

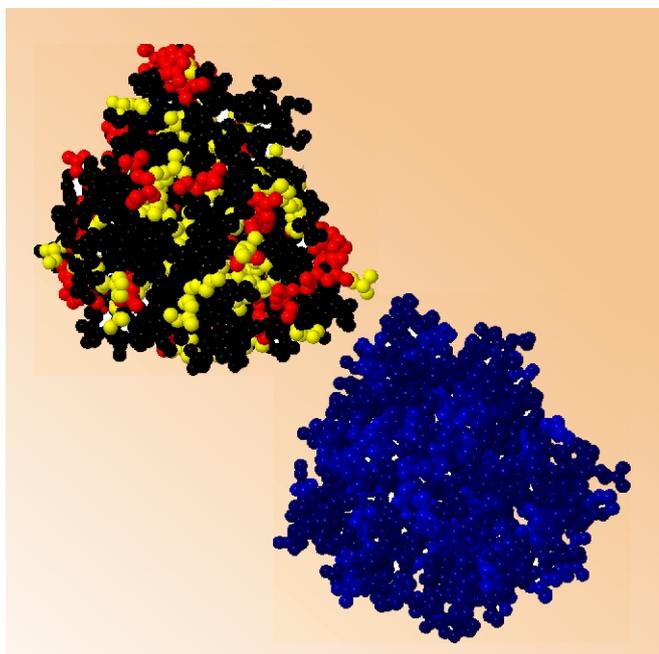
Comunicado Técnico 76

Novembro, 2006
Campinas, SP

ISSN 1677-8464

Rotâmeros Raros no Java Protein Dossier

Michel Eduardo Beleza Yamagishi¹
Paula Regina Kuser Falcão²
Stanley Robson de Medeiros Oliveira³
Roberto Hiroshi Higa⁴
Edgard Henrique dos Santos⁵
Ivan Mazoni⁶
Fábio Danilo Vieira⁷
Adauto Luiz Mancini⁸
Goran Neshich⁹



O Java Protein Dossier - JPD (Neshich et al., 2004a) é um módulo do pacote desenvolvido e mantido na Embrapa Informática Agropecuária denominado STING (Neshich et al., 2003; Higa et al. 2003; Neshich et al., 2004b). O objetivo do STING é oferecer uma plataforma para análise e visualização de estruturas proteicas. O JPD foi desenvolvido dentro dessa filosofia, e sua principal característica é possibilitar a visualização simultânea de vários parâmetros estruturais através de uma interface gráfica amigável. Um desses parâmetros é denominado *Rotamers*, palavra inglesa cuja tradução é Rotâmeros. Este parâmetro está relacionado às cadeias laterais dos aminoácidos de uma proteína e foi introduzido no JPD (Falcão et al., 2002) para auxiliar a análise estrutural das proteínas.

Como se sabe, existem 20 aminoácidos mais freqüentes na natureza (Alberts et al., 2002). Cada aminoácido é

composto por um conjunto de átomos comum a todos os aminoácidos (N, C_{α}, C, O), que forma a cadeia principal, e um outro conjunto, denominado cadeia lateral, que é responsável pela distinção entre eles (Fig.1).

Quando a proteína está adequadamente enovelada, ou seja, na sua conformação tridimensional correta, as cadeias laterais de cada aminoácido buscam uma conformação de energia mínima. Essa busca não é arbitrária, pois há diversas restrições a serem obedecidas. E, embora essas restrições diminuam bastante o espectro de possibilidades, ainda assim mais de uma possível conformação é possível. Assim, para um dado aminoácido sua cadeia lateral pode assumir mais de uma conformação tridimensional. Cada uma dessas possíveis conformações é um rotâmero.

A identificação de rotâmeros raros é importante porque por

¹ Doutor em Matemática Aplicada, Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: michel@cbi.cnptia.embrapa.br)

² Doutora em Cristalografia de Proteínas, Pesquisadora da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: paula@cbi.cnptia.embrapa.br)

³ Doutor em Ciência da Computação, Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: stanley@cnptia.embrapa.br)

⁴ M.Sc. em Engenharia Elétrica, Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: roberto@cbi.cnptia.embrapa.br)

⁵ Bacharel em Ciência da Computação, Analista da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: edgard@cbi.cnptia.embrapa.br)

⁶ Bacharel em Ciência da Computação, Analista da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: ivan@cbi.cnptia.embrapa.br)

⁷ Bacharel em Tecnologia da Informação, Analista da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: fabio@cbi.cnptia.embrapa.br)

⁸ Bacharel em Ciência da Computação, Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: adauto@cbi.cnptia.embrapa.br)

⁹ Dr. em Biofísica, Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, Caixa Postal 6041, Barão Geraldo - 13083-970 - Campinas, SP.
(e-mail: neschich@cbi.cnptia.embrapa.br)

um lado pode indicar erros na determinação da estrutura tridimensional; e por outro lado, regiões importantes na estrutura proteica.

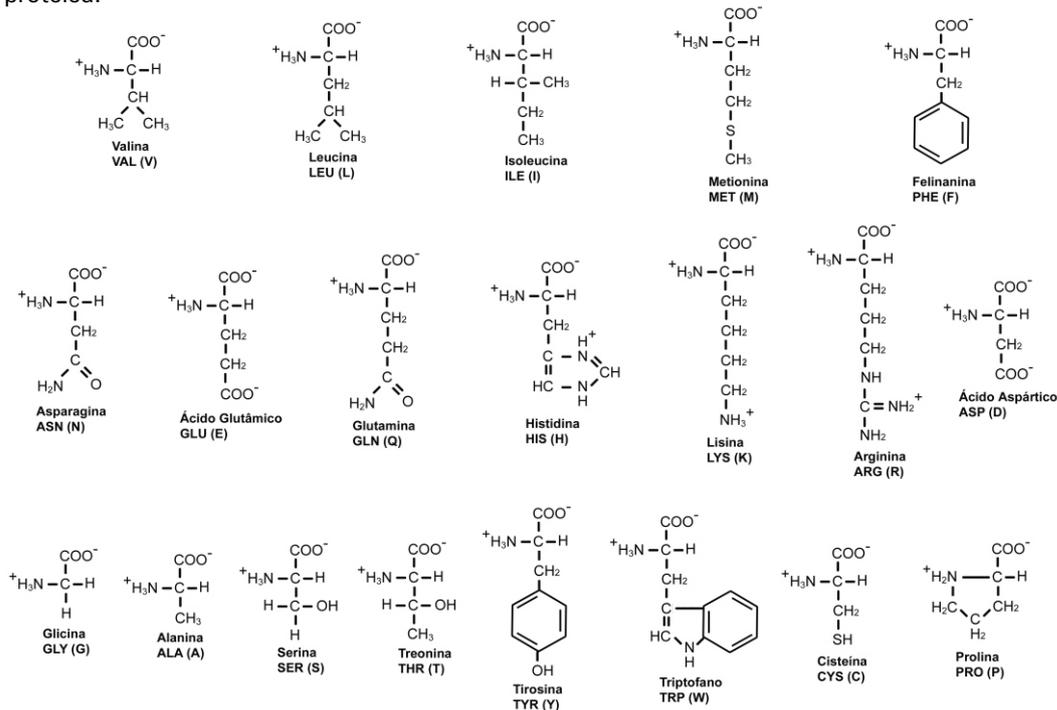


Fig. 1. Cadeias Laterais dos 19 aminoácidos mais freqüentes na natureza. A Cadeia Lateral da GLY é um átomo de Hidrogênio, e não está representada nesta Figura.

O objetivo deste trabalho é apresentar a metodologia usada para incorporar ao JPD a informação sobre os rotâmeros raros presentes em cada estrutura proteica.

Rotâmeros

As conformações tridimensionais das cadeias laterais são caracterizadas não pelas posições individuais de cada átomo, mas por ângulos diedrais a exemplo do que ocorre com a cadeia principal das proteínas que é, muitas vezes, descrita através do par de ângulos diedrais (φ, ψ) (Branden & Tooze, 1999).

Ângulos diedrais são ângulos entre planos (Fig. 2).

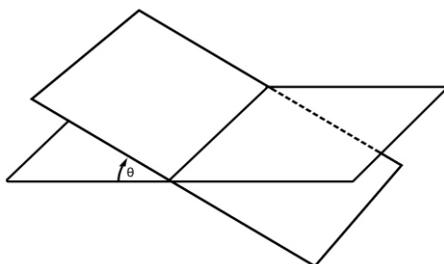


Fig. 2. θ representa o ângulo entre os dois planos.

Matematicamente, o cálculo de θ depende das equações gerais dos planos envolvidos. Sejam π_1 e π_2 dois planos quaisquer. Sejam suas equações gerais dadas por $a_1 x + b_1 y + c_1 z = d_1$ e $a_2 x + b_2 y + c_2 z = d_2$, respectivamente. O ângulo entre os planos π_1 e π_2 é o mesmo que o ângulo entre seus respectivos vetores normais

$\vec{n}_1 = (a_1, b_1, c_1)$ e $\vec{n}_2 = (a_2, b_2, c_2)$, e pode ser obtido usando a definição de produto interno, denotado por entre $\langle \cdot, \cdot \rangle$, vetores:

$$\cos\theta = \frac{\langle \vec{n}_1, \vec{n}_2 \rangle}{\|\vec{n}_1\| \times \|\vec{n}_2\|} = \frac{a_1 \times a_2 + b_1 \times b_2 + c_1 \times c_2}{\sqrt{a_1^2 + b_1^2 + c_1^2} \times \sqrt{a_2^2 + b_2^2 + c_2^2}}$$

É importante enfatizar que o vetor normal a um plano, cuja a equação geral é conhecida, é simplesmente o vetor formado pelos coeficientes das variáveis da equação geral. Veja o exemplo acima. O plano π_1 tem equação geral $a_1 x + b_1 y + c_1 z = d_1$. O vetor normal é dado por $\vec{n}_1 = (a_1, b_1, c_1)$, onde a_1 é o coeficiente da variável x , b_1 da variável y e, finalmente, c_1 da variável z . Dessa forma, calcular o ângulo diedral entre dois planos se reduz ao cálculo do ângulo entre os vetores normais, e estes são facilmente obtidos a partir das equações gerais dos planos.

Em se tratando de macromoléculas, em particular, proteínas, os planos são definidos pelos centros de quatro átomos consecutivos (Fig. 3). O que significa que para se obter a equação geral, alguns procedimentos adicionais são necessários. Nomeando-se os átomos seqüencialmente, o primeiro plano é definido pelos átomos A, B e C; o segundo plano, pelos átomos B, C e D. Seja π o plano definido pelos centros dos três primeiros átomos (x_1, y_1, z_1) , (x_2, y_2, z_2) e

(x_3, y_3, z_3) , respectivamente. Para se obter a equação geral do plano π é necessário calcular o determinante a seguir e igualá-lo a zero, ou seja,

$$\begin{vmatrix} x-x_1 & y-y_1 & z-z_1 \\ x_2 & y_2 & z_2 \\ x_3 & y_3 & z_3 \end{vmatrix} = 0$$

Uma vez obtida a equação geral do plano, o vetor normal é facilmente identificado. Um procedimento análogo deve ser realizado para se determinar a equação geral do segundo plano, e seu respectivo vetor normal.

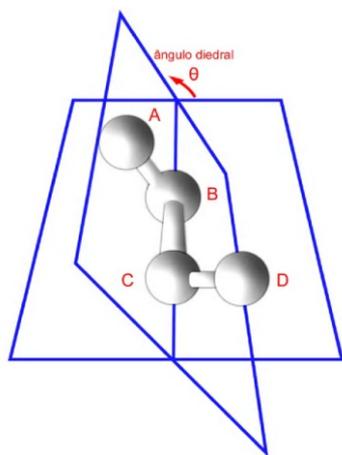


Fig. 3. Ângulo diedral formado por dois planos definidos por quatro átomos consecutivos.

Os ângulos diedrais das cadeias laterais são chamados χ , ou simplesmente, *CHI*. Há quatro ângulos CHI principais: *chi1*, *chi2*, *chi3* e *chi4*. O número de ângulos diedrais depende das cadeias laterais de cada aminoácido. O aminoácido GLY, por exemplo, não possui nenhum ângulo CHI, pois apenas o átomo de hidrogênio forma a sua cadeia lateral. Já os dois aminoácidos com cadeias longas ARG e LYS possuem os quatro ângulos CHI. Resumindo, três aminoácidos não possuem ângulos diedrais para as cadeias laterais: GLY, ALA e PRO. Outros quatro possuem apenas *chi1*: CYS, SER, THR e VAL (Tabela 1). A maioria possui *chi1* e *chi2*: ASN, ASP, HIS, ILE, LEU, PHE, TYR e TRP (Tabela 2). Os aminoácidos GLU, GLN e MET possuem *chi1*, *chi2* e *chi3* (Tabela 3), e, somente, ARG e LYS (Tabela 4) possuem os quatro ângulos *chi1*, *chi2*, *chi3* e *chi4*.

Nas Tabelas de 1 a 4, encontram-se as informações sobre os átomos de cada aminoácido usados para o cálculo de cada ângulo CHI. Tanto a nomenclatura dos aminoácidos quanto a dos átomos segue o padrão sugerido pelo Protein Data Bank - PDB (Berman et al., 2000).

Tabela 1. Aminoácidos que possuem apenas *chi1*, e os respectivos átomos para o cálculo do ângulo diedral.

| Aminoácido | CYS |
|----------------|------------------|
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB SG |
| Aminoácido | SER |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB OG |
| Aminoácido | THR |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB OG1 |
| Aminoácido | VAL |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG1 |

Tabela 2. Aminoácidos que possuem *chi1* e *chi2*, e os respectivos átomos para o cálculo dos ângulos diedrais.

| Aminoácido | ASN |
|----------------|--------------------|
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG OD1 |
| Aminoácido | ASP |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG OD1 |
| Aminoácido | HIS |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG ND1 |
| Aminoácido | ILE |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG1 |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG1 CD1 |
| Aminoácido | LEU |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD1 |
| Aminoácido | PHE |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD1 |
| Aminoácido | TYR |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD1 |
| Aminoácido | TRP |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD1 |

Tabela 3. Aminoácidos que possuem *chi1*, *chi2* e *chi3*, e os respectivos átomos para o cálculo dos ângulos diedrais.

| Aminoácido | GLU |
|----------------|-------------------|
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD |
| Ângulo Diedral | CHI3 CB CG CD OE1 |
| Aminoácido | GLN |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD |
| Ângulo Diedral | CHI3 CB CG CD OE1 |
| Aminoácido | MET |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG SD |
| Ângulo Diedral | CHI3 CB CG SD CE |

Tabela 4. Aminoácidos que possuem *chi1*, *chi2*, *chi3* e *chi4*, e os respectivos átomos para o cálculo de ângulos diedrais.

| Aminoácido | ARG |
|----------------|------------------|
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD |
| Ângulo Diedral | CHI3 CB CG CD NE |
| Ângulo Diedral | CHI4 CG CD NE CZ |
| Aminoácido | LYS |
| Ângulo Diedral | CHI1 N CA CB CG |
| Ângulo Diedral | CHI2 CA CB CG CD |
| Ângulo Diedral | CHI3 CB CG CD CE |
| Ângulo Diedral | CHI4 CG CD CE NZ |

Bibliotecas de Rotâmeros

De posse das estruturas tridimensionais das proteínas, é possível criar bibliotecas de rotâmeros. Como já foi mencionado, um rotâmero é uma das possíveis conformações tridimensionais que a cadeia lateral de um aminoácido pode assumir. Essas conformações não são estatisticamente equiprováveis. Algumas ocorrem com mais frequência que outras, sendo que algumas são extremamente raras. Por isso, é necessário um tratamento estatístico rigoroso para a criação de bibliotecas de rotâmeros.

Há mais de uma biblioteca de rotâmeros disponível na literatura científica (Lovell et al., 2000; Dunbrack Junior & Cohen, 1997; De Maeyer et al., 1995; Kono & Doi, 1993), e elas diferem entre si seja na metodologia estatística, seja na nomenclatura, seja na base de dados utilizada para a criação da biblioteca.

A biblioteca de rotâmeros descrita em Lovell et al. (2000) foi a escolhida para ser integrada ao JPD. Dois motivos justificam essa escolha: primeiro por usar uma base de dados mais curada (eliminaram todas as cadeias laterais com baixa qualidade estereo-química) e, em segundo lugar, por utilizar uma análise estatística não paramétrica, ou seja, evitou-se o uso de uma distribuição paramétrica que pode introduzir viés, como, por exemplo, a distribuição normal. Esta biblioteca está disponível em http://kinemage.biochem.duke.edu/databases/stereo_chem_duke.odb.

A biblioteca contém para cada aminoácido a lista dos rotâmeros mais frequentes. Apenas a título de exemplo, a Tabela 5 refere-se aos rotâmeros da glutamina. Observa-se que o rotâmero mt-30 é o mais frequente (35%), e que a soma total das frequências dos rotâmeros é 89%. Os 11% restantes estão divididos entre os rotâmeros cuja frequência é estatisticamente insignificante, ou seja, rotâmeros raros.

Tabela 5. Rotâmeros mais frequentes da glutamina. A primeira coluna refere-se a nomenclatura dos rotâmeros. A segunda coluna, frequência, e as demais, os ângulos CHI em graus. Observe que a soma total da coluna de frequência é 89%, o restante é formado por rotâmeros cuja frequência é estatisticamente insignificante, ou seja, rotâmeros raros.

| Rotâmero | Frequência | Chi1 | Chi2 | Chi3 |
|----------|------------|-------|------|-------|
| pt20 | 4% | 62° | 180° | 20° |
| pm0 | 2% | 70° | -75° | 0° |
| tp-100 | 2% | -177° | 65° | -100° |
| tt60 | 9% | -177° | 65° | 60° |
| tt0 | 16% | -177° | 180° | 0° |
| mp0 | 3% | -65° | 85° | 0° |
| mt-30 | 35% | -67° | 180° | -25° |
| mm-40 | 15% | -65° | -65° | -40° |
| mm100 | 3% | -65° | -65° | 100° |

Rotâmeros Raros

Uma vez definida a biblioteca, serão considerados rotâmeros raros aqueles que não estiverem catalogados na biblioteca, mas que ocorram em alguma estrutura protéica do PDB. De forma análoga ao caso dos rotâmeros da glutamina, em todos os outros aminoácidos que possuem ângulos CHI a

soma total das frequências dos rotâmeros catalogados é menor que 100%, ou seja, existem rotâmeros raros.

Embora a definição dada seja simples, ela carece de rigor matemático. Isso porque os ângulos CHI são aproximações dos valores reais. Assim, no rotâmero mt-30 da glutamina, o ângulo chi1 tem valor $67^\circ \pm \delta$ onde δ é um número positivo dado em graus. O número δ é a tolerância permitida para a variação do ângulo CHI. No caso da biblioteca de Lovell et al. (2000) δ não é constante, mas, em média, é igual a 10° . Num primeiro momento, pode-se acreditar que 10° é um valor alto para a tolerância, mas, na verdade, é um valor considerado baixo, e só foi admitido devido à alta qualidade das estruturas usadas para gerar a biblioteca. Um outro trabalho que usou estruturas com qualidade inferior reportou o uso de $\delta > 20^\circ$ para alguns ângulos CHI, especialmente, para os aminoácidos com longas cadeias (Schrauber et al., 1993). Dessa forma, δ depende da qualidade das estruturas usadas. Quanto maior a qualidade da estrutura, menor a tolerância permitida para os ângulos CHI.

A definição matemática de rotâmeros raros depende da escolha de um δ apropriado. Tanto Lovell et al. (2000) quanto Schrauber et al. (1993) usaram estruturas com alta resolução, isto é, igual ou menor que 2.0 angstroms. Segundo Fileto et al. 2006, no PDBMetrics há 16.283 estruturas cuja resolução é maior que 2.0 e menor ou igual a 3.0 angstroms num universo de 35.343 estruturas¹⁰, ou seja, 46% de toda a base tem resolução de média a baixa. Há estruturas no PDB cuja resolução é maior ou igual a 3.5 angstroms (1a6c.pdb, por exemplo), e são estruturas pouco confiáveis.

Dessa forma, identificar os rotâmeros raros em toda a base de arquivos do PDB exige o uso de um δ maior, justamente pela presença de estruturas cuja qualidade é baixa, o que aumenta a tolerância admitida dos ângulos CHI. Tendo em vista o exposto, de forma a filtrar apenas os rotâmeros realmente raros, a tolerância adotada foi de 35° . Considerando a tolerância com um tipo de desvio padrão, optou-se por escolher um valor entre 1,5 e 2,0 vezes o valor de 20° usado em Schrauber et al. (1993), isto é, $35^\circ = 1,75 \times 20^\circ$.

Para os aminoácidos com um único ângulo CHI, o teste para identificar os rotâmeros raros $|chi1 - ang1| \geq 35$, onde chi1 é o ângulo do rotâmero da biblioteca e ang1 é o ângulo do rotâmero a ser classificado. Um cuidado especial deve ser tomado ao se realizar a diferença entre ângulos, pois $|180 - (-180)| = |180 + 180| + 360$, mas, na verdade, essa diferença é igual a zero.

Para os aminoácidos com dois, três e quatro ângulos CHI, o teste é dado pelas formulas a seguir, respectivamente.

$$\sqrt{(chi1 - ang1)^2 + (chi2 - ang2)^2} \geq 50$$

$$\sqrt{(chi1 - ang1)^2 + (chi2 - ang2)^2 + (chi3 - ang3)^2} \geq 61$$

$$\sqrt{(chi1 - ang1)^2 + (chi2 - ang2)^2 + (chi3 - ang3)^2 + (chi4 - ang4)^2} \geq 70,$$

onde chi1, chi2, chi3 e chi4 são os ângulos diedrais do rotâmero da biblioteca e ang1, ang2, ang3 e ang4 são os ângulos do rotâmero a ser classificado.

¹⁰Dados obtidos usando o PDBMetrics em 07.03.2006.

JPD e Rotâmeros Raros

Há uma base de dados gerada com o cálculo de todos os ângulos diedrais, isto é, phi, psi, chi1, chi2, chi3 e chi4, para cada estrutura proteica do PDB (Falcão et al., 2002). Essa base de dados está integrada ao STING_DB e é usada pelo JPD para classificar os rotâmeros de cada aminoácido conforme a biblioteca de Lovell et al. (2000). Usando-se a definição de rotâmero raro citada e a base de ângulos diedrais, todos os rotâmeros raros de cada proteína foram identificados e destacados no JPD (Fig. 4).

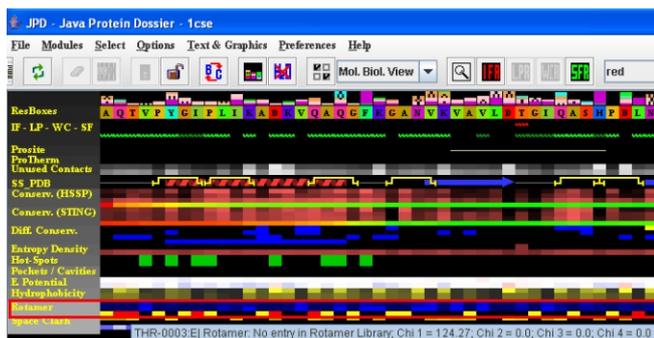


Fig. 4. Janela do JPD para a proteína 1cse.pdb. Destacada no retângulo vermelho, a linha correspondente aos rotâmeros da proteína.

Na Fig. 4, são mostradas as informações sobre o rotâmero do aminoácido THR número 3. Este aminoácido tem um rotâmero raro. Isso é indicado pela mensagem “No entry in Rotamer Library”. Este rotâmero raro é destacado na seqüência de aminoácidos por um retângulo vermelho na sua respectiva coluna. De forma análoga, na figura, é possível identificar os rotâmeros raros ILE número 8, entre outros.

Usando-se o JPD é fácil consultar diretamente a biblioteca de rotâmeros usada (Fig. 5) para cada aminoácido.

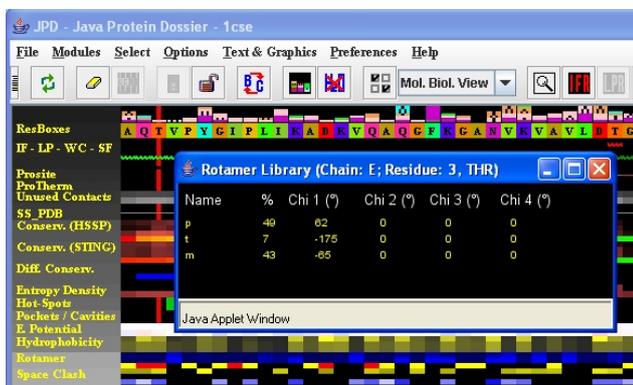


Fig. 5. O JPD fornece a tabela de rotâmeros da biblioteca utilizada. O resíduo THR possui apenas o ângulo diedral chi1. Há três possíveis rotâmeros: p, t e m. As freqüências são 49, 7 e 43%, respectivamente.

O JPD também possibilita visualizar a posição dos rotâmeros raros diretamente na estrutura tridimensional da proteína (Fig. 6), além disso, é possível visualizar em tons de azul a distribuição de todos os rotâmeros na estrutura tridimensional das proteínas (Fig. 7).

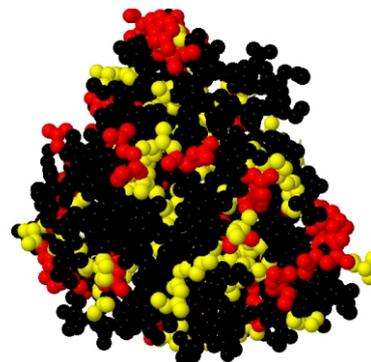


Fig. 6. Estrutura 3D da proteína 1cse.pdb. Em vermelho, os rotâmeros raros. Em amarelo, os aminoácidos que não possuem rotâmeros, e, em preto, todos os demais aminoácidos

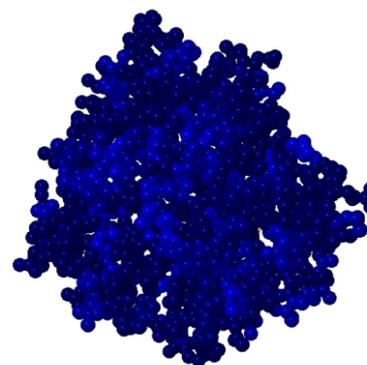


Fig. 7. Estrutura 3D da proteína 1cse.pdb. Freqüência dos rotâmeros. Em azul mais claro estão representados aqueles rotâmeros mais freqüentes; em azul mais escuro, rotâmeros menos freqüentes.

Conclusões

O JPD já possui uma linha relativa aos rotâmeros de uma proteína. Este trabalho descreveu a metodologia usada para identificar aqueles rotâmeros cujas freqüências relativas a uma biblioteca previamente escolhida são baixas. Estes rotâmeros são denominados rotâmeros raros. A incorporação dessa informação torna possível estudos mais avançados, como por exemplo, buscar uma explicação para a presença de rotâmeros raros em determinadas localizações na estrutura proteica. Além disso, os rotâmeros raros podem ser simplesmente o resultado de uma estrutura mal resolvida, mas também é possível que a presença deles indique regiões particularmente importantes para a estrutura, e, conseqüentemente, função das proteínas; distinguir um caso do outro se torna viável a partir deste trabalho.

Referências Bibliográficas

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Molecular biology of the cell**. 4. ed. New York: Garland Pub., 2002. 1616 p.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, v. 28, p. 235-242, 2000.

BRANDEN, C.-U.; TOOZE, J. **Introduction to protein structure**. 2nd ed. New York: Garland Science, 1999. 410 p.

De MAEYER, M.; DESMET, J.; LASTERS I. All in one: a highly detailed rotamer library improves both accuracy and speed in the modeling of sidechains by dead-end elimination. **Fold Des.**, v. 2, n. 1, p. 53-66, 1997.

DUNBRACK JUNIOR, R. L.; COHEN, F. E. Bayesian statistical analysis of protein sidechain rotamer preferences. **Protein Sci.**, v. 6, p. 1661-1681, 1997.

FALCÃO, K. P.; BAUDET, C.; HIGA, R. H.; NESHICH, G. **Incorporação das propriedades rotâmeros e ocupância em métodos de análise estrutural de proteínas**. Campinas: Embrapa Informática Agropecuária, 2002. 6 p. (Embrapa Informática Agropecuária. Comunicado Técnico, 34). Disponível em: <<http://www.cnptia.embrapa.br/modules/tinycontent3/content/2002/comuntec34.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2006.

FILETO, R.; KUSER, P. R.; YAMAGISHI, M. E. B.; RIBEIRO, A. A.; QUINALIA, T. G.; FRANCO, E. H.; MANCINI, A. L.; HIGA, R. H.; OLIVEIRA, S. R. M.; SANTOS, E. H.; VIEIRA, F. D.; MAZONI, I.; CRUZ, S. A. B.; NESHICH, G. PDB-Metrics: a web tool for exploring the PDB contents. **Genetics and Molecular Research**, v. 5, n. 2, p. 333-341, 2006. Disponível em: <<http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2006/vol2-5/pdf/gmr0194.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2006.

HIGA, R. H.; TOGAWA, R. C.; MONTAGNER, A. J.; PALANDRANI, J. C. F.; OKIMOTO, I. K. S.; KUSER, P. R.; YAMAGISHI, M. E. B.; MANCINI, A. L.; NESHICH, G. STING Millennium Suite: integrated software for extensive analyses of 3D structures of proteins and their complexes. **BMC Bioinformatics**, v. 5, n. 1, p. 107, 2004. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2105/5/107>>. Acesso em: 25 out. 2006.

KONO, H.; DOI, J. A new method for side-chain conformation prediction using a Hopfield network and reproduced rotamers. **J. Comp. Chem.**, v. 17, n. 14, p. 1667-1683, 1996.

LOVELL, S. C.; WORD, J. M.; RICHARDSON, J. S.; RICHARDSON, D. C. The penultimate rotamer library. **Proteins: Struct. Function and Genetics**, v. 40, p. 389-408, 2000.

NESHICH, G.; MANCINI, A.; BAUDET, C.; YAMAGISHI, M. E. B.; FALCÃO, P. R. K.; FILETO, R.; ROCCHIA, W.; PINTO, I.; MONTAGNER, A.; PALANDRANI, J.; KRAUCHENKO, J.; TORRES, R. C.; SOUZA, S.; TOGAWA, R. C.; HIGA, R. H. Java Protein Dossier: a novel Web based data visualization tool for comprehensive analysis of protein structure. **Nucleic Acid Research**, v. 32, p. W595-W601, 2004a.

NESHICH, G.; ROCCHIA, W.; MANCINI, A. L.; YAMAGISHI, M. E. B.; KUSER, P. R.; FILETO, R.; HIGA, R. H. Gold STING: studying protein stability and folding by looking at an extensive DB of the structure descriptors. Trabalho apresentado no ISMB 2004, Glasgow, 2004b. Disponível em: <http://www.iscb.org/ismb2004/posters/neshichATcnptia.embrapa.br_178.html>. Acesso em: 25 out. 2006.

NESHICH, G.; TOGAWA, R. C.; MANCINI, A. L.; KUSER, P. R.; YAMAGISHI, M. E. B.; PAPPAS JUNIOR, G.; TORRES, W. V.; CAMPOS, T. F. e; FERREIRA, L. L.; LUNA, F. M.; OLIVEIRA, A. G.; MIURA, R. T.; INOUE, M. K.; HORITA, L. G.; SOUZA, D. F. de; DOMINQUINI, F.; ÁLVARO, A.; LIMA, C. S.; OGAWA, F. O.; GOMES, G. B.; PALANDRANI, J. F.; SANTOS, G. F. dos; FREITAS, E. M. de; MATTIUZ, A. R.; COSTA, I. C.; ALMEIDA, C. L. de; SOUZA, S.; BAUDET, C.; HIGA, R. H. STING Millennium: a Web based suite of programs for comprehensive and simultaneous analysis of protein structure and sequence. **Nucleic Acids Research**, v. 31, n. 13, p. 3386-3392, 2003.

SCHRAUBER, H.; EISENHABER, F.; ARGOS, P. Rotamers: to be or not to be? An analysis of amino acid side-chain conformations in globular proteins. **J. Mol. Biol.**, v. 230, n. 2, p. 592-612, Mar. 1993.

Comunicado Técnico, 76

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento



Embrapa Informática Agropecuária
Área de Comunicação e Negócios (ACN)
Endereço: Caixa Postal 6041 - Barão Geraldo
13083-970 - Campinas, SP
Fone: (19) 3789-5743
Fax: (19) 3289-9594
e-mail: sac@cnptia.embrapa.com.br

1ª edição on-line - 2006

© Todos os direitos reservados.

Comitê de Publicações

Presidente: Kleber Xavier Sampaio de Souza.
Membros Efetivos: Adriana Farah Gonzalez (secretária), Ivanilde Dispatto, José Iguelmar Miranda, Marcia Izabel Fugisawa Souza, Sílvia Roberto Medeiros Evangelista, Stanley Robson de Medeiros Oliveira.

Suplentes: Laurimar Gonçalves Vendrusculo, Maria Goretti Gurgel Praxedes.

Expediente

Supervisor editorial: Ivanilde Dispatto
Normalização bibliográfica: Marcia Izabel Fugisawa Souza
Editoração eletrônica: Área de Comunicação e Negócios