

# DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS COMPUTACIONAIS PARA AUTOMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE MODELAGEM POR HOMOLOGIA E PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE MODELAGEM DE ALELOS DE MHC HUMANOS.

Cassiana C. Fülber<sup>[1]</sup>\*, Dinler A. Antunes<sup>[2]</sup>, Maurício M. Rigo<sup>[2]</sup>, Samuel P. Cibulski<sup>[2]</sup>, Marialva Sinigaglia<sup>[2]</sup>, Gustavo F. Vieira<sup>[2]</sup>, José A. B. Chies<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Instituto de Informática, <sup>[2]</sup>Instituto de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

\*cassiana.fulber@inf.ufrgs.br

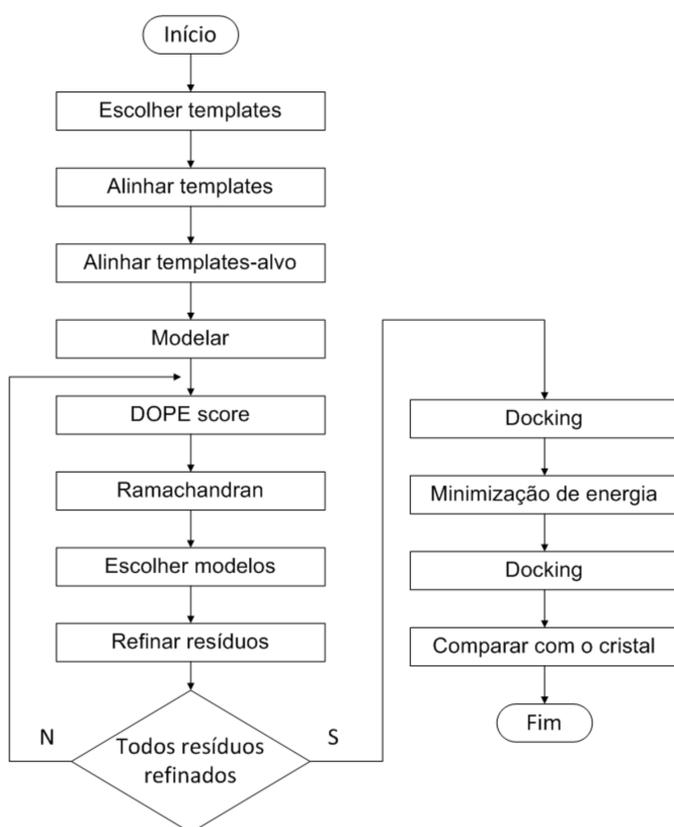
## Introdução e Objetivo

MHC é uma proteína que apresenta sistematicamente peptídeos ao sistema imune, sendo que o conhecimento da estrutura tridimensional dos alelos é vital para o estudo de diversos fenômenos imunológicos.

Anteriormente, desenvolvemos uma técnica de modelagem para alelos murinos. Com intuito de facilitar o processo de modelagem e a análise do amplo volume de dados gerados, o principal objetivo deste trabalho foi empregar algoritmos de ordenação nos dados de saída e desenvolver uma interface para tornar os softwares da modelagem mais acessíveis. Desta vez, aplicamos a técnica para reproduzir o alelo humano HLA-A\*02:01, o mais frequente na população humana.

## Material e Métodos

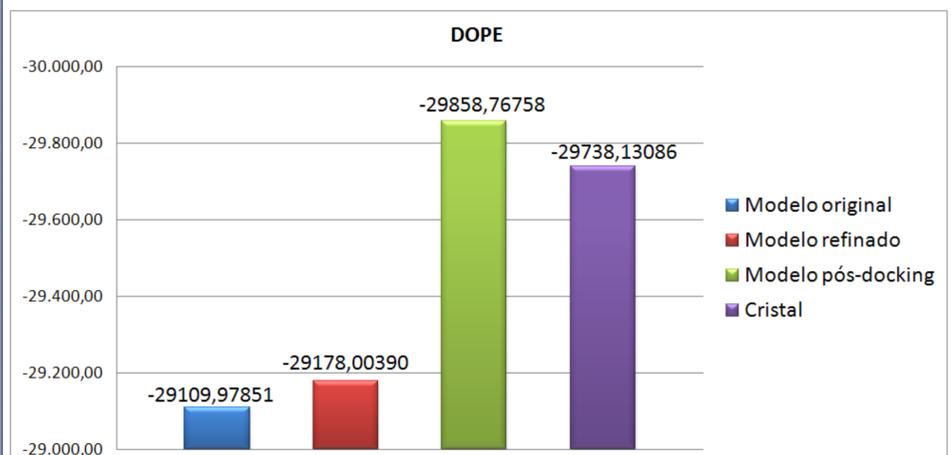
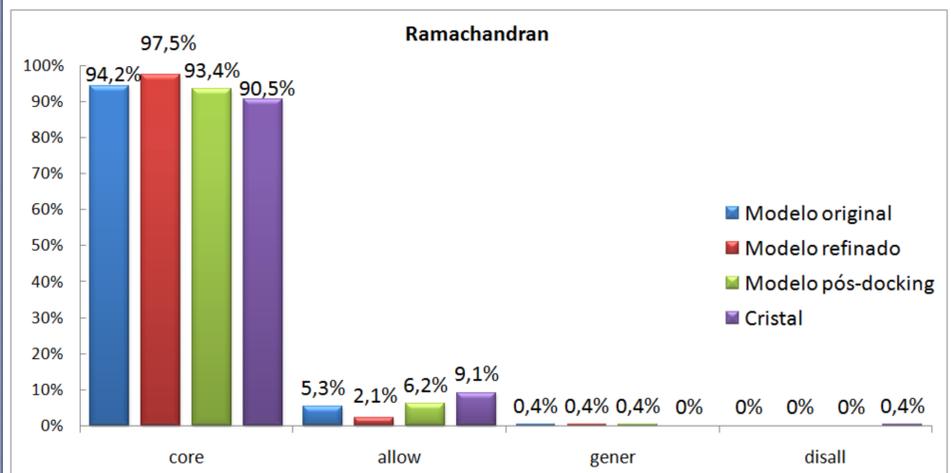
Realizamos uma modelagem por homologia do alelo de MHC humano HLA-A\*02:01, conforme o seguinte fluxograma:



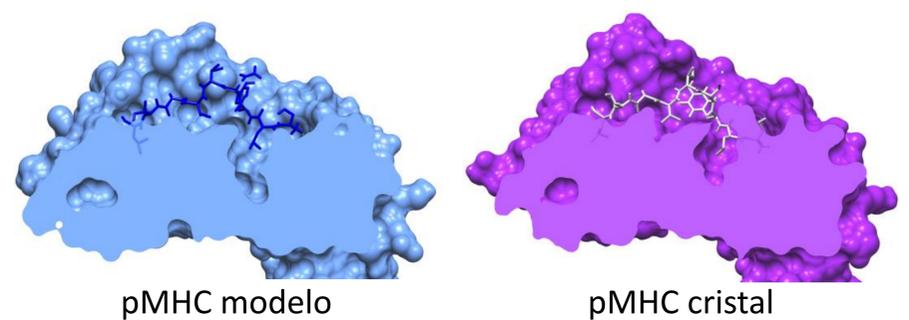
A interface desenvolvida solicita dados dos *templates* e do alvo, gerando os códigos da modelagem e do refinamento. Cada modelagem ou refinamento gera 100 modelos, dentre os quais escolhemos os melhores. Assim, foram desenvolvidos códigos para análise automática dos modelos em diferentes softwares, além de algoritmos de ordenação para classificar os modelos de acordo com parâmetros energéticos e estereoquímicos, indicando os melhores modelos em cada etapa.

## Resultados

Primeiramente, analisamos a cadeia alfa das estruturas.



A seguir, comparamos o complexo peptídeo:MHC do nosso modelo com o cristal.



pMHC modelo versus pMHC cristal	RMSD all atoms	RMSD CA
cadeia alfa	1.45 Å	0.79 Å
epitopo	1.83 Å	1.45 Å

## Conclusões

A automatização do processo diminuiu o tempo de execução e facilitou a modelagem e análise dos modelos sem prejudicar a confiabilidade da técnica. Além de reproduzir o alelo de HLA-A\*02:01 com excelentes valores estereoquímicos e energéticos, modelamos a fenda de ligação peptídica com as características típicas do alelo. Atualmente, esta técnica está sendo utilizada para modelar alelos humanos com estrutura tridimensional desconhecida.

## Apoio Financeiro