

006

PREDIÇÃO AB INITIO POR SIMULAÇÃO DA DINÂMICA MOLECULAR DA ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DE UM Three α -helix Bundle. Ardala Breda, Osmar Norberto de Souza (Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação e Instituto de Pesquisas Biomédicas, PUCRS, Porto Alegre, RS).

Muitas das proteínas (30% a 40%, em alguns casos até 50% ou mais) obtidas a partir dos programas de seqüenciamento de genomas não possuem similares com função ou estrutura tridimensional (3D) conhecida. Nesses casos, os métodos de Modelagem Comparativa e *Threading* não podem ser empregados, tornando-se necessário o desenvolvimento de técnicas alternativas para a obtenção da estrutura 3D de proteínas; como por exemplo a predição de estrutura por “primeiros princípios” ou *ab initio*, baseada na exploração do espaço conformacional [simulações da Dinâmica Molecular (DM)] e na hipótese termodinâmica do dobramento ou enovelamento de proteínas (*protein folding*). Com base nesta metodologia, um domínio *three α -helix bundle* (A3), de 65 aminoácidos (comumente encontrado em proteínas citoplasmáticas, transmembranas e extracelulares), em uma conformação inicial totalmente estendida, foi submetido a uma simulação da DM por 10 ns (1ns = 10^{-12} s). Nos primeiros 2 ns pode-se observar a formação da estrutura secundária de A3, constituída de três hélices, separadas por duas alças ricas em GLY e bastante flexíveis. Após 3 ns as hélices começam a se empacotar e A3 assume a conformação característica do *three α -helix bundle*, porém com orientação diferente da esperada, baseada na sua estrutura canônica. O intervalo de tempo da simulação da DM de A3 foi aumentado para 50 ns, a fim de se verificar a hipótese de a estrutura final obtida em 10 ns ser apenas um intermediário meta-estável no seu processo de enovelamento. O protocolo de simulação empregado neste trabalho necessita refinamentos; no entanto, ele já se mostra promissor como uma técnica alternativa para a obtenção de estruturas 3D de proteínas, ou enzimas, que podem ser utilizadas como alvos para fins terapêuticos (Fapergs, MCT-CNPq, CAPES, PUCRS).