

## BioISI - Biosystems & Integrative Sciences Institute

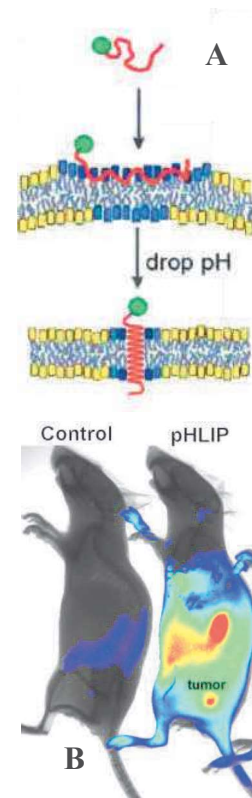
### Estudo computacional da inserção dependente do pH do péptido pHLIP em modelos de membranas eucariótica

Place of work/: **BioISI & DQB-FCUL (C8, 8.5.50D)**

Supervisors: Miguel Machuqueiro

Contact: ( Email): machuque@ciencias.ulisboa.pt

O péptido pHLIP consiste num excerto de uma hélice transmembranar da rodopsina bacteriana e apresenta características únicas [1]. A pH alto, este péptido permanece sem estrutura em solução ou no interface membranar, enquanto que a pH mais ácido adopta uma hélice alfa e, conseqüentemente, insere-se na membrana [1] (Figura A). Este sistema tem sido explorado por vários autores para transportar diferentes moléculas através de membranas, de um modo eficiente e modulado pelo pH da solução. O mecanismo molecular da estabilidade deste péptido inserido em membranas zwitterionicas, só ficou mais claro muito recentemente com o contributo das técnicas computacionais usadas no nosso grupo [2]. Esta tecnologia está a ser desenvolvida para a marcação tumoral (Figura B) e a administração de fármacos em humanos. Assim, existe a necessidade de aumentar o realismo do modelo da membrana biológica usado nos cálculos de dinâmica molecular a pH constante (CpHMD), o que passará pela inclusão de lípidos aniónicos e/ou colesterol. O nosso colaborador neste trabalho é o Prof. Oleg Andreev (University of Rhode Island, USA), da equipa original que descobriu este péptido, e terá um papel muito importante na direcção final deste projecto. Serão efectuadas várias tarefas durante o período do plano de trabalhos:



1- Estudo do efeito de diferentes quantidades do lípido aniónico (fosfatidil serina ou fosfatidil glicerol) no perfil de protonação do péptido pHLIP inserido na membrana.

2- Estudo semelhante ao ponto anterior, mas agora na presença de colesterol, sendo que a adição de ambos os componentes também será testada.

3- Estender o presente estudo a outras sequências do pHLIP que já tenham mostrado introduzir novas funcionalidades à actual tecnologia, como o caso da variante L16H [2].

4- Compilar os resultados numa tese, usando a mesma informação para também escrever um artigo científico a publicar em revista internacional.

[1] Reshetnyak, Y. K., Segala, M., Andreev, O. A., Engelman, D. M. (2007) *Biophys. J.*, 93, 2363. [2] Vila-Viçosa, D., Silva, T. F. D., Slaybaugh, G., Reshetnyak, Y. K., Andreev, O. A., Machuqueiro, M. (2018) *J. Chem. Theory Comput.*, 14, 3289-3297. [3] Vila-Viçosa, D., Teixeira, V. H., Baptista, A. M., Machuqueiro, M. (2015) *J. Chem. Theory Comput.*, 11, 2367-2376.