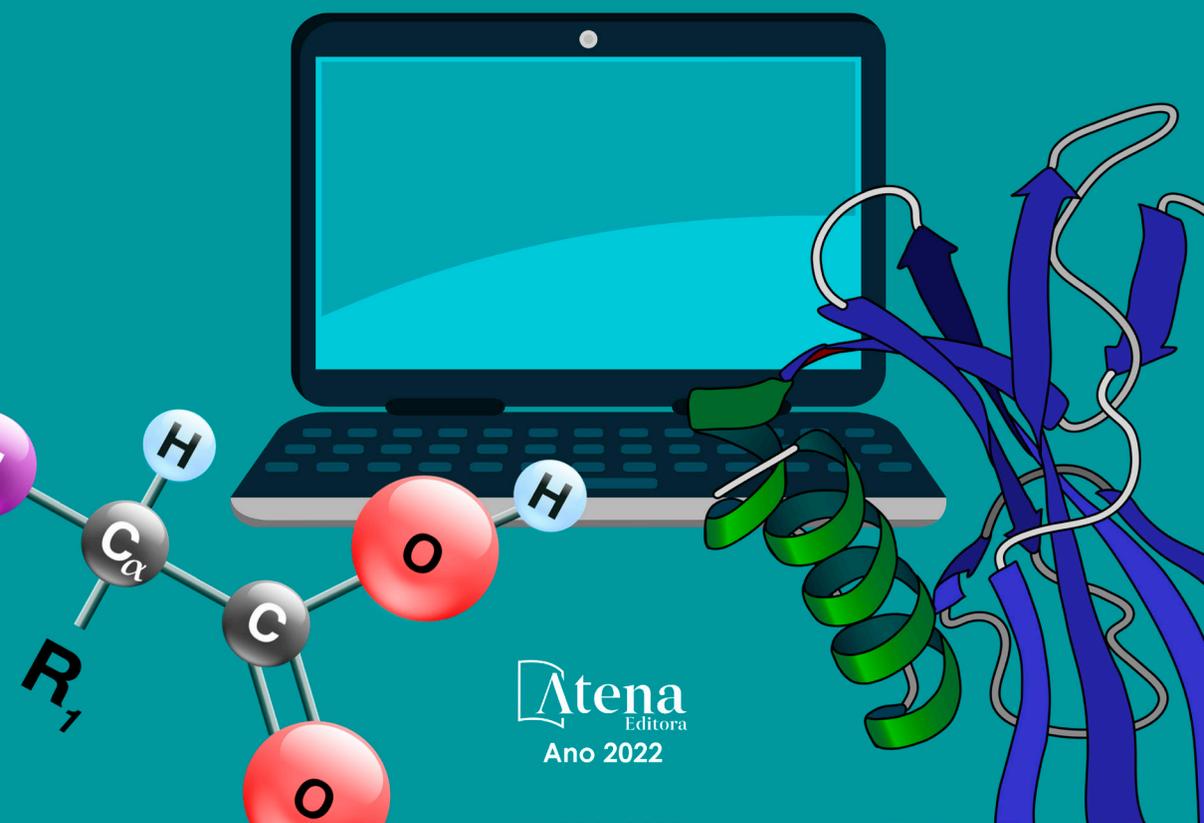


MÉTODOS DE MODELAGEM DA ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DE PROTEÍNAS

Editado por Kauê Santana e Cláudio Nahum

UM GUIA TEÓRICO E PRÁTICO



Atena
Editora
Ano 2022

MÉTODOS DE MODELAGEM DA ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DE PROTEÍNAS

Editado por Kauê Santana e Cláudio Nahum

UM GUIA TEÓRICO E PRÁTICO



Atena
Editora
Ano 2022

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-Não-Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirêno de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Métodos de modelagem da estrutura tridimensional de proteínas: um guia teórico e prático

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: RevisAtena
Organizadores: Kauê Santana
Cláudio Nahum

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M593 Métodos de modelagem da estrutura tridimensional de proteínas: um guia teórico e prático / Organizadores Kauê Santana, Cláudio Nahum. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0582-5

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.825222810>

1. Proteínas. I. Santana, Kauê (Organizador). II. Nahum, Cláudio (Organizador). III. Título.

CDD 613.282

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



Dedico este livro à minha esposa, Lidiane Diniz, pois sem a sua dedicação e amor não seria possível concluir este trabalho.

Prof. Dr. Kauê Santana

APRESENTAÇÃO

A predição da estrutura de proteínas é, sem dúvida, um assunto-chave para quem atua nas áreas de modelagem molecular, bioinformática e biologia estrutural, dada a versatilidade de funções desempenhada por estes biopolímeros em processos biológicos, assim como suas diferentes aplicações farmacêuticas, industriais e biotecnológicas. Com este livro, pretendemos não somente atender às necessidades práticas relacionadas à modelagem e à análise das estruturas tridimensionais de proteínas, conteúdo ainda carente em língua portuguesa, mas também fornecer os principais conceitos necessários para a compreensão dos métodos, suas aplicações, assim como limitações. Focamos o conteúdo e a linguagem do texto para a graduação e devido ao grande número de expressões da língua inglesa presentes na literatura científica, incluímos os termos mais comumente utilizados dessa língua, sempre dando preferência à tradução deles para o português.

O livro traz uma linguagem acessível, incluindo referências atualizadas sobre os métodos, além de estar ricamente ilustrado, ainda traz, no final, um glossário de termos técnicos que enriquecerão a leitura e a compreensão do leitor.

Temos certeza que será uma importante fonte de consulta para alunos de graduação e pós-graduação, assim como para todos os interessados na área.

Prof. Kauê Santana
Prof. Cláudio Nahum

PREFÁCIO

A obra intitulada *Métodos de Modelagem da Estrutura Tridimensional de Proteínas: Um Guia Teórico-prático*, produzido por Kauê Santana e Cláudio Nahum, faz um apanhado geral das técnicas e abordagens computacionais mais avançadas usadas na predição e estudo das estruturas das proteínas. O livro está organizado de forma que ao leitor, inicialmente, sejam apresentados aos conceitos básicos inerentes aos métodos usados em diversos programas e algoritmos empregados na modelagem. Apesar de o embasamento teórico oferecido ser bastante amplo, a leitura do texto não se torna densa, isso faz com que o leitor, mesmo pertencendo ao público leigo, não tenha dificuldade em avançar no entendimento.

A segunda parte do livro traz um manual aplicado com um detalhamento muito rico e pontual de como proceder para a obtenção de uma determinada estrutura tridimensional. Notadamente, a parte de aplicação do livro mostra tudo o que é necessário para que aqueles que se aventuram nas tarefas de modelar e avaliar as estruturas tridimensionais, sintam-se bastante seguros quanto ao manuseio dos parâmetros e interpretação dos resultados obtidos através deste guia prático.

Na última parte do livro, os autores mostram diversas aplicações da modelagem computacional em distintos contextos da biologia. Vários exemplos são apresentados através de artigos científicos, o que se configura como uma forma de ampliar os horizontes do leitor quanto à vasta gama de possibilidades de aplicação dos métodos de modelagem. Além disso, os exemplos de aplicabilidade servem para instigar os leitores mais audazes a se aventurarem na laboriosa tarefa de predizer a estrutura de uma proteína.

Particularmente, o último capítulo do livro é bastante interessante, pois além de mostrar as perspectivas da predição tridimensional, ele discute, de forma geral, as atuais limitações. Os autores discursem detalhar um método em particular e trazem à tona uma faceta da modelagem que é seu carácter de aproximação. Isso não poderia ser diferente, pois a modelagem computacional é uma inferência que, como tal, nos proporciona uma forma de idealizar uma entidade biológica desconhecida que é a real estrutura da proteína.

Em suma o livro *Métodos de Modelagem da Estrutura Tridimensional de Proteínas: Um Guia Teórico-prático* é um excelente referencial teórico-prático de fácil leitura que está sendo oferecido ao público acadêmico na língua portuguesa.

Prof. PhD. Élcio de Souza Leal
Docente do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A ESTRUTURA E O PROBLEMA DE DOBRAMENTO DE PROTEÍNAS

Kauê Santana da Costa

Anderson Henrique Lima e Lima

Jerônimo Lameira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228101>

CAPÍTULO 2..... 7

MÉTODOS DE PREDIÇÃO POR HOMOLOGIA

Kauê Santana da Costa

João Marcos Pereira Galúcio

José Rogério de Araújo Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228102>

CAPÍTULO 3..... 16

MODELAGEM DE PROTEÍNAS NO *MODELLER*

Kauê Santana da Costa

João Marcos Pereira Galúcio

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228103>

CAPÍTULO 4..... 29

MODELAGEM DE PROTEÍNAS NO *EASYMODELLER*

João Marcos Pereira Galúcio

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228104>

CAPÍTULO 5..... 33

MÉTODOS DE PREDIÇÃO *THREADING* E *AB INITIO*

Anderson Henrique Lima e Lima

Kauê Santana da Costa

Alberto Monteiro dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228105>

CAPÍTULO 6..... 41

ALGORÍTMOS DE MODELAGEM *THREADING* E *AB INITIO*

Anderson Henrique Lima e Lima

Kauê Santana da Costa

Alberto Monteiro dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228106>

CAPÍTULO 7..... 47

MODELAGEM DE PROTEÍNAS NO *I-TASSER*

Kauê Santana da Costa

Anderson Henrique Lima e Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228107>

CAPÍTULO 8..... 53

APLICAÇÕES DA MODELAGEM POR HOMOLOGIA, *AB INITIO* E *THREADING*

Anderson Henrique Lima e Lima

Alberto Monteiro dos Santos

Kauê Santana da Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228108>

CAPÍTULO 9..... 60

ATUAIS LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DOS MÉTODOS *THREADING* E *AB INITIO*

Kauê Santana da Costa

Anderson Henrique Lima e Lima

Alberto Monteiro dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8252228109>

GLOSSÁRIO DE TERMOS TÉCNICOS E SIGLAS 64

REFERÊNCIAS 70

SOBRE OS AUTORES 79

CAPÍTULO 1

A ESTRUTURA E O PROBLEMA DE DOBRAMENTO DE PROTEÍNAS

Kauê Santana da Costa

Anderson Henrique Lima e Lima

Jerônimo Lameira

A determinação da estrutura de proteínas mostra-se relevante em diferentes áreas científicas, entre elas, engenharia, química, biologia e medicina devido à participação destes biopolímeros em diferentes processos biológicos, assim como suas diversas aplicações industriais, farmacêuticas e biotecnológicas. Diferentes abordagens e métodos *in silico* têm sido desenvolvidos, ao longo dos anos, para a solução do problema de predição da estrutura destas macromoléculas, como alternativas aos métodos experimentais, por exemplo, espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e a cristalografia de difração de raios X. Além disso, os métodos que utilizam somente ferramentas computacionais se destacam, em alguns aspectos, em relação aos experimentais, como o fato de requererem menor investimento em infraestrutura e recursos humanos.

Usados na predição de estrutura de proteínas, os métodos *in silico* têm recebido considerável atenção da comunidade acadêmica, devido ao desenvolvimento de algoritmos e computadores com maior

capacidade de processamento de dados, e pelo aumento no número de sequências nucleotídicas e de aminoácidos depositados em bases de dados biológicos de livre acesso que favorecem a sua utilização em diferentes propósitos científicos (BENSON et al., 2017; MAGRANE; CONSORTIUM, 2011). Neste contexto, o termo *modelagem de proteínas* tem sido aplicado, atualmente, para referir-se à predição da estrutura tridimensional destas macromoléculas por algoritmos computacionais, partindo do conhecimento prévio da sua sequência de aminoácidos e o termo *desenho de proteínas* para designar a engenharia de proteínas, que consiste na construção de novas estruturas que exibam aplicações, principalmente, de cunho biotecnológico ou características diferentes daquelas encontradas na natureza.

PARADOXO DE LEVINTHAL E A HIPÓTESE DE ANFISEN

O processo físico que leva o dobramento de proteínas continua sendo um dos maiores desafios da Biologia Estrutural. O problema de dobramento de proteínas (PFP – do inglês *Protein Folding Problem*) levantado, inicialmente, por Cyrus Levinthal em 1968, colocou em evidência a difícil resolução da estrutura tridimensional dessas macromoléculas. O paradoxo de Levinthal, como é chamado, parte da observação de que não existe um tempo

suficientemente adequado, avaliando os processos biológicos para determinada proteína atingir sua conformação estável, considerando randomicamente todos os seus possíveis estados conformacionais (LEVINTHAL, 1968). No entanto, em 1973, os estudos pioneiros de Christian Anfisen sobre o processo de dobramento da ribonucleases A lançaram luz para a compreensão inicial da relação existente entre a sequência de aminoácidos de determinada proteína e a sua conformação nativa tridimensional (conformação funcional). A hipótese de Anfisen implica que a estrutura nativa estável dessas macromoléculas correspondem ao mínimo global de energia livre, sendo que esta depende de um conjunto de interações da proteína com o meio que a circunda, por exemplo, as interações iônicas, interações não ligadas, interações proteína-solvente, efeitos estéricos, torsionais, entre outros (ANFISEN, 1973).

Segundo a hipótese termodinâmica, a estrutura nativa das proteínas é determinada exclusivamente por um processo biofísico, isto é, pela interação da sequência com o meio de solvatação, sendo sua (1) conformação única: não há para determinada sequência duas configurações conformacionais com energia livres comparáveis; (2) estável: sua estrutura não está propensa a mudanças conformacionais bruscas devido às alterações ambientais pequenas, tais como, pH, pressão e temperatura (3) cineticamente acessível ao nível mínimo de energia, isto é, a diferença entre os níveis de energia e as formas enoveladas e não enoveladas é pequena do ponto de vista cinético, podendo as primeiras serem acessíveis em escalas de tempo comparáveis aos demais os processos biológicos que ocorrem em nível molecular.

A conformação funcional de uma proteína também depende um conjunto de fatores biológicos intrínsecos presentes em cada organismo, não podendo a sua determinação, ser reduzida, portanto, unicamente pela interação biofísica com meio abiótico. Entre estes fatores pode-se citar: modificações pós-traducionais, tais como glicosilação, metilação, clivagem proteolítica etc., a formação de complexos proteína-proteína, e a interação com moléculas de cofatores que levam a alterações alostéricas. Determinados eucariotos, proteínas de modificação denominadas chaperonas, também estão envolvidas nas alterações pós-traducionais e auxiliam no correto enovelamento da proteína na sua conformação final (BEN-ZVI; GOLOUBINOFF, 2001).

ESTRUTURA DAS PROTEÍNAS E AMINOÁCIDOS

A estrutura de uma proteína compreende diferentes níveis de organização que estão diretamente envolvidos em sua conformação nativa. Dentre os níveis organizacionais, distinguimos quatro estruturas: primária, secundária, terciária e quaternária.

A estrutura primária refere-se somente a sequência de resíduos de aminoácidos; a estrutura secundária corresponde ao dobramento da sequência pela formação de interações intermoleculares intracadeia, tais como, ligações de hidrogênio formadas por átomos da

cadeia principal (no inglês *backbone*) que levam a formação de estruturas denominadas de α -hélices (pronúncia: alfa-hélices) e β -folhas (beta-folhas). Conectando os elementos da estrutura secundária, há as regiões de alça (em inglês, *loop*), que são do ponto de vista conformacional muito variáveis. A estrutura terciária corresponde ao dobramento adicional destas estruturas na conformação nativa pela formação de novas interações formadas pelas cadeias laterais (no inglês *side chains*) dos resíduos de aminoácidos, tais como, interações hidrofóbicas, pontes dissulfeto, ligações de hidrogênio, etc. O quarto, e último nível, corresponde à estrutura quaternária que leva a formação de complexos, isto é, a formação de dímeros, trímeros, tetrâmeros, etc., e devido às interações intercadeia dos átomos das cadeias laterais e da cadeia principal de diferentes monômeros (Figura 1A).

Quimicamente, as proteínas são compostas de longas cadeias de aminoácidos que são unidos covalentemente entre si por ligações peptídicas. Cada aminoácido é composto por um o átomo de carbono quiral denominado carbono alfa (C_{α}), que forma ligações com um grupo amina, um grupo carboxila, uma cadeia lateral que varia de acordo com o aminoácido e um átomo de hidrogênio (Figura 1B).

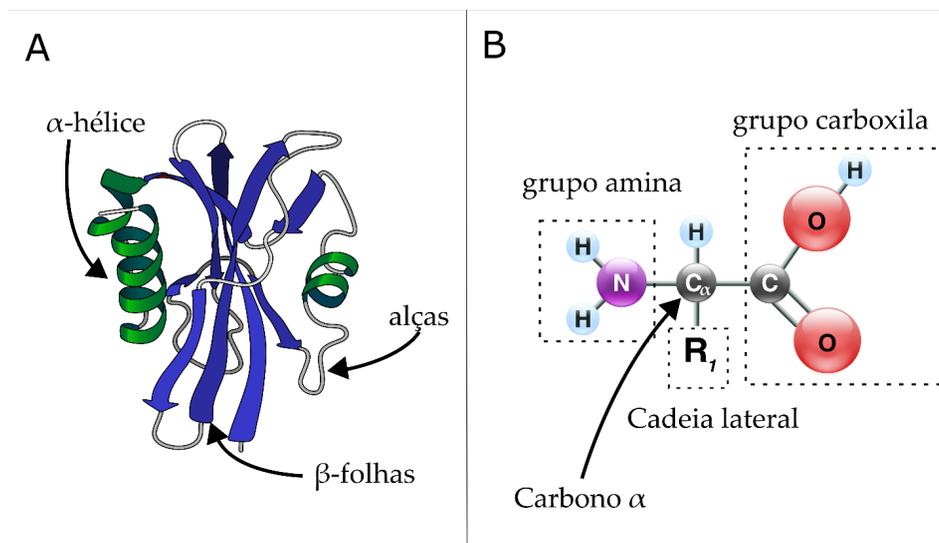


Figura 1. (A) Estrutura terciária de uma proteína exibindo as regiões de alfa-hélice, beta-folhas e alças. (B) Estrutura química do aminoácido mostrando os grupos químicos e localização do carbono central.

Ao todo existem vinte tipos de aminoácidos naturais denominados de padrões ou primários, são eles: glutamato e aspartato (polares ácidos); arginina, lisina e histidina (polares básicos); asparagina, glutamina, serina, treonina e tirosina (polares sem carga); e cisteína, fenilalanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, triptofano, alanina e valina (apolares). A tabela 1 exhibe a abreviação e o símbolo utilizado para a representação dos vinte tipos de aminoácidos.

Nome	Abreviação	Símbolo
Aminoácidos apolares		
Alanina	Ala	A
Glicina	Gly	G
Fenilalanina	Phe	F
Leucina	Leu	L
Valina	Val	V
Isoleucina	Ile	I
Prolina	Pro	P
Metionina	Met	M
Triptofano	Trp	W
Serina	Ser	S
Aminoácidos polares e sem carga		
Cisteína	Cys	C
Asparagina	Asn	N
Treonina	Thr	T
Tirosina	Tyr	Y
Asparagina	Asn	N
Glutamina	Gln	Q
Aminoácidos negativamente carregados (ácidos)		
Aspartato	Asp	D
Glutamato	Glu	E
Aminoácidos positivamente carregados (básicos)		
Arginina	Arg	R
Lisina	Lys	K
Histidina	His	H

Tabela 1. Abreviações e símbolos de representação dos 20 tipos diferentes de aminoácidos

INTRODUÇÃO AOS MÉTODOS DE PREDIÇÃO DA ESTRUTURA

Os métodos de predição da estrutura de proteínas podem ser subdivididos em duas categorias: os métodos baseados em molde (TBM – do inglês *Template-based Modeling*) que utilizam uma ou mais estruturas como referência previamente resolvidas por métodos experimentais para a modelagem. Neles estão incluídos a modelagem por homologia, também chamada de modelagem comparativa (FISER, 2010; FISER; ŠALI, 2003; SANTOS FILHO; ALENCASTRO; BICCA DE ALENCASTRO, 2003) e os métodos de predição por *threading* – ou método por reconhecimento de dobramento (CHENG; BALDI, 2006; JONES; MILLER; THORNTON, 1995; JONES; TAYLOR; THORNTON, 1992). Por último, há os métodos de predição *ab initio*, conhecidos também por *de novo* (BONNEAU et al., 2002) primeiros princípios (FLOUDAS et al., 2006) ou métodos livres de molde (TFM, do inglês *Template-free Modeling*) (KINCH et al., 2011).

A escolha do método adequado para a predição estrutural dependerá principalmente de dois critérios: a existência de uma estrutura molde e a aplicação na qual o modelo se destina. De modo geral, os métodos baseados em molde são preferidos para aplicações que exigem detalhes ultraestruturais mais precisos, tais como planejamento *in silico* de inibidores e análise do mecanismo catalítico de enzimas. Já os métodos *ab initio* têm sido aplicados com relativo sucesso no desenho de proteínas com novas topologias e atividades catalíticas (Figura 2).

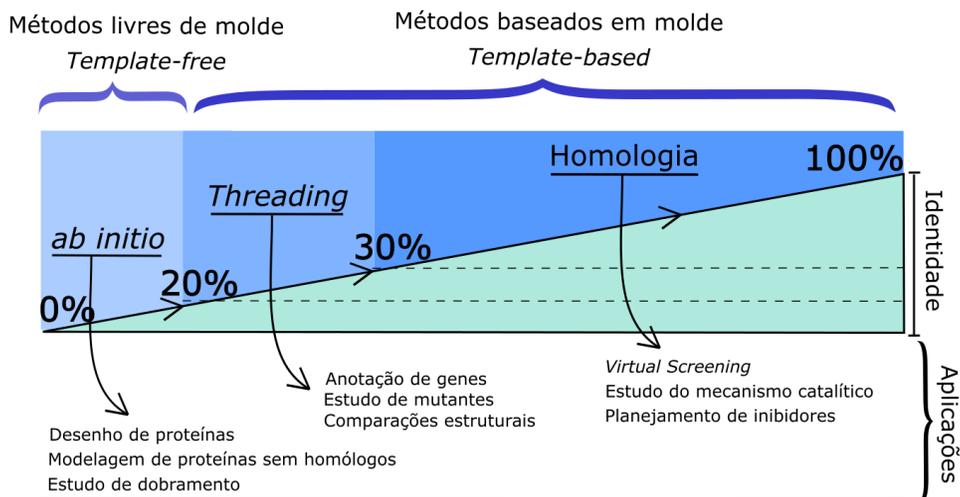
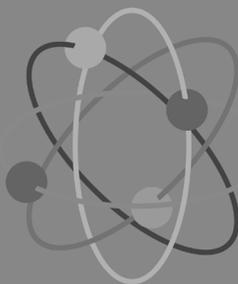


Figura 2. Relação entre métodos de modelagem da estrutura de proteínas e o valor de identidade da sequência. No diagrama, são exibidas algumas aplicações comumente direcionadas aos modelos obtidos por cada método, embora mais de um método possa ser usado para a mesma aplicação.

Embora, os métodos baseados em molde recebam maior atenção nos eventos de competição formal que ocorrem bienalmente, denominados Avaliação Crítica das Técnicas de Predisão da Estrutura de Proteínas (CASP, do inglês, *Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction*) (HUANG et al., 2014) – em que diferentes métodos e algoritmos são testados considerando a sua capacidade de prever a estrutura tridimensional destas macromoléculas na sua conformação nativa – os métodos *ab initio* destacam-se, atualmente, como as estratégias mais ambiciosas para a predição estrutural, assim como para o desenho de proteínas com novas topologias e atividades catalíticas (BONNEAU et al., 2001, 2002; SIMONS et al., 1999; ZHANG, 2007; 2009).

A predição da estrutura de proteínas é, sem dúvida, um assunto chave para todos que atuam nas áreas de modelagem molecular, bioinformática e biologia estrutural, dada a versatilidade de funções desempenhada por estes biopolímeros em processos biológicos, assim como suas diferentes aplicações farmacêuticas, industriais e biotecnológicas. Com este livro, pretende-se não somente atender às necessidades práticas relacionadas à modelagem e análise das estruturas tridimensionais de proteínas, conteúdo ainda carente em língua portuguesa, mas também fornecer os principais conceitos necessários para a compreensão dos métodos, suas aplicações, assim como limitações. O livro traz um conteúdo e linguagem adaptada para alunos de graduação e, devido ao grande número de expressões originárias do inglês presentes na literatura científica, são incluídos os termos mais comumente utilizados na língua de origem, sempre dando preferência à tradução destes para o português.

O livro traz linguagem acessível, inclui referências atualizadas sobre os métodos, se encontra ricamente ilustrado e traz ao final um glossário de termos técnicos que enriquecerão a leitura e compreensão do leitor. Esta obra é uma importante fonte de consulta de alunos de graduação e pós-graduação de cursos relacionados às áreas de ciências Biológicas, Médicas, Exatas e Naturais, assim como, para todos interessados no assunto.



A predição da estrutura de proteínas é, sem dúvida, um assunto chave para todos que atuam nas áreas de modelagem molecular, bioinformática e biologia estrutural, dada a versatilidade de funções desempenhada por estes biopolímeros em processos biológicos, assim como suas diferentes aplicações farmacêuticas, industriais e biotecnológicas. Com este livro, pretende-se não somente atender às necessidades práticas relacionadas à modelagem e análise das estruturas tridimensionais de proteínas, conteúdo ainda carente em língua portuguesa, mas também fornecer os principais conceitos necessários para a compreensão dos métodos, suas aplicações, assim como limitações. O livro traz um conteúdo e linguagem adaptada para alunos de graduação e, devido ao grande número de expressões originárias do inglês presentes na literatura científica, são incluídos os termos mais comumente utilizados na língua de origem, sempre dando preferência à tradução destes para o português.

O livro traz linguagem acessível, inclui referências atualizadas sobre os métodos, se encontra ricamente ilustrado e traz ao final um glossário de termos técnicos que enriquecerão a leitura e compreensão do leitor. Esta obra é uma importante fonte de consulta de alunos de graduação e pós-graduação de cursos relacionados às áreas de ciências Biológicas, Médicas, Exatas e Naturais, assim como, para todos interessados no assunto.

