

Simulação dinâmica molecular da alteração conformacional induzida em oligopeptídeos semelhantes a príons.

Thomas M. Bartlett¹ (IC), Paulo A. Netz^{1*} (PQ). netz@iq.ufrgs.br

(1) Instituto de Química, UFRGS.

Palavras Chave: Dinâmica Molecular, príons, encefalopatias espongiformes.

Introdução

Príons¹ são proteínas cerebrais que, num estado alterado, patológico, são causadoras das encefalopatias espongiformes, sendo a mais conhecida a “doença da vaca louca”. A alteração reside na estrutura secundária: nos príons normais predominam as α -hélices, ao passo que nos príons patológicos, as estruturas principais são as folhas β pregueadas. Presume-se que, na forma infecciosa da doença, os príons alterados induzam uma mudança conformacional nos príons normais². Esta alteração, não envolvendo nenhuma reação química, é um processo adequado para ser investigado mediante a simulação computacional. Uma vez a dinâmica intrínseca dos príons é extremamente lenta, emprega-se um oligopeptídeo modelo (SIRELEARIRELELRIG)³, similar ao príon. O uso de um modelo simplificado permite a realização de simulações mais longas e a análise de eventuais fatores que possam favorecer a mudança conformacional.

Resultados e Discussão

Neste trabalho, utilizando dinâmica molecular (MD), procuramos identificar a mudança na conformação α -hélice para folha- β do oligopeptídeo modelo. Foi empregado o campo de força do GROMOS 96 e o pacote GROMACS⁴. As interações eletrostáticas foram calculadas usando particle-mesh Ewald (PME).

Simulações do oligopeptídeo isolado a 270 K, partindo de uma estrutura helicoidal, mostraram manutenção da conformação, dentro da escala temporal de 2 ns. Somente a alteração gradual da temperatura mediante rampa de aquecimento e resfriamento (270 K – 400 K – 270 K) totalizando 70 ns de simulação pode induzir uma alteração irreversível na conformação.

Para testar a hipótese da indução conformacional, um oligopeptídeo de estrutura alterada (folha β) foi colocado na proximidade de um oligopeptídeo de estrutura inicial helicoidal (α -hélice) numa caixa de simulação a concentração fisiológica e 270 K. Após 850 ps constatou-se a aproximação gradativa dos oligopeptídeos e a formação de contato com expulsão das moléculas de água que se situavam entre os dois

oligopeptídeos. Isto levou a uma rápida alteração da conformação do oligopeptídeo teste, de α -hélice para uma forma menos estruturada, com características de folha beta, como pode ser constatado na figura 1.

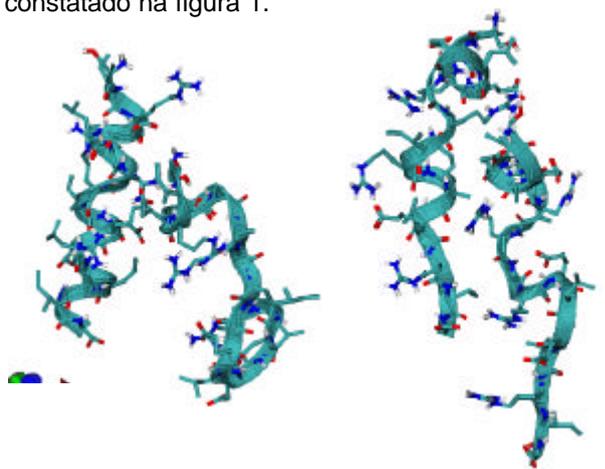


Figura 1. Indução da alteração conformacional no oligopeptídeo similar ao príon (à esquerda, estruturas iniciais e à direita, após a alteração).

Conclusões

Os resultados apontam para uma alteração irreversível induzida por aquecimento na conformação do oligopeptídeo de α -hélice para folha- β . A simulação de dois oligopeptídeos, sendo um de conformação α -hélice e outro de folha- β mostra que o segundo altera a estrutura do primeiro, o que dá suporte à hipótese de que nas encefalopatias espongiformes infecciosas os príons conformacionalmente alterados induzem a alteração nos príons normais.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPERGS pela concessão de bolsa de iniciação científica (processo 07512340).

¹ Prusiner, S. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **1998**, *95*, 13363.

² Malolepsza, E.; Boniecki, M.; Kolinski, A.; Piela, L. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **2005**, *102*, 7835.

³ Kammerer, R. A.; Kostrewa, D.; Zurdo, J.; Detken, A.; Garcia-Echeverria, C.; Green, J. D.; Müller, S. A.; Meier, B. H.; Winkler, F. K.; Dobson, C.M.; Steinmetz, M.O. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **2004**, *101*, 4435.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁴ <http://www.gromacs.org>