

# Estudos, por dinâmica molecular, da estrutura de solvatação das regiões de a-hélice e de curvatura da proteína Gag p6

Mirian Pedrosa<sup>1,\*</sup> (IC), Fernanda Marur Mazzé<sup>1</sup> (PG), Léo Degreve<sup>1</sup>

\*mirianpedrosa2@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Grupo 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 Gag p6, HIV, dinâmica molecular, ligação de hidrogênio.

## Introdução

Uma fase crucial para a replicação do vírus HIV-1 é a etapa de brotamento que ocorre mediante o recrutamento, pela proteína viral Gag p6, das proteínas celulares Tsg101 e ubiquitina. A sua região denominada L-domínio (7-11), é bem conservada em todos os retrovírus sendo essencial para a eficiente separação dos novos vírus da membrana plasmática. A proteína Gag p6 apresenta ainda uma a-hélice (região 37-41) bastante estável. Todos os resíduos da região de curvatura de Gag p6 (1-12) são de grande importância para sua interação com as proteínas celulares<sup>1</sup>. Esta região foi selecionada, neste trabalho, juntamente com a a-hélice 1, para o estudo da sua estrutura de solvatação a fim de contribuir para um melhor entendimento dos fatores responsáveis pela manutenção da estrutura quaternária de Gag p6 em interação com as proteínas Tsg101 e ubiquitina.

## Resultados e discussões

A simulação molecular<sup>2</sup> foi realizada com o pacote GROMACS 3.0 no campo de força GROMOS96 no ensemble NpT com estrutura inicial código 2C55, no banco PDB<sup>3</sup>. O tempo total de simulação foi de 4,0 ns. As análises basearam-se nas ligações de Hidrogênio (LH) intra e intermoleculares caracterizadas através das funções de distribuição radial (FDR) e das distribuições das energias de interação átomos da proteína - átomos do solvente. A figura 1 mostra que tanto os átomos NH como os átomos CO da região 38-44 envolvem-se em LH intramoleculares, resultando na manutenção da estrutura em a-hélice. Os átomos NH da a-hélice 1 não fazem LH com as águas.

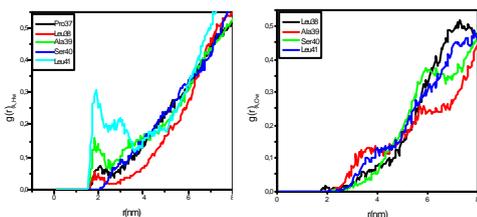


Figura 1: FDR para  $g_{A,HW}$  e  $g_{A,OW}$  dos átomos CO e NH, respectivamente, da a-hélice 1 de Gag p6.

Os átomos CO e NH do esqueleto peptídico não fazem LH com as águas, mas parecem capazes de promover certa organização das moléculas do solvente ao seu redor. Estes resultados podem ser explicados através da geometria da estrutura em a-hélice estabilizada por LH intramoleculares.

A figura 2 mostra que todos os átomos NH dos doze resíduos da região de curva apresentam estrutura de solvatação bem definida. Esta região não possui estrutura secundária definida e não forma LH intramolecular, porém forma LH com o solvente.

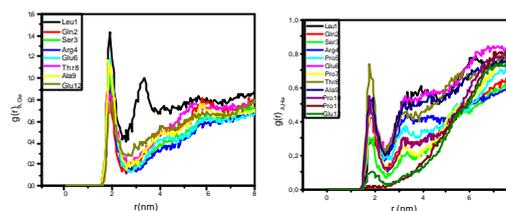


Figura 2: FDR para  $g_{A,HW}$  e  $g_{A,OW}$  dos átomos NH e CO, respectivamente, da região de curvatura de Gag p6.

Dos 12 resíduos que constituem a região de curvatura, quatro são resíduos de prolina, dos quais três constituem a região do L-domínio. Este aminoácido apresenta cadeia lateral cíclica e, devido a esta geometria diferenciada, é recorrentemente encontrado em regiões de curva, visto que sua geometria favorece a estabilidade das mesmas. Uma vez que a geometria do L-domínio é necessária e favorável para a interação com outras proteínas celulares, acredita-se que os resíduos de prolina são responsáveis pela rigidez dessa região mantendo assim sua capacidade de interagir com o Tsg 101 em condições ótimas.

## Conclusões

Os resultados indicam que várias LH intramoleculares são responsáveis pela manutenção da estrutura em a-hélice da proteína Gag p6. Além disso, confirmou-se que os resíduos constituintes do L-domínio não formam LH intramoleculares, contribuindo assim para a estabilização da proteína por meio de LHs com a água, o que sugere que essa região é necessária para a boa interação com outras proteínas celulares.

## Agradecimentos

---

<sup>1</sup> Mazzé, F.M.; Degève, L. *Acta Virol.* **2006**, *50*, 75.

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

<sup>3</sup> <http://www.rcsb.org/pdb>