

Simulação de Dinâmica Molecular de soluções aquosas de Colágeno

Jacqueline Dalla Vechia (IC), Paulo Netz (PQ)

Instituto de Química-Grupo de Química Teórica, UFRGS

email: netz@iq.ufrgs.br



Introdução

Simulações de dinâmica molecular têm sido muito usadas em estudos sobre soluções aquosas e géis de colágeno, atualmente de grande interesse na ciência dos materiais e na medicina. Devido a sua complexidade, sistemas modelo são construídos baseados em algumas suposições teóricas e simplificações, porém seguindo parâmetros biológicos, como a solução aquosa de oligopeptídeos de (L-Protil-L-Protilglicil)_n (PPG5) em forma de hélice tripla. Este colágeno modelo foi simulado cercado por moléculas de água em uma célula unitária, onde condições periódicas são aplicadas. Em nosso trabalho acompanhamos o comportamento do sistema modelo, durante simulações de rampa de aquecimento.

Métodos

As simulações foram realizadas com o pacote GROMACS e a estrutura da PPG5 foi obtida a partir da PPG10, obtida do banco de dados *Protein Data Bank* (PDB).

- Geração do arquivo de topologia
- Geração do arquivo de entrada, com as coordenadas da proteína
- Condições periódicas de contorno e solvente → caixa cúbica com distância de 1nm da proteína
- Minimização de energia
- Dinâmica molecular com restrição de posições → 1ps
- Dinâmica molecular sem restrições → 300K
- Aquecimento até 370K → taxa de aquecimento de 10K a cada 1ns + 3ns a 370K
- Resfriamento até 300K → taxa de resfriamento de 10K a cada 1ns
- Análises → da estrutura, da evolução da estrutura média quadrática das posições atômicas, da mobilidade relativa dos segmentos, das ligações de hidrogênio intermolecular, do número de águas ligadas

Resultados e Discussão

A estrutura da PPG5 tripla hélice se desnaturou ao longo da rampa de aquecimento (Figura 1),

Além de observar estruturalmente a desnaturação do colágeno, podemos obter este mesmo resultado a partir dos gráficos da mobilidade relativa dos segmentos (RMSF), já que há uma grande mobilidade nas pontas de cada fita da tripla hélice, e também a partir da evolução da estrutura média através do desvio quadrático das posições (RMSD) reforçando o resultado obtido da desnaturação contínua e irreversível de toda a estrutura (Figura 2).

Ao longo da simulação as ligações de hidrogênio intermoleculares, que caracterizam a interação das moléculas do colágeno com as moléculas da água, decaem significativamente, de modo irreversível, porém a queda do número de moléculas de água com o aquecimento mostra-se parcialmente reversível mediante resfriamento (Figura 3). A estruturação da água, monitorada também através da função de distribuição radial entre átomos polares do polímero e água, mostra, portanto reversibilidade, uma vez que o aumento de temperatura implica perda de água de hidratação e o

resfriamento mostra uma recuperação (ainda que parcial) destas águas. Este efeito, porém, age de modo mais pronunciado na segunda esfera de coordenação (Figura 4).



Figura 1: PPG5 tripla hélice no início da simulação, durante e após a rampa de aquecimento.

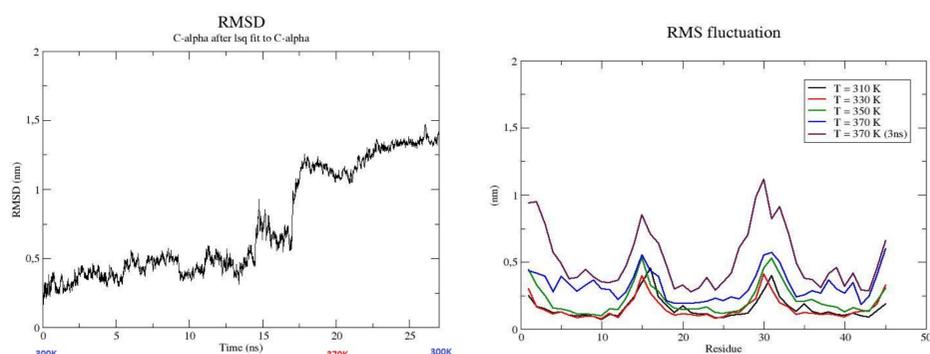


Figura 2: Gráfico da evolução da estrutura média e da mobilidade relativa dos segmentos.

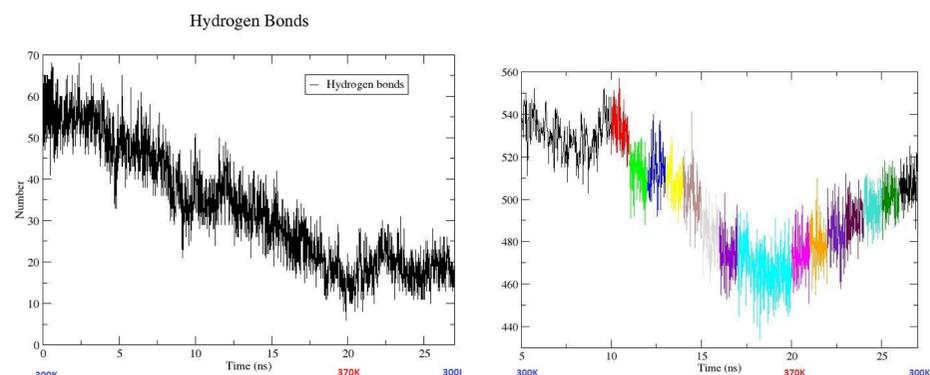


Figura 3: Gráfico das ligações de hidrogênio intermoleculares e do número de moléculas de água.

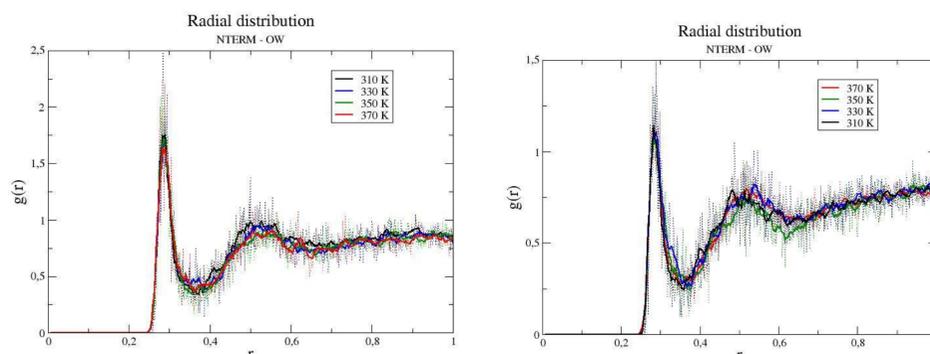


Figura 4: Gráfico da função de distribuição radial das moléculas de água.

Conclusão

As simulações do cluster mostraram desnaturação da estrutura ao longo da rampa de aquecimento, com mudança brusca a 370K, havendo um enovelamento das fitas helicoidais irreversível e uma diminuição monotônica do número de ligações de hidrogênio polímero-água, mas um comportamento não monotônico, com recuperação parcial do número de moléculas de água de hidratação. Houve reversibilidade na distribuição radial entre átomos polares do polímero e água, acentuada na segunda esfera de hidratação.

Referências: (1), T.; Yoshida, N.; Okuyama, K. Anomalous Dehydration Behavior of a Short Collagen Model Polypeptide, (L-Protil-L-ProtilGlycyl)₅, in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. Lett.*, 1, 412-416.

(2) Amorim, H. L. N.; Netz, P. A. Molecular Dynamics Simulations of Proteins: Theory and Applications.

(3) Amorim, H. L. N.; Netz, P. A. Modelagem e Dinâmica Molecular. 2009.