

Modelagem Molecular

Introdução a modelagem, docking e dinâmica molecular

(Foco em Doenças

Negligenciadas)



Apresentação



- Primeiro contato com trabalho na Fiocruz (2008)
- Graduação em Biomedicina na Unirio (2012)
- Entrei no Estágio de **15 anos no meio acadêmico**
- Comecei a usar Simulação de Dinâmica Molecular (2014)
- Comecei a trabalhar com **10 anos de bioinformática estrutural**
- Entrei no Doutorado do PPGBq da UFRJ (2020)

Definição

?

- **Modelagem molecular** é a investigação de estruturas e propriedades moleculares usando química computacional e técnicas de visualização gráfica para fornecer uma representação tridimensional plausível sob um dado conjunto de circunstâncias.

- No nosso caso, modelaremos **proteínas**.

Por que proteínas?

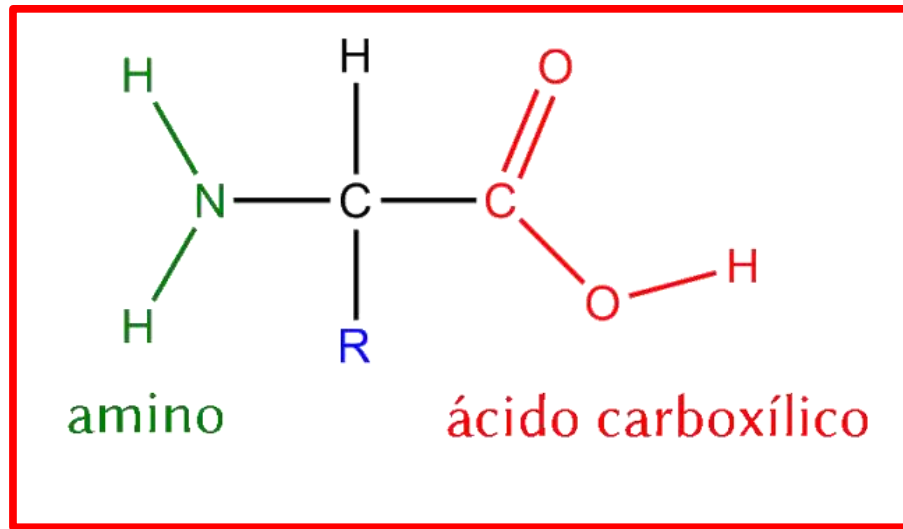
São moléculas fundamentais para o funcionamento de estruturas biológicas;

Estruturalmente mais rígidas do que lipídios ou açúcares;

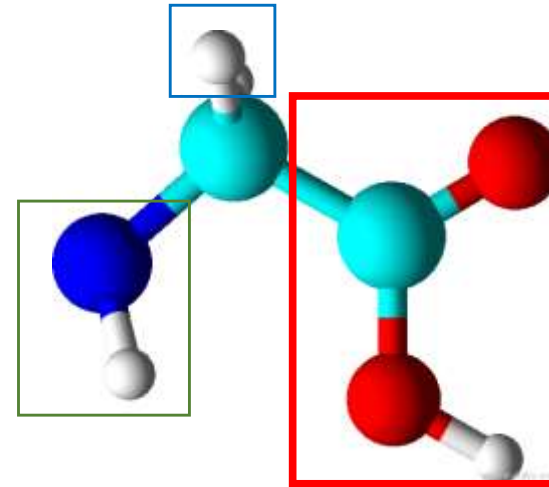
Muitos dados experimentais em que possamos nos basear.

O que são Proteínas?

- Polímeros de **aminoácidos**

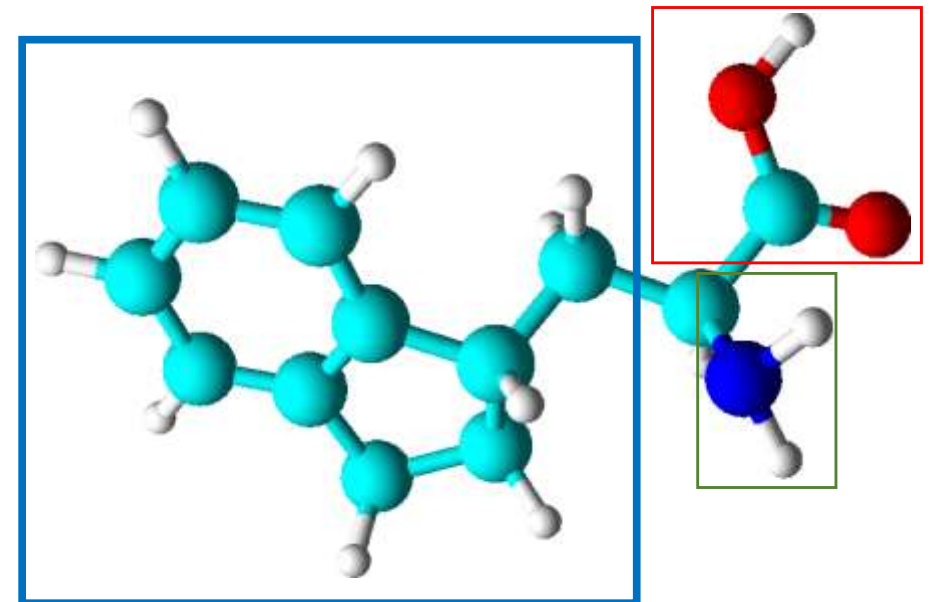


Estrutura de um aminoácido



Glicina

Triptofano



A Sequência Determina Estrutura

Estrutura Primária

>3S4O_1|Chains A, B|Protein tyrosine phosphatase-like protein|Leishmania major (5664)
GPGSMNATLIDCCDPQKPSRVLFHFLILDAPSPSNLPTYIKELQHRGVRHLVRVCGPTYD
ATLVKSRGIDVHSWPFDDGAPPTRAVLDSWLKLLDTELARQQEDPSVPPPTIGVHCVAG
LGRAPILVALALVEYGNVSALDAIALIREKRKGAINQTQMHWITKYKR



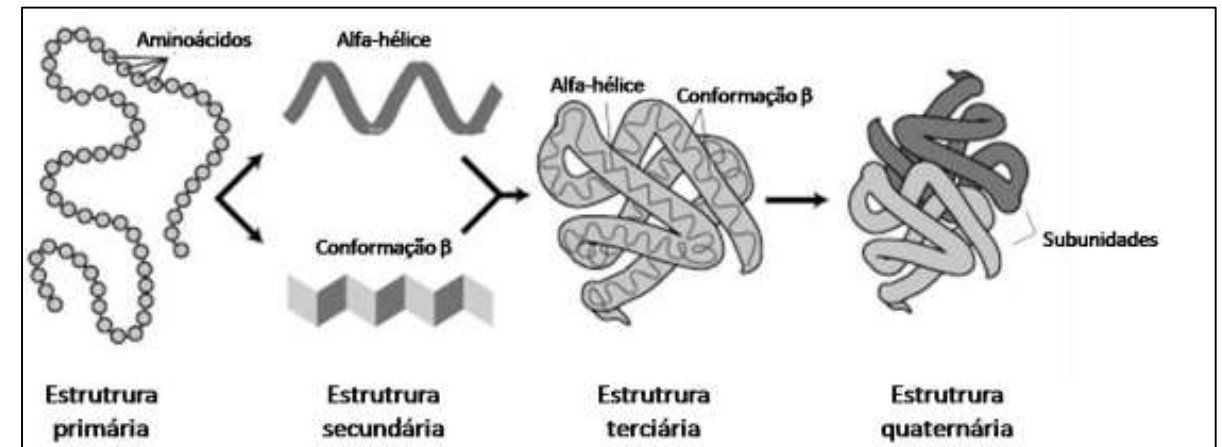
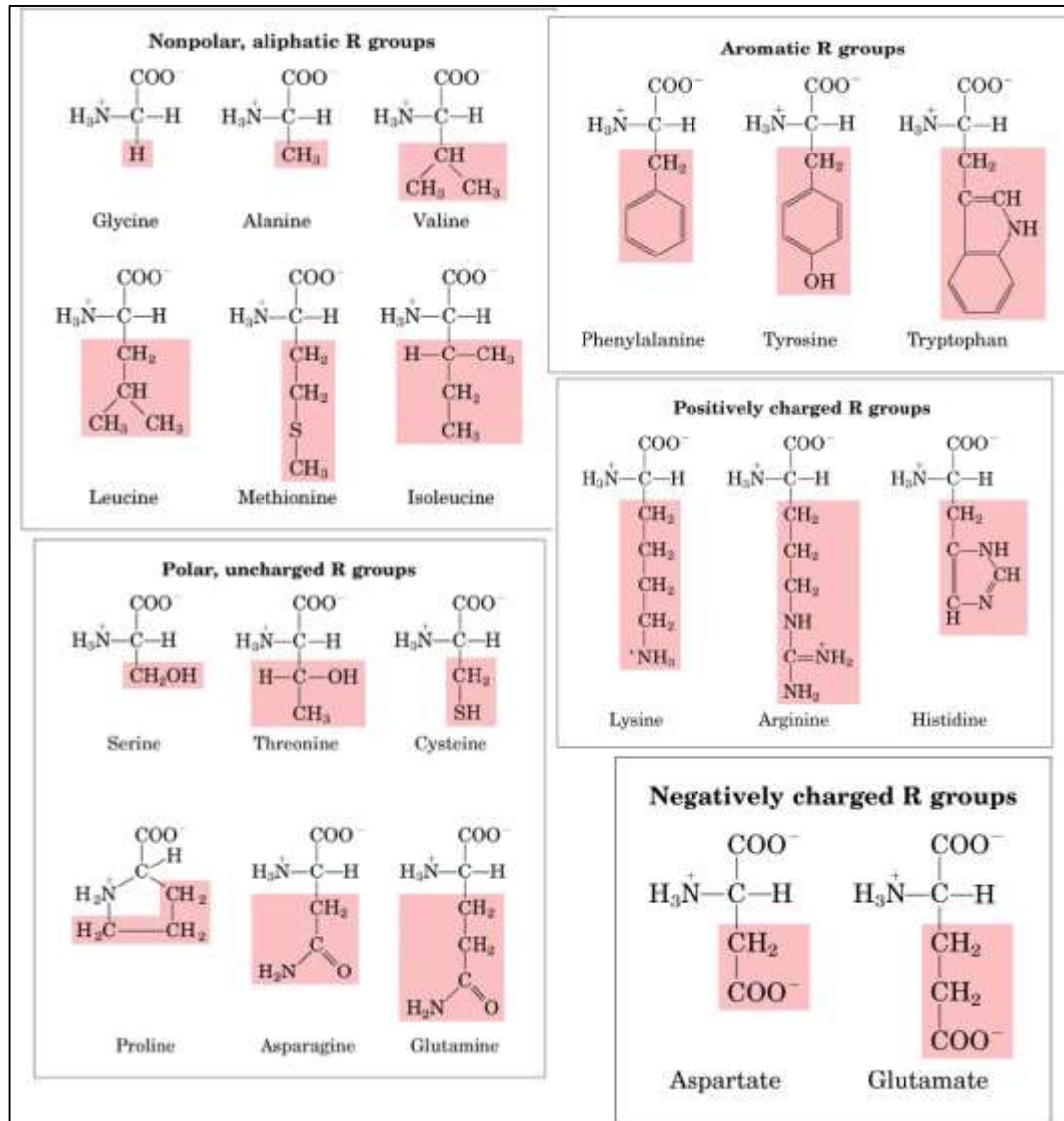
Para pequenas proteínas globulares, a estrutura nativa depende somente de sua sequência

Anfinsen CB (1973)

Estrutura Terciária



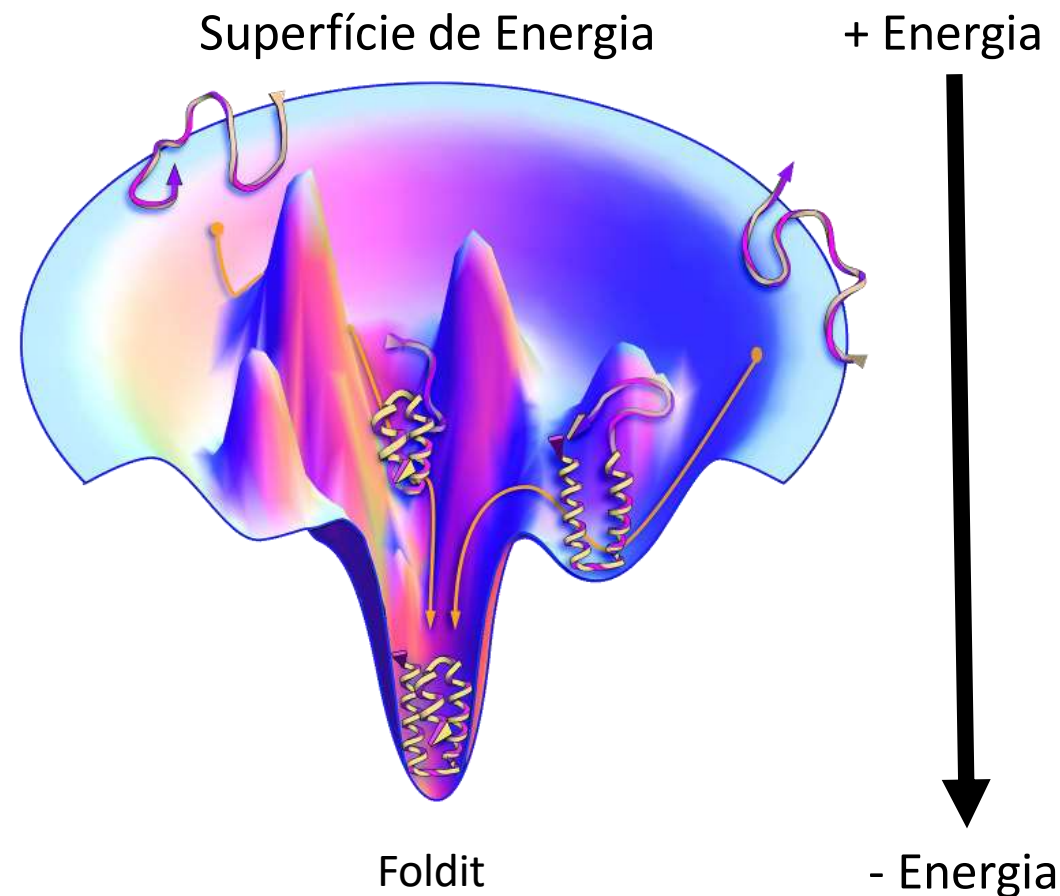
Sequência Determina Estrutura



Nelson et al. 2011

Energia e Conformações

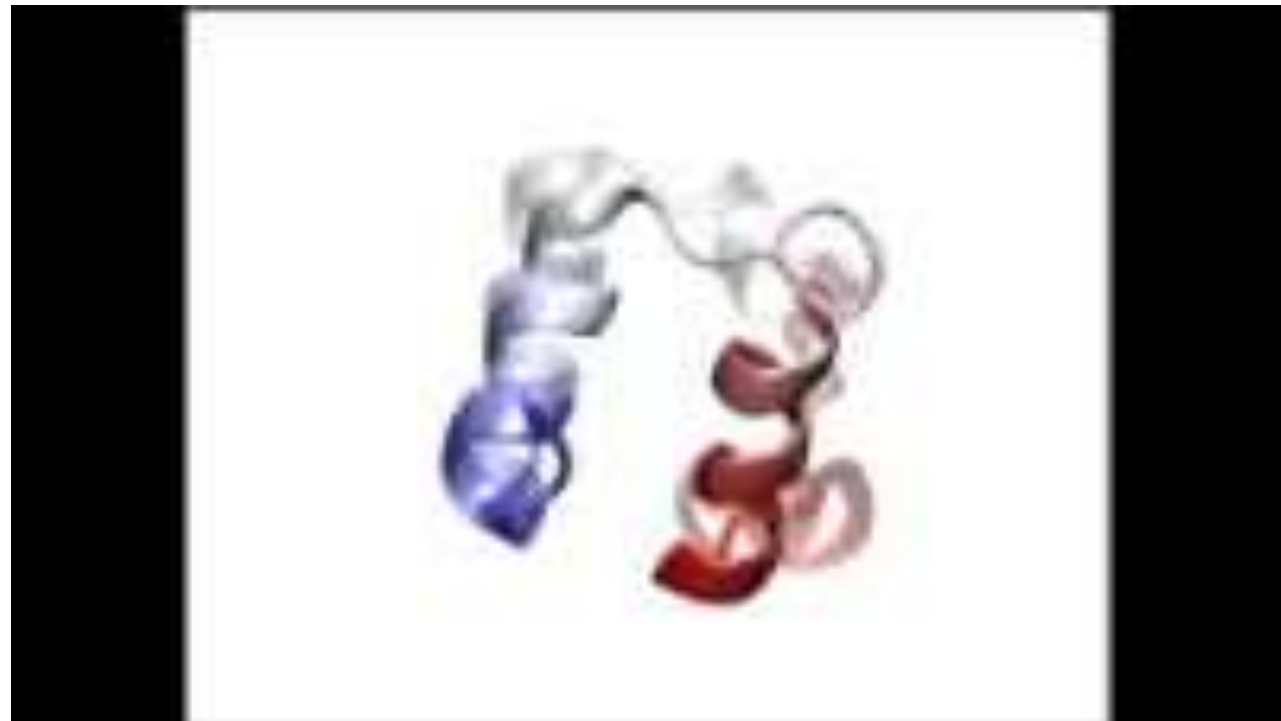
- Moléculas com menos energia são mais estáveis;
- Proteínas podem assumir posições com menos energia;
- A essas posições, é dado o nome de: **Conformações Estáveis**
- A conformação funcional é chamada conformação nativa



Postulado de Anfinsen

As conformações nativas são:

- **Únicas**
Só tem UM mínimo
- **Estáveis**
Se a conformação muda, ela volta ao estado nativo
- **Cineticamente Acessíveis**
A conformação nativa não pode estar em um ponto impossível de ser acessado



Problemas?

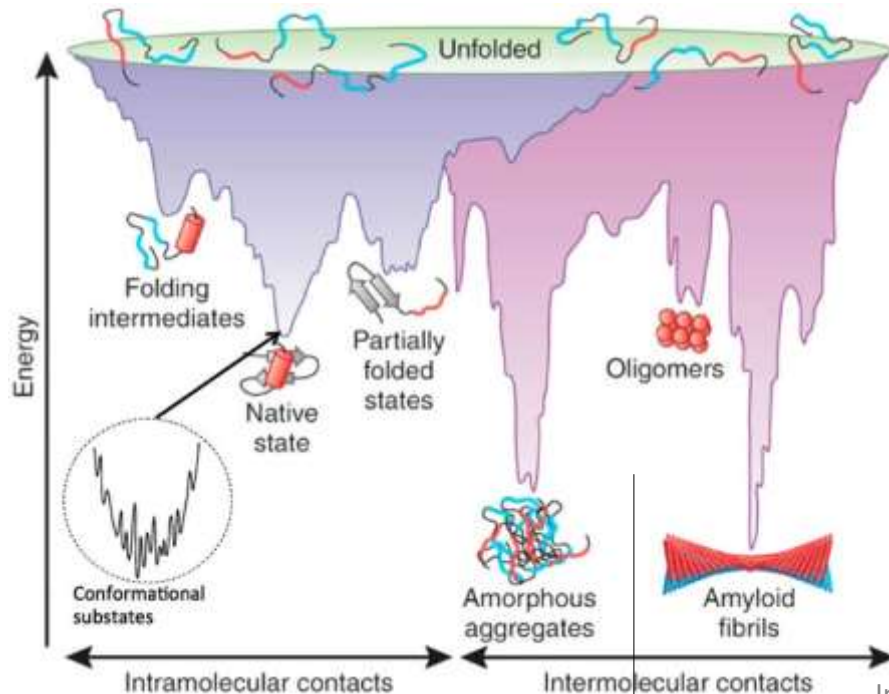


Cyrus Levinthal

Uma proteína com 100
resíduos de aminoácidos teria
de percorrer 10^{300}
conformações

Uma proteína demora μ s a
ms para chegar à sua
conformação

Tem que haver
algum modo de
guiar o folding!



Raskatov (2017)

- A forma nativa não é a de menor energia!
- Nenhuma dessas conformações é funcional, mas todas são estáveis
- Toda proteína pode assumir essa conformação

Problemas?



Conformational
substates

Raskatov (2017)

Essas poses são
energeticamente próximas

Pode haver transições
aleatórias entre elas

Não são únicos!

Forma Define Função

O que é uma cadeira?

Forma Define Função

O que é uma cadeira?

Isso?



Forma Define Função

O que é uma cadeira?



E Isso?



Forma Define Função

O que é uma cadeira?



E Isso?



Forma Define Função

Essas cadeiras são iguais? Por que?

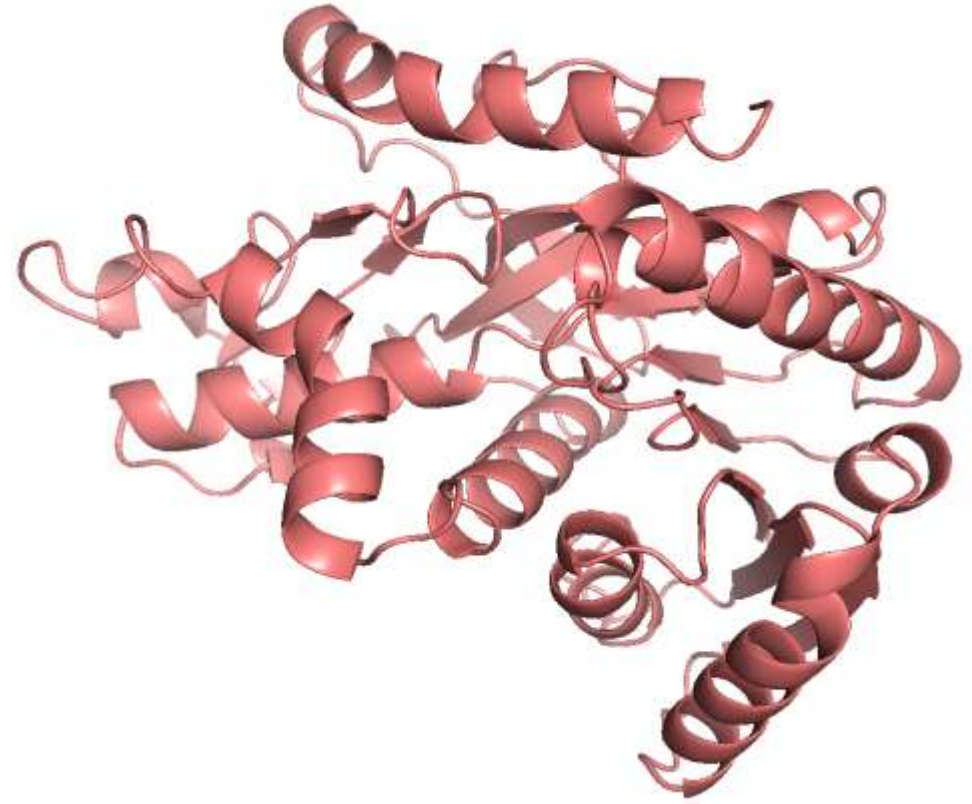


Forma Define Função

Proteínas com funções parecidas têm estruturas parecidas, mas não iguais)



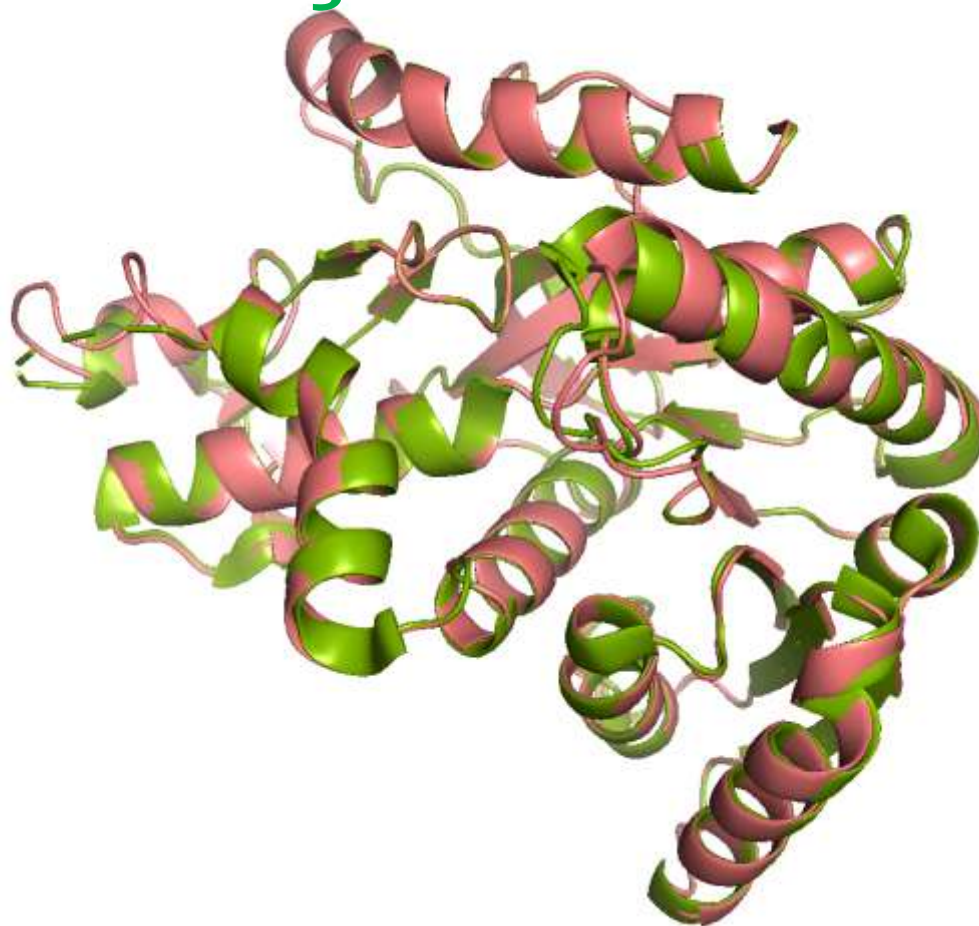
Malato desidrogenase de *L. major*



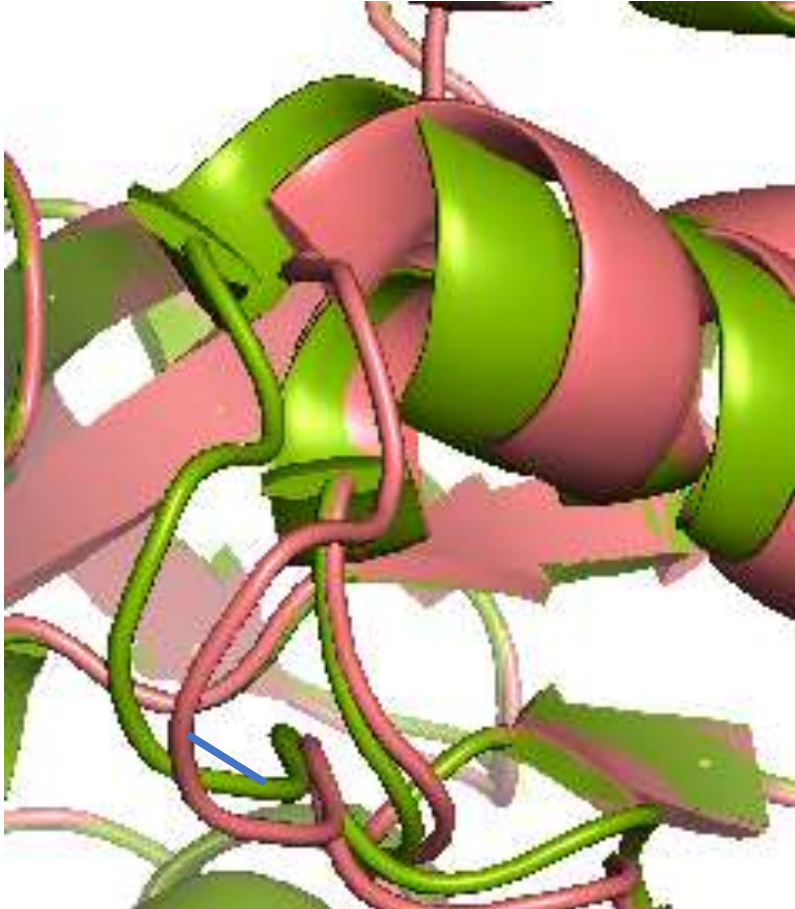
Malato desidrogenase de *L. mexicana*

Forma Define Função

Malato desidrogenases alinhadas



RMSD



$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{\sum (\text{distância entre átomos})^2}{\text{número de átomos}}}$$

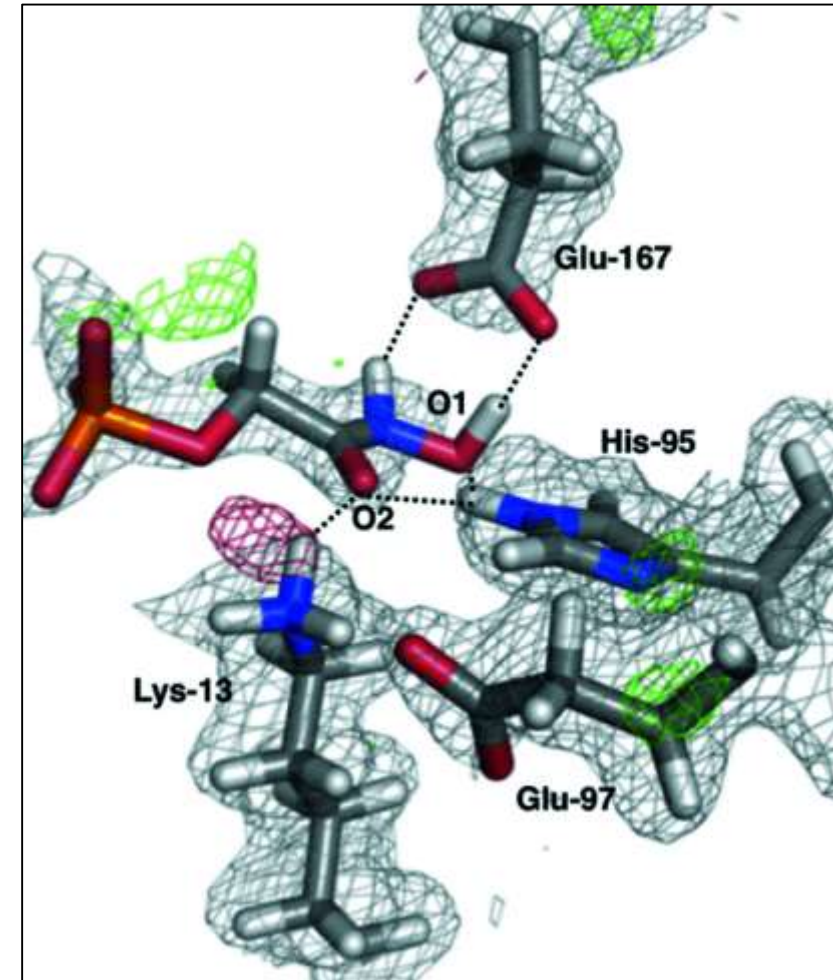
A Comparação entre uma estrutura com a outra

Por Que Modelar?

- O que entendemos a partir da estrutura?

1 - Estudo de função

Como a Proteína Funciona?



Kelpsas V et al. (2021)

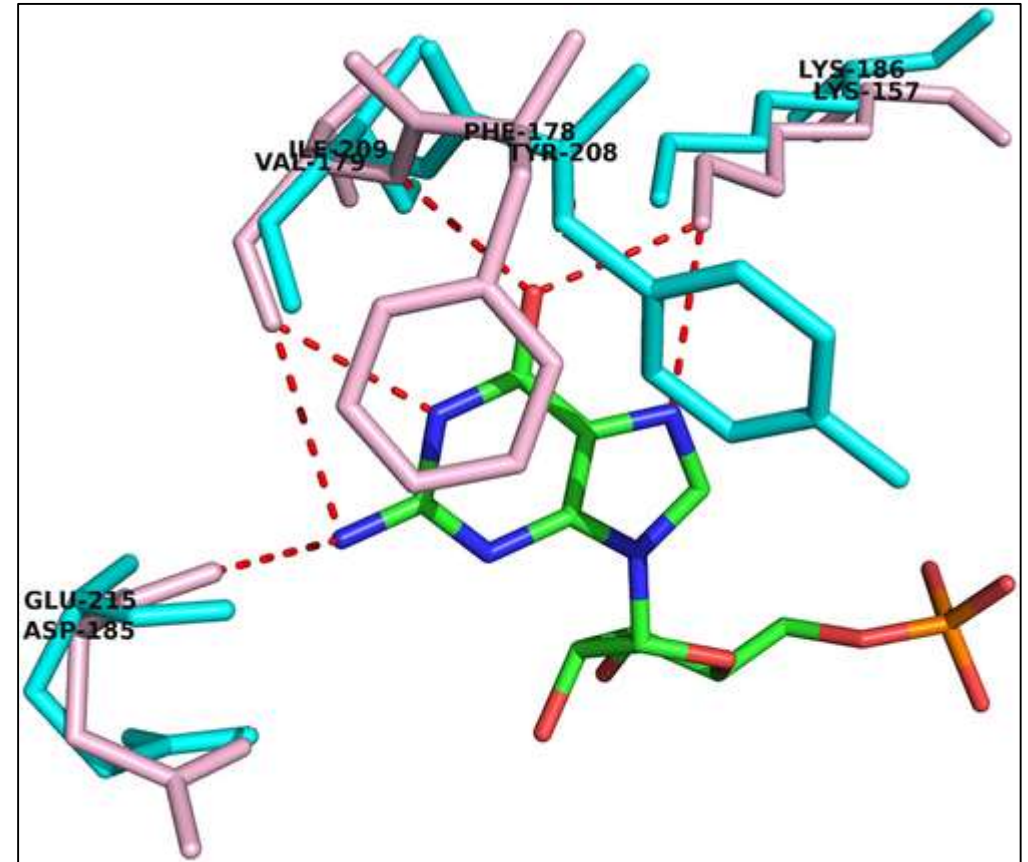
Por Que Modelar?

- O que entendemos a partir da estrutura?

1 - Estudos funcionais.

2 - E

Quais são os impactos de mudanças na estrutura

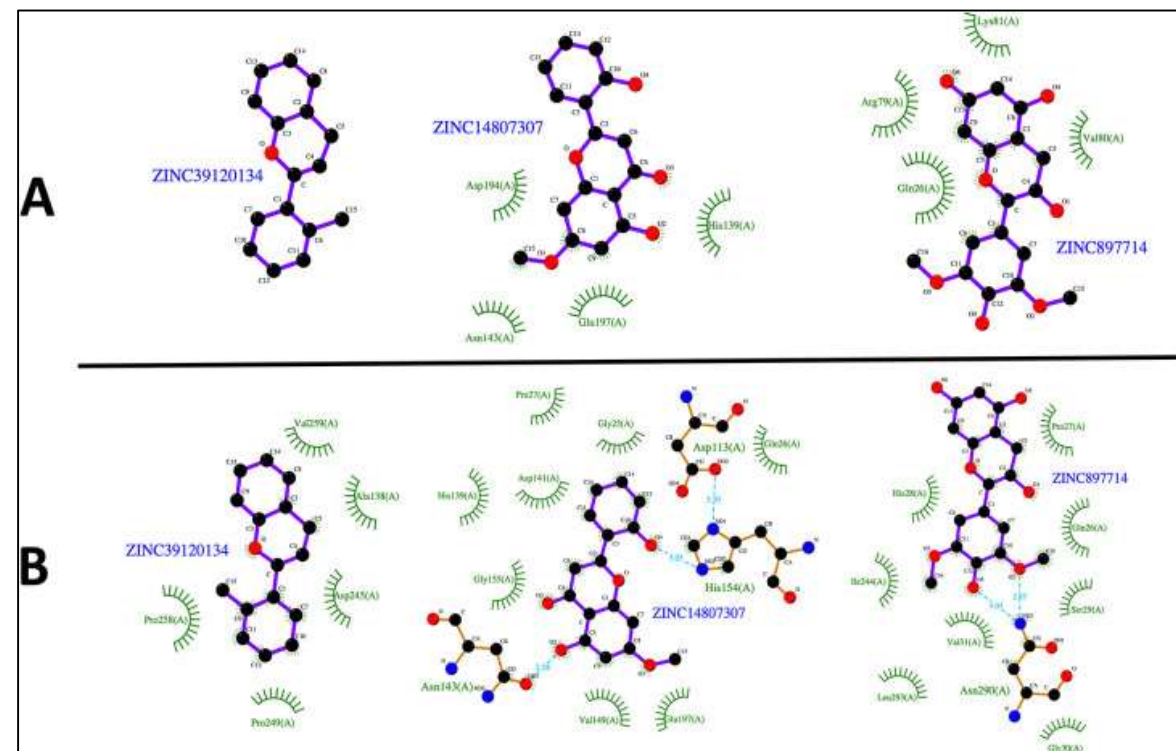


Patel B et al. (2021)

Por Que Modelar?

- Oque entendemos a partir da estrutura?
- 1 - Estudos funcionais.
- 2 - Estudos comparativos.
- 3 - De

A interação com ligantes pode ajudar na manutenção da saúde?



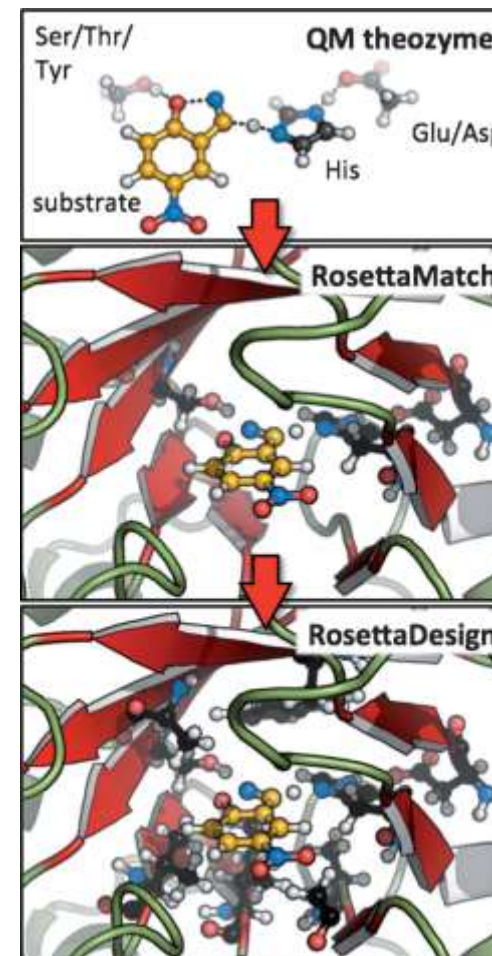
Barazorda-Ccahuana HL et al. (2023)

Por Que Modelar?

- O que entendemos a partir da estrutura?

- 1 - Estudos funcionais.
- 2 - Estudos comparativos.
- 3 - Desenho racional de fármacos.
- 4 - Desenho de enzimas

Como produzir enzimas mais eficientes em algum processo?



Kiss G et al. (2013)

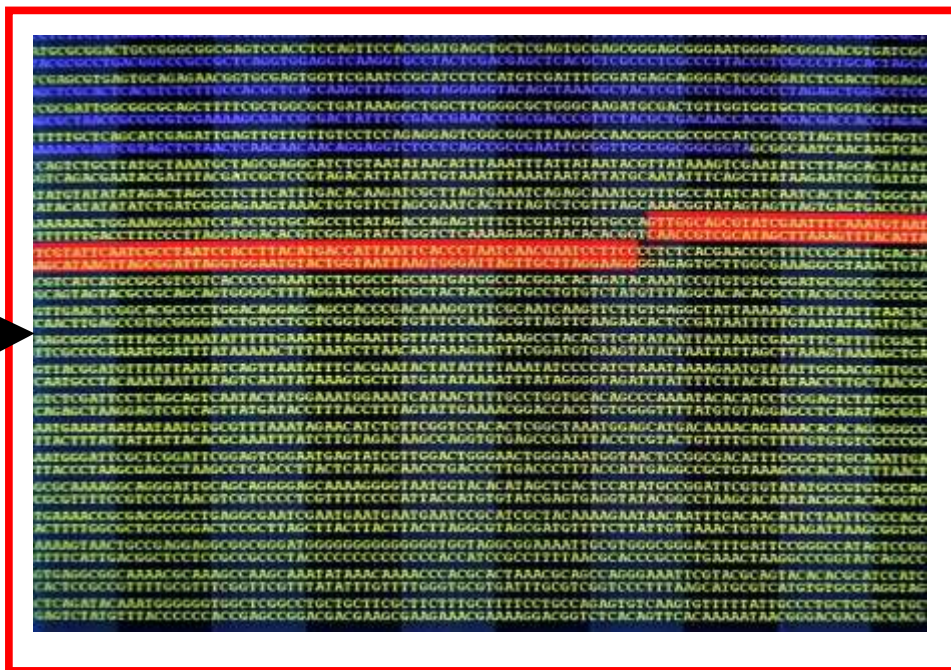
Por Que Modelar?

- Mas já existem DBs de estruturas e modelos
- 1 - É feito um sequenciamento do genoma



Por Que Modelar?

- 1 - É feito um sequenciamento do genoma
- 2 - É descoberto um gene



Por Que Modelar?

- 1 - É feito um sequenciamento do genoma
- 2 - É descoberto um gene
- 3 – Traduzido em sequência de aminoácidos

[illegible]

>3S4O_1|Chains A, B|Protein tyrosine
phosphatase-like protein|Leishmania major (5664)
GPGSMNATLIDCCDPQPSRVLFHFLILDAPSPS
NLPTYIKELQHRGVRHLVRVCGPTYDATLVKSRG
IDVHSWPFDDGAPPTRAVLDSWLKLLDTELARQ
QEDPSVPPPTIGVHCVAGLGRAPILVALALVEYG
NVSALDAIALIREKRKGAINQTQMHWITKYKR

Por Que Modelar?

- 1 - É feito um sequenciamento do genoma
- 2 - É descoberto um gene
- 3 - Traduzido em sequência de aminoácidos



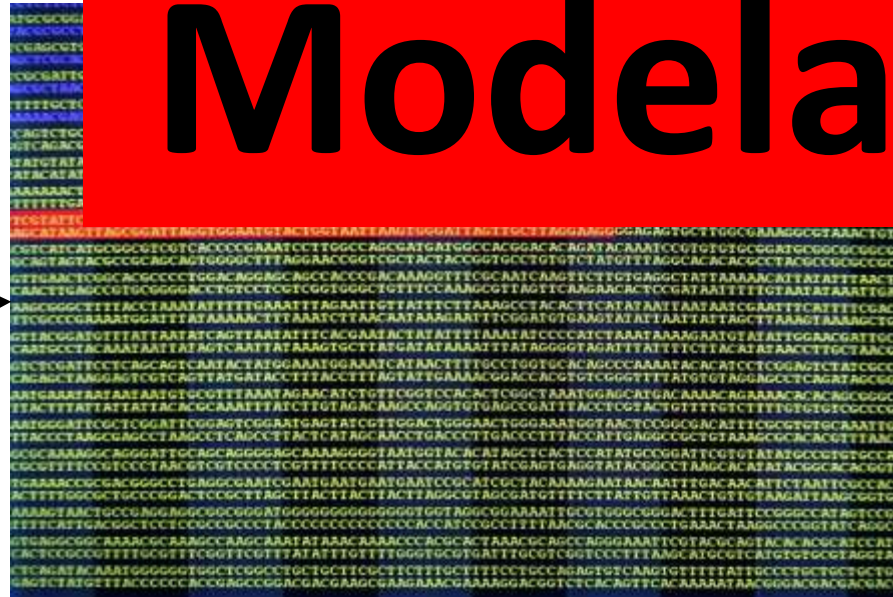
E agora?

>3S4O_1|Chains A, B|Protein tyrosine phosphatase-like protein|Leishmania major (5664)
GPGSMNATLIDCCDPQKPSRVLFHFLILDAPSPS
NLPTYIKELQHRGVRHLVRCGPTYDATLVKSRG
IDVHSWPFDDGAPPTRAVLDSWLKLLDTELARQ
QEDPSVPPPTIGVHCVAGLGRAPILVALALVEYG
NVSALDAIALIREKRKGAINQTQMHWITKYKR



Por Que Modelar?

- 1 - É feito um sequenciamento do genoma
- 2 - É descoberto um gene
- 3 - Traduzido em sequência de aminoácidos

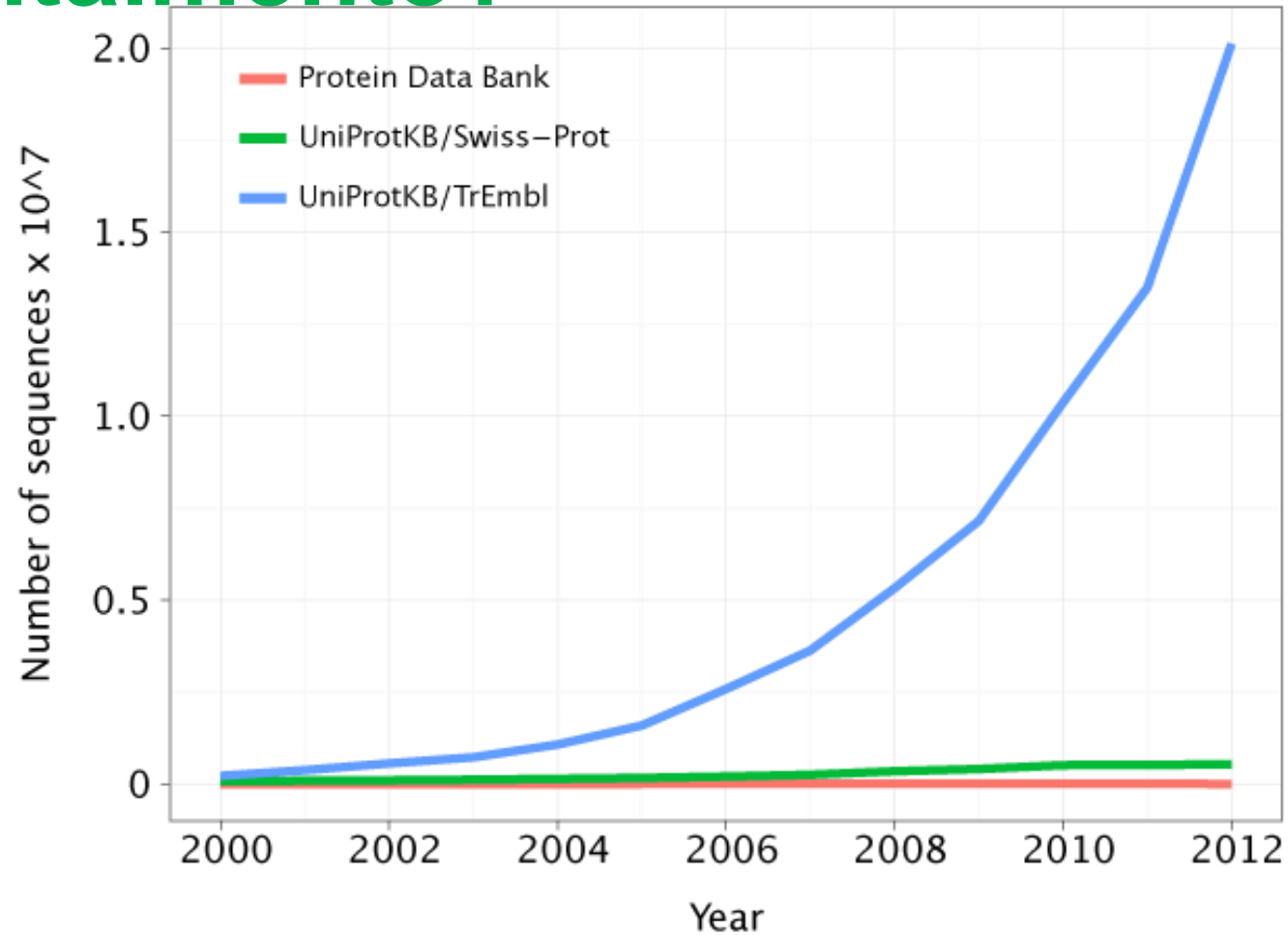


Modela!



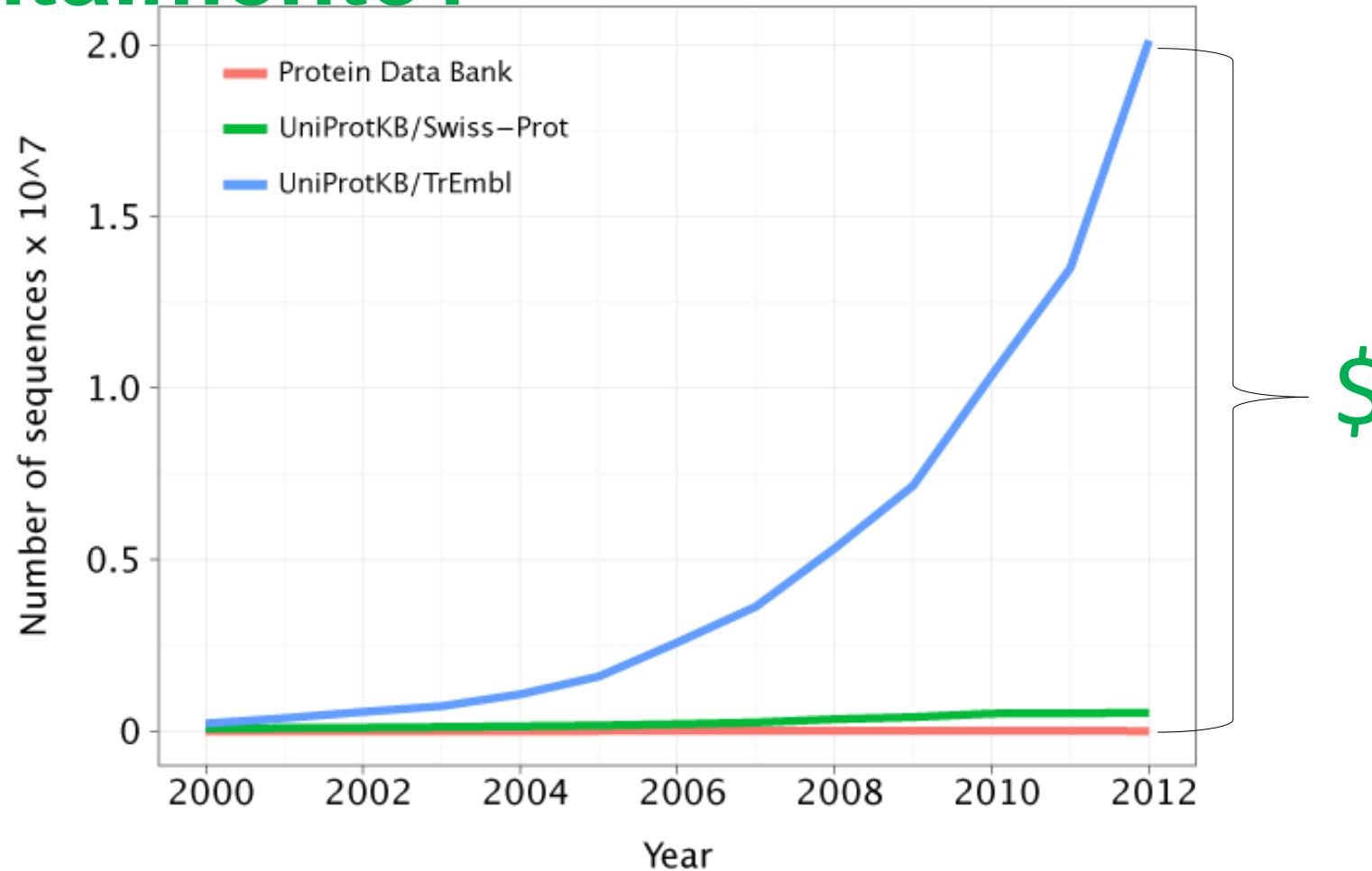
>3S4O_1|Chains A, B|Protein tyrosine
phosphatase-like protein|Leishmania major (5664)
GPGSMNATLIDCCDPQKPSRVLFHFLILDAPSPS
NLPTYIKELQHRGVRHLVRCGPTYDATLVKSRG
IDVHSWPFDDGAPPTRAVLDSWLKLLDTELARQ
QEDPSVPPPTIGVHCVAGLGRAPILVALALVEYG
NVSALDAIALIREKRKGAINQTQMHWITKYKR

Por que não resolver a proteína experimentalmente?



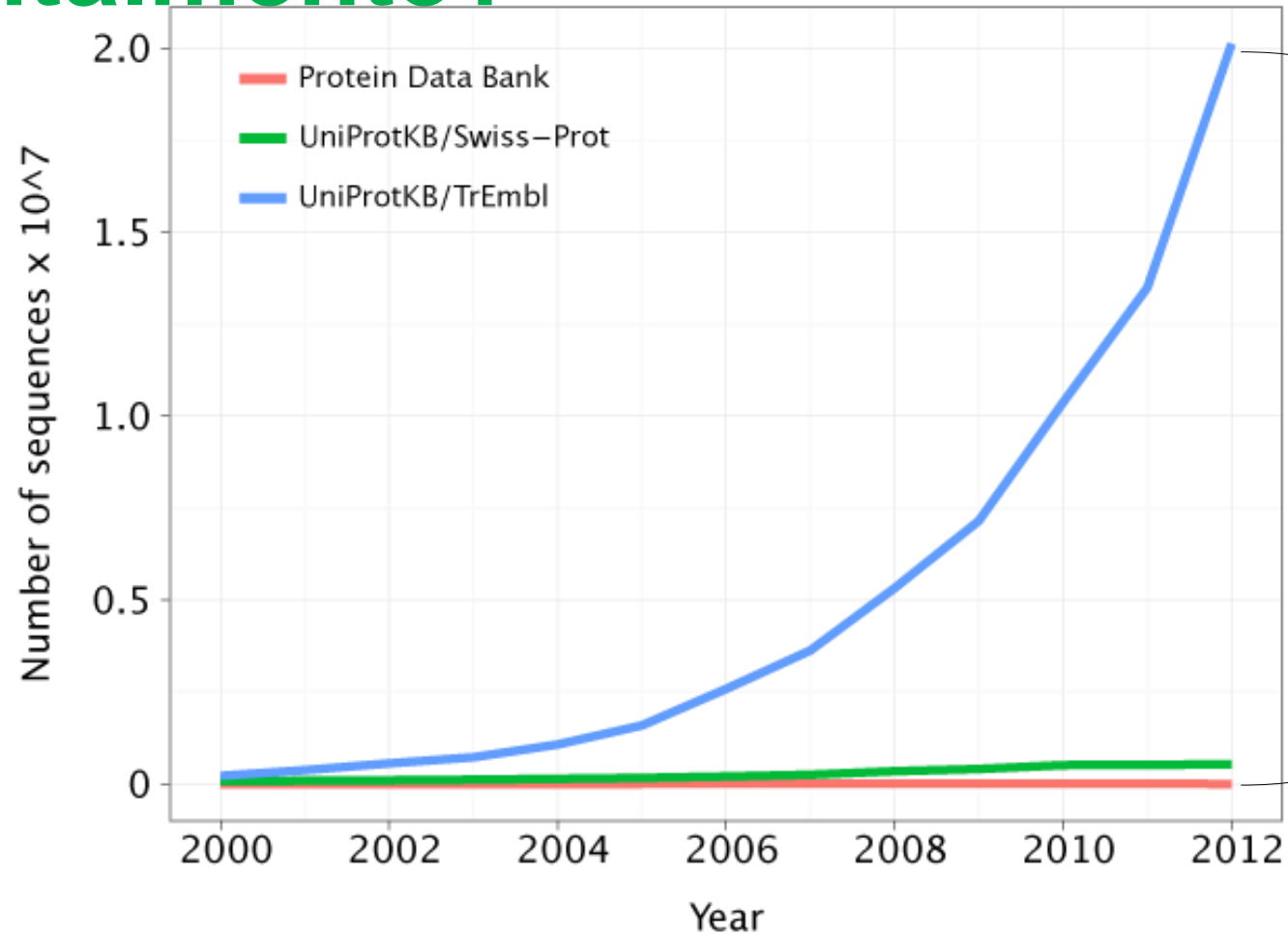
<http://gorbi.irb.hr/en/method/growth-of-sequence-databases/>

Por que não resolver a proteína experimentalmente?



<http://gorbi.irb.hr/en/method/growth-of-sequence-databases/>

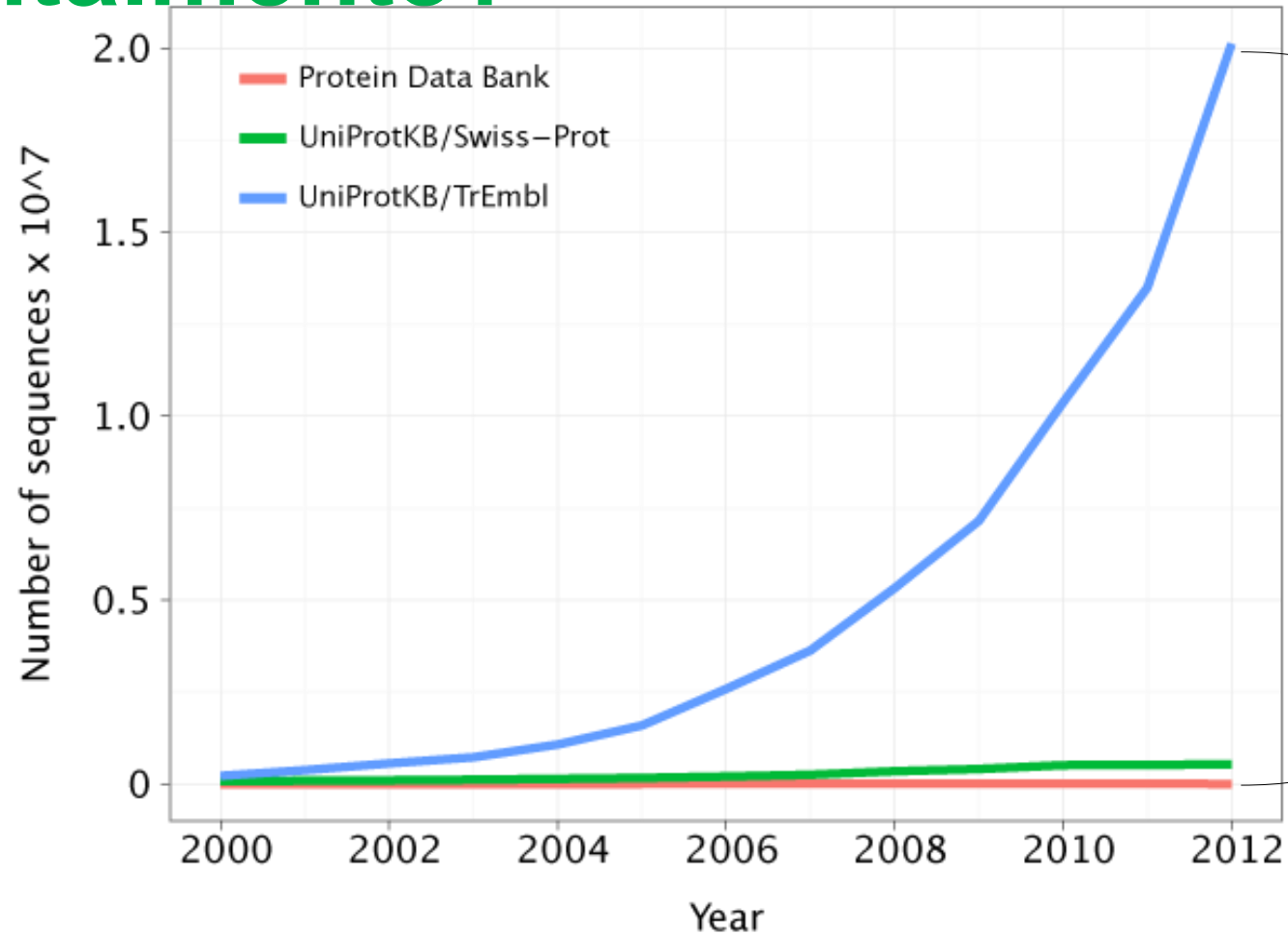
Por que não resolver a proteína experimentalmente?



Tempo

<http://gorbi.irb.hr/en/method/growth-of-sequence-databases/>

Por que não resolver a proteína experimentalmente?



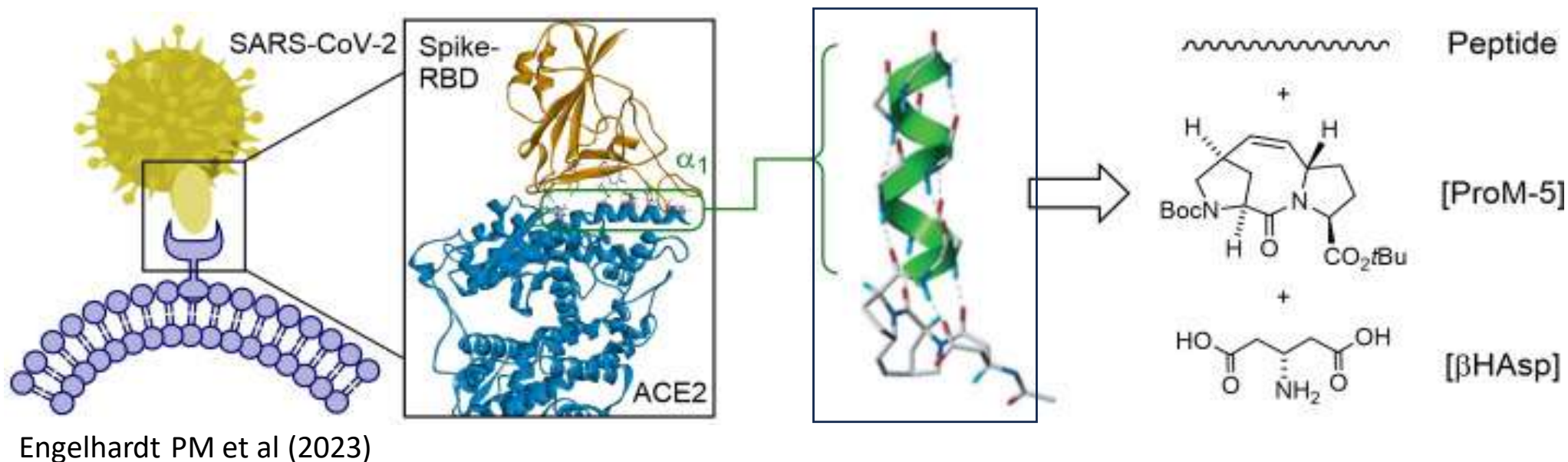
Proteínas problemáticas:
Tamanho e Flexibilidade

<http://gorbi.irb.hr/en/method/growth-of-sequence-databases/>

Por Que Modelar?

- Mas já existem DBs de estruturas e modelos
 - Peptídeos sintéticos

Como estudar essa forma antes de produzir esse composto?



Por Que Modelar?

Resumindo:

Estudo estrutural precisa de estrutura. Se não tem, **MODELE!**

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

Esse é o exemplo de um pedaço de um arquivo no formato .PDB

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

O que tem nessa parte?

- ATOM
- HETATOM
- REMARK

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

Qual o número desse elemento?

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG A 156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG A 156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG A 156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG A 156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG A 156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG A 156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG A 156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG A 156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG A 156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU A 157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU A 157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU A 157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU A 157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU A 157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU A 157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU A 157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU A 157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU A 157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU A 157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU A 157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU A 157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU A 157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU A 157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU A 157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU A 157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU A 157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU A 157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU A 157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG A 158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG A 158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG A 158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG A 158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG A 158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG A 158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG A 158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG A 158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG A 158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG A 158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG A 158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG A 158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG A 158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

O que é esse elemento?

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

Esse elemento é de qual resíduo?

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

É de qual cadeia?

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

Esse resíduo está em qual posição na sequência?

O Que Tem Em Um Arquivo De Estrutura?

ATOM	2523	NE	ARG	A	156	-10.615	-9.758	1.967	1.00	88.63	N
ATOM	2524	HE	ARG	A	156	-11.186	-9.732	2.799	1.00	88.63	H
ATOM	2525	NH1	ARG	A	156	-8.549	-10.450	1.146	1.00	88.63	N
ATOM	2526	HH11	ARG	A	156	-8.750	-10.270	0.172	1.00	88.63	H
ATOM	2527	HH12	ARG	A	156	-7.631	-10.820	1.346	1.00	88.63	H
ATOM	2528	NH2	ARG	A	156	-9.021	-10.680	3.295	1.00	88.63	N
ATOM	2529	HH21	ARG	A	156	-9.611	-10.602	4.111	1.00	88.63	H
ATOM	2530	HH22	ARG	A	156	-8.047	-10.900	3.452	1.00	88.63	H
ATOM	2531	CZ	ARG	A	156	-9.408	-10.291	2.113	1.00	88.63	C
ATOM	2532	N	LEU	A	157	-13.403	-3.956	2.759	1.00	90.47	N
ATOM	2533	H	LEU	A	157	-13.524	-3.794	1.770	1.00	90.47	H
ATOM	2534	CA	LEU	A	157	-13.107	-2.780	3.590	1.00	90.47	C
ATOM	2535	HA	LEU	A	157	-12.855	-3.113	4.597	1.00	90.47	H
ATOM	2536	C	LEU	A	157	-14.313	-1.840	3.776	1.00	90.47	C
ATOM	2537	CB	LEU	A	157	-11.885	-2.035	3.021	1.00	90.47	C
ATOM	2538	HB2	LEU	A	157	-12.137	-1.663	2.028	1.00	90.47	H
ATOM	2539	HB3	LEU	A	157	-11.688	-1.168	3.652	1.00	90.47	H
ATOM	2540	O	LEU	A	157	-14.157	-0.625	3.902	1.00	90.47	O
ATOM	2541	CG	LEU	A	157	-10.587	-2.849	2.926	1.00	90.47	C
ATOM	2542	HG	LEU	A	157	-10.717	-3.684	2.237	1.00	90.47	H
ATOM	2543	CD1	LEU	A	157	-9.486	-1.942	2.390	1.00	90.47	C
ATOM	2544	HD11	LEU	A	157	-8.540	-2.482	2.340	1.00	90.47	H
ATOM	2545	HD12	LEU	A	157	-9.383	-1.071	3.037	1.00	90.47	H
ATOM	2546	HD13	LEU	A	157	-9.753	-1.588	1.395	1.00	90.47	H
ATOM	2547	CD2	LEU	A	157	-10.159	-3.392	4.286	1.00	90.47	C
ATOM	2548	HD21	LEU	A	157	-9.167	-3.837	4.208	1.00	90.47	H
ATOM	2549	HD22	LEU	A	157	-10.861	-4.159	4.614	1.00	90.47	H
ATOM	2550	HD23	LEU	A	157	-10.135	-2.587	5.020	1.00	90.47	H
ATOM	2551	N	ARG	A	158	-15.540	-2.379	3.798	1.00	79.53	N
ATOM	2552	H	ARG	A	158	-15.627	-3.379	3.683	1.00	79.53	H
ATOM	2553	CA	ARG	A	158	-16.703	-1.610	4.267	1.00	79.53	C
ATOM	2554	HA	ARG	A	158	-16.652	-0.596	3.869	1.00	79.53	H
ATOM	2555	C	ARG	A	158	-16.636	-1.474	5.789	1.00	79.53	C
ATOM	2556	CB	ARG	A	158	-18.028	-2.231	3.808	1.00	79.53	C
ATOM	2557	HB2	ARG	A	158	-18.052	-3.288	4.074	1.00	79.53	H
ATOM	2558	HB3	ARG	A	158	-18.836	-1.727	4.337	1.00	79.53	H
ATOM	2559	O	ARG	A	158	-17.051	-2.383	6.506	1.00	79.53	O
ATOM	2560	CG	ARG	A	158	-18.259	-2.067	2.302	1.00	79.53	C
ATOM	2561	HG2	ARG	A	158	-18.116	-1.025	2.018	1.00	79.53	H
ATOM	2562	HG3	ARG	A	158	-17.542	-2.688	1.764	1.00	79.53	H
ATOM	2563	CD	ARG	A	158	-19.689	-2.495	1.949	1.00	79.53	C

Onde esse resíduo está?
(coordenada XYZ)

Como fazer um bom modelo?

1 - Copiando de uma referência



Modelagem Comparativa

- MSA

Principal programa de modelagem comparativa

Modeller

Program for Comparative Protein
Structure Modelling by Satisfaction
of Spatial Restraints



A	I	L	V	G	S	M	P	R	R	D	G	M	E	R	K	D	L	L	K	A	N	V	K	I	F	K	C	Q	G	A
V	E	V	C	P	V	D	C	F	Y	E	G	P	N	F	L	V	I	H	P	D	E	C	I	D	C	A	L	C	E	P
L	A	C	K	P	E	C	P	V	N	I	I	Q	G	S	-	-	I	Y	A	I	D	A	D	S	C	I	D	C	G	S
C	-	-	I	A	C	G	A	C	K	P	E	C	P	V	N	I	I	Q	G	S	-	-	I	Y	A	I	D	A	D	S

Modelagem Comparativa

- MSA

Principal programa de modelagem comparativa

Modeller

Program for Comparative Protein
Structure Modelling by Satisfaction
of Spatial Restraints

Sequência de Interesse (Query)



A	L	V	G	S	M	P	R	R	D	G	M	E	R	K	D	L	K	A	N	V	K	I	E	K	C	G	G	A		
V	E	V	C	P	V	D	C	F	Y	E	G	P	N	F	L	V	I	H	P	D	E	C	I	D	C	A	L	C	E	P
L	A	C	K	P	E	C	P	V	N	I	I	Q	G	S	-	-	Y	A	I	D	A	D	S	C	I	D	C	G	S	
C	-	-	I	A	C	G	A	C	K	P	E	C	P	V	N	I	I	Q	G	S	-	-	Y	A	I	D	A	D	S	

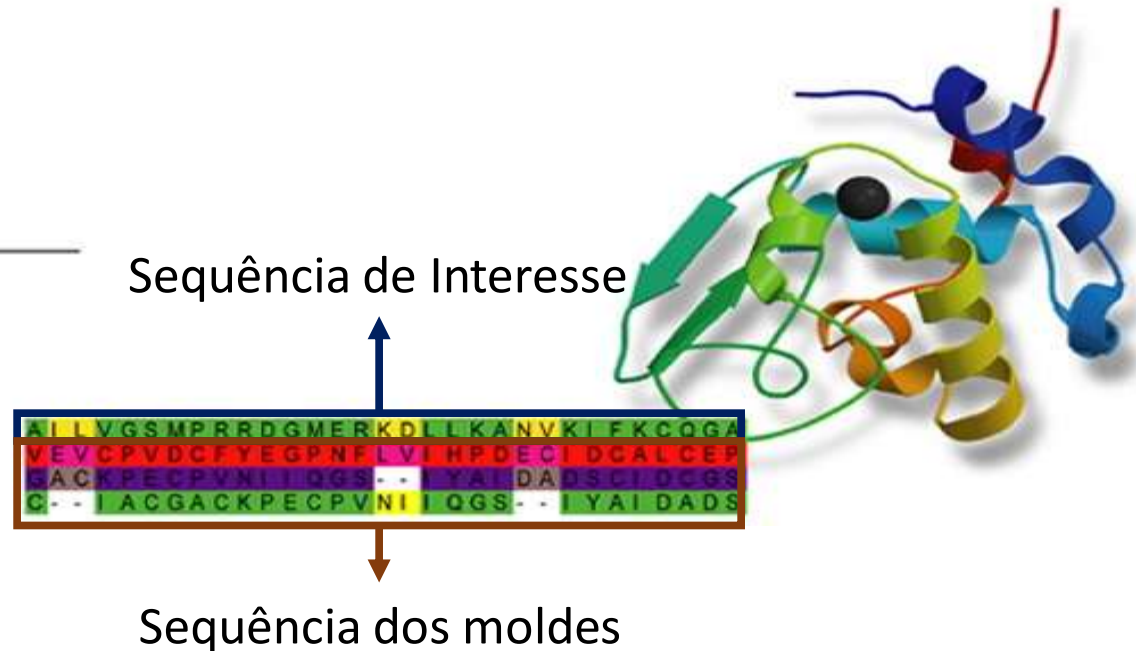
Modelagem Comparativa

- MSA

Principal programa de modelagem comparativa

Modeller

Program for Comparative Protein
Structure Modelling by Satisfaction
of Spatial Restraints



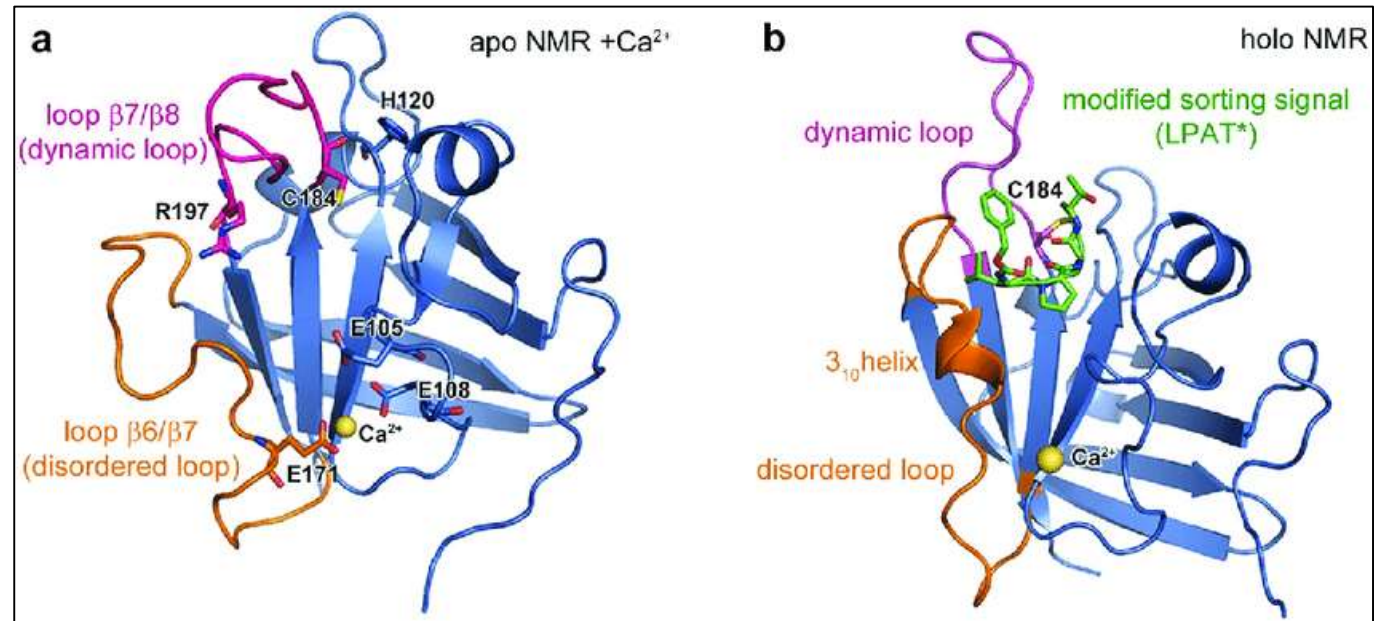
Modelagem Comparativa

- Vantagens:

Rápido

Confiável

Você Pode Explorar outras Conformações



Ugur I et al (2018)

Modelagem Comparativa

- Desvantagens:

Depende de Molde

Falta de Variação Nos Modelos



Esse é seu query

Modelagem Comparativa

- Desvantagens:

Depende de Molde

Falta de Variação Nos Modelos



Esse é seu query



Esse é seu molde

Modelagem Comparativa

- Desvantagens:

Depende de Molde

Falta de Variação Nos Modelos



Esse é seu query



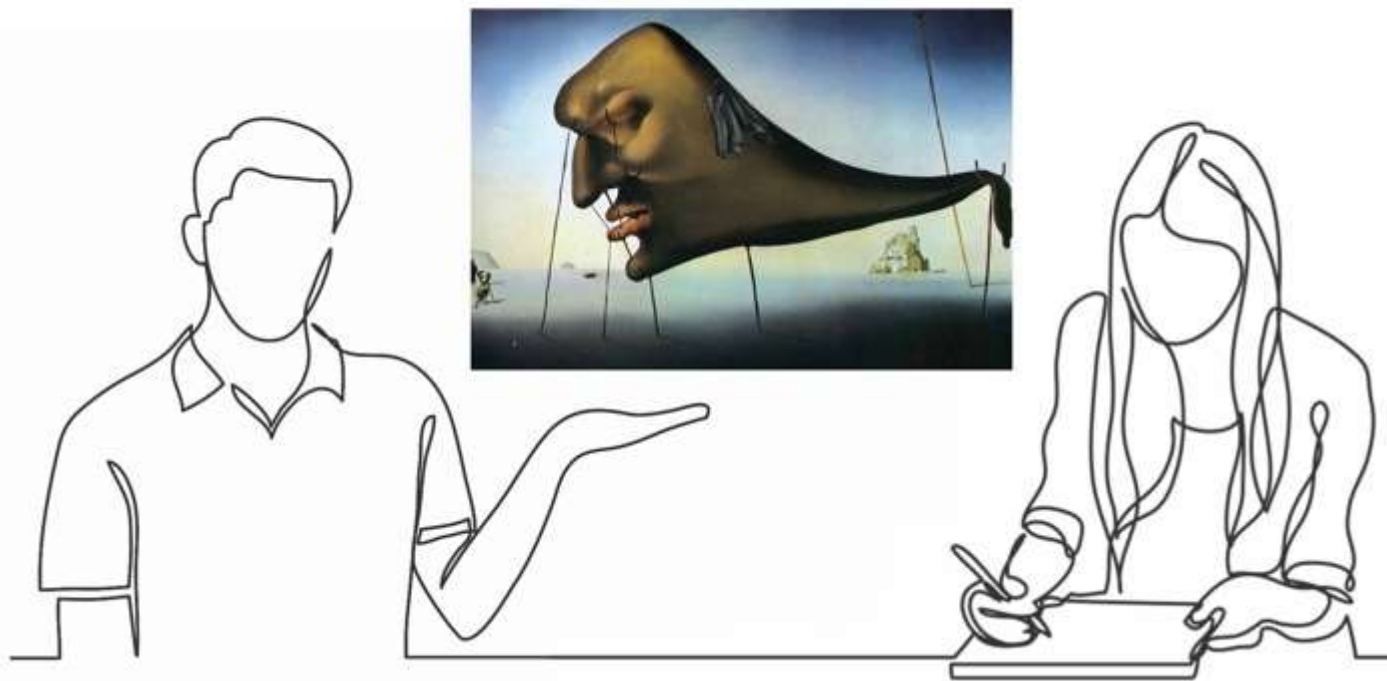
Esse é seu molde



Modelo

Como fazer um bom modelo?

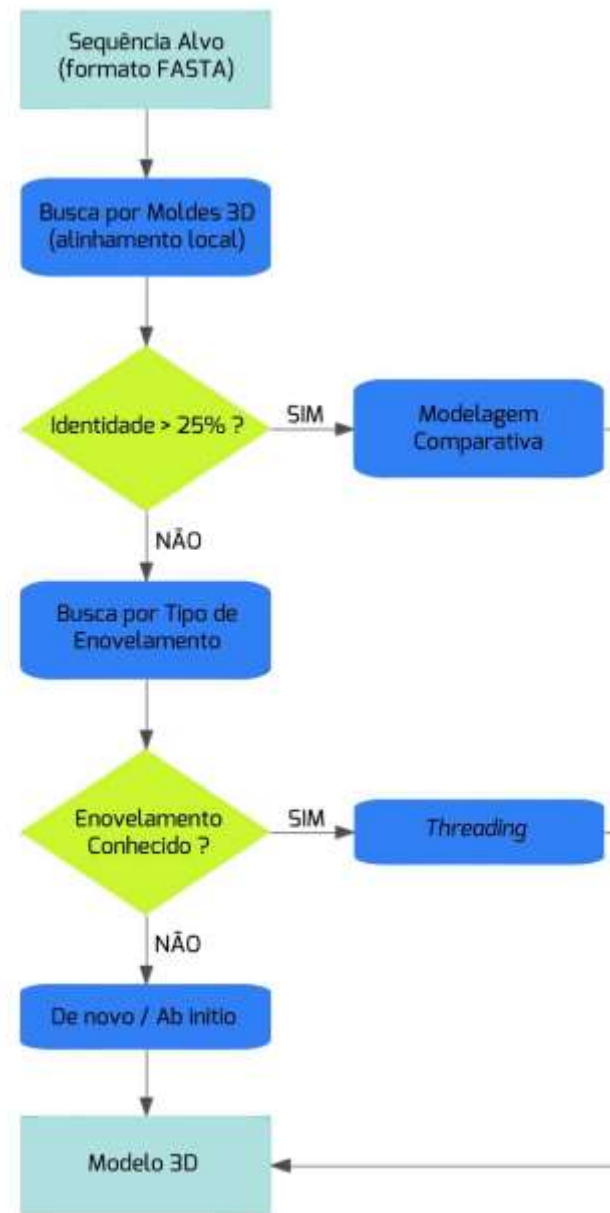
- 1 - Copiando de uma referência
- 2 - Por descrições



Modelagem *Ab initio* e por threading

	<i>Ab initio</i>	Threading
O que significa?	Do começo	Por costura
O que fazem?	Modela estrutura sem referência	Modela estrutura sem referência
Como fazem?	Por conceitos puramente físicos	Montando fragmentos como referência
Tem Restrições?	Não	Precisa desses fragmentos
Exemplo	Rosetta	I-Tasser

Fluxograma antiga de Métodos de Modelagem



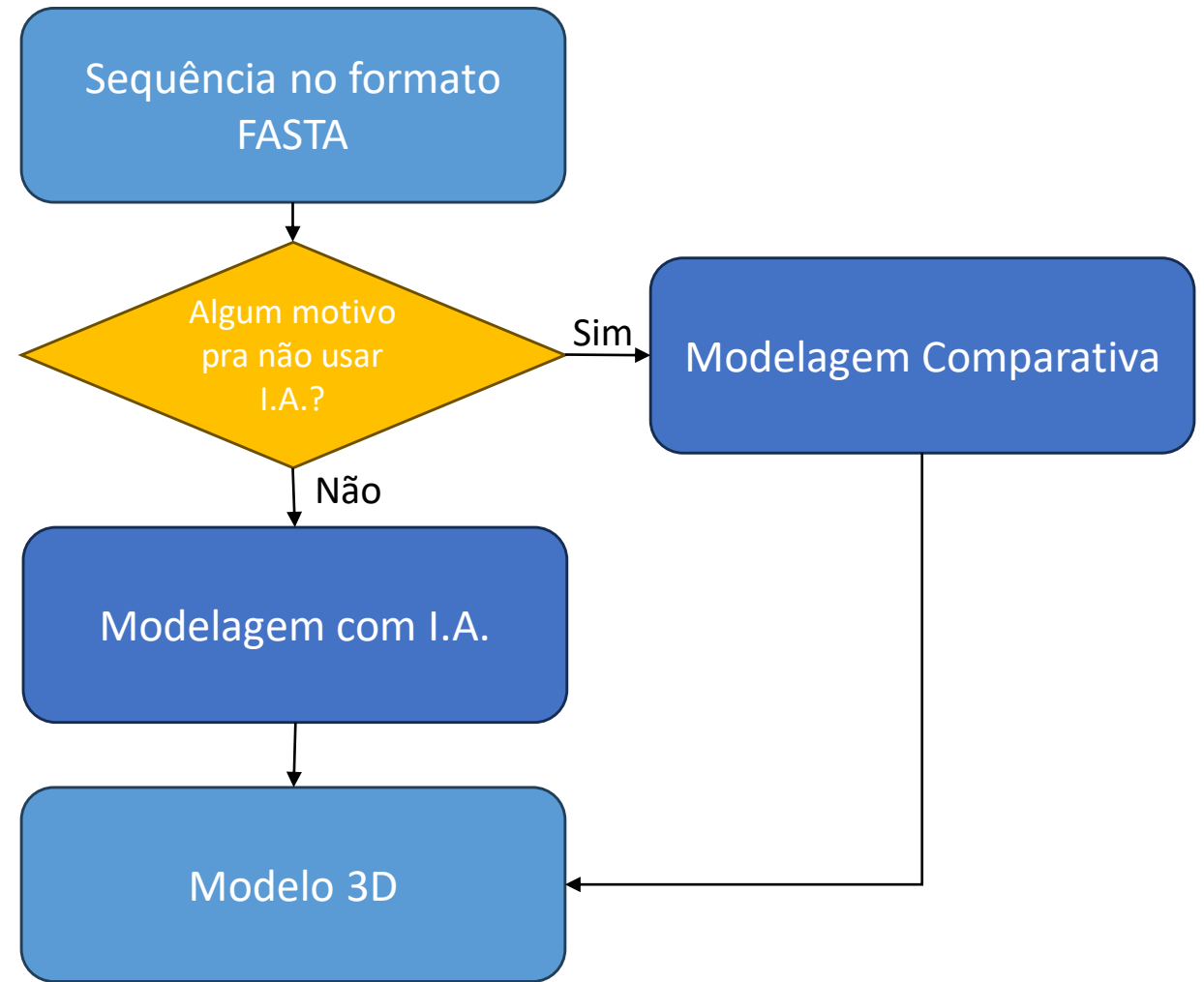
Retirado de Verli, 2014

Como fazer um bom modelo?

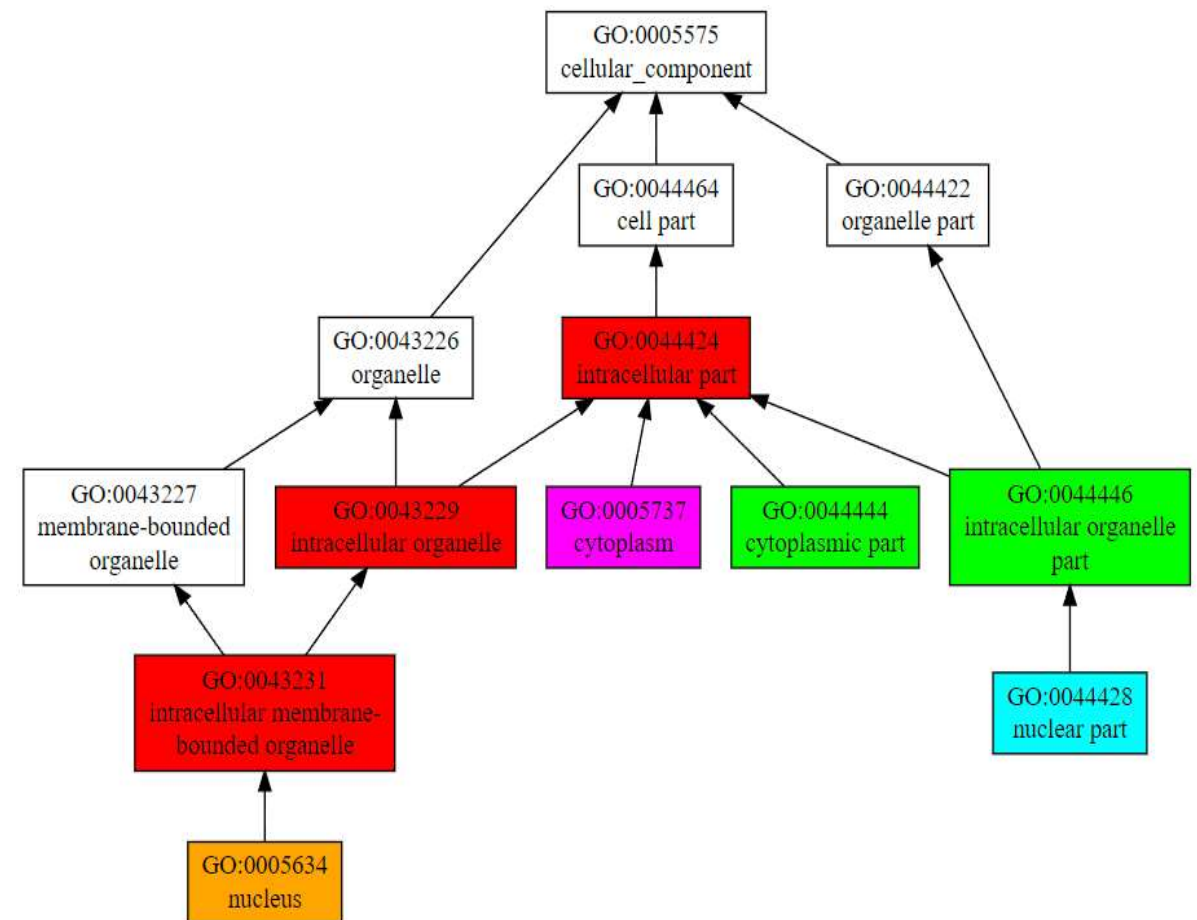
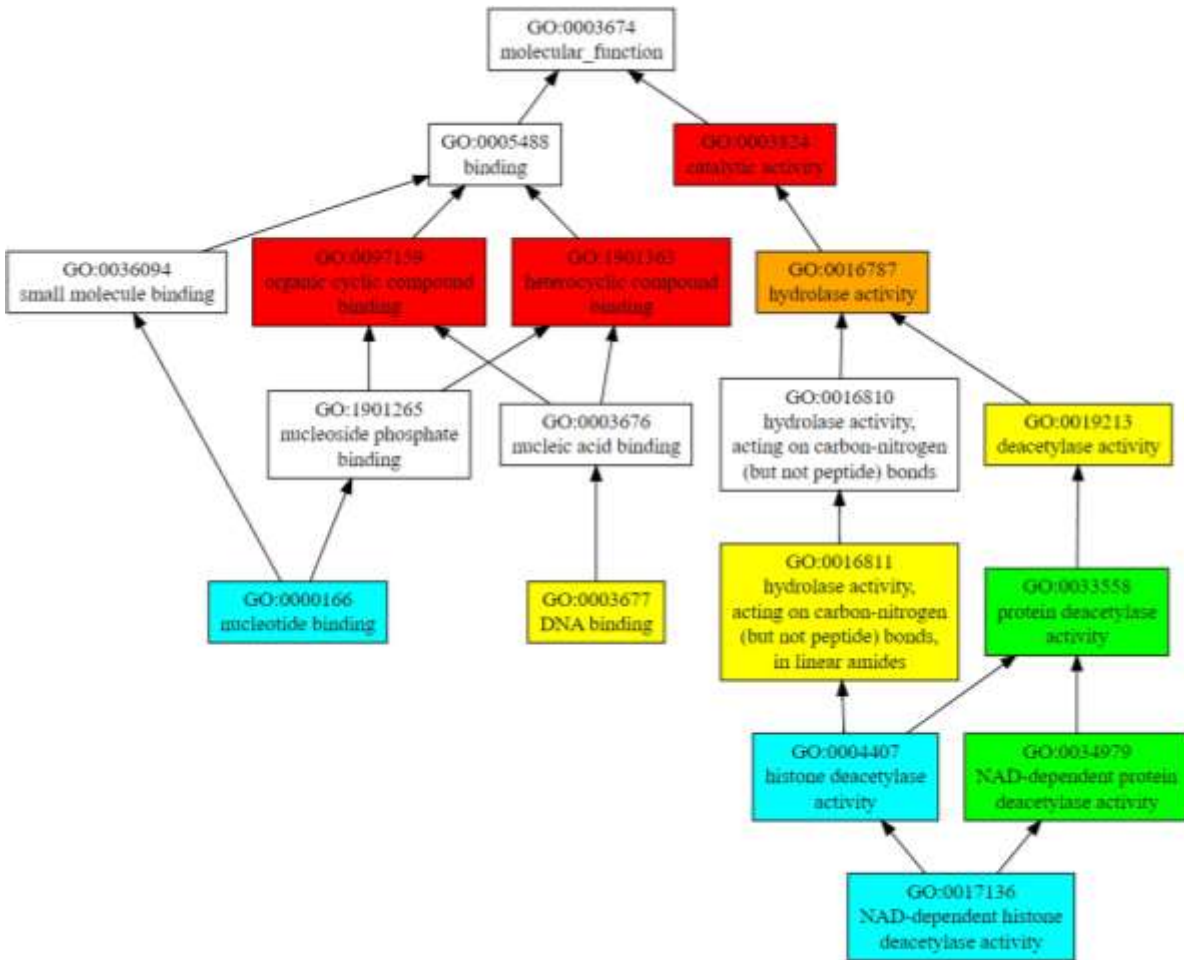
- 1 - Copiando de uma referência
- 2 - Por descrições
- 3 - Com inteligência artificial



Fluxograma Atual de Métodos de Modelagem



Modelagem por Contato



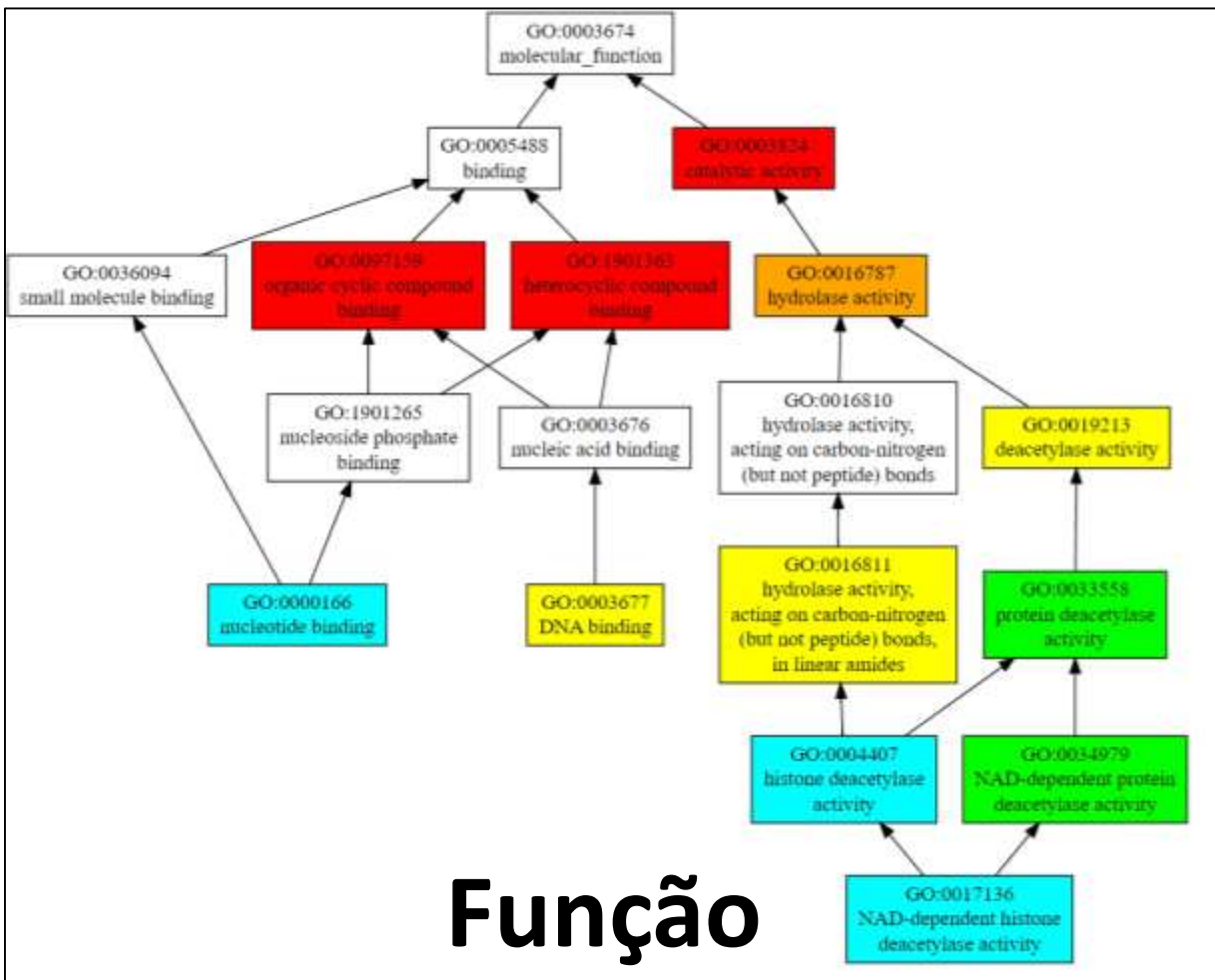
Modelagem por Contato

Muito dado!

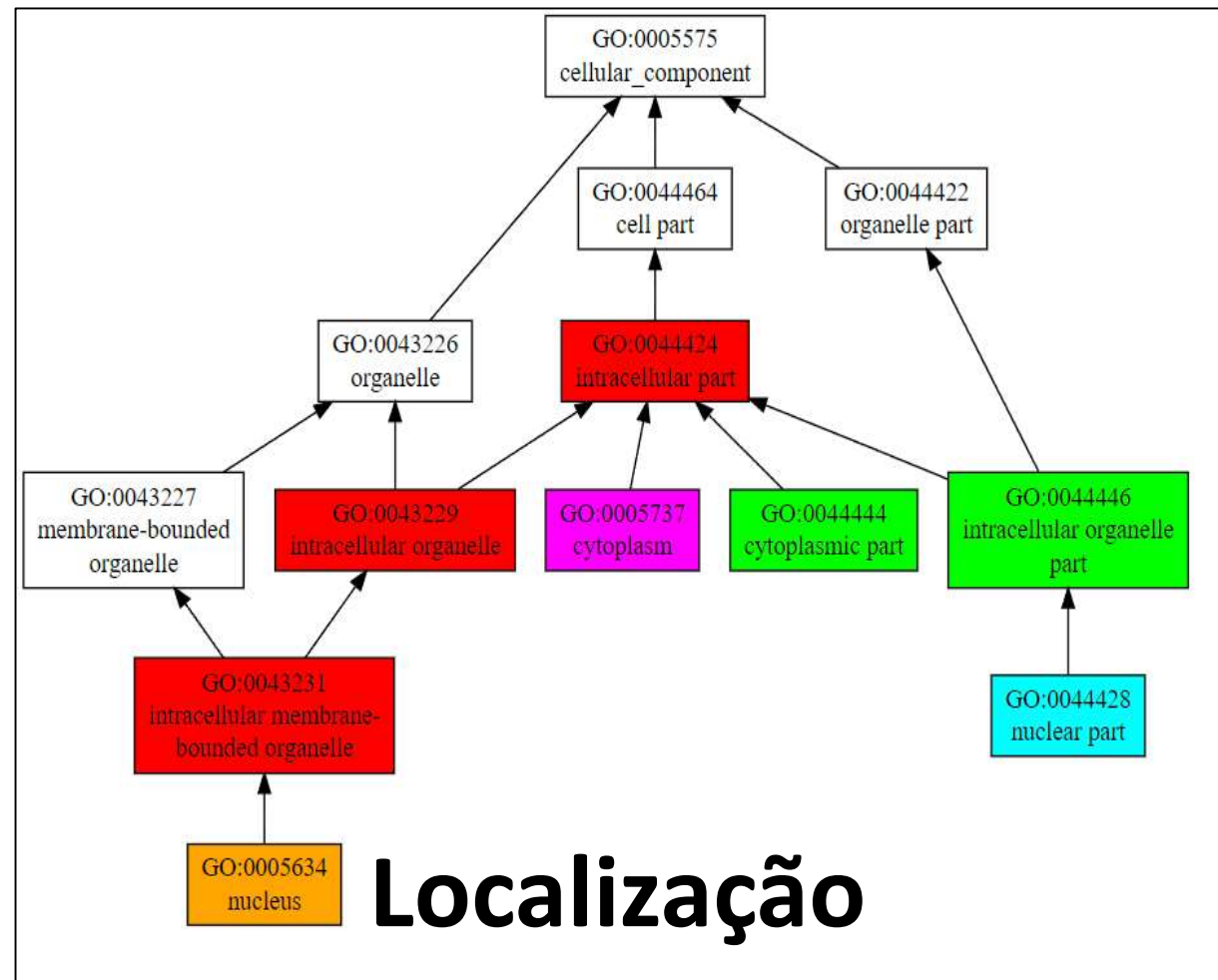


Modelagem por Contato

Função



Localização



Modelagem por Contato

E daí?

Função

Localização

Inteligência Artificial

1. Muitos descritores;
2. Muito dados de referência pra treinamento;
3. I.A. faz abstrações complexas nos descritores do grupo de treinamento pra encontrar **PADRÕES**;
4. Encontrou padrão, aplica a qualquer dado!

AlphaFold

- Algoritmo do momento
- Modelagem com confiabilidade de estrutura experimentalmente resolvida
- Escala bem com hardware
- Resolve muitos problemas de proteínas difíceis

<https://www.deepmind.com/research/highlighted-research/alphafold>

Algoritmos acessíveis



<https://github.com/sokrypton/ColabFold>

Making Protein folding accessible to all via Google Colab! [🔗](#)

Notebooks	monomers	complexes	mmseqs2	jackhmmer	templates
AlphaFold2_mmseqs2	Yes	Yes	Yes	No	Yes
AlphaFold2_batch	Yes	Yes	Yes	No	Yes
AlphaFold2 (from Deepmind)	Yes	Yes	No	Yes	No
relax_amber (relax input structure)					
ESMFold	Yes	Maybe	No	No	No
BETA (in development) notebooks					
RoseTTAFold2	Yes	Yes	Yes	No	WIP
OmegaFold	Yes	Maybe	No	No	No
OLD retired notebooks					
RoseTTAFold	Yes	No	Yes	No	No
AlphaFold2_advanced	Yes	Yes	Yes	Yes	No
AlphaFold2_complexes	No	Yes	No	No	No
AlphaFold2_jackhmmer	Yes	No	Yes	Yes	No
AlphaFold2_noTemplates_noMD					
AlphaFold2_noTemplates_yesMD					



C-I-TASSER
Contact-Guided Protein Structure Prediction

<https://zhanggroup.org/C-I-TASSER/>

C-I-TASSER On-line Server ([View example output](#)):

Copy and paste your sequence below ([10, 750] residues in [FASTA format](#)). [Click here for a sample input](#):

Or upload the sequence from your local computer:

Nenhum arquivo escolhido

Email: (mandatory, where results will be sent to)

ID: (optional, your given name of the protein)

☒ Predict protein function based on structure model (running time may be doubled).

► [Advanced options](#) [?]

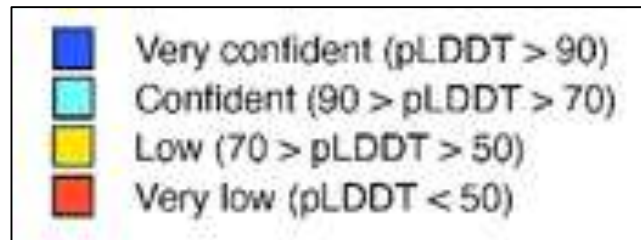
(Please submit a new job only after your old job is completed)

Como saber se o que eu fiz deu certo? (Validação)

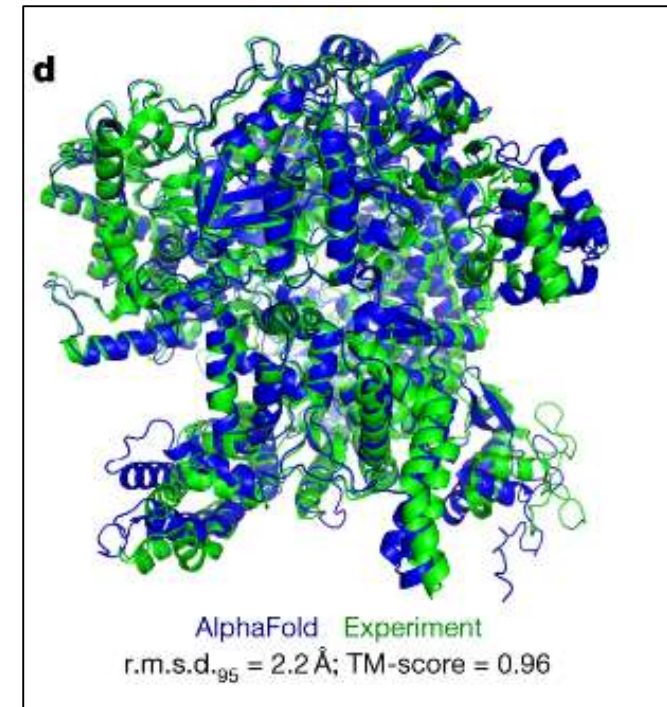
Medidas de Qualidade



pLDDT



Medidas de Distância



Pausa!