

## Papel do Domínio TM6 no Mecanismo de Ativação do $\beta_1$ -Adrenoceptor Humano

Lucas V.B. Hoelz<sup>1\*</sup> (PG), André A.S.T. Ribeiro<sup>1</sup> (PG), Rafael C. Bernardi<sup>2</sup> (PQ), Bruno A.C. Horta<sup>3</sup> (PQ), Magaly G. Albuquerque<sup>1\*</sup> (PQ), Pedro G. Pascutti<sup>4</sup> (PQ), Joaquim F.M. Da Silva<sup>5</sup> (PQ), Ricardo B. De Alencastro<sup>1</sup> (PQ). \*lucashoelz@iq.ufrj.br, \*magaly@iq.ufrj.br

<sup>1</sup>UFRJ, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, LabMMol, RJ, 21941-909, Brasil. <sup>2</sup>DIPRO, Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial, RJ, 25250-020, Brasil. <sup>3</sup>Physical Chemistry Department, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, CH-8093, Switzerland. <sup>4</sup>UFRJ, LMDM, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, RJ, 21941-902, Brasil. <sup>5</sup>UFRJ, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, PXMed, RJ, 21941-614, Brasil.

Palavras Chave: dinâmica molecular, modelagem comparativa,  $\beta_1$ -adrenoceptor humano, R-noradrenalina.

### Introdução

O receptor  $\beta_1$ -adrenérgico humano ( $h\beta_1AR$ ) é um membro da superfamília de receptores acoplados à proteína-G (GPCR, *G-protein coupled receptors*). Este receptor está presente no músculo cardíaco, exercendo um papel fundamental na regulação do tônus simpático via ativação mediada por agonistas (e.g., R-noradrenalina, NOR).

Apesar de sua importância, o mecanismo de ativação do  $h\beta_1AR$  não está elucidado. No entanto, sabe-se que a transição entre o estado ativo e inativo envolve mudanças conformacionais em regiões altamente conservadas do proteoma desta superfamília<sup>1</sup>. Dentre as regiões mais importantes está o motivo estrutural CWXP localizado no domínio transmembrana 6 (TM6).

Neste trabalho realizamos simulação de 150ns por dinâmica molecular de um modelo de  $h\beta_1AR$  inserido numa membrana e solvatado, considerando ambas as formas, apo ( $h\beta_1AR_{APO}$ ) e ligado à NOR ( $h\beta_1AR_{NOR}$ ), para estudar como o agonista perturba a região proteômica CWXP, promovendo o processo de ativação.

### Resultados e Discussão

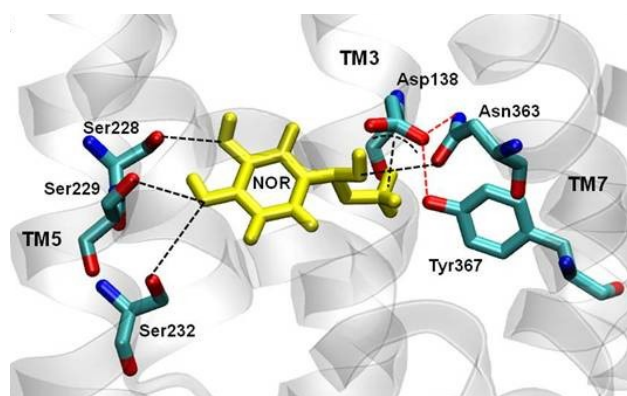
Durante a simulação, o modelo de  $h\beta_1AR$  se manteve inserido na membrana dos sistemas  $h\beta_1AR_{APO}$  e  $h\beta_1AR_{NOR}$ . Ambos os sistemas se estabilizaram em aproximadamente 30 ns, apresentando estabilidade estrutural e valores constantes de raio de giro durante toda a simulação.

Analizando as interações entre o agonista NOR e o modelo (**Figura 1**), encontramos uma rede de ligações hidrogênio semelhante aos cristais de adrenoceptores depositados no banco de dados de proteínas (PDB, *Protein Data Bank*)<sup>2</sup>.

Como sugerido na literatura, a presença do agonista altera as distribuições do ângulo- $\chi_1$  dos resíduos que compõem o motivo estrutural CWXP (Cys336, Trp337 e Phe341), aumentando o ângulo de torção de TM6<sup>3</sup>.

Para os resíduos Phe341 e Trp337, a distribuição do ângulo- $\chi_1$  varia aproximadamente 120 e 25

graus, respectivamente. Apesar do resíduo Cys336 apresentar uma menor variação, existe um considerável aumento na frequência das distribuições de ângulo- $\chi_1$  com -180 e -50 graus. Como consequência, o ângulo de torção de TM6 aumenta de 10 para 25 graus.



**Figura 1.** Interações entre o agonista e o  $h\beta_1AR$ .

Além disto, a interação via ligação hidrogênio entre os resíduos conservados Asn344 e Asp138 parece ser um ponto adicional de modulação do ângulo de torção do domínio TM6.

### Conclusões

Apresentamos um modelo funcional de  $h\beta_1AR$  equilibrado em um ambiente solvatado de membrana, mostrando como a presença do agonista perturba o motivo estrutural CWXP em nível molecular, promovendo, desta forma, a ativação.

### Agradecimentos

CAPES - CNPq - FAPERJ

<sup>1</sup> Vilaradaga, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 2, 395.

<sup>2</sup> Dutta, S.; Burkhardt, K.; Young, J.; Swaminathan, G.; Matsuura, T.; Henrinck, K.; Nakamura, H. e Berman, H. *Mol. Biotechnol.* **2009**, 426, 1.

<sup>3</sup> Lei, S.; Liapakis, G.; Xu, R.; Guarnieri, F.; Ballesteros, J.; e Javitch, J. *J. Biol. Chem.* **2001**, 277, 40989.