

Estrutura de interação das proteínas Tsg101 e ubiquitina envolvidas na etapa de brotamento do HIV: um estudo por dinâmica molecular.

Fernanda Marur Mazzé^{1*} (PG), Léo Degreuve¹

*femazze@usp.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 Tsg101, proteína ubiquitina, simulação molecular, dinâmica molecular, ligação de hidrogênio.

Introdução

Embora a proteína viral Gag p6 seja essencial e a única proteína viral necessária na última etapa do ciclo de vida do vírus HIV (etapa de brotamento), o HIV não possui os genes que codificam o evento de fusão e fissão da membrana plasmática, de modo que o recrutamento de proteínas celulares faz-se necessário¹. Estudos têm demonstrado que há uma direta interação entre Gag p6 e a proteína celular Tsg101. Esta proteína celular possui 380 resíduos. Sua porção Nterminal, constituída por 144 resíduos, apresenta similaridade estrutural ao domínio catalítico das enzimas E2, sugerindo a possibilidade de interação entre Tsg101 e a proteína ubiquitina. A ubiquitina é uma proteína bem conservada constituída por 76 resíduos. Estudos mostraram que a ubiquitina é indispensável na etapa de brotamento viral visto que tal etapa não ocorre na ausência desta proteína. O presente trabalho visa a entender alguns detalhes da etapa de brotamento do HIV a partir da estrutura de interação entre as proteínas celulares Tsg101 e ubiquitina, uma vez que ambas as proteínas estão relacionadas à etapa de brotamento do HIV.

Resultados e Discussão

As proteínas Tsg101 e ubiquitina foram simuladas utilizando-se o pacote de simulação GROMACS 3.0 com o campo de força GROMOS96 no ensemble NpT. As condições de limite periódico foram empregadas e as interações intermoleculares foram calculadas a partir da convenção de imagens mínimas. A estrutura inicial das proteínas Tsg101 e ubiquitina foi obtida no banco de dados PDB³ com o código 1S1Q. As moléculas de água que foram introduzidas no sistema são modelo SPC⁴. A geometria das moléculas de água foi mantida rígida com a utilização do algoritmo SETTLE⁵. O intervalo de tempo de integração utilizado foi de 2,0fs. O tempo total de simulação foi de 9,0ns. As análises⁶⁻⁸ foram baseadas nos desvios quadráticos médios (RMSD) e nas ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.

O RMSD indica que tanto a estrutura do Tsg101 como da ubiquitina são estáveis em meio aquoso, 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

com valores iguais a (0,21±0,03)nm e (0,12±0,02)nm, respectivamente. Este resultado é relacionado com o fato de ambas as proteínas apresentarem estruturas secundárias definidas (α -hélice e β -folha), uma vez que nestas regiões os valores de RMSD por resíduos são próximos a zero.

Os resíduos citados na literatura como sendo relevantes para a interação entre Tsg101 e ubiquitina apresentam flutuações maiores para seus valores de RMSD quando comparados com a estrutura de referência, sugerindo alta flexibilidade desses resíduos na busca por um “encaixe” ideal. A análise das ligações de hidrogênio indica a existência de regiões bem definidas em Tsg101 e em ubiquitina na interação entre essas proteínas. Os resíduos V43, N45, P91, I97, T99, A105 e N106 de Tsg101 formam ligações de hidrogênio intermoleculares bem estáveis ao longo da simulação com os resíduos A46, G47, N60, Q62, K63, E64, S65, T66 e H68 da ubiquitina. Estes resultados mostram quais são os resíduos relevantes na interação Tsg101-ubiquitina.

Conclusões

Sabe-se que a taxa de mutação de proteínas celulares é muito menor que àquela apresentada pelas proteínas virais. Deste modo, os resíduos identificados neste trabalho como relevantes na interação Tsg101-ubiquitina poderiam contribuir na proposição de novos modelos de inibidores virais que bloqueassem a etapa de brotamento do HIV por intermédio de alvos celulares.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, Capes

¹ Mazzé, F.M.; Degreuve, 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 Berendsen, H.J.C.; Postma, J.P.M.; van Gunsteren, W.F.; Hermans, J. *Intermolecular Forces*, Ed. D. Reidel Publishing Company Dordrecht **1981**, 331.

⁵ Miyamoto, S.; Kollman, P.A. *J. Comp. Chem.* **1992**, 13, 952.

⁶ Murakami, M.T.; Arni, R.K.; Vieira, D.S.; Degreuve, L.; Ruller, R.; Ward, R.J. *FEBS Letters* **2005**, 579, 6505.

⁷ Namba, A.M.; Degrève, L. *Química Nova* **2004**, 27, 27.

⁸ 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.