

DETERMINANDO A ESTRUTURA NATIVA DA AMILÓIDE A β (1-40) E DAS ALOFORMAS E22K E E22G SOB INFLUÊNCIA DE MODELOS DE SOLVENTE

João P. Fiorelli¹ e Nelson A. Alves¹

¹Universidade de São Paulo, FFCLRP- Ribeirão Preto

Departamento de Física

Introdução: Proteínas são polímeros constituídos por cadeias de aminoácidos. Cada proteína apresenta uma sequência específica de aminoácidos, fazendo com que cada uma adquira uma estrutura particular em três dimensões, chamada estrutura nativa. A proteína nesse estado é caracterizada por conformações compactas e por possuir estruturas secundárias como hélices α e fitas β , que são estruturas que favorecem a compactação. Esse estado é determinado tanto por condições intrínsecas da proteína quanto pelas características do meio em que estão. Várias doenças podem ser relacionadas com proteínas, em particular, a doença de Alzheimer está associada ao peptídeo amiloide β (A β). Além disso esse peptídeo pode sofrer mutações, ou seja, troca de alguns de seus aminoácidos por outros. Inúmeros estudos relacionam o grau de agressividade da doença de Alzheimer com o aparecimento de determinadas mutações. As mutações mais significativas ocorrem no aminoácido 22 que, como podemos ver na figura 1, está no começo do *turn* da proteína (estrutura secundária em forma de U). Como essas mutações alteram as características físico-químicas dessa proteína, procuramos determinar via simulações de dinâmica molecular a estrutura nativa dessas sequências mutadas e como se comportam em função dos vários modelos de água.

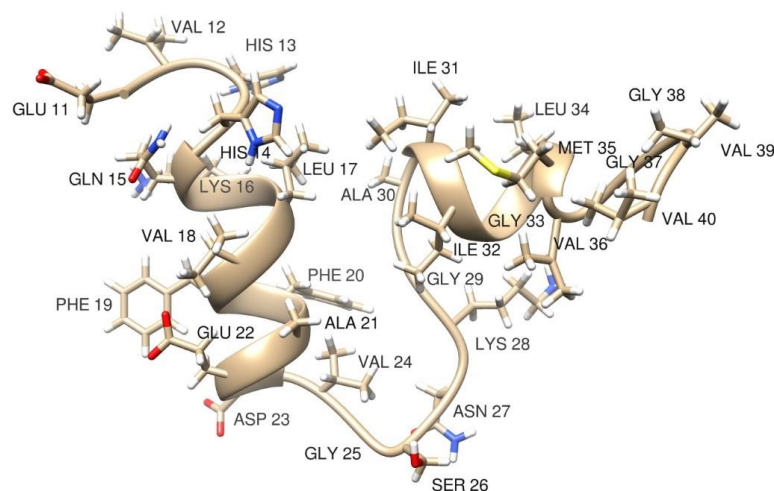


Figura 1 – Proteína A β (1-40), indicando a posição de alguns aminoácidos que formam essa proteína.

Métodos: Utilizando o *software online* I-TASSER, que obtém arquivos de estrutura de moléculas por homologia através das sequências primárias, obtivemos os arquivos de estrutura das mutantes E22K e E22G. Após isso, foram realizadas simulações de dinâmica molecular com o *software gromacs*. As simulações foram realizadas utilizando os modelos de água TIP4P, TIP4-Ew, TIP4P/2005 e TIP4P/Ice. Todos estes modelos citados são modelos de 4 sítios, ou seja, possuem quatro pontos de interação (dois Hidrogênios, um Oxigênio e um átomo fictício colocado na bisetriz do ângulo HOH). Por fim, de posse das conformações minimizadas, obtivemos o valor de RMSD entre elas.

Resultados e Discussões: Obtivemos valores mútuos de RMSD da *Wild-Type* A β (1-40) e suas mutantes, para todos os modelos de água já citados. Obtendo assim uma tabela de todos os RMSD em vários modelos de água. Observando os dados podemos notar a influência dos modelos de água na estrutura das proteínas analisadas.

Conclusões: A conformação é dependente do modelo de solvente. Assim, previsões envolvendo simulações de dinâmica molecular deve considerar a região de temperatura onde os modelos de água melhor se adequem às propriedades observadas experimentalmente.