

Determinação da distribuição de distâncias em macromoléculas: um problema inverso em ressonância de spin eletrônico

Bárbara D. L. Ferreira (PG)¹, João P. Braga (PQ)¹, Rita C. O. Sebastião^{1*} (PQ)

*ritacos@gmail.com

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química, Av. Antônio Carlos, 6627, BH-MG, CEP 31270-901

Palavras Chave: macromoléculas, ressonância, problemas inversos

Introdução

Estudos conformacionais em proteínas e macromoléculas utilizando-se métodos espectroscópicos são realizados através da determinação de distâncias em escala conveniente à estrutura molecular. Ressonância de spin eletrônico com coerência de duplo-quantum (DQC)-ESR é um método relativamente novo na área de biologia estrutural, e tem se mostrado bastante promissor na determinação de distâncias intramoleculares em proteínas¹. No presente trabalho será determinada a distribuição de distância entre os sítios 65/135 da proteína T4 Lisozima, em que os dados experimentais foram obtidos utilizando-se o marcador de spin MTSSL.² A equação que relaciona a distribuição de distância e a evolução temporal dos dados experimentais é uma equação integral de Fredholm, sendo o problema classificado como mal-condicionado devido à natureza das matrizes envolvidas em sua formulação. Para a resolução deste problema técnicas matemáticas peculiares devem ser empregadas. Neste trabalho optou-se pela utilização de rede neural de Hopfield por sua eficiência e robustez.³

Resultados e Discussão

Sistemas complexos de spins podem ser caracterizados por suas interações dipolares, expressas na seguinte forma:

$$(1) \quad \int_{R_{\min}}^{R_{\max}} K(r,t)P(r)dr = V(t)$$

com

$$K(r,t) = \int_0^1 \cos[(1-3x^2)\omega_d t] dx$$

$$\omega_d = \frac{\gamma_e^2 \hbar}{r^3} \quad x = \cos \theta$$

$V(t)$ é o sinal (DQC)-ESR intramolecular, obtido experimentalmente, $K(r,t)$ representa o kernel de acoplamento dipolar sobre todas as possibilidades de orientação molecular para um dado r . O ângulo θ está entre o vetor r , que conecta os dois spins, e o campo magnético principal e $P(r)$ é a distribuição de distância entre o par de spins. A metodologia de rede neural de Hopfield foi utilizada para a determinação de $P(r)$ a partir de dados

experimentais de DQC-ERS a 17.3 GHz da T4 Lisozima. A figura 1(a) apresenta os dados experimentais e a Figura 1(b) a função distribuição obtida a partir destes dados.

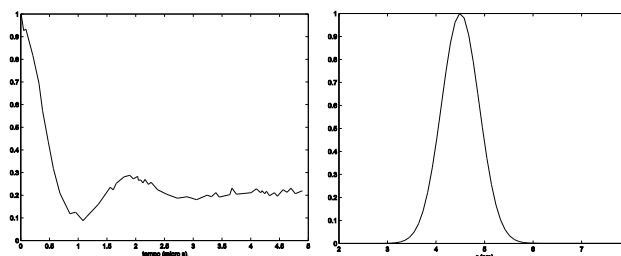


Figura 1. Dados experimentais (DQC)-ESR da T4 Lisozima, nos sítios 65/135 e função distribuição da distância obtida pela rede neural.

Esta função distribuição obtida apresenta o valor máximo em 4,6 nm, o que está em pleno acordo com dados da literatura.¹ Adicionalmente, o erro residual de ajuste dos dados experimentais no problema direto é de 10^{-5} , indicando que a função encontrada é uma solução adequada para o problema. Outras técnicas matemáticas podem ser utilizadas.³ Entretanto, a rede neural de Hopfield apresentou resultados com menor erro residual.

Conclusões

Estudos sobre estrutura de macromoléculas e proteínas podem ser realizados através da determinação da distribuição de distâncias intramoleculares. O modelo matemático é classificado como mal-condicionado e técnicas robustas, como Regularização de Tikhonov, SVD e rede neural, devem ser utilizadas. Os resultados obtidos pela rede neural foram bastante satisfatórios, destacando a eficiência da metodologia proposta.

Agradecimentos

PRPq UFMG, Fapemig, CNPQ.

¹ Chiang, Y.W.; Borbat, P.P.; Freed, J.H.; J. Magn. Reson., 172 (2005) 279-295.

² Borbat, P.P.; Mchaourab, H.S.; Freed J.H.; J. Am. Chem. Soc., 124, 2002, 5304-5314.

³ Sebastião R.C.O.; Braga J.P.; J. Magn. Reson., 177 (2005) 146-151.