

ICB837(FIS820D Tópicos Especiais)

Bioinformática Estrutural

Carga Horária: 60h, 4 créditos

Professores: Lucas Bleicher (ICB), Mariana Quezado (ICB), Gerald Weber (DF, ICEX)

Matrícula: Estudantes do curso de pós-graduação em bioinformática matriculam em ICB837, estudantes do curso de pós-graduação em física em FIS820D Tópicos Especiais.

Ementa:

Estruturas de Proteínas/Enzimas; Noções básicas de cristalografia; Métodos de Validação e extração de dados biológicos a partir de estruturas; Construções e análises de modelos cristalográficos a partir de mapas de densidade eletrônico; Base de dados biológicas; Representações gráficas de proteínas; Campos de força; Docagem e triagem virtual de bases de dados; Métodos para predição de estruturas e dinâmica molecular; Alinhamentos e sobreposição estrutural de proteínas; Análise de Superfície e cavidades em estruturas de proteínas; Cálculo de contatos; e Modelagem e análise de grafos em estruturas proteicas.

Avaliação

Apresentação de seminários baseados em artigos científicos e trabalhos práticos.

Programa:

1. Estrutura de DNA/RNA e tipos de ligação
 - a. História da descoberta das estruturas de DNA
 - b. A ligação de Watson-Crick, Hoogsten e Sugar-Edge
 - c. Despareamento (mismatches)
 - d. Isostericidade
 - e. Orientações anti e syn da base glicosídica
 - f. orientações cis trans da ligação glicodísida
 - g. Orientação paralela e anti-paralela das fitas
 - h. Modos de ligação de hidrogênio: padrão, bifurcado, water-inserted, ligações C-H, envolvendo oxigênio da ribose
 - i. Referência padrão da geometria de pares de base em ácidos nucléios
 - j. Conformações helicoidais tipo A, B, Z, hélices triplas e quadruplas

2. Estruturas de Proteínas
 - a. Historia da bio estru. prot
 - b. Propriedades físico-químicas de aminoácidos
 - c. Modelos e Representações
 - d. Geometria e estruturas secundárias
 - e. Hierarquia estrutural
 - f. Paradigma estrutura-função
 - g. Tutorial para usar o chimera, modelos para mutacao pontual, e alguns campos de forca utilizados
3. Noções básicas de cristalografia
 - a. Ondas, Fenômeno de difração
 - b. Planos cristalinos, lei de Bragg
 - c. O fator de estrutura e o problema das fases
 - d. Padrões de difração
 - e. Detalhes experimentais sobre cristalização e coleta de dados de difração
 - f. O arquivo PDB, parâmetros refináveis (coordenadas, ocupância e fatores de estrutura)
4. Construções e análises de modelos cristalográficos a partir de mapas de densidade eletrônico
 - a. Montagem de um trecho de cadeia proteica a partir de um mapa de alta resolução
 - b. O show de horrores do PDB
5. Ressonância Magnética Nuclear
 - a. Introdução a RMN (conceitos básicos, spin)
 - b. RMN aplicada ao estudo de biomoléculas
 - c. Experimentos unidimensionais e bidimensionais
 - d. Interpretação de espectros de RMN para assinalamento e cálculo estrutural
6. Termodinâmica de DNA/RNA
 - a. Fenomenologia experimental da hibridização/desnaturação de ácidos nucleicos
 - b. Influência das condições de solvente na desnaturação
 - c. Importância tecnológica da hibridização em tecnologias de sequenciamento, PCR e microarranjo
 - d. Modelo de próximos vizinhos
 - e. Modelo Poland-Scheraga
 - f. Modelo Peyrard-Bishop
 - g. Atividades práticas
7. Folding de RNA
 - a. Conceito de estrutura secundária de RNA
 - b. Programação dinâmica, algoritmo de Nussinov
 - c. Introdução aos programas do ViennaRNA
 - d. Atividades práticas
8. Enovelamento de proteínas
 - a. Como a célula promove o enovelamento adequado de uma proteína?

- b. Chaperonas?
 - c. Energia conformacional
 - d. A teoria de superfície de energia do enovelamento de proteínas
 - e. Experimento de Anfinsen
 - f. Paradoxo de Levinthal
 - g. Modelos simplificados
 - h. Atividades práticas
9. Base de dados biológicas
- a. Conceitos básicos (armazenamento, confiabilidade e análise)
 - b. Indexação (similaridade)
 - c. Dados, informação e conhecimento
 - d. Análise especializada, primária e secundária
 - e. Redundâncias
 - f. GenBank, EMBL, PDB e DDBJ
 - g. Swissprot, PIR
10. Campos de Força
- a. Dificuldades da utilização de mecânica quântica em simulações de macromoléculas.
 - b. Representação de distâncias e ângulos por potenciais parabólicos ou sinusoidais.
 - c. O potencial de Lennard-Jones
 - d. Lei de Coulomb e suas dificuldades de implementação: constante dielétrica e cargas parciais
 - e. Campos *coarse-grained*
 - f. Campos de força usados comumente para simulação
11. Métodos para predição de estrutura terciária- teórica
- a. Predição por homologia
 - b. Predição por threading
 - c. Ab initio
12. Modelagem Comparativa - Prática
- a. Etapas de modelagem por homologia - obtenção de molde, alinhamento, definição de protocolo de modelagem.
 - b. Prática com o software Modeller.
13. Dinâmica molecular – teórica
- a. Pequena revisão sobre campos de força
 - b. Métodos de integração de potenciais
 - c. Condições de contorno - simulação em esfera de água vs. volumes periódicos
 - d. Utilização de moléculas de água vs. solvente implícito
 - e. Apresentação básica de métodos avançados (*steered molecular dynamics*, cópias múltiplas de ligantes, metadinâmica)
14. Alostерismo
- a. Definição de alosterismo
 - b. Estudos clássicos (hemoglobina como caso de estudo)

- c. Métodos experimentais para o estudo de alosterismo
 - d. Métodos computacionais para o estudo de alosterismo
15. Correlações - teórica
- a. O que é coevolução em aminoácidos, histórico, detecção por correlação em alinhamentos
 - b. Evolução dos métodos de correlação e as interpretações do fenômeno.
 - c. Aplicação à identificação de determinantes funcionais em sub-classes de famílias de proteínas
 - d. Aplicação à modelagem de proteínas por predição de contatos.
 - e. Aplicação ao desenho e interpretação de experimentos de mutagênese.
 - f. Prática com os softwares PFstats e o servidor CONAN.
16. Redes (grafos)
- a. Tipos de redes: redes aleatórias, hierárquicas, livres de escala, direcionadas e não-direcionadas
 - b. Probabilidade de conexão, caminhos médios, coeficientes de aglomeração
 - c. Padrões, subgrafos e aglomerados de padrões
 - d. Efeito "mundo pequeno"
 - e. Robustez topológica
 - f. Prática com software Cytoscape

Referências

1. [Saenger, Wolfram. *Principles of nucleic acid structure*. Springer Science & Business Media, 2013.](#)
2. [Neidle, Stephen. *Principles of nucleic acid structure*. Academic Press, 2008. ISBN: 978-0-12-369507-9](#)
3. [Leontis, Neocles B., and Eric Westhof. "Conserved geometrical base-pairing patterns in RNA." *Quarterly reviews of biophysics* 31.4 \(1998\): 399-455.](#)
4. [Leontis, Neocles B., and Eric Westhof. "Geometric nomenclature and classification of RNA base pairs." *Rna* 7.4 \(2001\): 499-512.](#)
5. [Leontis, Neocles B., Jesse Stombaugh, and Eric Westhof. "The non-Watson-Crick base pairs and their associated isostericity matrices." *Nucleic acids research* 30.16 \(2002\): 3497-3531.](#)
6. [Olson, Wilma K., et al. "A standard reference frame for the description of nucleic acid base-pair geometry." *Journal of molecular biology* 313.1 \(2001\): 229-237.](#)
7. [Howard, Kathleen P. "Thermodynamics of DNA Duplex Formation: A Biophysical Chemistry Laboratory Experiment." *Journal of Chemical Education* 77.11 \(2000\): 1469.](#)
8. [Schreiber-Gosche, Sherrie, and Robert A. Edwards. "Thermodynamics of Oligonucleotide Duplex Melting." *Journal of chemical education* 86.5 \(2009\): 644.](#)
9. [Breslauer, Kenneth J., et al. "Predicting DNA duplex stability from the base sequence." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83.11 \(1986\): 3746-3750.](#)
10. [Kypr, Jaroslav, et al. "Circular dichroism and conformational polymorphism of DNA." *Nucleic acids research* 37.6 \(2009\): 1713-1725.](#)
11. [Hofacker, Ivo L. "Vienna RNA secondary structure server." *Nucleic acids research* 31.13 \(2003\): 3429-3431.](#)

12. [Strobel, Eric J., M. Yu Angela, and Julius B. Lucks. "High-throughput determination of RNA structures." *Nature Reviews Genetics* \(2018\): 1.](#)
13. [Barabasi, Albert-Laszlo, and Zoltan N. Oltvai. "Network biology: understanding the cell's functional organization." *Nature reviews genetics* 5.2 \(2004\): 101.](#)
14. Structural bioinformatics / edited by Philip E. Bourne, 2003, HelgeWeissig. ISBN 0-471-20200-2
15. Handbook of chemoinformatics algorithms / editors, Jean-Loup Faulon, Andreas Bender. 2010, ISBN 978-1-4200-8292-0
- 16.