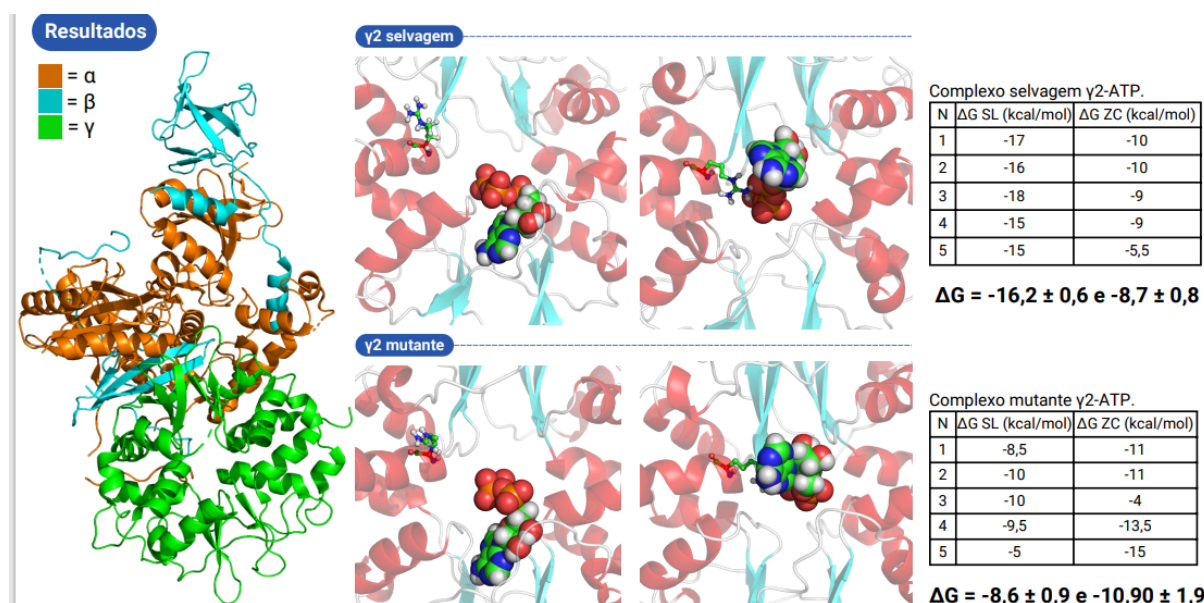


Análise in silico do impacto da mutação missense p.His401Gln no gene PRKAG2 nas afinidades da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) pelo AMP e ATP

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) é uma proteína heterotrimérica composta por uma subunidade catalítica (α) e duas subunidades regulatórias (β e γ). A subunidade γ contém quatro repetições cistationina- β -sintase que geram quatro locais potenciais de ligação a AMP, ADP ou ATP, nomeados sítios 1-4. Esta enzima monitora o estado energético celular, sendo ativada pelo aumento de AMP e/ou ADP e diminuição de ATP. A síndrome do PRKAG2 é uma doença genética resultante de mutações no gene da subunidade $\gamma 2$ da AMPK cardíaca, causando cardiomiopatia. O trabalho visa identificar as afinidades da subunidade $\gamma 2$ da AMPK selvagem e com a mutação missense (PRKAG2-p.His401Gln) pelos ligantes AMP e ATP. Com um modelo $\gamma 2$ da AMPK humana, realizamos experimentos de metadinâmica no software Desmond com simulações de 60 ns no campo de força OPLS-2005. Coletamos duas variáveis: a distância percorrida por cada ligante até a zona de contato inicial com a proteína; e o diedro C-N-C-O entre a base nitrogenada e a ribose. A análise das variáveis foi estabelecida a partir de medições nos complexos proteína-AMP e proteína-ATP, para as estruturas selvagem e mutante. Os valores de energia livre (ΔG) obtidos foram comparados e as trajetórias foram visualizadas no Schrödinger Maestro.



Na estrutura mutante, o ATP no sítio 3 tende a permanecer na zona de contato (ZC) com a proteína, sendo energeticamente desfavorável a sua acomodação no sítio. Na estrutura selvagem, o ATP no mesmo sítio prefere se acomodar no sítio de ligação (SL). De acordo

com a análise de variância (ANOVA; nível de significância 0,001) do ΔG , a energia no sítio de ligação é significantemente diferente entre os complexos selvagem e mutante. Novos experimentos de dinâmica essencial serão realizados com a subunidade gama e com a proteína completa para estudar a relação entre a dinâmica dos domínios da subunidade e a acomodação dos ligantes