

Aplicação de Monte Carlo no Estudo do Efeito Hidrofóbico no Enovelamento de Proteínas

Adriano de Faria, Pierre Marie Julien Tisseur¹, Luis Paulo Barbour Scott¹

¹Centro de Matemática, Computação e Cognição (CMCC) - Universidade Federal do ABC, Santo André, Brasil

O enovelamento de proteína é um processo complexo. A interação dos resíduos de aminoácidos com a água é pouco compreendida, embora seja a principal interação promotora da formação de uma de estruturas estáveis e biologicamente funcionais. Este projeto tem o objetivo de prosseguir o estudo da influência do efeito hidrofóbico no enovelamento de proteínas utilizando o modelo de redes cúbicas em ambiente de simulação Java.

Index Terms — Efeito hidrofóbico, enovelamento de proteínas, Monte Carlo.

I. INTRODUÇÃO

OS AMINOÁCIDOS compõem metade da matéria seca das células. A partir da ligação peptídica, eles se agrupam na forma de heteropolímeros, adquirindo funções biológicas imprescindíveis à vida. Nesse processo, há a formação de planos rígidos e de ângulos diédricos que permitem a compactação de proteínas [1].

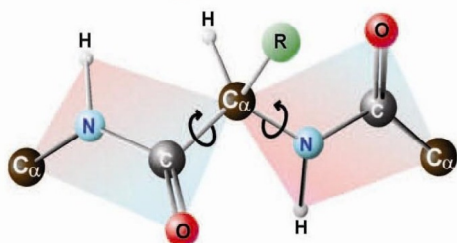


Fig. 1. Planaridade e ângulos diédricos na ligação peptídica [1].

Anfinsen já propunha que a estrutura nativa de uma proteína é a única que corresponde à energia mínima de Gibbs para o sistema. Levinthal elucidou, por redução ao paradoxo, que seria impraticável a formação de um único estado nativo sem considerar as interações físicas que direcionassem o curso do enovelamento.

O enovelamento é estudado experimental, teórica e computacionalmente [2]-[3]. Esse processo ocorre normalmente em poucos milissegundos, sendo determinado pela estrutura primária. À medida que a proteína adquire uma estrutura mais compacta, diminuem a entropia e a energia, enquanto aumentam do meio.

Ainda não existe um método computacional para predição da estrutura proteica quando esta apresenta baixa similaridade com classes definidas. Experimentalmente, a identificação de cadeias de proteínas permitiu a descoberta de novas estruturas. Esse conhecimento possui aplicações em muitos campos, como biotecnologia, farmácia e biologia.

A próxima seção discorrerá sobre alguns elementos-chave neste estudo da influência do efeito hidrofóbico. O capítulo III trata da metodologia da simulação computacional. Na seção IV são apresentados alguns resultados obtidos por [4]. O capítulo V apresenta os aspectos sobre os quais versará a continuação dessa pesquisa.

II. INVESTIGAÇÃO DO EFEITO HIDROFÓBICO

O efeito hidrofóbico é a interação que contribui mais significativamente para o enovelamento da proteína [5].

A. Modelo HP

Em um modelo simplificado, cada resíduo de aminoácido é simplificado para um ponto em uma rede discreta. Essa técnica, embora exclua termos de menor relevância para o estudo termodinâmico, ainda é pouco compreendida. Um dos modelos mais importantes é denominado de HP (sigla de hidrofóbico e polar) que foi criado por Dill [6].

B. Redes cúbicas

O modelo de redes cúbicas considera um espaço discreto e finito. Cada posição é associada a uma dupla ordenada no modelo bidimensional (2D) ou a ordenada tripla no tridimensional (3D). Os sítios não ocupados por resíduos de aminoácidos são preenchidos por molécula de água.

C. Método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é amplamente empregado em modelos de macromoléculas, como as proteínas [6].

D. Raio de Giração

O raio de giração é a média das distâncias de cada resíduo de aminoácido ao centro de gravidade da cadeia. Indica o grau de compactação da proteína e, de certo modo, sua estabilidade.

E. Distância Aminoterminal a Carboxiterminal

A distância aminoterminal a carboxiterminal está associada ao tamanho da cadeia. Na situação em que a distância é máxima, ela equivale ao comprimento da cadeia de resíduos aminoácidos.

F. Energia

A energia é uma medida direta da estabilidade da proteína. O estado nativo é aquele em que há menor energia global. No enovelamento, entretanto, pode haver mínimos locais. Assim, os algoritmos utilizados na simulação alcançam maior eficiência quando apresentam mecanismos para escapar desse erro. A Figura 2 apresenta o modelo clássico de representação da redução de energia em função dos ângulos diédricos. A largura do funil também está associada à entropia.

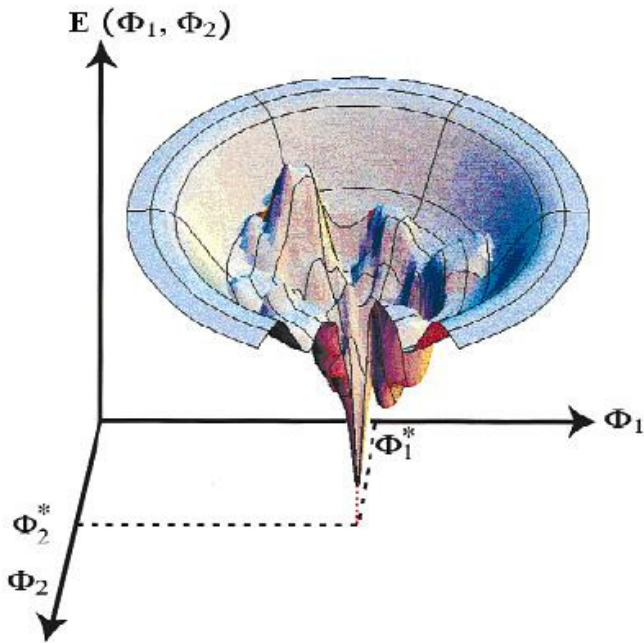


Fig. 2. A energia se reduz à medida que a proteína adquire os ângulos diédricos de seu estado nativo, exceto pelos mínimos locais [7].

III.METODOLOGIA

A configuração da inicial da proteína e sua localização na rede são determinadas aleatoriamente respeitando as condições de contorno: consecutividade, conectividade e comprimento do polímero.

O cálculo da energia considera apenas a força-motriz do enovelamento: o efeito hidrofóbico. Essa interação é essencial somente entre vizinhos próximos e não consecutivos. Ela se manifesta sob três modos: *H-H*, *H-P* e *P-P*. A expressão da energia é dada pela Equação 1 [5]:

$$E = \epsilon_{H-H} \cdot N_{H-H} + \epsilon_{H-P} \cdot N_{H-P} + \epsilon_{P-P} \cdot N_{P-P} \quad (1)$$

Em que a interação hidrofóbica é a única essencial, por isso os parâmetros adotados são:

$$\epsilon_{H-H} = -1 \quad \epsilon_{H-P} = 0 \quad \epsilon_{P-P} = 0 \quad (2)$$

A cada iteração, denominada de passo de Monte Carlo, escolhe-se uma possibilidade de alteração da cadeia dentre três possibilidades representadas na Figura 3.

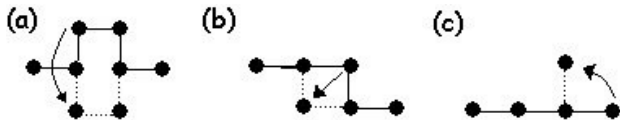


Fig. 3. Movimentos admissíveis, em que não há rompimento da cadeia [4].

As condições para se aceitar um movimento são:

- A energia inicial (E_i) ser menor do que a final (E_f);
- Caso contrário, que o valor gerado pelo algoritmo de Metrópolis da Equação 3 seja maior do que um número aleatório escolhido entre 0 e 1.

$$N = e^{-\frac{E_f - E_i}{KT}} \quad (3)$$

O algoritmo de Metrópolis é um dos algoritmos mais importantes de Monte Carlo, pois gera uma amostra independente da probabilidade da configuração em si, seguindo a distribuição de Boltzmann.

Quando um movimento é aceito, também se calcula o raio de giracão e a distância aminoterminal a carboxiterminal.

IV.RESULTADOS ANTERIORES

Esse projeto prossegue a partir do projeto de [4], cujos resultados já publicados constam nas Tabelas 1 e 2.

TABELA I
SIMULAÇÃO DE ENOVELAMENTO (PARTE I)

Modelo	Resíduos hidrofóbicos	Energia mínima	Distância aminoterminal a carboxiterminal
2D	22	$-40,8 \pm 1,1$	$2,5 \pm 0,2$
2D	19	$-24,7 \pm 4,3$	$4,1 \pm 0,7$
2D	16	$-19,5 \pm 4,0$	$3,5 \pm 0,1$
3D	22	$-133,4 \pm 4,0$	$2,7 \pm 0,3$
3D	19	$-95,6 \pm 2,1$	$3,9 \pm 0,1$
3D	16	$-19,5 \pm 4,0$	$3,9 \pm 0,7$

2D e 3D referem-se aos modelos bidimensional e tridimensional.

Foi considerada uma cadeia de 28 resíduos de aminoácidos [4].

TABELA II
SIMULAÇÃO DE ENOVELAMENTO (PARTE II)

Modelo	Resíduos hidrofóbicos	Raio de giracão inicial	Raio de giracão final
2D	22	$4,1 \pm 1,7$	$2,4 \pm 0,3$
2D	19	$3,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,1$
2D	16	$3,5 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,1$
3D	22	$3,3 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3$
3D	19	$3,5 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$
3D	16	$3,6 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,4$

2D e 3D referem-se aos modelos bidimensional e tridimensional.

Foi considerada uma cadeia de 28 resíduos de aminoácidos [4].

A diferença de ordem de grandeza da energia mínima quando há 22 resíduos de aminoácidos se deve ao maior número de interações na estrutura tridimensional. Os raios de giracão finais na estrutura tridimensional se reduziram em relação ao modelo bidimensional.

A energia mínima se reduziu à proporção do aumento de resíduos apolares devido ao maior número de interações *H-H* de acordo com a hamiltoniana da Equação 1

Contudo, o raio de giracão e a incerteza das grandezas independem da proporção de resíduos hidrofóbicos na proteína e da cadeia inicial. Esses resultados indicam que, embora o efeito hidrofóbico seja a interação diretora do enovelamento, o aumento de sua intensidade não resulta diretamente no aumento no grau de compactação da estrutura.

Algumas cadeias iniciais e as respectivas estruturas enoveladas após um milhão de iterações estão ilustradas nas Figuras 4, 5 e 6.

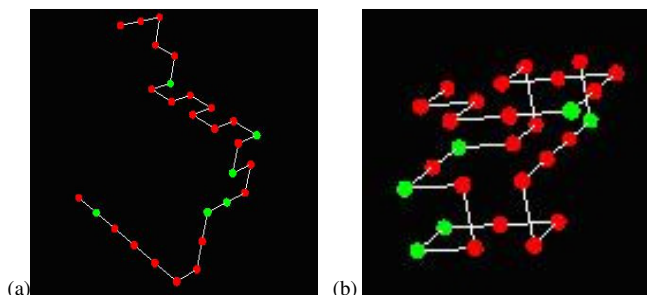


Fig. 4. Resultados anteriores para uma simulação de cadeia com vinte e dois resíduos hidrofóbicos e seis polares. (a) Cadeia inicial obtida aleatoriamente; (b) Resultado da aplicação do método de Monte Calo [4].

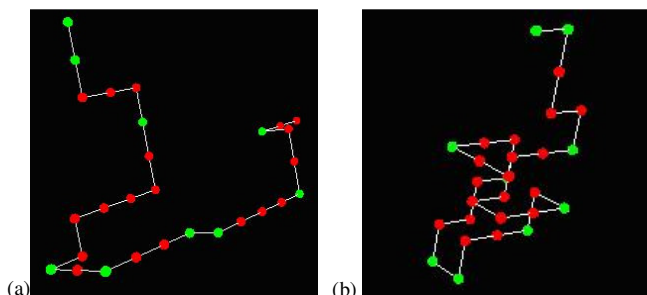


Fig. 5. Resultados anteriores para uma simulação de cadeia com dezenove resíduos hidrofóbicos e nove polares. (a) Cadeia inicial obtida aleatoriamente; (b) Resultado da aplicação do método de Monte Calo [4].

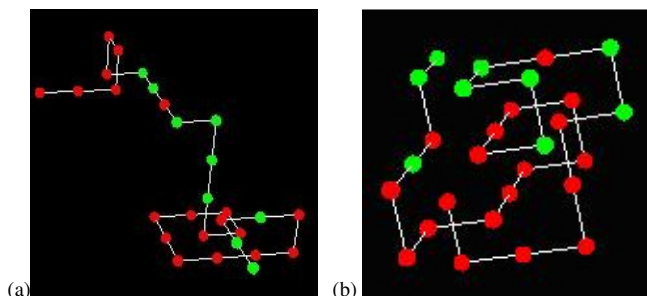


Fig. 6. Resultados anteriores para outra simulação de cadeia com dezenove resíduos hidrofóbicos e nove polares. (a) Cadeia inicial obtida aleatoriamente; (b) Resultado da aplicação do método de Monte Calo [4].

Nos resultados da simulação das Figuras 4, 5 e 6 percebe-se a formação de um núcleo apolar. Nas Figuras 4 e 5 todos os resíduos hidrofílicos permaneceram no canto da estrutura, que é a região de maior interação com a água após as extremidades amino e carboxiterminal.

A simulação das cadeias iniciais das Figuras 5(a) e 6(a), que foram geradas aleatoriamente a partir da mesma proporção de resíduos hidrofóbicos, resultou em diferentes estruturas de mínima energia, respeitando o princípio de que diferentes estruturas primárias resultam em distintas conformações e, conseqüentemente, funções bioquímicas específicas.

As imagens das Figuras 4(b), 5(b) e 6(b), entretanto, correspondem a mínimos locais, devido à estratégia da metaheurística de Metr6polis de escapar deles aceitando conforma66es de maior energia. Desse modo, o modelo HP n6o resultou em conclus66es categ66ricas acerca dos princ66pios fundamentais do enovelamento conforme previsto por [6].

V. CONSIDERA666ES FINAIS

Esta pesquisa sobre a intera666o f66sica do efeito hidrof66bico no enovelamento de prote66nas tem se desenvolvido a partir do projeto de [4]. Algumas modifica666es potenciais a serem desenvolvidas incluem a ado666o de um estado intermedi66rio ao polar e hidrof66bico, o chamado modelo ABC [8]. Al66m disso, o algoritmo de Metr6polis est66 suscet66vel a aceitar conforma666es de maior energia independente do progresso da simula666o. A introdu666o de uma constante poderia minimizar as oscila666es, sem inviabilizar o mecanismo de fuga de m66nimos locais. Uma amostra maior de simula666es pode direcionar discuss666es sobre como o efeito hidrof66bico age sobre a velocidade de queda de energia, i.e., a tend66ncia 66 estabilidade, em fun6666o da propor666o e localiza666o dos r66sduos hidrof66bicos na estrutura prim66ria. Assim poderia se abordar o problema de enovelamento de prote66nas em aspectos-chave como as caracter66sticas de uma estrutura prim66ria otimizada e o caminho de enovelamento [5]-[9].

AGRADECIMENTOS

Este trabalho prossegue financiado pelo Programa de Inicia666o Cient66fica da UFABC (PIC/UFABC).

REFER66NCIAS

- [1] D. Voet, J. G. Voet, *Bioqu66mica*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 1596 p.
- [2] I. Belda *et al.*, "ENPDA: an evolutionary structure-based de novo peptide design algorithm." *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, v. 19, p.p. 585-601, 2005.
- [3] J. D. Diller, C. L. M. Verlinde, "A critical evaluation of several global optimization algorithms for the purpose of molecular docking, *Journal of Computational Chemistry*, v. 20, 1999.
- [4] L. P. B. Scott; H. Roger, "A Study of Hydrophobic effect on the proein folding using Monte Carlo." In: *Conference on Computational Physics, 2008*, Anais of CCP 2008, 2008.
- [5] A. G. Cox e L. R. Johnsnton, "Analyzing energy landscapes for folding model proteins." *Journal of Chemical Physic.*, v. 124, 2006.
- [6] K. A. Dilll, "Polymer principles and protein folding. The Protein Society." *Protein Science*, v. 8, p.p. 1166-1180, 1999.
- [7] R. Szenfled, *Enovelamento de Prote66nas: A transi666o de colapso no modelo HP*, Disserta666o de Mestrado, IF/USP, S66o Paulo, 1996.
- [8] C. L. Oliveira; T. H. R. Silva, V. B. Leite e J. Chahine, "Frustration and hydrophobicity interplay in protein folding and protein evolution." *Journal of Chemical Physics*, v. 125, 2006.
- [9] A. Irback e F. Potthast, "Studies of an off-lattice model for protein folding: Sequence dependence and improved sampling at finite temperature." *Journal of Chemical Physics*, v. 103, 1995.