

Fibrilação de um modelo peptídico de arginina e fenilalanina

Carla C. Decandio* (PG), Emerson R. Silva (PQ), Michelle S. Liberato (PG), Wendel A. Alves (PQ).

*carla.decandio@ufabc.edu.br; wendel.alves@ufabc.edu.br

Universidade Federal do ABC, CCNH, Rua Santa Adélia, CEP: 092210-580, Santo André, Brasil.

Palavras Chave: Peptídeos, Fibrilação, Nanoestruturas, β -amiloide.

Introdução

A fibrilação de peptídeos é um problema relevante e aparece associada a doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e Huntington. Portanto, o entendimento dos mecanismos envolvidos na formação dessas fibras é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de controle e tratamento.¹ Apresentamos aqui um estudo sistemático da fibrilação de peptídeos curtos compostos por L-fenilalanina (F) e L-arginina (R). Intercalando grupos F e R, sintetizamos octapeptídeos Ac-RFRFRFRF, RF8, dotados de anéis benzenos e grupos guanidínicos aptos a estabelecer interações π -stack e ligações H.² Investigamos a fibrilação dessa sequência por espectroscopia utilizando tioflavina T (ThT) e ácido 1-pirenocarboxílico (1PCA) como sondas. Os comportamentos de fluorescência e absorvância foram analisados de forma independente e complementar permitindo uma estimativa confiável da concentração de agregação crítica (CAC). Visualizações no espaço direto foram realizadas por AFM, enquanto análises estruturais mais detalhadas foram empreendidas por raios X.

Resultados e Discussão

Concentrações de RF8 no intervalo 10^{-7} – 10^{-3} M foram preparadas em soluções contendo ThT ou 1PCA. Após alguns dias em repouso ao abrigo da luz, monitoramos a fluorescência da ThT ($\lambda_{exc} = 440$ nm / $\lambda_{em} = 490$ nm) e a absorvância do 1PCA ($\lambda_{abs} = 342$ nm). Para concentrações mais altas, observamos aumento significativo na fluorescência da ThT, o que foi atribuído à formação de fibras β -amiloide. Concomitantemente, verificamos forte decréscimo na absorvância do 1PCA evidenciando mudança drástica do ambiente hidrofóbico da solução mediante a presença de RF8. O comportamento da fluorescência relativa da ThT é exibido na Fig. 1: temos a presença de dois domínios, um de baixa e outro de alta concentração, delimitados por uma CAC de $\sim 2,4 \times 10^{-4}$ M. Esse valor é comparável a concentrações críticas típicas em peptídeos anfifílicos, porém surpreendentemente menor do que CACs observadas em sequências curtas de outros aminoácidos.³ Imagens de AFM em amostras do domínio acima da CAC indicaram a

presença extensiva de fibras com diâmetros de ~ 30 nm. FTIR e raios X apontaram conformações β -folha, confirmando a natureza β -amiloide das fibras.

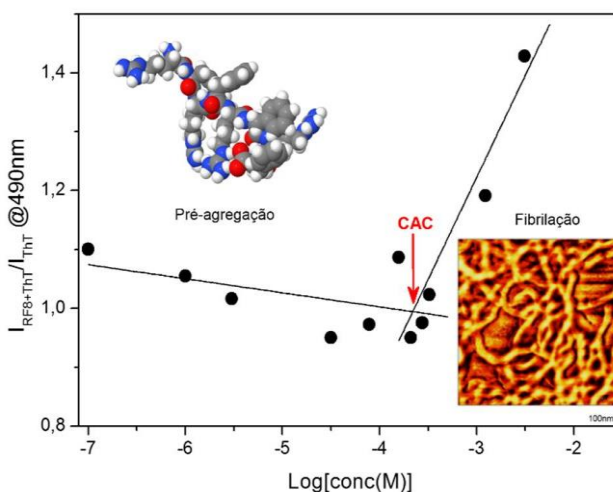


Figura 1. Comportamento de fluorescência da ThT em função do Log da concentração de RF8. A seta vermelha indica a concentração crítica, enquanto o modelo molecular corresponde à forma monomérica do peptídeo e a imagem de AFM exibe fibras maduras encontradas em amostras concentradas.

Conclusões

Verificamos a capacidade de fibrilação em peptídeos curtos baseados exclusivamente em arginina e fenilalanina. A CAC encontrada, $\sim 2,4 \times 10^{-4}$ M, é surpreendentemente baixa comparada a outros peptídeos curtos e é comparável a concentrações críticas observadas em sequências com forte caráter anfifílico dotadas de caudas alifáticas. Acreditamos que a capacidade de doação de ligações H das cadeias laterais da R pode ser o fator preponderante para a propensão à fibrilação demonstrada por essas sequências.

Agradecimentos

UFABC, CNPq, FAPESP e LNNano.

¹ Han, S. et al. *JACS* **2012**, *134* (38), 16047-16053.

² Liberato, M. et al. *J. Phys. Chem B* **2013**, *117*:733-740.

³ Castelletto, V. et al. *Biomat. Sc.* **2014**, *10.1039/C3BM60232J*

⁴ Decandio, C. et al. *em preparação*.