

Biofísica estrutural dos receptores nucleares e proteínas relacionadas

Pesquisador responsável: [Igor Polikarpov](#)   

Beneficiário: [Igor Polikarpov](#)   

Instituição-sede da pesquisa: [Instituto de Física de São Carlos \(IFSC\), Universidade de São Paulo \(USP\), São Carlos, SP, Brasil](#)

Pesquisador responsável no exterior: [Adrian E. Roitberg](#)

Instituição no exterior: [University of Florida \(UF\), Estados Unidos](#)

Pesquisadores principais: [Munir Salomao Skaf](#)

Área do conhecimento: [Ciências Biológicas](#) - [Biofísica](#) - [Biofísica Molecular](#)

Linha de fomento: [Auxílio à Pesquisa - Temático](#)

Processo: 06/00182-8

Vigência: 01 de junho de 2006 - 31 de outubro de 2009

Bolsa(s) vinculada(s): [10/08585-0 - Simulação por dinâmica molecular de sistemas envolvendo o receptor ativador da proliferação de peroxissomo](#), BP.DR
[09/14333-6 - Caracterização estrutural dos complexos entre os receptores ativadores da proliferação de peroxissomos \(PPARs\) dos tipos alfa e gama e seus agonistas](#), BP.DD
[09/14108-2 - Simulações de dinâmica molecular de receptores nucleares: estimativas de energia livre ligante-proteína](#), BP.DR
+ mais bolsas vinculadas

Convênio/Acordo de cooperação com a FAPESP: [NSF](#)

Publicação FAPESP sobre o auxílio: http://www.fapesp.br/tematicos/saude_polikarpov.pdf

Assunto(s): [Cristalografia](#) [Transcrição gênica](#) [Proteínas](#)

Resumo

Os receptores nucleares estão dentre as mais importantes moléculas envolvidas na regulação intracelular, pois participam na transmissão de diferentes sinais internos e externos para a regulação de programas genéticos. A programação genética estabelecida ou modificada por essas proteínas afeta praticamente todos os aspectos da vida de organismos multicelulares. A regulação transcricional e a seletividade promovida pelos receptores nucleares estimulam a intensa pesquisa que vêm sendo realizada na tentativa de decifrar a complexa rede de eventos moleculares que promovem a sua capacidade de regulação da transcrição e descobrir as regras que definem seu controle, no espaço e no tempo, sobre as interações proteína-proteína e proteína-DNA, abrindo possibilidades para o desenvolvimento de drogas mais eficientes com valores terapêuticos superiores. No presente projeto, planeja-se estudar os receptores nucleares por cristalografia de proteínas, espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS), métodos bioquímicos e biofísicos, bem como por simulações biocomputacionais, para se entender como a ligação de ligantes específicos (agonistas e antagonistas) induz respostas conformacionais na estrutura tridimensional dos receptores e influencia seus estados de oligomerização e as interações com proteínas co-reguladoras (co-ativadoras e co-repressoras), bem como modifica a sua estabilidade. Planeja-se também estudar o reconhecimento dos elementos responsivos de DNA por receptores

nucleares por cristalografia de proteínas, SAXS e anisotropia de fluorescência. Finalmente, planeja-se investigar papel de dinâmica dos receptores nucleares no seu funcionamento, objetivando determinação dos caminhos preferenciais de dissociação dos ligantes dos receptores nucleares através de simulações computacionais pro dinâmica molecular e os estudos experimentais das mudanças da mobilidade dos receptores usando a técnica de troca hidrogênio/deutério em combinação de espectroscopia de massa. É importante ressaltar que estas são metas com impacto imediato na procura racional de agonistas ou antagonistas hormonais e se inserem dentro de uma perspectiva de promoção do desenvolvimento científico-tecnológico na área de receptores nucleares com vínculos estreitos com os interesses da indústria farmacêutica, da medicina e do setor produtivo. (AU)

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS (19)

(Referências obtidas automaticamente do Web of Science e do SciELO, por meio da informação sobre o financiamento pela FAPESP e o número do processo correspondente, incluída na publicação pelos autores)

BATISTA, FERNANDA A. H.; TRIVELLA, DANIELA B. B.; BERNARDES, AMANDA; GRATIERI, JOYCE; OLIVEIRA, PAULO S. L.; FIGUEIRA, ANA CAROLINA M.; WEBB, PAUL; POLIKARPOV, IGOR. [Structural Insights into Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta \(PPAR-Delta\) Selective Ligand Binding](#). **PLoS One**, v. 7, n. 5 MAY 11 2012. Citações Web of Science: 10.

BERNARDES, AMANDA; BATISTA, FERNANDA A. H.; NETO, MARIO DE OLIVEIRA; FIGUEIRA, ANA CAROLINA M.; WEBB, PAUL; SAIDEMBERG, DANIEL; PALMA, MARIO S.; POLIKARPOV, IGOR. [Low-Resolution Molecular Models Reveal the Oligomeric State of the PPAR and the Conformational Organization of Its Domains in Solution](#). **PLoS One**, v. 7, n. 2 FEB 21 2012. Citações Web of Science: 7.

FIGUEIRA, A. C. M.; SAIDEMBERG, D. M.; SOUZA, P. C. T.; MARTINEZ, L.; SCANLAN, T. S.; BAXTER, J. D.; SKAF, M. S.; PALMA, M. S.; WEBB, P.; POLIKARPOV, I. [Analysis of Agonist and Antagonist Effects on Thyroid Hormone Receptor Conformation by Hydrogen/Deuterium Exchange](#). **MOLECULAR ENDOCRINOLOGY**, v. 25, n. 1, p. 15-31, JAN 2011. Citações Web of Science: 17.

DE ARAUJO, ALEXANDRE SUMAN; MARTINEZ, LEANDRO; NICOLUCI, RICARDO DE PAULA; SKAF, MUNIR S.; POLIKARPOV, IGOR. [Structural modeling of high-affinity thyroid receptor-ligand complexes](#). **European Biophysics Journal**, v. 39, n. 11, p. 1523-1536, OCT 2010. Citações Web of Science: 6.

WATANABE, LEANDRA; DE MOURA, PATRICIA RIBEIRO; BLEICHER, LUCAS; NASCIMENTO, ALESSANDRO S.; ZAMORANO, LAURA S.; CALVETE, JUAN J.; SANZ, LIBIA; PEREZ, ALICIA; BURSAKOV, SERGEY; ROIG, MANUEL G.; SHNYROV, VALERY L.; POLIKARPOV, IGOR. [Crystal structure and statistical coupling analysis of highly glycosylated peroxidase from royal palm tree \(Roystonea regia\)](#). **Journal of Structural Biology**, v. 169, n. 2, p. 226-242, Feb. 2010. Citações Web of Science: 19.

MARTINEZ, LEANDRO; SOUZA, PAULO C. T.; GARCIA, WANIUS; BATISTA, FERNANDA A. H.; PORTUGAL, RODRIGO V.; NASCIMENTO, ALESSANDRO S.; NAKAHIRA, MARCEL; LIMA, LUIS M. T. R.; POLIKARPOV, IGOR; SKAF, MUNIR S. [On the Denaturation Mechanisms of the Ligand Binding Domain of Thyroid Hormone Receptors](#). **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 3, p. 1529-1540, JAN 28 2010. Citações Web of Science: 5.

MIGLIORINI FIGUEIRA, ANA CAROLINA; LIMA, LUIS MAURICIO T. R.; LIMA, LEONARDO H. F.; RANZANI, AMERICO T.; MULE, GUILHERME DOS SANTOS; POLIKARPOV, IGOR. [Recognition by the Thyroid Hormone Receptor of Canonical DNA Response Elements](#). **BIOCHEMISTRY**, v. 49, n. 5, p. 893-904, 2010. Citações Web of Science: 5.

MARTINEZ, LEANDRO; NASCIMENTO, ALESSANDRO S.; NUNES, FABIO M.; PHILLIPS, KEVIN; APARICIO, RICARDO; DIAS, SANDRA MARTHA G.; FIGUEIRA, ANA CAROLINA M.; LIN, JEAN H.; NGUYEN, PHUONG; APRILETTI, JAMES W.; NEVES, FRANCISCO A. R.; BAXTER, JOHN D.; WEBB, PAUL; SKAF, MUNIR S.; POLIKARPOV, IGOR. [Gaining ligand selectivity in thyroid hormone receptors via entropy](#). **PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA**, v. 106, n. 49, p. 20717-20722, DEC 8 2009. Citações Web of Science: 33.

CUNHA LIMA, SUZANA T.; NGUYEN, NGOC-HA; TOGASHI, MARIE; APRILETTI, JAMES W.; NGUYEN, PHUONG; POLIKARPOV, IGOR; SCANLAN, THOMAS S.; BAXTER, JOHN D.; WEBB, PAUL. [Differential effects of TR ligands on hormone dissociation rates: Evidence for multiple ligand entry/exit pathways.](#) **JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY**, v. 117, n. 4-5, p. 125-131, NOV 2009. Citações Web of Science: 2.

DE MOURA, PATRICIA RIBEIRO; WATANABE, LEANDRA; BLEICHER, LUCAS; COLAU, DIDIER; DUMOUTIER, LAURE; LEMAIRE, MURIEL M.; RENAULD, JEAN-CHRISTOPHE; POLIKARPOV, IGOR. [Crystal structure of a soluble decoy receptor IL-22BP bound to interleukin-22.](#) **FEBS Letters**, v. 583, n. 7, p. 1072-1077, APR 2 2009. Citações Web of Science: 19.

WATANABE, LEANDRA; DE MOURA, PATRICIA RIBEIRO; NASCIMENTO, ALESSANDRO SILVA; DUMOUTIER, LAURE; RENAULD, JEAN-CHRISTOPHE; POLIKARPOV, IGOR. [Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of human IL-22 bound to its soluble decoy receptor IL-22BP.](#) **Acta Crystallographica Section F**, v. 65, p. 102-104, FEB 2009. Citações Web of Science: 1.

KRAUCHENCO, SANDRA; MARTINS, NADIA H.; SANCHES, MARIO; POLIKARPOV, IGOR. [Effectiveness of commercial inhibitors against subtype F HIV-1 protease.](#) **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 3, p. 638-645, 2009. Citações Web of Science: 4.

GARCIA, WANIUS; FIGUEIRA, ANA CAROLINA M.; NETO, MARIO DE OLIVEIRA; DE GUZZI, CAROLINA A.; BUZZA, HILDE H.; PORTUGAL, RODRIGO V.; CALGARO, MARCOS R.; POLIKARPOV, IGOR. [Probing conformational changes in orphan nuclear receptor: The NGFI-B intermediate is a partially unfolded dimer.](#) **Biophysical Chemistry**, v. 137, n. 2-3, p. 81-87, OCT 2008. Citações Web of Science: 1.

GOLUBEV, ALEXANDER M.; ROJAS, ADRIANA L.; NASCIMENTO, ALESSANDRO S.; BLEICHER, LUCAS; KULMINSKAYA, ANNA A.; ENEYSKAYA, ELENA V.; POLIKARPOV, IGOR. [Crystallization and Preliminary Crystallographic Analysis of Laminarinase from Rhodothermus marinus: A Case of Pseudomerohedral Twinning.](#) **Protein & Peptide Letters**, v. 15, n. 10, p. 1142-1144, OCT 2008. Citações Web of Science: 1.

BLEICHER, LUCAS; DE MOURA, PATRICIA RIBEIRO; WATANABE, LEANDRA; COLAU, DIDIER; DUMOUTIER, LAURE; RENAULD, JEAN-CHRISTOPHE; POLIKARPOV, IGOR. [Crystal structure of the IL-22/IL-22R1 complex and its implications for the IL-22 signaling mechanism.](#) **FEBS Letters**, v. 582, n. 20, p. 2985-2992, SEP 3 2008. Citações Web of Science: 38.

MARTINEZ, LEANDRO; POLIKARPOV, IGOR; SKAF, MUNIR S. [Only subtle protein conformational adaptations are required for ligand binding to thyroid hormone receptors: Simulations using a novel multipoint steered molecular dynamics approach.](#) **Journal of Physical Chemistry B**, v. 112, n. 34, p. 10741-10751, AUG 28 2008. Citações Web of Science: 38.

BLEICHER, L.; APARICIO, R.; NUNES, F.; MARTINEZ, L.; DIAS, S.G.; FIGUEIRA, A.; SANTOS, M.; VENTURELLI, W.; DA SILVA, R.; DONATE, P.; OTHERS. [Structural basis of GC-1 selectivity for thyroid hormone receptor isoforms.](#) **BMC STRUCTURAL BIOLOGY**, v. 8, n. 1, p. 8, 2008.

MATOZO, H.C.; SANTOS, M.A.M.; DE OLIVEIRA NETO, M.; BLEICHER, L.; LIMA, L.M.T.R.; IULIANO, R.; FUSCO, A.; POLIKARPOV, I. [Low-Resolution Structure and Fluorescence Anisotropy Analysis of Protein Tyrosine Phosphatase \[eta\] Catalytic Domain.](#) **BIOPHYSICAL JOURNAL**, v. 92, n. 12, p. 4424-4432, 2007.

NASCIMENTO, A.; CATALANO-DUPUY, D.; BERNARDES, A.; NETO, M.; SANTOS, M.; CECCARELLI, E.; POLIKARPOV, I. [Crystal structures of Leptospira interrogans FAD-containing ferredoxin-NADP+ reductase and its complex with NADP+.](#) **BMC STRUCTURAL BIOLOGY**, v. 7, n. 1, p. 69, 2007.