

## Introdução

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, que causa a perda progressiva das funções cognitivas nos indivíduos afetados. Uma teoria que busca explicar a evolução desta doença está relacionada a interação do peptídeo beta-amiloide com a apolipoproteína E (ApoE). Estudos sugerem que a ApoE contribui para o depósito da beta-amiloide, sendo este mais severo na presença da apoE4.<sup>1</sup>

Assim, o estudo das interações dessas moléculas pode lançar luz sobre os motivos da agregação da beta-amiloide e auxiliar no planejamento de fármacos. Com este objetivo foram empregadas técnicas *ab initio* para a determinação das estruturas 3D da beta-amiloide e da ApoE4 através do programa Rosetta3.5<sup>2</sup>. No passo posterior estas estruturas serão acopladas entre si.

## Resultados e Discussão

As 15 (quinze) sequências do peptídeo beta-amiloide foram obtidas do banco de dados Alzheimer Disease

& Frontotemporal Dementia Mutation

(<http://www.molgen.ua.ac.be/FTDMutations/>).

A partir do servidor Robetta (<http://rosetta.bakerlab.org/>) foram gerados fragmentos para estas estruturas os quais foram usados na predição dos 750 modelos do peptídeo beta-amiloide através do Rosetta3.5<sup>2</sup>.

Em seguida selecionou-se os melhores modelos tendo como critérios os valores de estereoquímica e energia. Utilizou-se, para análises, os servidores: PROCHECK (Fig. 1a), QMEAN (Fig. 1b) e PROSAIL (Fig. 1c).

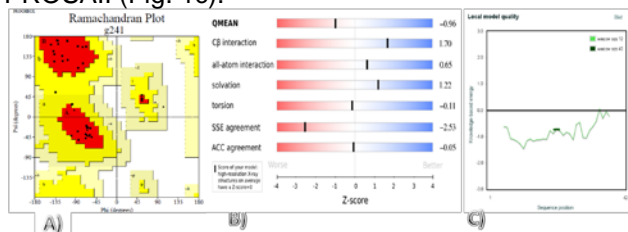


Figura 1. Resultados do modelo 11 do peptídeo beta-amiloide 32. A) Gráfico de Ramachandran. B) Análise do QMEAN

(<http://swissmodel.expasy.org/qmean/cgi/index.cgi>)

C) Resultado do Prosail (<http://prosa.services.came.sbg.ac.at/prosa.php>)

Embora todos os valores estereoquímicos, calculados pelo PROCHECK (Fig. 1), de pontuação

obtidos pelo QMEAN (Fig. 1), energéticos do PROSAIL (Fig. 1) estivessem dentro dos critérios de aceitação, a análise comparativa global da estrutura tridimensional apresentou diferenças quando comparado a modelo cristalográfico (Fig. 2).

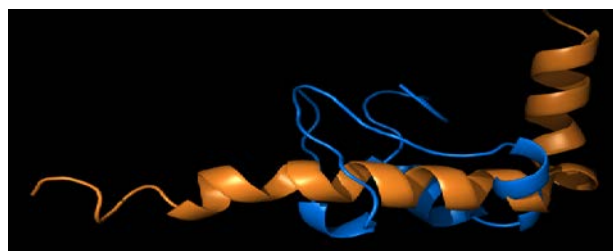


Figura 2. Comparação entre as estruturas do peptídeo beta-amiloide código PDB 1IYT (laranja) e o melhor modelo predito pelo Rosetta3.5<sup>2</sup> (azul).

Como exemplificado acima, as estruturas selecionadas não apresentaram muita similaridade global embora suas estruturas secundárias (teor de hélices-alfa e voltas) estejam semelhantes.

## Conclusões

A estrutura 3D do peptídeo beta-amiloide apresentou algumas diferenças com a estrutura experimental (1IYT), porém, não é esperada uma similaridade total, haja visto que são estruturas com sequências primárias diferentes. Desta maneira, novos cálculos serão executados e novos modelos serão gerados que se aproximem mais da estrutura experimental levando em conta as diferenças de sequências entre as mesmas. Pode-se variar o número de estruturas geradas por sequência do peptídeo beta-amiloide, alterar o algoritmo de construção dos modelos (neste caso empregou-se o *fast relax*), dentre outros.

Assim espera-se uma predição de qualidade para todas as 15 (quinze) isoformas do peptídeo beta-amiloide e em breve o prosseguimento do projeto com a predição *ab initio* da ApoE4.

## Agradecimentos

FAPESB (APP0072/2011, JCB0039/2013, RED 0008/2013), CAPES, CNPq

<sup>1</sup>Ojopi, P. B.; Bertocini A. B. e Dias Neto E. *Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer*. 2004, 31, 30

<sup>2</sup>Rohl, C.; Strauss C.; Misura K. e Baker D. *Protein structure prediction using rosetta. Methods Enzymol.* 2004. 383: 66-93