

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

PG85

Biologia estrutural do carreador mitocondrial de piruvato humano (MPC), proteína-chave no metabolismo de glicose e na adaptação metabólica tumoral

DELPHITO, Leonardo¹; AMBROSIO, Andre Luis Berteli¹

leonardodelphito@ifsc.usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos - USP

O metabolismo mitocondrial possui fundamental importância para diversas funções celulares, pois gera energia para a célula, por meio da oxidação de moléculas orgânicas, e precursores para a biossíntese de macromoléculas. Também contribui para a manutenção do equilíbrio redox e para o processamento de subprodutos metabólicos. Disfunções e alterações nessas vias estão relacionadas ao surgimento e progressão de várias doenças, inclusive cânceres. (1) Uma característica comum de células tumorais é a capacidade de reorganizar processos metabólicos. Essa habilidade é denominada adaptabilidade metabólica e é decorrente da capacidade da célula em processar substratos de várias maneiras, atendendo às suas necessidades energéticas e biossintéticas. Uma importante adaptação metabólica, frequentemente observada em várias linhagens tumorais, é o efeito Warburg, também conhecido como glicólise aeróbica. A observação desse efeito é muito utilizada para o diagnóstico de câncer. Glicose é um nutriente com papel central para o metabolismo mitocondrial e na adaptação metabólica tumoral, pois satisfaz duas necessidades básicas para a proliferação de células tumorais, a bioenergética e a biossíntese. De fato, as taxas de consumo de glicose por células tumorais são muito mais altas do que as de outros nutrientes. (2) Nesse contexto, esse projeto propõe o estudo de uma proteína-chave para o metabolismo mitocondrial da glicose, o carreador mitocondrial de piruvato humano (MPC). MPC1 e MPC2 são proteínas transmembrana responsáveis pelo transporte de piruvato através da membrana mitocondrial interna humana. Resultados experimentais sugerem que elas podem originar oligômeros de alta ordem. A formação de oligômeros de MPC está diretamente relacionada com a sua capacidade de transporte, decorrente da quantidade mínima necessária de hélices transmembrana para a formação e estabilização do poro transmembrana. (3) Então, utilizaremos crio-microscopia eletrônica (cryo-EM) de partícula única para estudos estruturais dos oligômeros do MPC, este inclusive, podendo estar encapsulado com lipídios da membrana. Ademais, também pretendemos utilizar a crio-tomografia eletrônica (cryo-ET) para estudar essas proteínas transmembrana *in situ*. Objetivamos obter um modelo estrutural de alta resolução que proporcione uma compreensão mais profunda sobre a organização oligomérica e o mecanismo funcional dessas proteínas. O projeto encontra-se nas etapas iniciais, foram realizadas a transformação e a expressão em *Saccharomyces cerevisiae*, esta que foi confirmada por microscopia de fluorescência confocal. Subsequentemente, serão realizadas a lise celular e a extração das proteínas da membrana por meio de encapsulamento por ácido estireno maleico (SMA), seguida da purificação por cromatografia de afinidade e de exclusão molecular. Então, o MPC encapsulado e purificado, seguirá para as etapas de crio-microscopia de partícula única.

Palavras-chave: Carreador mitocondrial de piruvato. Adaptação metabólica tumoral. Crio-microscopia eletrônica

Agência de fomento: CNPq (141082/2022-4)

Referências:

1 SPINELLI, J. B.; HAIGIS, M. C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. **Nature Cell Biology**, v.20, n.7, p.745-754, July 2018.

2 HÖNIGOVA, K. *et al.* Metabolic tricks of cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 3, p. 188705-1-188705-18, May 2022.

3 QUESÑAY, J. E. N. *et al.* Insights on the Quest for the structure–function relationship of the mitochondrial pyruvate carrier. **Biology**, v, 9, n.11, p.407-1-407-17, Nov. 2020.