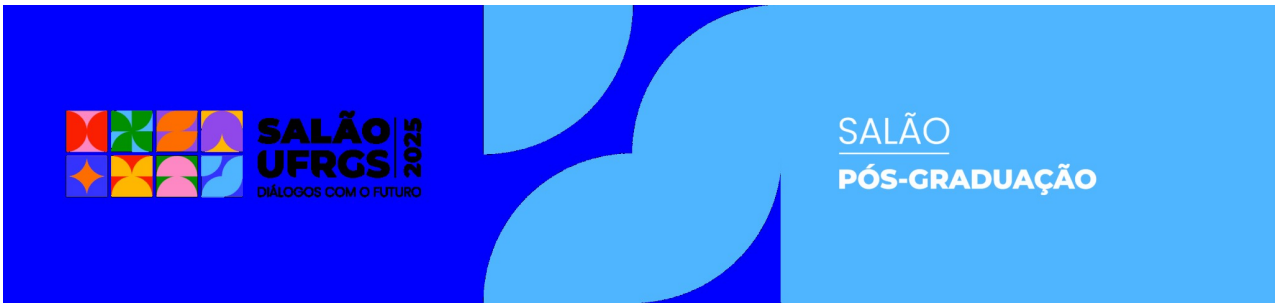


Evento	Salão UFRGS 2025: I SALÃO DA PÓS-GRADUAÇÃO
Ano	2025
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Aprendizado de máquina aplicado à classificação de estados em dados de dinâmica molecular de MC1R
Autor	ARTHUR TONIETTO MANGINI
Orientador	MARCIO DORN

RESUMO: O receptor de melanocronina 1 (MC1R) é um receptor acoplado à proteína G (GPCR) de classe A envolvido na via de pigmentação em melanócitos. Sua sequência é composta por 317 resíduos de aminoácidos e, sua estrutura, por sete transmembranas (TMs), três *loops* extracelulares, três *loops* intracelulares, com a porção N-terminal extracelular e C-terminal intracelular. O resíduo C315 possui uma modificação pós-traducional de palmitoilação e os resíduos C297 e C273 formam uma ponte dissulfeto. Além disso, um íon de cálcio na porção extracelular é essencial para a estabilização do ligante. A MC1R é ativada a partir da interação com α-hormônio-estimulante-dos-melanócitos (α-MSH) com a porção N-terminal e *core* de transmembranas. A ativação do receptor depende de movimentos coordenados das transmembranas: resumidamente, na seção extracelular, TM1 realiza um movimento em direção ao centro do receptor e TM2 para o exterior. Já na seção intracelular, TM3, TM4 e TM7 cumprem movimentos em direção ao centro do receptor, enquanto que TM6 realiza um movimento pronunciado em direção ao exterior. Por fim, TM5 apresenta um comportamento de extensão relacionado à interação com a proteína G. A ativação da MC1R é responsável por acionar a proteína G e desencadear uma cascata de sinalização que, em melanócitos, leva a produção de eumelanina, enquanto que sua inibição, de feomelanina. A eumelanina está relacionada a uma maior proteção UV e uma grande produção de feomeleanina está associada com uma maior probabilidade de desenvolvimento de melanomas. O gene da MC1R é altamente polimórfico e com mutações capazes de alterar a estrutura e funcionamento da proteína. Algumas dessas variações impactam a ativação do receptor e influenciam na cor da pele, do cabelo, do olho e na probabilidade de desenvolver melanomas. Recentemente, a descrição, predição e simulação de diferentes classes das GPCRs permitem um melhor entendimento do impacto das mutações nessa classe de proteínas. Entretanto, a restrição de movimentos em receptores transmembrana causados pela membrana celular dificultam análises diretas de transição de estados. Modelos de aprendizado de máquina são usados nas mais diversas áreas para classificação de estados e, mais recentemente, vêm sendo aplicados em dados obtidos através de dinâmica molecular e demonstrando bom desempenho na identificação de estados de ativação de proteínas. Por esse motivo, o objetivo do trabalho é desenvolver um modelo de aprendizado de máquina capaz de classificar estados ativos e inativos da MC1R como uma ferramenta complementar à análise de impacto mutacional nesse receptor. Para isso, um *dataset* publicado e desenvolvido dentro do nosso grupo de pesquisafoi utilizado. O *dataset* é composto pela MC1R *Wild Type* (WT) e outras duas mutações, todos simulados com e sem a presença da α-MSH: WT (com e sem ligante), D84E (com e sem ligante) e D294H (com e sem ligante). Cada sistema tem um total de tempo de 1μs (1000 frames) e cinco réplicas cada. Medidas de distância entre resíduos das principais transmembranas envolvidas na ativação da proteína foram feitas para treinamento e teste do modelo. A classificação inicial do estado das medidas foi baseada em *clusters* formados na análise de Análise de Componentes Principais (PCA) das distâncias medidas. Em seguida, os dados da WT foram separados do conjunto total para serem usados para treinamento de um modelo supervisionado de aprendizado de máquina, o *Random Forest*, utilizando um 5-*Fold* para validação do treinamento. A etapa de teste com os dados das variantes obteve uma acurácia de 99%, demonstrando que as medidas de distância utilizadas neste trabalho são capazes de diferenciar os estados do receptor. Este trabalho busca contribuir com o desenvolvimento de novas ferramentas para análises de resultados de dinâmica e tem perspectivas futuras de incluir mais medidas de distância e/ou angulares para generalizar o modelo para outros *datasets* e aumentar o número de *K-folds*.
PALAVRAS-CHAVE: Dinâmica Molecular; Aprendizado de Máquina; MC1R.