



E0503

INVESTIGAÇÃO DA INTERAÇÃO DO INIBIDOR NOVOBIOCINA COM A PROTEÍNA HSP90, UM ALVO MOLECULAR NO COMBATE AO CÂNCER

Gilce Oliveira Lopes (Bolsista PIBIC/CNPq) e Prof. Dr. Carlos Henrique Inácio Ramos (Orientador), Instituto de Química - IQ, UNICAMP

A família da chaperona molecular HSP90 (Heat shock protein) está integralmente envolvida na sinalização celular, proliferação, e sobrevivência do organismo e é ubiquamente expressa nas células. Muitas proteínas envolvidas no câncer são dependentes da HSP90 para manutenção de sua estabilidade, re-enovelamento e maturação. A inibição da Hsp90 parece atingir unicamente proteínas clientes envolvidas com a manutenção do fenótipo tumoral. Por isso, a Hsp90 tem sido um alvo promissor no tratamento dessa doença. Hsp90 é um dímero onde cada monômero apresenta três domínios. O domínio N-terminal contém um sítio de ligação de ATP que liga os produtos naturais geldanamicina e radicicol, inibidores da chaperona. O domínio central é bastante carregado e tem uma alta afinidade por co-chaperones e proteínas clientes. Diversos estudos sugerem a existência de segundo sítio de ligação de ATP no C-terminal da Hsp90, que pode ligar outras pequenas moléculas, como novobiocina, também um inibidor. Aqui, apresentamos a purificação do domínio recombinante C-terminal da Hsp90 α humana e os testes iniciais de ligação com novobiocina. O estado nativo da proteína recombinante foi investigado por difração de raios X e fluorescência do triptofano e mostraram que a proteína está enovelada. Contudo, a presença da novobiocina parece afetar tanto a estabilidade, como investigado por desnaturação térmica e a estrutura, investigada por técnicas que fornecem informações sobre a estrutura secundária. Experimentos de calorimetria estão em fase inicial para investigar parâmetros relacionados à termodinâmica da interação novobiocina-Hsp90.

Chaperona - Enovelamento de proteína - Interação proteína ligante