

SALÃO DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
XXIX SIC

UFRGS
PROPESQ



múltipla 
UNIVERSIDADE
inovadora  inspiradora

Evento	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2017
Local	Campus do Vale
Título	Desenvolvimento de uma abordagem estrutural para predição de efeitos de mutações pontuais de um único aminoácido
Autor	LEONARDO ALVES SANTOS
Orientador	MARCIO DORN

Desenvolvimento de uma abordagem estrutural para predição de efeitos de mutações pontuais de um único aminoácido

Aluno: Leonardo Alves Santos

Orientador: Márcio Dorn

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mutações pontuais de nucleotídeos são comumente encontrados ao longo de genomas, estas mutações podem acarretar em mudanças na sequência de aminoácidos codificados pelo DNA mutado, causando mutações de um único nucleotídeo (SNPs). Estes polimorfismos, quando ocorrem em regiões codificadoras, podem ser classificados em dois tipos: não-sinônimos (nsSNP), quando há troca de aminoácido, e sinônimos, quando não há troca de aminoácido em decorrência da mutação.

Compreender e prever estas possíveis mudanças causadas por SNPs é de extrema importância, uma vez que, sabe-se que são causadoras diretas ou indiretas de patologias, assim como sua utilidade como marcadores genéticos. A identificação de SNPs é feita de duas maneiras principais, experimentalmente, uma metodologia trabalhosa e cara, e com o uso de ferramentas de bioinformática.

Os preditores existentes de efeitos de SNPs usam uma série de diferentes parâmetros para prever os efeitos, por exemplo, homologia de sequências, propriedades bioquímicas, entre outras, porém poucas usam informações da estrutura secundária. A estrutura secundária descreve a disposição espacial do esqueleto peptídico do aminoácido, esta organização espacial possui algumas conformações mais recorrentes, as hélices alfa e as folhas beta, assim como regiões sem uma conformação definida, as regiões de voltas (*coils*).

O esqueleto peptídico possui um papel fundamental na estabilidade e enovelamento proteico, portanto é lógico pensar que nsSNPs podem alterar o processo de enovelamento e, por consequência, modificar a função desta proteína. O objetivo deste trabalho é propor uma nova abordagem para predição de possíveis efeitos decorrentes de nsSNPs utilizando dados estruturais de padrões tridimensionais já depositados no RCSB PDB.

Primeiramente, três proteínas alvo foram selecionadas do banco de dados do Swiss-Prot, um banco de dados de proteínas que contém informações funcionais e estruturais, incluindo mutações pontuais e seus efeitos. Apenas anotação com grau de certeza máximo foram selecionadas, ou seja, as informações das proteínas foram retiradas de artigos que testaram e comprovaram experimentalmente os casos relatados no banco de dados.

As estruturas das três proteínas selecionadas, uma conotoxina, uma hidrolase e uma isomerase, foram obtidas no RCSB PDB. Uma vez selecionadas as proteínas e suas estruturas, os aminoácidos indicados que sofrem mutação foram substituídos pelos 20 aminoácidos comuns para que o cálculo de Angle Probability Lists (APLs), este cálculo foi realizado para 3 casos, apenas o aminoácido, para o aminoácido mais um de seus vizinhos (esquerda ou direita) e para os três aminoácidos, o mutado e seus dois vizinhos.

A análise dos resultados e ranqueamento de possível efeito na proteína foi realizada utilizando-se o método Earth Mover's Distance (EMD), que calcula a distância de duas distribuições de probabilidades em uma certa região. Contudo, as APLs não foram suficientes para a predição de efeito de mutações pontuais de aminoácidos, portanto foi proposto que, juntamente com a análise das APLs, fossem realizadas dinâmicas moleculares para que houvesse um cruzamento entre os resultados obtidos pelo ranqueamento das APLs e informações das simulações de comportamento das mutações.