

008

**CRIAÇÃO DE MODELOS OCULTOS DE MARKOV PARA IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SUBFAMÍLIAS DE SERPINAS.** *Cristina C. Russo, Hermes L. N. de Amorim, Ana C. Bazzan, Jorge Guimarães* (Lab. de Bioquímica Farmacológica, Centro de

Biotecnologia, UFRGS).

A superfamília de proteínas regulatórias das Serpinas (ou *Serpins* – *Serine Proteinase Inhibitors*) é estudada pelo seu interesse médico (mutações pontuais nestas proteínas se refletem em problemas na coagulação sanguínea, enfisema pulmonar, cirroses, doenças mentais, etc.). Entretanto, várias proteínas que não mais apresentam atividade inibitória estão presentes nesta família, atuando como transportadoras de hormônio e reguladoras da pressão sanguínea. As características que diferenciam estas proteínas inibitórias das demais serpinas é ainda desconhecida, e foi estudada neste trabalho através da criação de Modelos Ocultos de Markov, ou HMM (*Hidden Markov Models*). HMMs são métodos estocásticos usados para criação de um perfil de famílias de proteínas ou seqüências de DNA, entre outras aplicações na Ciência da Computação. Foram criados quatro modelos, cada um representando a subfamília a ser caracterizada: MT- serpinas; MI- serpinas com atividade inibitória em geral; MC- serpinas que inibem serino proteinases da cascata da coagulação sanguínea; MN- serpinas sem função inibitória. Estes HMMs foram construídos a partir do programa HMMER e de parâmetros ajustados manualmente, e treinados com conjuntos de entrada de 30-100 proteínas retiradas dos bancos de dados SWISS-PROT e PROSITE. Alinhamentos Múltiplos (MSAs – *Multiple Sequence Alignments*) e seqüências consenso foram criadas dos quatro modelos (e validadas pelo BLASTp). Uma região com mais de 75% de conservação de resíduos foi encontrada nas posições 313 a 336 de todos os modelos contendo serpinas com atividade inibitória. Esta região pode ser mapeada para o RCL (*Reactive Center Loop*) das proteínas, responsável pela mudança de conformação das mesmas e consequente atividade inibitória. A ausência desta região no modelo MN está de acordo com dados experimentais. Além disso, MI apresenta a região conservada 313 a 336 e, MC, as regiões 72 a 96 e 366 a 370. Estes locais podem ser responsáveis por informações estruturais e funcionais, devendo ser investigados. (CNPq, Fapergs)