

**Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos**

**Semana Integrada do Instituto de Física
de São Carlos**

13^a edição

Livro de Resumos

**São Carlos
2023**

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos
(13: 21-25 ago.: 2023: São Carlos, SP.)
Livro de resumos da XIII Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos – Universidade de São Paulo / Organizado
por Adonai Hilário da Silva [et al.]. São Carlos: IFSC, 2023.
358p.

Texto em português.
1. Física. I. Silva, Adonai Hilário da, org. II. Título.

ISSN: 2965-7679

IC8

Estudos sobre a mobilidade da interface NC em septinas

GARRATT, Richard Charles¹; RITS, Caio Augusto¹; ARAÚJO, Ana Paula Ulian de¹
caioaugusto5678@usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos – USP

Septinas são proteínas que se ligam a nucleotídeos de guanina, muitas sendo capazes de hidrolisá-los. São consideradas proteínas citoesqueléticas, participando de diversas funções celulares como a citocinese, exocitose, fagocitose, tráfego de vesículas, entre outras. Ainda, já foi demonstrado que a expressão ectópica, deleção e/ou mutação de genes correspondentes às septinas estão associadas a diversas patologias, incluindo: infertilidade, neuropatias e vários tipos de tumor. As septinas têm como principal característica a capacidade de polimerização, iniciada com a formação de complexos heteroligoméricos. Dentre estes complexos, o melhor já caracterizado é um hexâmero, formado pelas septinas humanas SEPT2, SEPT6 e SEPT7, numa ordem 2-6-7-7-6-2. (1) Alguns estudos mostraram que esse complexo fisiológico pode conter também, duas moléculas adicionais de outra septina, a SEPT9, constituindo assim um octâmero como unidade estrutural. (2) Ambos, hexâmeros e octâmeros, polimerizam-se via suas extremidades para formar filamentos, sendo capazes assim de organizar estruturas mais complexas. Estudos recentes mostraram que, num mesmo filamento, é possível encontrar uma mistura de octâmeros e hexâmeros, sendo que SEPT9 ocupa o centro dos octâmeros (2-6-7-9-9-7-6-2). Estruturas cristalográficas para a SEPT9 (e de outras septinas do mesmo grupo) foram resolvidas, tanto complexadas ao GDP quanto a um análogo de GTP. (3) As estruturas revelaram que a interface NC entre dois monômeros de septinas deste grupo é flexível e, portanto, diferente de todas as demais interfaces encontradas ao longo do filamento. Baseado nesta observação, foi levantada a hipótese de que a flexibilidade desta interface esteja relacionada à ligação e hidrólise de GTP. A consequência da alteração da interface dependente do nucleotídeo ligado seria a movimentação de uma hélice (α 0) ora para fora e ora para dentro da interface, podendo esta hélice assumir uma conformação transitória e compatível à interação com membranas. Para comprovar esta hipótese, é necessário produzir e analisar a oligomerização de septinas integrantes do grupo da SEPT9 (SEPT3, SEPT9 ou SEPT12) usando construções que incluem e estabilizem a hélice α 0 nas suas possíveis conformações. Estas construções foram idealizadas e, posteriormente, fundamentadas a partir de softwares (AlphaFold, Dynamut e PISA) que exploraram e analisaram numericamente variáveis cruciais para o sucesso das mesmas. Atualmente, as construções estão sendo produzidas experimentalmente para avaliar nossa hipótese.

Palavras-chave: Complexos. Interface NC. Hélice alfa-0.

Agência de fomento: CNPq (126895/2022-8)

Referências:

1 SHEFFIELD, P. J. *et al.* Borg/Septin interactions and the assembly of mammalian septin heterodimers, trimers, and filaments. *Journal of Biological Chemistry*, v. 278, n. 5, p. 3483-3488, Jan. 2003.

DOI: 10.1074/jbc.M209701200.

2 MENDONÇA, D. C. *et al.* An atomic model for the human septin hexamer by cryo-EM. **Journal of Molecular Biology**, v. 433, n. 15, p. 167096, 2021. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167096.

3 CASTRO, D. K. S. V. *et al.* A complete compendium of crystal structures for the human SEPT3 subgroup reveals functional plasticity at a specific septin interface. **International Union of Crystallography Journal**, v. 7, n. 3, p. 462-479, 2020. DOI: 10.1107/S2052252520002973.