

Avaliação da Especificidade de Ligação de Domínios SH2 Presentes na PLC γ por Peptídeos Derivados de Tirosinas Quinases

Noemi Jacó de Souza

Outros autores: Allan Pradelli Roldão

Orientador: Deborah Schechtman

Instituto de Química - Universidade de São Paulo

noemijaco26@usp.br/allanpradelli@usp.br/deborah@iq.usp.br

Objetivo

Estudar a afinidade da interação, in vitro e in silico, de um peptídeo derivado de TrkA (TAT-pQYP) e de um peptídeo derivado de TrkB (TAT-pTrkB) por cada um dos domínios SH2 (N-SH2 e C-SH2) da PLC γ 1 (fosfolipase C gama 1).

Materiais e Métodos

Cromatografia de afinidade e gel filtração para purificar os domínios N-SH2 e C-SH2 da PLC γ . Simulação por dinâmica molecular da interação dos peptídeos derivados de TrkA e TrkB com os domínios N-SH2 e C-SH2 da PLC γ . Avaliação da afinidade de ligação desses mesmos peptídeos por cada um dos domínios SH2 empregando a técnica de anisotropia fluorescente.

Resultados

A simulação por dinâmica molecular sugere que o domínio N-SH2 da PLC γ tem maior afinidade pelo peptídeo derivado de TrkB do que pelo peptídeo derivado de TrkA (Figura 1.A). Utilizando-se de anisotropia fluorescente, um resultado consistente com esta predição foi obtido (Figura 1. B-C).

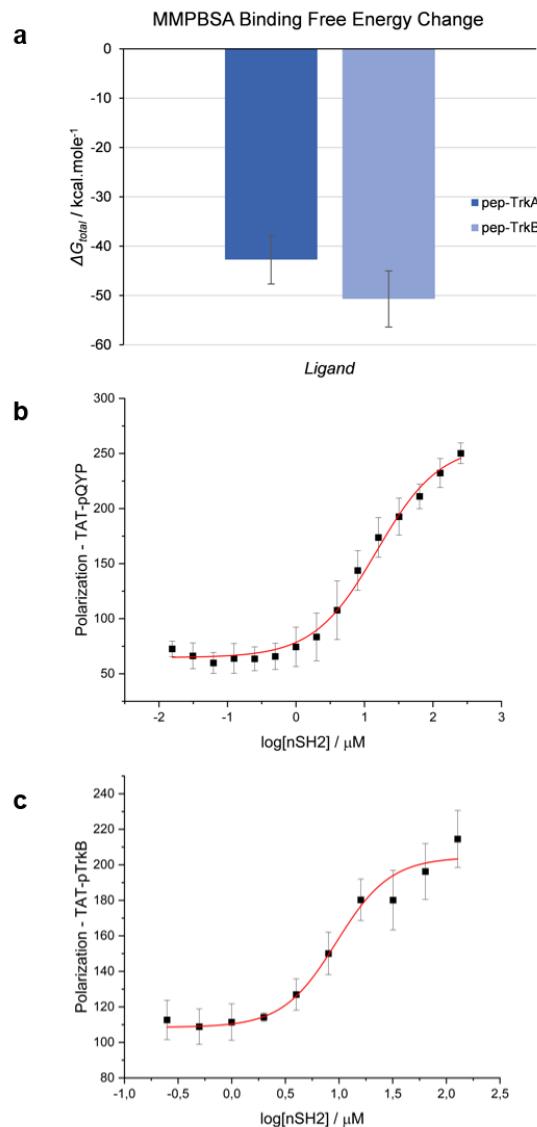


Figura 1: O domínio N-SH2 da PLC γ apresenta maior afinidade de ligação pelo peptídeo mimético TAT-pTrkB do que pelo TAT-pQYP. (A) Modelos de interação deste domínio com cada peptídeo foram utilizados para conduzir 100 ns de dinâmica molecular após a minimização da energia do sistema e de seu equilíbrio. (B-C) Traços obtidos por anisotropia fluorescente demonstrando a intensidade da interação do domínio N-SH2 com (B) TAT-pQYP e com (A) TAT-pTrkB.

Conclusões

O peptídeo derivado de TrkB se ligou ao domínio N-SH2 com uma maior afinidade do que o peptídeo derivado de TrkA se ligou a esse mesmo domínio, tanto *in silico* quanto *in vitro*. A determinação da afinidade de ligação desses peptídeos também pelo domínio C-SH2 da PLC γ deve ser realizada para que se compreenda o mecanismo de ativação desta fosfolipase e a especificidade de cada um dos domínios (N-SH2 e C-SH2).

Referências Bibliográficas

HAJICEK, N. et al. Structural basis for the activation of PLC- γ isozymes by phosphorylation and cancer-associated mutations. **eLIFE**, 31 dez. 2019.

MORAES, B. C. et al. Structural analysis of TrkA mutations in patients with congenital insensitivity to pain reveals PLC γ as an analgesic drug target. **Science Signaling**, 26 abr. 2022.