

Estudos, por dinâmica molecular, da estrutura da proteína viral Gag p6.

Mirian Pedrosa^{1,*} (IC), Fernanda Marur Mazzé¹ (PG), Léo Degrève¹

*mirianpedrosa2@yahoo.com.br

¹Grupo de Simulação Molecular, Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo 14040-901, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Palavras Chave: proteína viral Gag p6, HIV, simulação molecular, dinâmica molecular, ligação de hidrogênio.

Introdução

Embora o HIV, agente responsável pela AIDS, tenha sido descrito há mais de duas décadas, a AIDS é uma doença que ainda atinge um grande número de pessoas em todo mundo¹. A urgente necessidade de novas terapias anti-HIV tem incentivado novas pesquisas em todas as etapas do ciclo de vida do HIV. A etapa de brotamento do HIV ocorre na membrana plasmática, sob a qual se produz uma aglomeração de proteínas virais e de alguns precursores que brotam na superfície celular. A única proteína viral envolvida nesta etapa é a Gag p6 constituída por 52 resíduos e que apresenta uma região bem conservada denominada domínio "late" ou L-domínio (PTAPP). Estudos mostraram que esta curta seqüência de aminoácidos é essencial para a eficiente separação das novas partículas virais da membrana plasmática uma vez que mutações em tais resíduos produzem partículas virais defeituosas. Sabendo-se que estrutura e função estão intimamente relacionados nas proteínas, o objetivo deste trabalho é estudar, por simulação molecular, a estrutura da proteína Gag p6 em solução aquosa a fim de contribuir para um melhor entendimento do envolvimento desta proteína na etapa de brotamento do ciclo de vida do HIV.

Resultados e Discussão

A simulação molecular² da proteína Gag p6 foi realizada com o pacote de simulação GROMACS 3.0 com o campo de força GROMOS96 no ensemble NpT. A estrutura inicial de Gag p6 foi obtida no banco de dados PDB³ com o código 2C55. O intervalo de tempo de integração utilizado foi de 2,0fs e o tempo total 6,5ns. As análises⁴⁻⁶ foram baseadas nos desvios quadráticos médios (RMSD) e nas ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.

O RMSD indica que a estrutura da proteína Gag p6 é muito flexível, resultado relacionado com o fato de Gag p6 apresentar apenas uma pequena região (resíduos 37-41) com estrutura secundária definida e estável (a-hélice). Em geral, os demais resíduos encontram-se em regiões pouco estruturadas. Dentre esses resíduos, destacam-se os da região 5-12 (que inclui o L-domínio) por apresentarem RMSD muito

próximos, sugerindo que a geometria desta região se mantém conservada ao longo da simulação.

A análise das ligações de hidrogênio mostra que há formação de ligações de hidrogênio intramoleculares nas proximidades da região do L-domínio, entre os resíduos: 242, 250, 347, 46, 66, 13-12, 14-12 e 15-12 enquanto que os resíduos constituintes do L-domínio não formam ligações de hidrogênio intramoleculares. Estes resultados sugerem que, apesar de se localizarem em região de grande proximidade ao sítio ativo (L-domínio), os resíduos que formam ligações de hidrogênio intramoleculares parecem não interagir com outras proteínas para promover o brotamento viral, mas sim promover uma maior estabilidade para esta região. A região do L-domínio parece não sofrer modificações ao longo da simulação, sugerindo que sua geometria é favorável e necessária para a interação com outras proteínas celulares e que, como consequência do processo evolutivo, é muito rígida mantendo assim esta capacidade de interação.

Conclusões

A estrutura da região 4-11 da proteína viral Gag p6 se mantém inalterada ao longo da simulação. Sabendo-se que é uma região chave na ligação entre Gag p6 e outra proteína celular recrutada para auxiliá-la nos eventos de fissão e fusão da membrana plasmática na etapa de brotamento do HIV, a rigidez desta região é interpretada como fator fundamental para que a ligação ocorra favoravelmente. Deste modo, novos modelos de inibidores virais poderiam ser propostos considerando-se a rigidez apresentada pelo L-domínio de Gag p6.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, Capes

¹ Mazzé, F.M.; Degrève, L. *Acta Virol.* **2006**, *50*, 75.

² Lindahl, E.; Hess, B.; van der Spoel, D. *J. Mol. Mod.* **2001**, *7*, 306.

³ <http://www.rcsb.org/pdb>

⁴ Murakami, M.T.; Arni, R.K.; Vieira, D.S.; Degrève, L.; Ruller, R.; Ward, R.J. *FEBS Letters* **2005**, *579*, 6505.

⁵ Namba, A.M.; Degrève, L. *Química Nova* **2004**, *27*, 27.

⁶ Degrève, L.; Brancaleoni, G.H.; Fuzo, C.A.; Lourenzoni, M.R.; Mazzé, F.M.; Namba, A.M.; Vieira, D.S. *Braz. J. Phys.* **2004**, *34*, 102.