

Modulação da formação de fibras de α -sinucleína: efeito de derivados de 1,4-naftoquinona.

Fernanda de Luna da Silva*¹ (PG), Cristiane Diniz¹(PG), Eduardo Coelho Cerqueira (IC)¹, Lilian Costa (PQ)², Cristian Follmer¹ (PQ),

¹Laboratório de Investigação de Moléculas Neuroprotetoras (LIMNP)- Departamento de Físico-Química –IQ-UFRJ.

²Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - UFRJ.

*fernanda.luna.silva@gmail.com

Palavras Chave: α -sinucleína, fibras, 1,4-naftoquinona, menadiona.

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, constituídos principalmente de fibras da proteína α -sinucleína. Além de PD, α -sinucleína também está presente em lesões associadas à Doença de Alzheimer. Assim, este projeto tem como objetivo principal investigar o efeito de pequenas moléculas orgânicas sobre as propriedades físico-químicas e biológicas destas estruturas fibrilares, com o objetivo de buscar novas estratégias terapêuticas, não só para Doença de Parkinson, mas também para outras desordens neurológicas onde a agregação da α -sinucleína esteja envolvida.

No presente trabalho, os efeitos *in vitro* da 1,4-naftoquinona (1,4-NQ) e das vitaminas K [menadiona (K3), menaquinona (K2) e filoquinona (K1)] sobre a formação e desagregação de fibras de α -sinucleína foram investigados.

Resultados e Discussão

A cinética de desagregação das fibras foi realizada incubando-se fibras maduras de α -sinucleína na presença de 1,4-naftoquinona, menadiona, menaquinona ou filoquinona. Assim, monitorou-se a evolução temporal do conteúdo de fibras através da sonda fluorescente Tioflavina-T. Dentre as moléculas testadas, apenas menadiona e 1,4-NQ apresentaram efeito desagregante (**Fig. 1**).

Frete a estes dados, avaliou-se o efeito da 1,4-NQ sobre a formação de fibras de α -sinucleína. Análises de microscopia de força atômica (AFM) mostraram que, após nove dias de incubação, pode-se observar a presença de fibras no controle (α -sinucleína + 1 % DMSO) (**Fig. 2A**); já na amostra incubada com 1,4-NQ (100 μ M) observaram-se apenas oligômeros esféricos (**Fig. 2A**). Além disso, 1,4-NQ causou uma queda na intensidade de emissão da fluorescência de tirosinas da proteína, sugerindo um possível envolvimento deste resíduo na interação com 1,4-NQ (dados não mostrados).

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

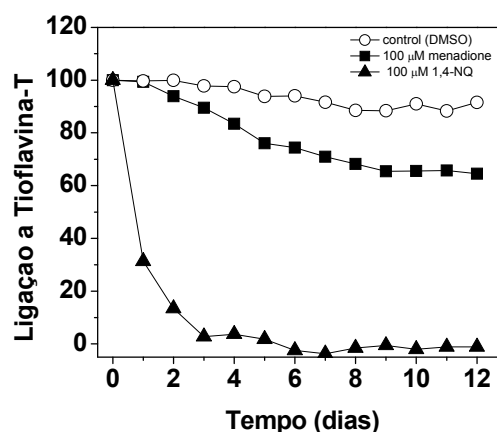


Figura 1. Efeito de 1, 4-NQ e menadiona sobre a desagregação de fibras de α -sinucleína.

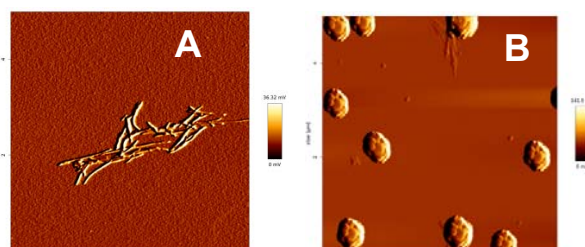


Figura 2. AFM das estruturas geradas na incubação de α -sinucleína na presença de 1% DMSO (A) ou 100 μ M 1,4-NQ (B).

Conclusões

No conjunto, os dados obtidos indicam que 1,4-NQ pode constituir-se num importante molécula líder para o desenvolvimento de fármacos que visem interferir na formação/desagregação de fibras de α -sinucleína.

Agradecimentos

Apoio financeiro: Souza-Cruz S.A., CNPQ e FAPERJ.