

## Alta Pressão: Uma Nova Dimensão para o Entendimento de Estruturas e Dinâmicas de Moléculas Biológicas e suas Aplicações

por Daniel M. dos Anjos

Data de publicação na Web: 20 de março de 2015

Recebido em 20 de março de 2015

Aceito para publicação 20 de março de 2015

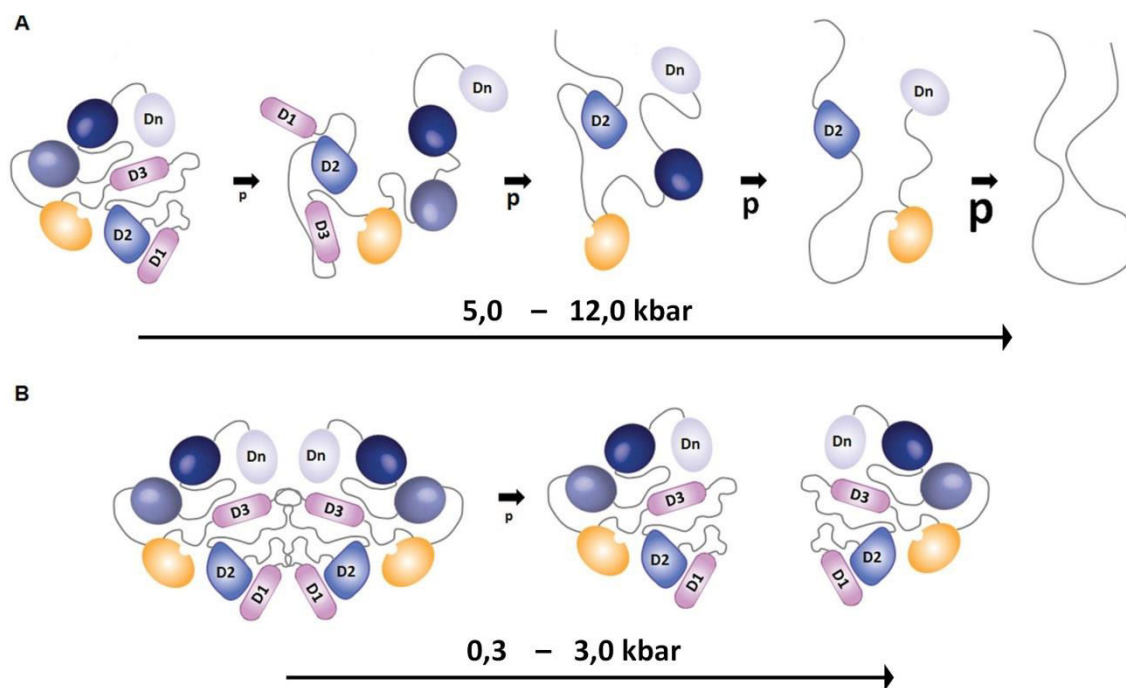
Como seis homens cegos a analisar o mesmo elefante, compactuar com a ideia de que nenhuma análise isolada será capaz de revelar a totalidade do comportamento de uma macromolécula<sup>1</sup>, levou o pesquisador Jerson Lima Silva a abordar de uma maneira diferenciada as questões relativas à estrutura, dinâmica e função de macromoléculas biológicas através de uso de técnicas que se complementam. Em uma época em que a cristalografia de raios-X era a “técnica ouro” para o estudo da conformação tridimensional de proteínas, levando muitos pesquisadores à falsa impressão de uma estrutura única e rígida para estas moléculas, Gregorio Weber firmava sua convicção de que proteínas em solução são “moléculas estocásticas que gritam e esperneiam”<sup>2</sup>. É sob esta perspectiva que Weber e Jerson se tornaram pioneiros e especialistas no uso da alta-pressão hidrostática em biomoléculas, associada a

diferentes técnicas, tendo publicado inúmeros artigos na área de dinâmica de proteínas e complexos moleculares. As pressões utilizadas nos ensaios, que podem chegar até 10kbar, raramente resultam na quebra direta de ligações covalentes. O efeito predominante neste caso é na conformação das macromoléculas, que é mantida por interações fracas, como ligações de hidrogênio, van der Waals e interações hidrofóbicas presentes em condições normais de pressão.<sup>3</sup>

Em revisão publicada em Julho de 2014, no prestigiado periódico *Chemical Reviews*, Jerson Silva e colaboradores fazem uma extensa e completa revisão sobre os princípios físicos e bioquímicos envolvidos na utilização da alta-pressão hidrostática e suas aplicações nas áreas biomédica e biotecnológica. Algumas das expressivas contribuições desta técnica abordadas no artigo são: o estudo do processo de enovelamento de proteínas; interações de proteínas com

ligantes; o avanço no entendimento de doenças relacionadas ao mal-enovelamento proteico (doenças de príon, Alzheimer, Parkinson, polineuropatia amiloide familiar, câncer); estudo de vírus para desenvolvimento de vacinas e esterilização de alimentos e outros materiais;<sup>1</sup>

No caso das proteínas - macromoléculas mais detalhadamente estudadas por alta-pressão - os autores apontam que a utilização da alta-pressão hidrostática possibilitou um grande avanço no entendimento do seu enovelamento e desenovelamento. De fato, a primeira evidência de que esses processos envolveriam uma pluralidade de etapas e não apenas uma simples transição (reação de dois estados), como anteriormente era o dogma vigente, surgiu de um trabalho de alta-pressão.<sup>4</sup> Isto se torna possível, devido a um efeito único exercido pela alta-pressão nessas moléculas: a desestabilização



**Figura 1.** (A) Efeitos da alta pressão em uma proteína multimérica. (A) Pressões que variam de 5,0 a 12,0 kbar tendem a alterar o equilíbrio entre os estados de enovelamento de monômeros globulares. (B) Pressões na faixa de 0,3 até 3,0 kbar, tendem a alterar o equilíbrio entre oligômeros e suas subunidades constituintes, levando a sua dissociação

das estruturas terciárias e a preservação (em alguns casos, estabilização) das estruturas secundárias que independem das terciárias.<sup>5,6</sup> Desta forma, a alta-pressão possibilita revelar conformações transitientes que ocorrem durante o enovelamento/desenovelamento que não seriam possíveis de serem observadas com outras abordagens.<sup>7</sup> Popula-se tanto estados parcialmente enovelados das proteínas quanto totalmente desenovelados (Figura 1A).<sup>7-9</sup>

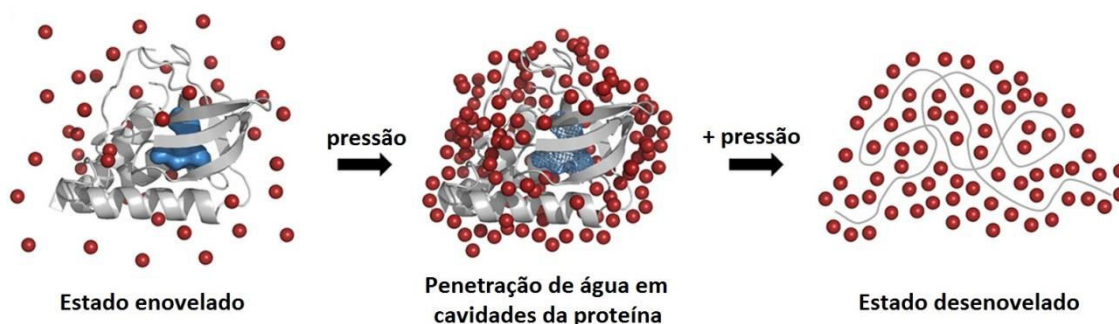
Mas de que forma a pressão consegue afetar as proteínas e exercer seus

efeitos? O consenso atual, discutido na revisão, é de que muitos fatores podem estar envolvidos.

Entretanto, na maioria dos casos, o efeito predominante é sobre as cavidades excluídas de água das proteínas. Estas cavidades são entendidas como o resultado de defeitos que ocorrem durante o empacotamento da cadeia polipeptídica. Com a aplicação da pressão, tem-se a quebra de interações intramoleculares e liberação dessas cavidades com concomitante penetração de água no interior da proteína (Figura 2).<sup>10-14</sup> Esses fatores

resultam na característica variação negativa de volume ocasionada pela alta-pressão em proteínas. A eletrostricção das cargas expostas e aumento nos níveis de hidratação também colaboram, em menor escala, para a variação de volume observada.<sup>11,14,15</sup>

O efeito primário de eliminação das cavidades internas presentes no estado enovelado das proteínas, pela pressão, é o que a torna uma ferramenta única e preciosa frente a outros tipos de perturbação. Comparando-se com agentes mais rigorosos, tais como temperatura e desnaturantes



**Figura 2.** Efeito da pressão nas cavidades excluídas de água das proteínas

químicos, as perturbações geradas pela pressão são mais locais e sutis, e geralmente não afetam o conteúdo energético do sistema

significativamente.<sup>3,16,17</sup>

Assim, intermediários que seriam suprimidos por outras abordagens, se tornam passíveis de serem observados, e parâmetros termodinâmicos de enovelamento podem ser calculados. Para tal, a alta-pressão é utilizada associada a diferentes técnicas, tais como ressonância magnética nuclear, cristalografia de raios-x, espectroscopia de fluorescência e dicroísmo circular.

No que diz respeito a outras biomoléculas, poucos estudos utilizando alta-pressão foram realizados em comparação às proteínas. No caso dos ácidos nucleicos em suas formas helicoidais, cuja estrutura é altamente dependente de ligações de hidrogênio, a pressão possui um pequeno efeito de

estabilização.<sup>18,19</sup> No entanto, em estudos que promoveram a desnaturação de uma estrutura complexa de DNA (Quadrúplex-G), demonstrou-se a dependência da formação de cavidades excluídas de água para a sua completa estruturação, similar ao que ocorre com as proteínas.<sup>20</sup> No caso de membranas lipídicas, tem-se uma altíssima sensibilidade das mesmas aos efeitos da pressão, que promove uma mudança de fase física para o estado de gel.<sup>21</sup> Um recente estudo, submeteu pressão à proteína transdutora de sinal N-Ras, na presença de membranas, populando subestados excitados que são cruciais para a sinalização.<sup>22</sup>

Um dos principais alvos de estudo utilizando-se alta-pressão hidrostática são os complexos supramoleculares. Agregados proteicos e vírus vêm sendo extensivamente investigados pelo grupo de Jerson Silva, sendo o foco da revisão

publicada, e são discutidos no decorrer desta resenha.

Observa-se que pressões que vão de 5,0 a 12,0 kbar podem afetar o estado de enovelamento de proteínas monoméricas globulares. Entretanto, com a aplicação de pressões menores, de 0,3 até 3,0 kbar, tende-se a alterar o equilíbrio entre oligômeros e suas subunidades constituintes (Figura 1B).<sup>3,16</sup> O aumento da pressão diminui a afinidade entre as subunidades devido a perda progressiva da energia livre de associação. Um dos fatos mais curiosos observados é que a dissociação é frequentemente acompanhada de uma drástica mudança conformacional.<sup>23-26</sup>

Com o avanço nos estudos de dinâmica molecular, estrutura e termodinâmica, o dogma de que a conformação nativa de uma proteína no seu ambiente fisiológico corresponde ao estado de

menor energia de Gibbs possível<sup>27</sup> foi revisitado. Além de outras possíveis conformações de menor energia que a proteína pode experimentar, estas podem vir acompanhadas de mudança ou perda de função, podendo resultar em doenças fatais. Em muitos casos, tem-se o fenômeno da agregação proteica, devido a um mal-enovelamento, que pode levar a formação de agregados amiloides (fibras) envolvidos nas doenças amiloidogênicas causadoras de neurodegeneração.<sup>28</sup> Desta forma, entender a termodinâmica e as bases cinéticas envolvidas na agregação proteica pode levar ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem à prevenção ou diminuam o processo de agregação.

As forças que mantêm as conformações amiloides e mal-enoveladas são similares as do estado nativo, com a participação marcante de cavidades excluídas de água.<sup>29-31</sup> Assim, a alta-pressão hidrostática se mostra uma excelente ferramenta de investigação, devido à sensibilidade desses agregados à pressão. Observa-se que fibras mais maduras, que possuem maior contribuição das ligações de hidrogênio, apresentam menor

sensibilidade do que fibras precoces e protofilamentos, em função do maior número de cavidades presentes nestes últimos.<sup>30,32</sup>

Um dos estudos pioneiros nesta área foi realizado pelo grupo, com a proteína amiloidogênica transtirretina (TTR), envolvida na polineuropatia amiloidótica familiar e na amiloidose sistêmica senil. Neste trabalho, tetrâmeros de TTR foram induzidos à dissociação por pressão. Após um ciclo de compressão e descompressão a 1°C, os monômeros se reassociaram em tetrâmeros com conformações alteradas. Estes se mostraram mais susceptíveis à pressão e agregaram rapidamente à 37°C, apresentando estabilidade e propriedades similares a variantes de TTR relacionados a doenças.<sup>29</sup> Em um outro estudo, a alta-pressão foi utilizada para explorar uma potencial estratégia de terapia: quando monômeros de uma variante não-amiloidogênica, aprisionados pela pressão, foram misturados com mutantes agressivos da TTR, heterotetrâmeros não-amiloidogênicos foram gerados.<sup>33</sup>

A doença de Parkinson é segunda mais comum desordem neurodegenerativa. Acredita-

se que o desenvolvimento de agregados de  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -syn) seja a principal causa da doença. O grupo observou que variantes de  $\alpha$ -syn relacionados com a forma precoce de Parkinson são menos estáveis frente à pressão do que a variante selvagem da proteína, podendo então ser, hipoteticamente, mais facilmente processados em pequenos oligômeros pela maquinaria celular. Estes achados corroboram para a crença de que as espécies patogênicas de  $\alpha$ -syn são estes pequenos agregados.<sup>34</sup>

Encefalopatias espongiformes transmissíveis, que podem acometer diferentes mamíferos, inclusive humanos, são causadas pelo mal-enovelamento e agregação da proteína príon (PrP) e levam a um processo neurodegenerativo fatal. A denominada isoforma celular da PrP (PrP<sup>C</sup>), encontrada na superfície celular, apresenta estrutura rica em  $\alpha$ -hélice, enquanto a forma mal-enovelada, prion scrapie (PrP<sup>Sc</sup>), apresenta conteúdo de folha- $\beta$  aumentado e sofre agregação.<sup>35</sup> Os mecanismos de conversão entre as isoformas ainda não estão completamente elucidados, sendo alvo de muitos estudos. A pressão leva à hidratação de

cavidades, gerando intermediários menos enovelados da PrP. Este efeito se mostrou reversível tanto para  $\alpha$ -PrP *full-length*, quanto para agregados de  $\beta$ -PrP *full-length*.<sup>36</sup> Porém, quando aplica-se pressão no domínio globular da PrP (sem o domínio amino-terminal) ou em construções com deleções amino-terminais, tem-se a agregação irreversível da PrP.<sup>37-39</sup> Estes resultados revelam que o domínio amino-terminal confere estabilidade à PrP através do aumento no nível de hidratação da proteína. Isto corrobora a hipótese de que agentes polianiônicos (glicosaminoglicanos e ácidos nucléicos) que se ligam à região amino-terminal, participem como cofatores no processo de conversão da proteína, por reduzirem a hidratação.<sup>40,41</sup> A alta-pressão também vem sendo utilizada em processos de descontaminação da carne - fonte de PrP<sup>Sc</sup> que pode desencadear o processo de conversão no indivíduo que a ingere - pois não altera a composição química dos alimentos, preservando assim suas características organelépticas.<sup>42</sup>

Além das doenças amiloidogênicas abordadas acima, a revisão abrange outros estudos relacionados a doenças do mal-

enovelamento proteico, que foram realizados utilizando-se alta-pressão, tais como: diabetes do tipo II, Alzheimer e amiloidose  $\beta$  2 M.

Um dos mais notáveis estudos do grupo, abordado na revisão, vem trazer *insights* impressionantes sobre a proteína p53 e sua participação na patogênese do câncer. A proteína supressora de tumor p53 é considerada a guardiã do genoma, sendo responsável por ativar uma cascata de sinalização em resposta a estresses celulares que resulta em parada do ciclo celular ou apoptose, objetivando-se a prevenção da propagação de danos no DNA genômico.<sup>43</sup> Em aproximadamente 60% dos cânceres em humanos, a função da p53 é perdida, estando associada a prognósticos severos. Ainda que um dos alelos preserve a p53 selvagem, a perda de função é transmitida pelo fenômeno da dominância negativa. Dentre as mutações relacionadas ao câncer, 97% estão presentes no domínio central da p53 (p53C) e levam a mudanças na ligação ao DNA e na sua estrutura, resultando num mal-enovelamento da proteína.<sup>43,44</sup> Foi demonstrada a agregação da p53 em fibras amiloides ricas em folha- $\beta$ , após tratamento

com alta-pressão.<sup>45,46</sup> Detectou-se também em amostras de biópsias de câncer de mama, a colocalização do mutante de p53 com espécies amiloides, e ainda, a agregação massiva da p53 nos núcleos de uma linhagem celular tumoral.<sup>47,48</sup> Além disso, demonstrou-se que um mutante *hot-spot* da p53 tem uma tendência maior à agregação do que a variante selvagem e pode servir como semente acelerando a agregação. Desta forma, concluiu-se que a proteína p53 pode assumir um comportamento prionoide, similar à proteína prion, que seria responsável pelo efeito de dominância negativa, sequestrando a p53 selvagem em agregados e ocasionando a perda de função.<sup>47</sup> Frente a estes achados, foi proposta uma abordagem terapêutica de prevenção à agregação utilizando-se ácidos nucléicos engenheirados de sequência específica, já que a interação da p53 com um DNA cognato estabilizou a proteína quando submetida à pressão.<sup>49</sup>

Representantes de maior tamanho e complexidade dos complexos supramoleculares, os vírus são excelentes alvos a serem estudados por alta-pressão hidrostática. As partículas



virais são constituídas por dezenas de subunidades proteicas, que formam o capsídeo, em associação a ácidos nucleicos através de contatos não idênticos entre seus componentes. Por isso, e devido ao envolvimento de cavidades excluídas de água na montagem dos vírus, a pressão se mostra efetiva em provocar perturbações estruturais nos mesmos, assim como nos agregados amilóides.<sup>50-52</sup> Em aspectos gerais, o que se observa é que as proteínas do capsídeo no estado monomérico são altamente sensíveis à pressão, enquanto que quando estão montadas no capsídeo ganham grande resistência.<sup>52-54</sup> Observou-se que em uma boa quantidade de vírus icosaédricos submetidos à pressão, tem-se a formação de intermediários ribonucleoproteicos que funcionam como um esqueleto para a regeneração da partícula viral quando a pressão é eliminada, processo que não ocorre na ausência de RNA. Este fato demonstra a especificidade e a importância das interações proteína-ácido nucleico do vírus para sua estabilidade.<sup>52,55</sup> Outro aspecto promissor, é no tratamento por pressão de vírus envelopados, possuidores de um

envoltório fosfolipídico, com proteínas associadas, que se funde com a membrana celular da célula hospedeira para inserir seu genoma. Constatou-se que a pressão inativa estes vírus através do seu aprisionamento num estado similar aos intermediários de fusão que ocorrem *in vivo*, o que pode ser explorado para o desenvolvimento de novas drogas e vacinas.<sup>56</sup> Os autores apontam que as vantagens de se produzir vacinas utilizando alta-pressão é a ausência de substâncias exógenas e ainda, manter uma alta imunogenicidade, já que a inativação do vírus por esse processo apenas provoca mudanças sutis na estrutura viral. Algumas das vacinas produzidas pelo grupo e testadas com êxito em cobaias, são contra os vírus da febre amarela, da gripe humana (Influenza A) e da gripe aviária (H3N8).<sup>57-59</sup>

A alta-pressão também vem sendo recentemente utilizada na preservação de alimentos comercializados (sucos, frutas e frutos do mar), já que se mostrou efetiva na inativação de microorganismos patogênicos e também de enzimas endógenas, preservando-se assim as características sensoriais e aumentando o tempo de vida

útil dos alimentos.<sup>60</sup> Alguns estudos mostraram também, a efetividade do uso de alta-pressão na inativação nos vírus da hepatite A e do norovírus, principais causadores de infecção alimentar no mundo.<sup>61</sup>

No final da revisão, os autores reforçam a importância do uso de alta-pressão hidrostática, sendo uma das técnicas mais promissoras disponíveis na atualidade para entendermos problemas básicos como o envelhecimento proteico, e também para o desenvolvimento de novas aplicações na biomedicina e biotecnologia.

A alta-pressão permitiu um vislumbre do comportamento real de macromoléculas biológicas no espaço tridimensional, ajudando a revelar a incrível plasticidade, dinâmica e complexidade destas moléculas e seus complexos. Muita coragem foi demandada para se dar o passo a frente e abandonar o conformismo confortável de uma errônea visão sobre estruturas moleculares rígidas, únicas e reações de apenas dois estados, para lidar com o desafio de compreender moléculas que agora "gritam e esperneiam" e estão envolvidas em reações com milhares de

microestados possíveis e diferentes caminhos, que rumam para um estado de equilíbrio e estabilidade que na verdade é intrinsecamente dinâmico e por isso, inteligentemente funcional, mas que também possui seus abismos, como ficou evidenciado nas doenças do mal-enovelamento proteico. A alta-pressão permite capturar estes estados intermediários que vagam na plasticidade, a níveis muito sutis, permitindo-nos mergulhar por entre essas brechas, na compreensão molecular. Por ser uma técnica que nunca está desacompanhada de outras, já nasceu imersa na compreensão da necessidade de múltiplas técnicas que conversem entre si sobre o mesmo assunto. Assim como na parábola indiana, elegantemente empregada na revisão, onde seis homens cegos tentam analisar o mesmo elefante.

#### Referências bibliográficas

<sup>1</sup> Silva, J. L.; Oliveira, A. C.; Vieira, T. C.; de Oliveira, G. A.; Suarez, M. C.; Foguel, D. High-pressure chemical biology and biotechnology. *Chemical Reviews* **2014**, *114*, 7239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>2</sup> Weber, G. Energetics of ligand binding to proteins.

*Advances in Protein Chemistry* **1975**, *29*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>3</sup> Silva, J. L.; Weber, G. Pressure Stability of Proteins. *Annual Review of Physical Chemistry* **1993**, *44*, 89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>4</sup> Payens, T. A.; Heremans, K. Effect of pressure on the temperature-dependent association of  $\beta$ -casein. *Biopolymers* **1969**, *8*, 335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>5</sup> Neumaier, S.; Büttner, M.; Bachmann, A.; Kiefhaber, T. Transition state and ground state properties of the helix-coil transition in peptides deduced from high-pressure studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* **2013**, *110*, 20988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>6</sup> Silva, J. L.; Foguel, D.; Royer, C. A. Pressure provides new insights into protein folding, dynamics and structure. *Trends in Biochemical Sciences* **2001**, *26*, 612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>7</sup> Silva, J. L.; Silveira, C. F.; Correia Junior, A.; Pontes, L. Dissociation of a native dimer to a molten globule monomer: Effects of pressure and dilution on the association equilibrium of arc repressor. *Journal of Molecular Biology* **1992**, *223*, 545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>8</sup> Peng, X.; Jonas, J.; Silva, J. L. Molten-globule conformation of Arc

repressor monomers determined by high-pressure <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* **1993**, *90*, 1776. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>9</sup> Vidugiris, G. J.; Royer, C. A. Determination of the Volume Changes for Pressure-Induced Transitions of Apomyoglobin between the Native, Molten Globule, and Unfolded States. *Biophysical Journal* **1998**, *75*, 463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>10</sup> Weber, G.; *Protein Interactions*; Chapman and Hall: New York, 1992, p 293.

<sup>11</sup> Roche, J.; Caro, J. A.; Norberto, D. R.; Barthe, P.; Roumestand, C.; Schlessman, J. L.; Garcia, A. E.; Garcia-Moreno, B. E.; Royer, C. A. Cavities determine the pressure unfolding of proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* **2012**, *109*, 6945. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>12</sup> Frye, K. J.; Royer, C. A. Probing the contribution of internal cavities to the volume change of protein unfolding under pressure. *Protein Science* **1998**, *7*, 2217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>13</sup> Royer, C. A. Revisiting volume changes in pressure-induced protein unfolding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular*

- Enzymology* **2002**, 1595, 201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>14</sup> Oliveira, A. C.; Gaspar, L. P.; Da Poian, A. T.; Silva, J. L. Arc Repressor will not Denature Under Pressure in the Absence of Water. *Journal of Molecular Biology* **1994**, 240, 184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>15</sup> Kranz, J. K.; Flynn, P. F.; Fuentes, E. J.; Wand, A. J. Dissection of the pathway of molecular recognition by calmodulin. *Biochemistry* **2002**, 41, 2599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>16</sup> Weber, G.; Drickamer, H. G. The effect of high pressure upon proteins and other biomolecules. *Quarterly Reviews of Biophysics* **1983**, 16, 89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>17</sup> Royer, C. A.; Weber, G.; Daly, T. J.; Matthews, K. S. Dissociation of the lactose repressor protein tetramer using high hydrostatic pressure. *Biochemistry* **1986**, 25, 8308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Macgregor, R. B., Jr. Effect of hydrostatic pressure on nucleic acids. *Biopolymers* **1998**, 48, 253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>19</sup> Macgregor, R. B. The interactions of nucleic acids at elevated hydrostatic pressure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* **2002**, 1595, 266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Takahashi, S.; Sugimoto, N. Effect of Pressure on the Stability of G-Quadruplex DNA: Thermodynamics under Crowding Conditions. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52, 13774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>21</sup> Winter, R.; Dzwolak, W. Exploring the temperature–pressure configurational landscape of biomolecules: from lipid membranes to proteins. *Philosophical Transactions A* **2005**, 363, 537. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>22</sup> Kapoor, S.; Triola, G.; Vetter, I. R.; Erlkamp, M.; Waldmann, H.; Winter, R. Revealing conformational substates of lipidated N-Ras protein by pressure modulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2012**, 109, 460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>23</sup> Silva, J. L.; Miles, E. W.; Weber, G. Pressure dissociation and conformational drift of the beta dimer of tryptophan synthase. *Biochemistry* **1986**, 25, 5780. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>24</sup> King, L.; Weber, G. Conformational drift of dissociated lactate dehydrogenases. *Biochemistry* **1986**, 25, 3632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>25</sup> Weber, G. Phenomenological description of the association of protein subunits subjected to conformational drift. Effects of dilution and of hydrostatic pressure. *Biochemistry* **1986**, 25, 3626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Silva, J. L.; Cordeiro, Y.; Foguel, D. Protein folding and aggregation: two sides of the same coin in the condensation of proteins revealed by pressure studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* **2006**, 1764, 443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>27</sup> Anfinsen, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. *Science* **1973**, 181, 223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>28</sup> Bucciantini, M.; Giannoni, E.; Chiti, F.; Baroni, F.; Formigli, L.; Zurdo, J.; Taddei, N.; Ramponi, G.; Dobson, C. M.; Stefani, M. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* **2002**, 416, 507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Ferrao-Gonzales, A. D.; Palmieri, L.; Valory, M.; Silva, J. L.; Lashuel, H.; Kelly, J. W.; Foguel, D. Hydration and Packing are Crucial to Amyloidogenesis as Revealed by Pressure Studies on Transthyretin Variants that Either Protect or Worsen Amyloid Disease. *Journal of Molecular Biology* **2003**, 328, 963. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>30</sup> Foguel, D.; Silva, J. L. New insights into the mechanisms of protein misfolding and aggregation in amyloidogenic diseases derived from pressure studies. *Biochemistry* **2004**, 43, 11361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



- <sup>31</sup> Torrent, J.; Marchal, S.; Tortora, P.; Lange, R.; Balny, C. High pressure, an alternative approach to understand protein misfolding diseases. *Cellular and Molecular Biology* **2004**, *50*, 377. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>32</sup> Silva, J. L.; Vieira, T. C.; Gomes, M. P.; Bom, A. P.; Lima, L. M.; Freitas, M. S.; Ishimaru, D.; Cordeiro, Y.; Foguel, D. Ligand binding and hydration in protein misfolding: insights from studies of prion and p53 tumor suppressor proteins. *Accounts of Chemical Research* **2010**, *43*, 271. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>33</sup> Ferrao-Gonzales, A. D.; Palmieri, L.; Valory, M.; Silva, J. L.; Lashuel, H.; Kelly, J. W.; Foguel, D. Hydration and Packing are Crucial to Amyloidogenesis as Revealed by Pressure Studies on Transthyretin Variants that Either Protect or Worsen Amyloid Disease. *Journal of Molecular Biology* **2003**, *328*, 963. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>34</sup> Palhano, F. L.; Leme, L. P.; Busnardo, R. G.; Foguel, D. Trapping the Monomer of a Non-amyloidogenic Variant of Transthyretin: exploring its possible use as a therapeutic strategy against transthyretin amyloidogenic diseases. *The Journal of Biological Chemistry* **2009**, *284*, 1443. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>35</sup> Caughey, B.; Lansbury, P. T. Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders.. *Annual Review of Neuroscience* **2003**, *26*, 267. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>36</sup> Prusiner, S. B. Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, *95*, 13363. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>37</sup> Cordeiro, Y.; Kraineva, J.; Ravindra, R.; Lima, L. M.; Gomes, M. P.; Foguel, D.; Winter, R.; Silva, J. L. Hydration and packing effects on prion folding and beta-sheet conversion. High pressure spectroscopy and pressure perturbation calorimetry studies. *The Journal of Biological Chemistry* **2004**, *279*, 32354. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>38</sup> Kuwata, K.; Li, H.; Yamada, H.; Legname, G.; Prusiner, S. B.; Akasaka, K.; James, T. L. Locally Disordered Conformer of the Hamster Prion Protein: A Crucial Intermediate to PrP<sup>Sc</sup>? *Biochemistry* **2002**, *41*, 7. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>39</sup> Torrent, J.; Alvarez-Martinez, M. T.; Heitz, F.; Liautard, J. P.; Balny, C.; Lange, R. Alternative prion structural changes revealed by high pressure. *Biochemistry* **2003**, *42*, 1318. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>40</sup> Cordeiro, Y.; Kraineva, J.; Ravindra, R.; Lima, L. M.; Gomes, M. P.; Foguel, D.; Winter, R.; Silva, J. L. Hydration and packing effects on prion folding and beta-sheet conversion. High pressure spectroscopy and pressure perturbation calorimetry studies. *The Journal of Biological Chemistry* **2004**, *279*, 32354. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>41</sup> Silva, J. L.; Lima, L. M.; Foguel, D.; Cordeiro, Y. Intriguing nucleic-acid-binding features of mammalian prion protein. *Trends in Biochemical Sciences* **2008**, *33*, 132. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>42</sup> Gomes, M. P.; Vieira, T. C.; Cordeiro, Y.; Silva, J. L. The role of RNA in mammalian prion protein conversion. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA* **2012**, *3*, 415. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>43</sup> Heindl, P.; Garcia, A. F.; Butz, P.; Pfaff, E.; Tauscher, B. Protein conformation determines the sensibility to high pressure treatment of infectious scrapie prions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* **2006**, *1764*, 552. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>44</sup> Muller, P. A.; Vousden, K. H. p53 mutations in cancer. *Nature Cell Biology* **2013**, *15*, 2. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>45</sup> Milner, J.; Medcalf, E. A. Cotranslation of activated mutant p53 with wild type drives the wild-type p53 protein into the mutant conformation. *Cell* **1991**, *65*, 765. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>46</sup> Ishimaru, D.; Andrade, L. R.; Teixeira, L. S.; Quesado, P. A.; Maiolino, L. M.; Lopez, P. M.; Cordeiro, Y.; Costa, L. T.;

- Heckl, W. M.; Weissmuller, G.; Foguel, D.; Silva, J. L. Fibrillar aggregates of the tumor suppressor p53 core domain. *Biochemistry* **2003**, *42*, 9022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>47</sup> Ishimaru, D.; Maia, L. F.; Maiolino, L. M.; Quesado, P. A.; Lopez, P. C.; Almeida, F. C.; Valente, A. P.; Silva, J. L. Conversion of Wild-type p53 Core Domain into a Conformation that Mimics a Hot-spot Mutant. *Journal of Molecular Biology* **2003**, *333*, 443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>48</sup> Ano Bom, A. P.; Rangel, L. P.; Costa, D. C.; de Oliveira, G. A.; Sanches, D.; Braga, C. A.; Gava, L. M.; Ramos, C. H.; Cepeda, A. O.; Stumbo, A. C.; De Moura Gallo, C. V.; Cordeiro, Y.; Silva, J. L. Mutant p53 aggregates into prion-like amyloid oligomers and fibrils: implications for cancer. *The Journal of Biological Chemistry* **2012**, *287*, 28152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>49</sup> Levy, C. B.; Stumbo, A. C.; Ano Bom, A. P.; Portari, E. A.; Cordeiro, Y.; Silva, J. L.; De Moura-Gallo, C. V. Co-localization of mutant p53 and amyloid-like protein aggregates in breast tumors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2011**, *43*, 60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>50</sup> Ishimaru, D.; Ano Bom, A. P.; Lima, L. M.; Quesado, P. A.; Oyama, M. F.; de Moura Gallo, C. V.; Cordeiro, Y.; Silva, J. L. Cognate DNA stabilizes the tumor suppressor p53 and prevents misfolding and aggregation. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>51</sup> Johnson, J. E. Functional implications of protein-protein interactions in icosahedral viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1996**, *93*, 27. [[PubMed](#)]
- <sup>52</sup> Lauffer, M. A.; Dow, R. B. The denaturation of tobacco mosaic virus at high pressures. *The Journal of Biological Chemistry* **1941**, *140*, 509. [[Link](#)]
- <sup>53</sup> Silva, J. L.; Foguel, D.; Da Poian, A. T.; Prevelige, P. E. The use of hydrostatic pressure as a tool to study viruses and other macromolecular assemblages. *Current Opinion in Structural Biology* **1996**, *6*, 166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>54</sup> Da Poian, A. T.; Oliveira, A. C.; Gaspar, L. P.; Silva, J. L.; Weber, G. Reversible Pressure Dissociation of R17 Bacteriophage: The Physical Individuality of Virus Particles. *Journal of Molecular Biology* **1993**, *231*, 999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>55</sup> Lima, S. M.; Vaz, A. C.; Souza, T. L.; Peabody, D. S.; Silva, J. L.; Oliveira, A. C. Dissecting the role of protein-protein and protein-nucleic acid interactions in MS2 bacteriophage stability. *FEBS Journal* **2006**, *273*, 1463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>56</sup> Silva, J. L.; Oliveira, A. C.; Gomes, A. M.; Lima, L. M.; Mohana-Borges, R.; Pacheco, A. B.; Foguel, D. Pressure induces folding intermediates that are crucial for protein-DNA recognition and virus assembly. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* **2002**, *1595*, 250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>57</sup> Gaspar, L. P.; Silva, A. C.; Gomes, A. M.; Freitas, M. S.; Ano Bom, A. P.; Schwarcz, W. D.; Mestecky, J.; Novak, M. J.; Foguel, D.; Silva, J. L. Hydrostatic Pressure Induces the Fusion-active State of Enveloped Viruses. *The Journal of Biological Chemistry* **2002**, *277*, 8433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>58</sup> Gaspar, L. P.; Mendes, Y. S.; Yamamura, A. M.; Almeida, L. F.; Caride, E.; Goncalves, R. B.; Silva, J. L.; Oliveira, A. C.; Galler, R.; Freire, M. S. Pressure-inactivated yellow fever 17DD virus: Implications for vaccine development. *Journal of Virological Methods* **2008**, *150*, 57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>59</sup> Dumard, C. H.; Barroso, S. P.; de Oliveira, G. A.; Carvalho, C. A.; Gomes, A. M.; Couceiro, J. N.; Ferreira, D. F.; Nico, D.; Oliveira, A. C.; Silva, J. L.; Santos, P. S. Full Inactivation of Human Influenza Virus by High Hydrostatic Pressure Preserves Virus Structure and Membrane Fusion While Conferring Protection to Mice against Infection. *PLoS One* **2013**, *8*, e80785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>60</sup> Barroso, S. P. C.; Nico, D.; Gomes, D. C.; Santos, A. C. V.; Couceiro, J. N. S. S.; de Sousa, C. B. P.; Silva, J. L.; Oliveira, A. C. Mice Vaccination with High Hydrostatic Pressure-Inactivated H3N8 Virus Protects Against Experimental Avian Flu. *Procedia Vaccinology* **2012**, *6*, 98. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>61</sup> Considine, K. M.; Kelly, A. L.; Fitzgerald, G. F.; Hill, C.; Sleator, R. D. High-pressure processing – effects on microbial food safety and food quality. *FEMS Microbiology Letters* **2008**, *281*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>62</sup> Kingsley, D. H. High Pressure Processing and its Application to the Challenge of Virus-Contaminated Foods. *Food and Environmental Virology* **2013**, *5*, 1. [CrossRef] [PubMed]

### Entrevista com os autores do trabalho *Pressure Chemical Biology and Biotechnology*

#### Daniel: Como surgiu a ideia para esse trabalho?

**Jerson Lima Silva:** O nosso grupo no Brasil trabalha com estudos de alta pressão desde 1987, uma linha de pesquisa que iniciei logo após o meu regresso do laboratório do Professor Gregorio Weber em Janeiro de 1987. O Professor Weber foi um pioneiro na aplicação de alta pressão hidrostática em sistemas biológicos em seu laboratório na Universidade de Illinois em Champaign-Urbana. Quando eu fui para o seu laboratório em 1985, ele sugeriu que eu trabalhasse em estudos de termodinâmica de proteínas utilizando alta pressão e fluorescência, esta última uma outra área que ele foi um grande pioneiro. Ao retornar para o Brasil, a Universidade de Illinois doou para o meu laboratório sistemas de alta pressão e de fluorescência. A minha colaboração com o Professor Weber se manteve até o seu falecimento em 1997. Em 1993 publicamos uma Revisão intitulada “*Pressure Stability of Proteins*” no *Annual Review of Physical Chemistry*. Esta revisão recebeu mais de 400 citações. Em 2001, o nosso grupo publicou uma revisão mais focada em estudos de alta pressão na conformação proteica e de aplicações em um campo de doenças do mau-enovelamento proteico no periódico *Trends in Biochemical Sciences*. Essa é uma revisão que também tem sido muito citada. Revisões mais específicas sobre os efeitos da pressão hidrostática em proteínas e outros sistemas biológicos têm sido publicadas. Entretanto, faltava reunir estudos mais abrangentes em química biológica e biotecnologia. Foi quando surgiu a ideia da revisão. A nossa proposta foi de uma revisão avaliada pelo editor e por revisores *ad hoc*; e fomos convidados a enviar o manuscrito completo, que foi aceito após um novo *round* de revisão pelos pares.

#### Daniel: Como surgiu para o Sr. a possibilidade de trabalhar com alta pressão e como foram os primeiros contatos com esta técnica?

**Jerson Lima Silva:** Ainda quando eu era aluno de iniciação científica do Professor Sergio Verjovski-Almeida no Depto. de Bioquímica da UFRJ, eu me interessei pelo método especialmente porque poderia explicar porque em estudos de ultracentrifugação analítica, a Ca-ATPase solubilizada por detergente era caracterizada como monomérica e em estudos do nosso grupo por gel-filtração apresentava um comportamento dimérico, sofrendo dissociação apenas em concentrações baixas de proteína. Uma possível explicação seria o efeito da pressão gerada na ultracentrífuga. Foi quando o grupo do Professor Verjovski-Almeida começou uma interação com o grupo do Professor Weber. Em Janeiro de 1985, o Professor Weber me aceitou para fazer o pós-doutorado em seu laboratório para investigar o comportamento de subunidades dissociadas por pressão de proteínas diméricas e tetraméricas. Durante os dois anos que estive em seu laboratório, começamos também a investigar o efeito de pressão em diversos vírus vegetais e animais. Já naquela época, pudemos ver que a pressão era capaz de popular estruturas mal-enoveladas, o que foi, anos mais tarde, verificado em várias proteínas envolvidas em doenças neurodegenerativas e no câncer.

#### Daniel: Quais eram os principais desafios naquele tempo? E nos dias de hoje?

**Jerson Lima Silva:** A grande vantagem da alta pressão é permitir que o sistema proteico seja perturbado de forma menos drástica de que outros métodos desnaturantes e que se possa verificar a reversibilidade apenas através da liberação da pressão. Entretanto a dificuldade era medir propriedades de uma dada macromolécula sob pressão. Células de pressão com janelas óticas foram desenvolvidas no laboratório do Professor Weber e em outros laboratórios. Além da espectroscopia de fluorescência, a Universidade de Illinois contava com um grupo, o do

Professor Jiri Jonas, que utilizava ressonância magnética nuclear (RMN) para estudar o efeito da pressão em pequenas moléculas orgânicas e inorgânicas. Foi quando em uma segunda visita à Universidade de Illinois, eu propus ao Prof. Jonas utilizar o seu sistema para caracterizar estruturalmente a desnaturação por pressão da proteína Arc (repressor Arc). Apesar da dificuldade, já que a célula de alta pressão para RMN (“home made”) não tinha uma sensibilidade muito alta, conseguimos mostrar pela primeira vez a estrutura de monômeros do repressor Arc no estado *molten-globule*. Hoje, houve um grande avanço nos métodos de detecção da estrutura e dinâmica sob pressão. Particularmente, no caso de RMN, se consegue obter dados estruturais com alta sensibilidade.

**Daniel: Sendo um dos principais responsáveis pela implementação de um centro de referência em Biologia Estrutural e Bioimagem na América Latina, como o Sr. enxerga o futuro desta área no Brasil?**

**Jerson Lima Silva:** Após o meu retorno da minha segunda estadia em Illinois, resolvi junto com outros colegas, criar um centro de RMN para estudo de macromoléculas (o Centro de RMN Jiri Jonas, CNRMN). O CNRMN conta atualmente com cinco espectrômetros de RMN *estado-de-arte* (400, 500, 600, 700 e 800 MHz) e está em fase de aquisição de um 900 MHz. O Centro funciona desde sua criação como um laboratório multiusuário aberto para todo o país e América Latina. A possibilidade de combinar estrutura (RMN) com Dinâmica (fluorescência e RMN) e com a termodinâmica (através de alta pressão) despontou como um Ovo de Colombo. Resolvemos estender essa facilidade para um Centro Nacional de Biologia Estrutural e Bioimagem que inclui além dos estudos estruturais a nível molecular, uma facilidade de microscopia e uma de imageamento de pequenos animais (MRI, PET-SPEC-CT, etc.). Juntamente com outros laboratórios multiusuários de todo o país, cabendo destacar o Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), as áreas de Biologia Estrutural e de Espectroscopia estão desenvolvidas no Brasil e possibilitadas de competir em condições de igualdade com grupos de excelência no exterior.

**Daniel: Sendo um sonhador e visionário, qual é a importância da ciência na sua vida?**

**Jerson Lima Silva:** Os meus sonhos se realizam através da ciência. Algumas vezes cito um dos meus autores preferidos, o escritor francês Marcel Proust:

**“Se um pouco de sonho é perigoso, não é menos sonho que há de curá-lo, e sim mais sonho, todo o sonho” - Marcel Proust, em “À sombra das Raparigas em Flor” (Em busca do Tempo Perdido)**

Como em Proust, não podemos nos deter pela aparente dificuldade em se buscar concretizar um determinado sonho. Isso vale para um experimento, para um trabalho submetido, para uma dificuldade em se conseguir um auxílio financeiro para uma pesquisa, para se terminar uma tese, enfim, para toda atividade relacionada à Ciência. O maior patrimônio do nosso país é o talento de jovens, que não pode de maneira alguma ser desperdiçado. Por isso a Educação tem que ser o nosso maior investimento. Somente através do conhecimento, e do desenvolvimento científico e tecnológico poderemos mudar de patamar entre os atores internacionais.

Eu tive uma infância pobre, mas rica de oportunidades de estudos e de contato muito cedo com os desafios da ciência. Tive a “Sorte” de ter excelentes Mestres desde a pré-escola e primário até hoje, além de todo o apoio dos meus pais. Tenho tido igual sorte com os meus estudantes e colaboradores, muitos deles já se tornaram professores e pesquisadores independentes. Quase que parafraseando Fernando Pessoa, concluo “A Ciência vale a pena e torna a alma menos pequena”.

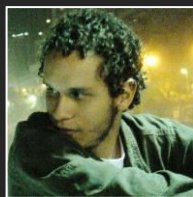
### High-Pressure: A New Dimension for the Understanding of Structure and Dynamics of Biological Molecules and its Applications

**Abstract:** An overview on the paper *High-Pressure Chemical Biology and Biotechnology*, published by *Chemical Reviews* and written by the brazilian researchers Jerson L. Silva, Andrea C. Oliveira, Tuane C. R. G. Vieira, Guilherme A. P. de Oliveira, Marisa C. Suarez, and Debora Foguel. In this overview, the physical and biochemical principles involved in the use of high-pressure in the fields of biomedicine and biotechnology, discussed in the original paper, are mentioned as well as its applications. A short biography of the main author followed by a brief interview, is included.

**Keywords:** High-pressure; protein structure; protein folding; protein dynamics.

**Resumo:** Resenha sobre o artigo *-Pressure Chemical Biology and Biotechnology*, publicado no periódico *Chemical Reviews* e de autoria dos pesquisadores brasileiros Jerson L. Silva, Andrea C. Oliveira, Tuane C. R. G. Vieira, Guilherme A. P. de Oliveira, Marisa C. Suarez, and Debora Foguel. Nesta resenha, os princípios físicos e bioquímicos envolvidos no uso da alta-pressão nos campos da biomedicina e biotecnologia, discutidos no artigo original, são apresentados bem como suas aplicações. Uma pequena biografia do autor principal, seguida de uma breve entrevista, estão incluídas.

**palavras-chave:** Alta-pressão; estrutura proteica; enovelamento proteico; dinâmica proteica.



 [daniel.meira.anjos@gmail.com](mailto:daniel.meira.anjos@gmail.com)

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro Nacional de Biologia Estrutural e Bioimagem (CENABIO), 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Daniel Meira dos Anjos** é Técnico em Biotecnologia pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ) e graduando em Engenharia Química pela Escola de Química da UFRJ. Atualmente, desenvolve projetos no CENABIO, na área de Química Biológica, sob orientação do professor Jerson Lima Silva.

### Resumo da biografia do autor



**Jerson Lima Silva** recebeu o título de Doutor em Biofísica no ano de 1987 (Instituto de Biofísica, UFRJ). É Professor Titular no Instituto de Bioquímica Médica da UFRJ. Jerson Lima Silva também atua como Diretor Científico da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro desde 2003. Tornou-se professor titular do Instituto de Bioquímica Médica em 1997 e Diretor do Centro Nacional de Ressonância Magnética Nuclear Jiri Jonas em 1998. É pesquisador bolsista (nível 1A) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) desde 1987.

Silva é membro da Academia Brasileira de Ciências (membro efetivo), da Academia Mundial de Ciências (TWAS) - para o Avanço da Ciência em Países em Desenvolvimento ("Fellow") e da Academia Nacional de Medicina (membro titular). Dentre os principais prêmios e distinções estão os da Fundação John Simon Guggenheim, 1991; da International European Economic Community 1991; Prêmio Sondas em Doenças Infecciosas de Crianças (compartilhado) 1995; Howard Hughes Medical Institute, 1997-2002; Prêmio Nacional Unibanco em Medicina (compartilhado) 1998; Auxílio Núcleos de Excelência do Ministério da Ciência e Tecnologia, 1998; Cientista do Estado do Rio de Janeiro em 2000, 2003, 2005, 2007, 2009; Ordem Nacional do Mérito Científico concedido pela Presidência da República do Brasil na classe de Comendador (2002) e na classe de Grã-Cruz (2009); Prêmio da Academia Mundial de Ciências (TWAS) de Biologia – TWAS Award in Biology, 2006; Prêmio FCW 2009 em Ciência e Cultura da Fundação Conrado Wessel, 2010; Prêmio Faz Diferença - Ciência/Saúde 2012 do Jornal O GLOBO. Jerson L. Silva tem integrado o Corpo de Editores do "JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY" (2007-2012), FEBS JOURNAL (2012- ) e PEERJ (2012- ).

Silva tem mais de 160 artigos completos publicados, e revisões importantes nos periódicos Annual Review of Physical Chemistry, Current Opinion in Structural Biology, Trends in Biochemical Sciences, Accounts of Chemical Research e Chemical Reviews. Sua pesquisa tem sido publicada em revistas de alto índice de impacto e seus artigos científicos são muito referenciados com mais de 4.500 citações (Índice H= 40). A maioria de seus trabalhos envolve alunos de graduação e de pós-graduação como co-autores, que resultaram em 26 dissertações de Mestrado e 32 teses de Doutorado. O laboratório do Dr. Silva tem prestado contribuição expressiva ao campo da biologia estrutural, enovelamento proteico, montagem viral e no entendimento dos mecanismos responsáveis pelo dobramento errado de proteínas, importante em muitas doenças humanas, que incluem câncer, doenças de príons e doença de Parkinson. Silva é o Diretor do Centro Nacional de Ressonância Magnética Nuclear Jiri Jonas (CNRMN - UFRJ), principal centro da América Latina aparelhado com equipamentos de ressonância magnética nuclear (RMN) de alto campo (800, 700, 600, 500 e 400 MHz). Nos últimos 10 anos, mais de 300 pesquisadores do Brasil e de outros países têm usado as instalações do CNRMN. O Dr. Silva também coordenou o Instituto Milênio de Biologia Estrutural em Biomedicina e Biotecnologia (IMBEBB) apoiado pelo CNPq (2005-2008) e coordena o INCT de Biologia Estrutural e Bioimagem (desde 2008). [Link para CV Lattes](#)

DOI: [10.5935/1984-6835.20150089](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150089)