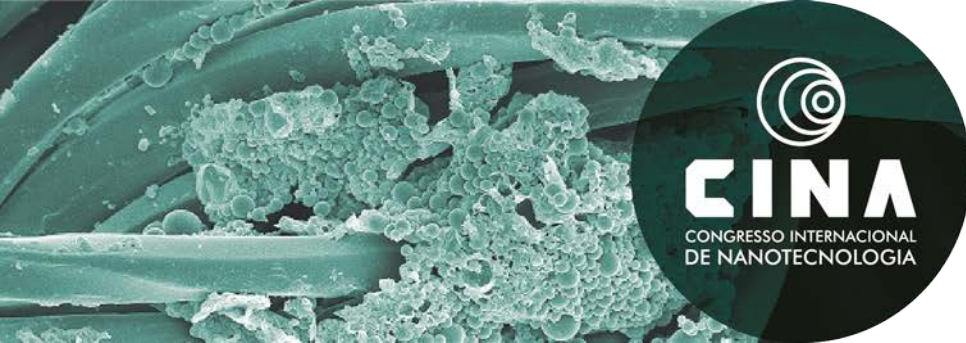
Introdução: Príons são proteínas que causam um grupo de doenças neurodegenerativas invariavelmente fatais, sendo uma das mais conhecidas a encefalopatia espongiforme bovina (ou doença da vaca louca). A proteína príon celular (PrP^c), rica em estrutura α -helicoidal, sofre uma mudança conformacional, produzindo a proteína patológica (PrP^{Sc}; o príon), na qual prevalecem folhas- β . Devido à falta de dados estruturais de alta resolução de príons, simulações de dinâmica molecular (DM) podem ser particularmente úteis para estudar o redobramento de PrP. Estudos experimentais indicam que o uso de pH ácido induz um ganho significativo de estrutura- β . **Objetivos:** O presente trabalho se propõe a investigar computacionalmente, via simulações de DM, a influência de diferentes campos de força na conversão estrutural da proteína príon celular induzida por alteração de pH. **Metodologia:** Com o software Gromacs 4.5.5, foram realizadas cinco replicatas de 100 ns à 300 K para cada campo de força (GROMOS96 53A6, GROMOS96 43A1, AMBER99SB, AMBER99SB-ILDN, OPLS-AA e CHARMM27) em condições ácida (resíduos His, Glu e Asp protonados) e neutra (resíduos His neutros; resíduos Glu e Asp desprotonados), tomando-se como estrutura de partida a proteína príon celular do hamster Sírio (obtida no banco de dados PDB: código 2PrP). Com base nas trajetórias das 60 simulações, foram feitas análises de RMSD (Root Mean Square Deviation, do inglês), evolução de estruturas secundárias e superfície de energia livre. **Resultados:** Somente os campos de força AMBER99SB e GROMOS96 53A6, em pH ácido, apresentaram um aumento significativo de conteúdo de folhas- β na região N-

¹ Instituto de Química, UFRGS, RS.

² Centro de Biotecnologia, UFRGS, RS.

³ Laboratório Nacional de Computação Científica, LNCC, RJ.

⁴ Departamento de Ciências da Saúde, UFCSPA, RS.



**I CONGRESSO
INTERNACIONAL
DE NANOTECNOLOGIA**
&
**IV SIMPÓSIO SOBRE
NANOBIOTECNOLOGIA
E SUAS APLICAÇÕES**

terminal em comparação às simulações em pH neutro. Além disso, as superfícies de energia livre captaram a formação dessas folhas- β em regiões de mínimo energético. Os resultados, portanto, assinalam o pH como um importante fator no processo de conversão estrutural da proteína príon celular. **Conclusões:** As estruturas ricas em folhas- β , resultantes das simulações em pH ácido (nos campos de força AMBER99SB e GROMOS96 53A6), são energeticamente favorecidas e servem de modelo para a estrutura tridimensional do príon. A compreensão dos fatores que levam ao surgimento de PrP^{Sc} e o conhecimento de sua estrutura são de fundamental importância para o desenvolvimento de fármacos. Portanto, como continuação do presente trabalho, os autores pretendem testar computacionalmente moléculas com potencial para inibição do processo de conversão estrutural da proteína príon celular.

Palavras-chave: Dinâmica Molecular (MD). Campos de força. Ph. Príon. Estrutura secundária.