



Estudos de dinâmica molecular aplicados à proteína β -amilóide na Doença de Alzheimer

Douglas P. Oliveira (G)^{1*}, Gabriel Heerdt (PQ)¹

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química - ICEx, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 31.270-901.

*e-mail: douglasoliveira999@gmail.com

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa caracterizada pelo acúmulo de β -amilóide e proteína tau, resultando em perda cognitiva. Os tratamentos atuais são majoritariamente sintomáticos, mas as terapias de modificação da doença (TMD) buscam interferir na progressão, reduzindo os danos causados pelo beta-amilóide. Este projeto propõe o estudo teórico do peptídeo precursor da proteína beta-amilóide e seu complexo com o fármaco Aducanumab. Utilizando simulações de dinâmica molecular clássica e cálculos quânticos, o objetivo é entender o mecanismo de ação do medicamento e racionalizar sua atuação.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, β -amilóide, dinâmica molecular, Aducanumab.

Introdução

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa prevalente e desestabilizante, que causa perda progressiva de funções neurais e sinápticas, e concomitantemente declínio da conectividade neural (1). Clinicamente, em estágios precoces, é caracterizada pelos distúrbios na memória e em atividades cognitivas sendo resultado da neurodegeneração do lobo medial temporal, que se espalha gradualmente para os córtices temporal e parietal e, eventualmente, para o restante do córtex (1).

Biologicamente, a enfermidade é definida por duas principais marcas neuropatológicas: o acúmulo anormal do peptídeo beta amilóide (β A) vinda da proteína precursora de amilóide (PPA) no meio extracelular e a formação de emaranhados neurofibrilares pela hiperfosforilação da proteína tau no meio intracelular, o que são chamados de biomarcadores do distúrbio (1). Numerosas investigações levaram à formulação de hipóteses sobre a doença, afirmando que a agregação de beta amilóide no cérebro humano é uma causa e não um efeito da Doença de Alzheimer (2).

Experimental

O modelo foi construído com base na estrutura cristalina obtida por difração de raios X da região Fab do medicamento Aducanumab (AduFab) em complexo com o fragmento de peptídeo β A 2-7 (PDB 6CO3). As dinâmicas moleculares foram conduzidas de modo a representar os sistemas biológicos de interesse, analisando o fragmento e o medicamento, com o pacote computacional Gromacs-2024 (3). O campo de força Charmm27 foi utilizado. O modelo foi inserido em caixas de simulação com formato dodecaédrico, mantendo uma distância mínima de 1,2 nm entre a proteína e as bordas da caixa. As caixas foram preenchidas com água explícita TIP3P, com densidade padrão de 1000 g/L e

concentração padrão de 150 mmol/L de NaCl, além de íons adicionais para neutralizar a carga total do sistema. O pH do sistema foi mantido neutro, valor 7, durante a simulação.

Cada sistema foi inicialmente minimizado em energia utilizando o algoritmo *steepest-descent* por 50.000 passos. A integração foi feita com passo de 2 fs, mantendo a temperatura em 300 K com termostato V-rescale e a pressão em 1 bar com barostato de Parrinello-Rahman. As interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas com o método PME e as ligações envolvendo hidrogênio foram fixadas pelo algoritmo LINCS, conforme descrito por Zacharias et al (4). A dinâmica molecular do complexo foi realizada em triplicata, com tempo de simulação de 500 ns.

Resultados e Discussão

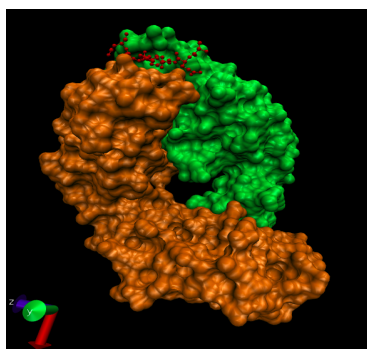
A análise das ligações de hidrogênio entre o domínio Fab do anticorpo Aducanumab e o peptídeo β A 2-7 revelou uma média de aproximadamente 9 ligações de hidrogênio ao longo da simulação de dinâmica molecular. A distância média das ligações variou entre 2,5 e 3,3 Å, intervalo típico para interações de hidrogênio biologicamente relevantes. Esses dados indicam uma interação forte e persistente, responsável por manter o complexo Fab- β A2-7 estruturalmente estável durante todo o tempo simulado, sem ocorrerem dissociações ou flutuações significativas na interface de ligação.

Esses resultados estão em boa concordância com dados experimentais e estudos anteriores por simulação (4), que destacam a importância da extremidade N-terminal flexível e exposta do peptídeo β A na ligação de alta afinidade com o AduFab. A persistência dessas interações ao longo do tempo reforça a ideia de que a ancoragem do β A 2-7 ao Fab ocorre de forma espontânea e energeticamente favorável, sendo suficiente para manter o



complexo estável mesmo na ausência de outras regiões do peptídeo.

A)



B)

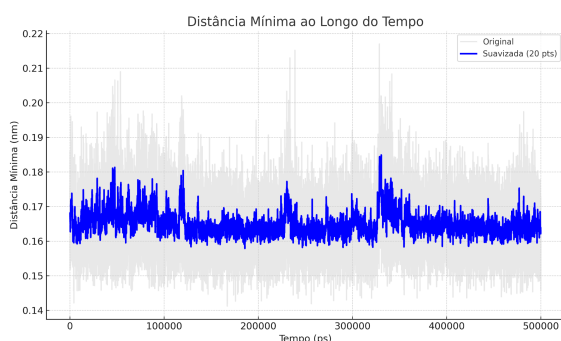


Figura 1. A- Região Fab do medicamento Aducanumab, composto por cadeia leve (laranja) e cadeia pesada (verde), em contato com o peptídeo β A 2-7 (vermelho). B- Gráfico das distâncias mínimas entre o peptídeo β A 2-7 e a região Fab do medicamento.

Conclusões

O peptídeo β A 2-7 possui orientação flexível e, portanto, é estericamente acessível. Essa propriedade pode representar contribuições importantes para a alta afinidade do Aducanumab por agregados, uma vez que a ligação é diretamente possível sem a necessidade de rearranjos conformacionais globais e energeticamente altos do β A ou da superfície do AduFab. Assim, os dados obtidos corroboram o mecanismo de reconhecimento molecular proposto na literatura e sustentam o potencial terapêutico do anticorpo no direcionamento de agregados de β A.

Agradecimentos

Agradecemos o uso do cluster Coaraci (Fapesp Proc. 2019/17874-0) e ao Center for Computing in Engineering and Sciences at Unicamp (Fapesp Proc. 2013/08293-7). DQ-UFMG.

Referências

1. M. Yu, O. Sporns, A.J. Saykin, *Nat. Rev. Neurol.* **2021**, *17*, 545–561.
2. Hardy, J.; Selkoe, D. J. *Science* **2002**, *297* (5580), 353–356
3. M.J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J.C. Smith, B. Hess, E. Lindahl, *SoftwareX* **2015**, *1–2*, 19–25.
4. Frost, C. V.; Zacharias, M. *Proteins Struct. Funct. Bioinform.* **2020**, *88* (12), 1667–1678