Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Dissociação por pressão hidrostática revela diferenças na estabilidade de agregados de α-sinucleina: implicações na Doença de Parkinson.

Cristian Follmer[1]* (PQ) follmer@iq.ufrj.br, Jerson L. da Silva[2] (PQ) e Débora Foguel[2] (PQ)

[1]Departamento de Físico-Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21941-909, Brasil. [2]Departamento de Bioquímica Médica, Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21941-590, Brasil.

Palavras Chave: *agregação, pressão-hidrostática, α-sinucleína, dopamina, parkinson.*

Introdução

A Doença de Parkinson (PD) é uma doença do sistema motor que afeta 1-2 % da população com idade acima de 65 anos, resultado de uma degeneração dos neurônios dopaminérgicos. Histologicamente, PD é caracterizada pela presença de agregados protéicos intracelulares, cujo constituinte principal é a proteína α-sinucleina. Além de PD, α-sinucleina também está presente em lesões associadas à Doença de Alzheimer.Em pacientes com PD familiar, duas mutações naturais distintas foram identificadas no gene da α-sinucleína: A30P e A53T. Os efeitos *in vitro* da dopamina (DA) sobre a formação, extensão e estabilização de agregados de α-sinucleína foram investigados, utilizando-se para isso uma combinação de técnicas espectroscópicas e altas pressões hidrostáticas.

Resultados e Discussão

Utilizando a técnica de dissociação dos agregados protéicos por altas pressões hidrostáticas (HHP), verificou-se que na ausência de DA, todas as protofibras de α-sinucleína exibem estabilidades idênticas. Entretanto, na presença de DA, protofibras geradas a partir das variantes da α-sinucleína adquirem uma maior estabilidade quando comparadas ao tipo selvagem. Além disso, em presença de DA, observou-se a formação de fibras, as quais exibiram maior estabilidade quando geradas a partir das formas mutantes da proteína. Protofibras e DA-protofibras da variante A30P, quando adicionadas a culturas de neurônios mesencefálicos e corticais, levaram a uma diminuição do número e comprimento dos neuritos, bem como um aumento de células apoptóticas. Por outro lado, quando os neurônios foram incubados na presença de agregados previamente submetidos ao tratamento com pressão hidrostática, estes apresentaram um aspecto saudável, sugerindo que as espécies formadas em alta pressão perdem sua toxicidade. Pouquíssimos dados na literatura descrevem os efeitos tóxicos da adição de agregados de α-sinucleína a neurônios em cultura. Estes resultados sugerem que estratégias visando dissolver e/ou desestruturar estes agregados podem ser promissoras em aliviar os sintomas de doenças amiloidogênicas associadas à agregação da α-sinucleína.

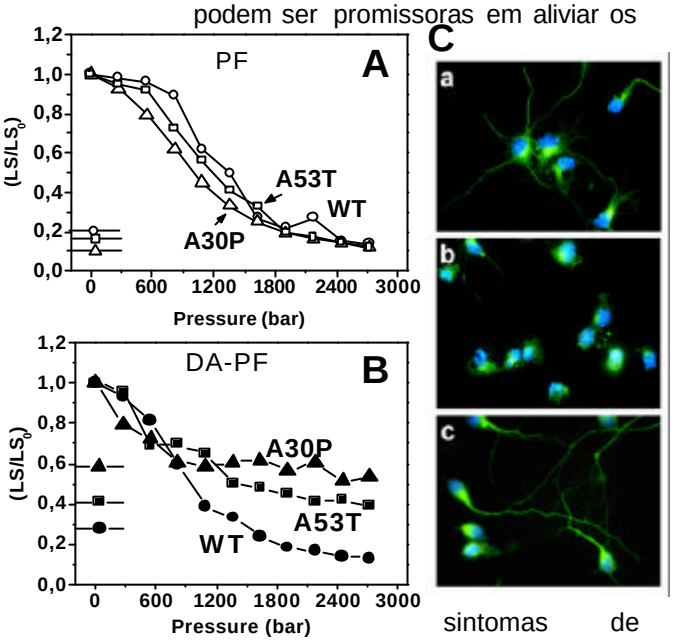

Figura 1. Estabilidade de protofibras (**A**) e DA-protofibras (**B**) de α-sinucleina (WT, A30P e A53T). Os agregados foram dissociados por HHP e sua extensão monitorada por espalhamento de luz (LS). A toxicidade de DA-protofibras antes (**b**) e depois (**c**) do tratamento com pressão foi avaliada em cultura de neurônios (**C**). Neurônios controles (**a**).

Conclusões

Dopamina modula diferentemente a estabilidade de protofibras e fibras compostas pelas formas selvagem (WT) ou mutantes (A30P e A53T) da α-sinucleína[1].

Estratégias visando dissolver os agregados de α-sinucleína podem ser promissoras em aliviar os sintomas de doenças amiloidogênicas associadas à agregação da α-sinucleína.

Agradecimentos

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

CNPq, Capes e Faperj.

[1] Follmer, C., Romão L., Einsiedler, C.M., Porto, T. C. R., Lara, F., Monçores, M., Weissmüller, G., LashuelL, H., Lansbury, P., Moura-Neto, V., Silva, J. L. e Foguel, D. *Biochemistry* **2007**,*46*, 472.