

HOMOLOGIA DE PROTEÍNAS COMO FERRAMENTA NA CONSTRUÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS

PROTEIN HOMOLOGY AS A TOOL FOR DEVELOPING NEW DRUGS

Stella Freitas e Dias ¹

Clarice Cunha Taveira ²

Resumo: Na busca pelo desenvolvimento racional de um fármaco, a modelagem por homologia, vem sendo utilizada por indústrias farmacêuticas e em pesquisas para estudos de diferentes compostos que são pensados para interagir com o mesmo alvo, logo, as estruturas podem ser comparadas e os grupos farmacofóricos importantes identificados, permitindo o delineamento de novas estruturas. Também pode ser utilizada para projetar as moléculas que se encaixam e se ligam ao local do receptor ou enzima alvo, ajudar no processo de identificação e otimização de protótipos de candidatos a novos fármacos. A técnica utiliza ferramentas computacionais utilizadas para determinar estruturas 3D de proteínas, baseadas na similaridade entre proteínas homólogas. Consistindo em identificar e selecionar proteínas molde, alinhar as sequências das proteínas, construir o modelo, fazer a otimização do modelo gerado e validá-lo.

Palavras-chave: Modelagem por homologia, receptores, desenvolvimento de fármacos.

Abstract: When searching for a rational development of a drug, the homology modeling, has been used by the pharmaceutical industry and research to study the binding site, and design molecules that fit and bind to the enzyme target or receptor sites. This technology can also be used to study different compounds that are considered to interact with the same target. The structures can be compared the important pharmacophore groups identified, allowing the design of new structures. It can also be used to design molecules that fit and bind to the receptor site or enzyme target, help the process of identification and optimization of prototypes of new drug candidates. The technique uses computational tools used to determine the 3D structures of proteins, based on the similarity between homologous proteins. Consisting identify and select protein template, align the sequences of proteins, to construct the model, making the optimization of the generated model and validate it.

Keywords: Homology modeling, receptors, drug design.

1 INTRODUÇÃO

O efeito farmacológico de uma molécula deve-se à sua interação com receptores, os quais são na maioria das vezes, macromoléculas presentes na membrana celular. Um grupo importante de receptores de fármacos são as proteínas que normalmente servem como receptores de ligantes reguladores endógenos (p.ex.; hormônios, neurotransmissores) (LAZO, 2006). Logo, a estrutura de uma proteína pode auxiliar na descoberta de fármaco em cada fase do processo de desenvolvimento, podendo ser utilizada na identificação e seleção de seu alvo molecular (BLUNDELL, et. al.; 2006).

Uma maneira de planejar racionalmente um fármaco é baseando-se no conhecimento apurado da maior quantidade possível de informações de ordem estrutural acerca do biorreceptor, podendo prever mais facilmente a ligação do fármaco com o receptor e seu mecanismo de ação. Todo esse processo pode ser obtido por meio da utilização de ferramentas computacionais envolvidas no processo de desenvolvimento, desde a coleta e gerenciamento de dados à realização de simulações a nível molecular. (SILVA, V; SILVA, C., 2007). Assim, na busca em elucidar o proteoma, o número de estruturas de biorreceptores 3D (Tridimensional) aumentará, o que promoverá o menor custo e maior eficiência das técnicas de análise (VERLI; BARREIRO, 2005).

A modelagem por homologia é bastante satisfatória em presumir estruturas 3D de proteínas, pois baseia-se em alguns padrões gerais observados em nível molecular, onde a homologia entre sequências de aminoácidos envolve uma semelhança estrutural e funcional, além disso proteínas homólogas apresentam regiões internas conservadas, mas as regiões das alças, que são regiões mais externas são onde as principais diferenças estruturais entre proteínas homólogas ocorrem (FILHO, O; ALENCASTRO, 2003).

Sabe-se também que as proteínas agrupam-se em um número limitado de famílias tridimensionais. Então, ao se conhecer a estrutura de pelo menos um membro de uma família, é geralmente possível modelar os demais membros da família por homologia (WOLF, 2000 *apud* FILHO, O; ALENCASTRO, 2003).

A técnica de modelagem por homologia é considerado um método rápido, já que é inferior a 2 horas o tempo gasto com a parte computacional em um projeto de modelagem, não incluindo o tempo necessário para a visualização e interpretação do modelo, que irá depender da experiência de trabalho com estruturas de proteínas (BORDOLI, *et.al.*:2008).

2 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo exploratório, no qual utilizou como procedimento técnico a pesquisa bibliográfica. Valendo-se de trabalhos teóricos desenvolvidos na área da saúde que contemplam o tema. Não foram utilizados limites de data. As bases consultadas foram:

- GOOGLE ACADÊMICO - <http://scholar.google.com.br/>
- PORTAL SCIELO - <http://www.scielo.org/php/index.php>
- BIREME - <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>

3 PROTEÍNAS HOMÓLOGAS

As proteínas são moléculas orgânicas de alto peso molecular, responsáveis pela maioria das atividades fundamentais dos organismos, constituindo-se em polímeros formados pela ligação covalente entre aminoácidos diferentes, onde a atividade biológica depende da sua estrutura (OLIVA, 2008).

Algumas sequências de aminoácidos apresentam grande similaridade, o faz com que estas desempenhem a mesma função em organismos semelhantes, bem como nos genes que as codificam o que sugere que os organismos em questão possuem uma mesma origem evolucionária (KHOURI, 2002). Devido a mutações, relacionadas ao mecanismo de evolução genética podem ocorrer divergências moleculares e, como consequência, pode-se formar famílias de proteínas com estruturas equivalentes (SANTOS, 2008).

Proteínas homólogas tendem a ser semelhantes em sua forma, mesmo apresentando sequências um pouco diferentes (KHOURI, 2002). Para serem consideradas homólogas, as sequências semelhantes de proteínas precisam ser originadas de um ancestral comum, o que pode ser descoberto por meio de comparação das sequências de aminoácidos destas proteínas (PROSDOCIMI, 2002).

Durante o processo de evolução as proteínas mantêm conservada sua estrutura 3D, principalmente com relação aos resíduos funcionais, importantes para manter o desempenho e a manutenção de funções específicas. As regiões de alças por não possuírem estrutura secundária definida mostram as maiores divergências (RIGDEN .D; MELLO L., 2002).

Em geral, os resíduos localizados mais internos das proteínas variam com menor frequência, mas caso ocorra, normalmente será com menor diferença de propriedades físico-químicas. Assim, um conjunto de aminoácidos que está contido no núcleo da proteína e os principais elementos de estrutura secundária permanecem mais conservados dentro de uma

família de proteínas homólogas (HÖLTJE, *et.al.*, 2003; *apud* SILVA, V.; SILVA, C., 2007).

4 MODELAGEM DE PROTEÍNAS POR HOMOLOGIA

A modelagem de proteínas está baseada na semelhança entre estruturas primárias de uma proteína-molde e de proteínas homólogas de estruturas 3D conhecidas que trazem consigo uma similaridade estrutural (CHOTIA, C; LESK A. M., 1986). Deste modo, um modelo 3D de uma proteína alvo pode ser construído a partir de proteínas que possuem relação de similaridade estrutural (GINALSKI, 2006).

Caso as técnicas experimentais falhem, a modelagem de proteínas por homologia é a única maneira de se obter informações estruturais técnicas. Além disso, há proteínas que são muito grandes para análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e não podem ser cristalizadas por difração de raios-X (BOURNE; WEISSIG, 2003).

O método de modelagem de proteínas por homologia consiste em várias etapas consecutivas geralmente repetidas até que um modelo satisfatório seja obtido, estas etapas são: identificar e selecionar proteínas-molde, alinhar as sequências de resíduos, construir as coordenadas do modelo, otimizar e a validar o mesmo (MARTI-RENOM, M. A. *et.al*, 2000). (figura 1). Para cada um dos passos existe um grande número de métodos, programas e servidores específicos na internet (quadro 1).

| Nome | Tipo | Endereço na Internet |
|-----------------------------------|------|--|
| <i>Bancos de dados</i> | | |
| SRS | s | srs.ebi.ac.uk/ |
| GenBank | s | www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/ |
| PDB | s | http://www.rcsb.org |
| SWISS-PROT | s | http://www.ebi.ac.uk/uniprot/ |
| <i>Fontes de estruturas-molde</i> | | |
| BLAST | s | http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi |
| PSI-BLAST | s | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Education/BLASTinfo/psi1.html |
| FASTA | s | http://www.ebi.ac.uk/Tools/fasta33/index.html |
| SCANPS | s | http://www.ebi.ac.uk/Tools/scanps/ |
| <i>Alinhamentos de sequência</i> | | |
| BLAST | s | http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi |
| FASTA | s | http://www.ebi.ac.uk/Tools/fasta33/index.html |
| CLUSTAL | s | http://www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw2/index.html |
| MULTALIN | | http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin/ |
| <i>Modelagem de proteínas</i> | | |
| MODELLER | p | http://www.salilab.org/modeller/ |
| SWISS-MODEL | s | http://swissmodel.expasy.org |
| <i>Validação de modelos</i> | | |
| PROCHECK | p | http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/index.html |
| WHATCHECK | p | http://swift.cmbi.ru.nl/gv/whatcheck/ |
| What IF | p | http://swift.cmbi.ru.nl/whatif/ |

Quadro1. Programas e servidores disponíveis na internet.

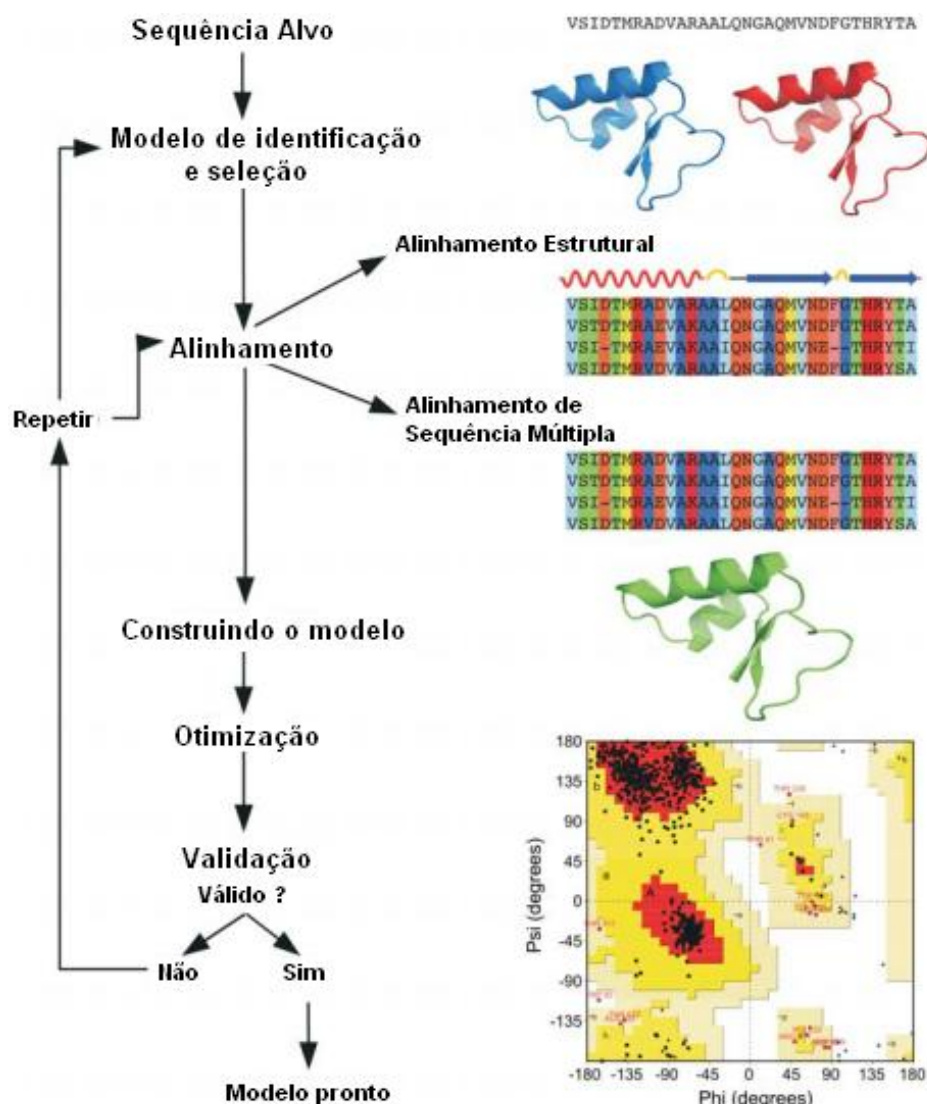


Figura 1. Esquema Geral da modelagem de proteínas por homologia.

Fonte: BISHOP, A. O. T.; BEER, T. A. P. de; JOUBERT, F., 2008.

4.1 Identificação e seleção de proteínas-molde

A identificação é então o primeiro passo, onde se estabelece as bases, identificando homólogos apropriados da estrutura da proteína modelo, que são suficientemente similares à sequência alvo a ser modelada (BISHOP *et al.*; 2008). Ao se conhecer a família protéica a que pertence à proteína-alvo, é possível fazer uma busca pela proteína molde no Protein Data Bank (PDB), um banco de dados onde técnicas como a cristalografia de proteínas e a RMN, têm permitido conhecer a estrutura 3D de mais de 69.351 proteínas, registradas no PDB (<http://www.rcsb.org>) em Novembro de 2010 (OLIVA, 2008).

Em alguns casos não se conhece a família da proteína-alvo, sendo assim deve-se

procurar moldes em um banco de dados de estruturas primárias armazenadas no PDB. Além de se utilizar ferramentas de buscas como FASTA ou BLAST (Basic Local Alignment Sequence Tool), no entanto, estes programas funcionam bem apenas para o alinhamento das sequências com alta similaridade (BOURNE; WEISSIG, 2003).

Métodos como PSI-BLAST (Position Sequence Iterated - BLAST) e SCANPS aumentaram a possibilidade de detecção de homólogos distantes. Isso ocorre porque um perfil de sequência, que é construído a partir de um alinhamento múltiplo de sequências homólogas, contém mais informações sobre a sequência da família do que uma única sequência (WALSH, *et.al.*; 2008).

Também permitem a detecção de proteínas homólogas, o GenBank ou SWISS-PROT, bancos de dados de sequências de pares de bases de aminoácidos (FILHO, O; ALENCASTRO; VILLAR, 2001), ou como o Protein Identification Resource (PIR) um sistema integrado de recursos públicos para ajudar na interpretação dos dados de sequência de proteínas. (WU, *et.al.*, 2003)

O ideal é identificar o modelo que possui o maior grau de identidade, que tenha a maior resolução, e que disponha de estruturas com ligantes adequados (SILVEIRA, 2005).

4.2 Alinhamento das sequências de aminoácidos

O alinhamento consiste em se colocar uma sequência de aminoácidos em cima da outra e adaptá-las por meio do deslocamento dos elementos contidos em seu interior com o objetivo de estabelecer a simetria entre as bases, uma de cada sequência (OLIVEIRA, 2006). Podendo ser disponibilizado para todas as proteínas estudadas, a análise da interação protéica com certo receptor e ou enzima (EMBRAPA, 2002).

Programas como o CLUSTAL ou MULTALIN, fazem alinhamento múltiplo de DNA ou proteínas, produzindo alinhamentos significativos de sequências múltiplas e sequências divergentes calculando os melhores resultados para as sequências selecionadas de modo que as semelhanças e as diferenças possam ser vistas (PROSDOCIMI, 2002).

Outros programas como o 3DCoffee que obtém as estruturas do PDB ou de algum servidor e que são alinhados pelo FUGUE também fazem o alinhamento estrutural. Já o MEME fornece informações sobre motivos conservados encontrados em sequências alinhadas, e pode ser usado para orientar o alinhamento (POIROT, *et.al.*; 2004).

Os novos métodos são altamente sensíveis e podem detectar e alinhar sequências homólogas que fornecem informações sobre a função da proteína, a estrutura ou a evolução.

Estendendo os limites de sensibilidade sendo de grande importância prática (SÖDING, 2005).

Na literatura encontra-se um valor de identidade sequencial para que possa ser executada a modelagem molecular por homologia, como significativo um valor acima de 30 % de identidade sequencial entre a proteína-molde e a proteína-alvo (MOULT, 2005). Dependendo da quantidade de resíduos da proteína a ser modelada esse valor pode variar, sendo menos grave quanto maior for o comprimento da sequência a ser modelada (Figura 2 (SILVA, V; SILVA, C., 2007)).

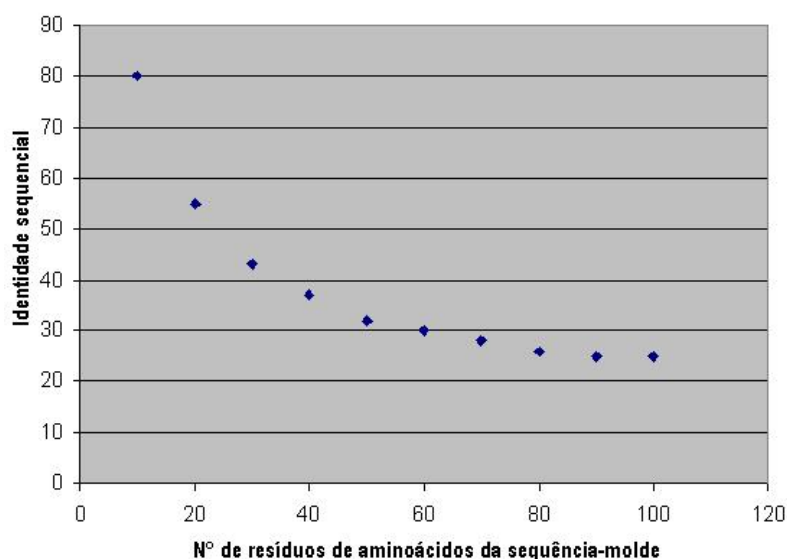


Figura 2. Relação identidade sequencial e número de resíduos de aminoácidos.

Fonte: SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P., 2007.

Comparando os modelos originados por homologia de proteínas com os modelos de estruturas cristalográficas, verificou-se que quando a identidade sequencial é maior do que 40%, estes possuem um mesmo nível de precisão, não havendo diferenças significativas. Se a identidade sequencial é menor que 40%, os resultados tendem a variar, com alguns programas apresentando resultados muito mais precisos que outros (NAYEEN, *et. al.*; 2006).

4.3 Construção dos modelos virtuais

Depois que uma estrutura homóloga conhecida for identificada poderá ser modelada utilizando-se uma variedade de procedimentos de modelagem por homologia, como: por exemplo, aqueles que usam um método de montagem do fragmento, como COMPOSER ou 3D-Jigsaw (BLUNDELL, *et.al.*; 2006) ou, alternativamente, um procedimento baseado em restrições, tais como MODELLER, que calcula restrições (campos de força, distância entre os

resíduos, ligações angulares) baseadas em análises estatísticas, a partir da estrutura molde e as aplica à sequência que será modelada (PIEMOLINI, *et.al.*; 2004). Além destes programas, existem programas disponíveis, como os servidores da Web:IF, SWISS-MODEL e o servidor Rosetta, que torna mais fácil a construção de um modelo (BISHOP, *et. al.*; 2008).

Um dos problemas encontrados regularmente em modelagem por homologia são as alças. Onde regiões variáveis em proteínas homólogas têm mostrado que, nos casos em que as regiões de alças apresentam o mesmo comprimento e aminoácidos com as mesmas características, a conformação de ambas será a mesma. Devendo-se transferir as coordenadas para o modelo em construção. Não existindo alguma alça comparável entre as proteínas, pode-se construir a alça, a partir de segmentos peptídicos que são encontrados em outras proteínas, buscando-se em banco de dados (HÖLTJE apud SILVA, V; SILVA, C.,2007).

Outra alternativa, é por meio da metodologia *de novo*, onde se faz a coleta das estruturas locais de pequenos segmentos de fragmentos em estruturas 3D já conhecidas e realizar a combinação destas estruturas para produzir um número de prováveis modelos 3D de uma proteína-alvo, levando-se em consideração a energia potencial mínima (DORN, 2008).

O outro problema encontrado são as regiões das cadeias laterais, que assim como as alças, realiza-se consulta em bancos de dados de rotâmeros derivados de estruturas terciárias, de onde se obtém dados energéticos e de impedimentos estéricos que deverão ser testados (BOURNE; WEISSIG, 2003).

4.4 Otimização do modelo gerado

É comum que um modelo virtual originado não apresente geometria ideal, então um processo de otimização de geometria, que envolve a minimização de energia, pode ser aplicado no modelo gerado (GRAHAM, 2008). A otimização pode ser realizada por um método de mecânica molecular, onde se desenvolve um campo de força, um conjunto de funções de energia que determinam penalidades energéticas para o afastamento da estrutura de valores considerados normais, buscando reduzir a energia, a um mínimo (SANT'ANNA, 2009).

Outro método utilizado para a otimização é a dinâmica molecular. A dinâmica molecular é uma forma de simulação computacional no qual os átomos e moléculas podem interagir durante um período de tempo por aproximações físicas, dando uma visão do movimento de partículas. O cálculo explora a superfície de energia potencial na busca de outras conformações estáveis (SANT'ANNA, 2009).

4.5 Validação do modelo

Após a construção do modelo, deve ser feita a avaliação. Nessa etapa serão avaliados os parâmetros estereoquímicos como: a exatidão dos ângulos entre as ligações, o comprimento das ligações, quiralidade dos aminoácidos, ligação peptídica e ângulos torcionais. Dentre os programas mais utilizados estão: Procheck, ANOLEA, WhatIf, Verify3D, Whatcheck, Prosa II (SILVEIRA, 2005).

O programa Procheck, irá analisar a estereoquímica da estrutura (planaridade das ligações peptídicas, impedimentos estéricos, ângulos torcionais das cadeias laterais, energia das ligações de hidrogênio, entre outros) (VALADARES, 2008). Já o ANOLEA (Avaliação Ambiental atômica não-local) é um servidor que calcula a energia no nível atômico em estruturas de proteínas. A entrada do servidor é um arquivo do PDB contendo um ou mais cadeias de proteínas (MELO, *et. al.*; 1997).

Ao se avaliar a qualidade do empacotamento dos modelos da proteína, utiliza-se o WhatIf, que utiliza estruturas do PDB para analisar os contatos atômicos, por meio do cálculo do índice da qualidade de contato, onde maior que -0,5 é considerado um ótimo modelo e -3 é ruim (SILVA, V., 2008). O programa Verify3D é o escolhido para avaliar a coerência da estrutura modelo com a sequência gerada, por meio do perfil 3D, onde a posição de cada resíduo do modelo 3D é caracterizada pelo seu ambiente químico. (LUTHY, *et. al.*; 1992).

Para avaliar as interações entre a estrutura gerada e o meio, utiliza-se o programa Whatcheck que dá informações sobre a formação de regiões de cadeias centrais hidrofóbicas, a acessibilidade de resíduos e átomos em relação a moléculas do solvente, a distribuição espacial de grupos iônicos, das ligações de hidrogênio da cadeia principal (SILVEIRA, 2005). Ainda sobre as interações entre a estrutura e o meio, o ProsaII avalia o ambiente de cada aminoácido da proteína gerada, tendo como referência o ambiente esperado em proteínas análogas de alta resolução de estruturas de raio-X (SASIN J. M.; BUJNICKI, J. M., 2004).

5 POSSÍVEIS ERROS DO MÉTODO

Os erros mais comuns encontrados em modelos gerados por homologia de proteínas são: erros de modelagem das cadeias laterais, erros em regiões sem molde, erros de alinhamento e modelos incorretos (Figura 3).

Erros de modelagem das cadeias laterais: Quando há pouca similaridade entre a

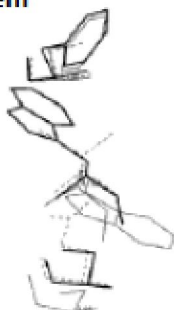
estrutura-alvo e a estrutura-molde é baixa podem surgir problemas de encaixe de algumas cadeias laterais no corpo principal do modelo, formando regiões interrompidas (FILHO, O; ALENCASTRO, 2002).

Erros em regiões sem molde: Ocorre mais facilmente na região das alças, principalmente em regiões com alças grandes, já que não há seguimentos parecidos na estrutura-molde. Avaliando-se o alinhamento proposto e o ambiente em que a alça está localizada pode-se vencer este tipo de erro (FISER, *et.al.*; 2000).

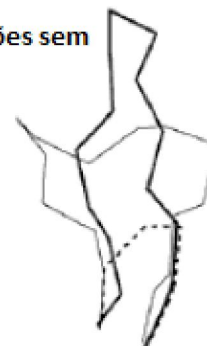
Erros de alinhamento: Sendo o grau de identidade entre as sequências de aminoácidos menores do que 30%, pode ocorrer este tipo de erro. Deve-se optar então, por alinhamentos múltiplos, para reduzi-los, e fazer também modificações repetidas das regiões problemáticas do alinhamento (COZZETTO, D.; TRAMONTANO, A., 2005).

Modelo incorreto: ocorre quando a identidade sequencial encontrada entre as proteínas é menor do 25%. Sendo o mais correto, procurar proteínas com pelo menos 30% de identidade sequencial. (SILVEIRA, 2005)

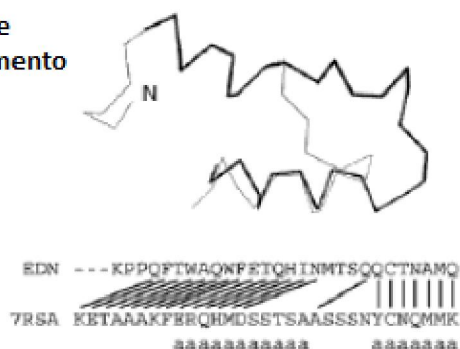
Erros de modelagem em cadeias laterais



Erros em regiões sem molde



Erros de alinhamento



Modelos incorretos

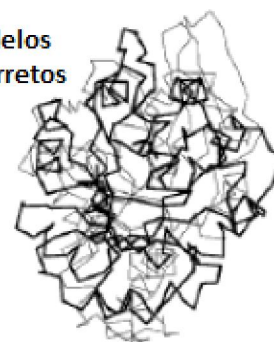


Figura 3. Possíveis erros em modelagem por homologia.

Fonte: SILVEIRA, 2005

6 APLICAÇÕES

Há muita informação sobre a função biológica que pode ser obtido de uma estrutura de proteína em 3D (BISHOP, *et. al.*; 2008). As simulações por computador buscam considerar aspectos dinâmicos do complexo fármaco-receptor nos estudos de modelagem molecular, descrevendo processos biológicos de interesse no desenvolvimento de fármacos (VERLI; BARREIRO, 2005).

Logo, os modelos de proteínas originados por homologia podem ser aplicados para explicar os efeitos das mutações na resistência às drogas e doenças genéticas, identificar o sítio ativo de um potencial alvo terapêutico, modelar um substrato específico, na validação de uma proteína-alvo, simulações de “docking” virtual (onde são investigadas as possíveis orientações que a molécula irá assumir no interior do sítio ligante do receptor, ou entre duas moléculas), otimização de protótipos, facilitar a substituição molecular na determinação de estruturas de raio-x, refinar modelos baseados em restrições de RMN, ao se tentar prever efeitos indesejáveis para os protótipos estudados (Figura 4) (SILVEIRA, 2005).

Há vários estudos das aplicações da técnica, como no desenvolvimento de analgésicos fortes, sem potencial para abuso ou efeitos secundários adversos (POGOZHEVA; PRZYDZIAL; MOSBERG; 2005). Na engenharia de alimentos, no fornecimento de informações importantes sobre especificidade e expressão de enzimas como a PHA sintetase, importante para aplicações farmacológicas e industriais (PIEMOLINI, *et.al.*; 2004), em inibidores seletivos da Lipoxigenase (KENYON, *et.al.*; 2006). Estudo de resistência à drogas, por exemplo do vírus influenza H5N1 que sugeriu um sistema de tratamento que combina os dois inibidores (Ozeltamivir e Zanamivir) para reduzir o número de vírus mutantes resistentes (WANG; DU; CHOU, 2007).

Em casos onde proteínas são associadas à doenças moleculares ou patógenos, a elucidação de sua estrutura permite o desenvolvimento racional de fármacos, temos como exemplo: Inibidores da protease do vírus HIV, Antiinflamatórios inibidores da COX2, o anticancerígeno Glivec®, inibidor da tirosina quinase (OLIVA, 2008).

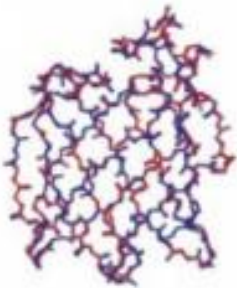


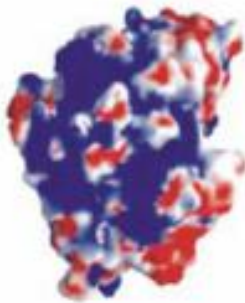

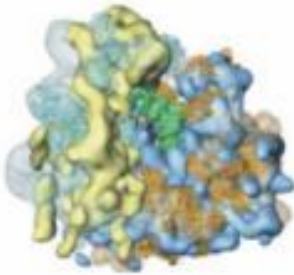
| | | APLICAÇÕES |
|---|---|--|
|  |  | Estudar mecanismo catalítico |
| | | Desenhar e melhorar ligantes |
| | | <i>Docking</i> de macromoléculas |
| | | <i>Screening</i> virtual e <i>docking</i> de pequenos ligantes |
| | | Substituição molecular em cristalografia de raios X |
|  |  | Apoiar a mutagenese sítio-dirigida |
| | | Refinar estruturas de RMN |
| | | Procurar sítios funcionais pela busca de motivo 3D |
|  |  | Estruturas com poucas restrições experimentais |
| | | Anotar função pela atribuição do enovelamento |
| | | Estabelecer relações evolucionárias |

Figura 4. Aplicações da modelagem por homologia.

Fonte: SILVEIRA, 2005.

7 CONCLUSÃO

Por meio da modelagem molecular por homologia, pode-se então realizar pesquisas mais direcionadas no sentido de encontrar compostos biologicamente ativos, bem como na otimização de protótipos, inibidores, ativadores enzimáticos e outros ligantes que permitam a

produção de fármacos mais eficientes e específicos através do desenvolvimento racional de fármacos. Na ausência de dados estruturais resolvidos experimentalmente para um novo alvo terapêutico identificado, os modelos virtuais de proteínas gerados por modelagem molecular por homologia estrutural têm oferecido um excelente apoio no planejamento de potentes agentes farmacológicos, com vários exemplos descritos na literatura. A técnica tem sido utilizada em indústrias farmacêuticas e em pesquisas, sendo uma poderosa alternativa para a superação dos problemas envolvidos no esclarecimento de estruturas protéicas por técnicas experimentais.

REFERÊNCIAS

BISHOP, A. O. T.; BEER, T. A. P. de; JOUBERT, F. Protein homology modeling and its use in South Africa. *South African Journal of Science*. Vol.104, n.1-2, 2008. p. 2-6.

BORDOLI, L.; KIEFER, F.; ARNOLD, K.; BENKERT, P.; BATTEY, J.; SCHWED, T. Protein structure homology modeling using SWISS-MODEL workspace. *Nature*. Vol.4, n.1, 2008. p. 1-12.

BLUNDELL, T. L.; SIBANDA, B. L.; MONTALVÃO, R. W. Structural biology and bioinformatics in drug design: opportunities and challenges for target identification and lead discovery. *The Royal Society B*. Vol.361, n.1467, 2006. p. 413-423.

BOURNE, P. E.; WEISSIG, H. *Structural Bioinformatics*. 44 ed. New Jersey. Editora: Wiley-Liss, Inc., 2003. p. 507-520.

CHOTIA, C; LESK, A. M. The relation between the divergence of sequence and structures in proteins. *The EMBO Journal*. Vol.5, n.4, 1986. p. 823-826.

COZZETTO, D.; TRAMONTANO, A. Relationship between multiple sequence alignments and quality of protein comparative models. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. Vol.58, n.1, 2005.

DORN, M. Uma proposta para a predição computacional da estrutura 3D aproximada de polipeptídeos com redução do espaço conformacional utilizando análise de intervalos. *Defesa de Tese de Mestrado pela PUCRS, Porto Alegre, 2008. p. 18-152.*

EMBRAPA. Utilização de Alinhamento Estrutural de Proteínas no Estudo de Interface Forming-Residues de Proteína-quinases com Inibidores protéicos. Brasil, 2002. p. 1-7.

FILHO, O. A. S; ALENCASTRO, R.B. Modelagem de proteínas por homologia. *Química Nova, São Paulo, vol. 26, n. 2, Março/Abril 2003. p. 253-259.*

FILHO, O. A. S; ALENCASTRO, R.B.; VILLAR, J. D. F. Homology modeling of wild type and pyrimethamine/cycloguanil-cross resistant mutant type *Plasmodium falciparum* dihydrofolatereductase. A model for antimalarial chemotherapy resistance. *Biophysical Chemistry*. Vol.91, n.3, 2001. p. 305-317.

FISER, A., DO, R.K. & ŠALI, A. Modeling of loops in protein structures. *Protein Science*. Vol.9 n.9, 2000. p. 1753-1773.

GINALSKI, K. Comparative modeling for protein structure prediction. *Current Opinion in Structural Biology*. Vol.16, n.2, 2006. p. 172-177.

GRAHAM L. P. An introduction to medicinal chemistry 4 ed. Oxford: Editora Oxford, 2008.

KENYON, V.; CHORNY, I.; CARVAJAL, W. J.; HOLMAN, T. R.; JACOBSON, M. P. Novel Human Lipoxigenase Inhibitors Discovered Using Virtual Screening with Homology Models. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol.49, n.4, 2006.

KHOURI, C. M. B. Modelos Escondidos de Markov para Classificação de Proteínas. *Defesa de Tese de Mestrado em Ciências da Computação. Universidade Federal de*

Pernambuco (UFPE).Pernambuco, 2002. p. 1-115.

LAZO, J. S. Goodman E Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 2006. p. 25-34.

LUTHY, R.; BOWIE, J. U.; EISENBERG, D. Assessment of protein models with three-dimensional profiles. *Nature*. Vol. 356, 1992. p. 83-85

MARTI-RENOM M.A., STUART A.C., FISER A., SANCHEZ R.,MELO F. AND SALIA. Comparative protein structure modeling of genes and genomes. *Rev. Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. Vol. 29, 2000. p. 291–325.

MELO, F.; DEVOS, D.; DEPIEREUX, E.; FEYTMANS, E. ANOLEA: a www server to assess protein structures. American Association for Artificial Intelligence. Califórnia, 1997. Disponível em: <<http://www.aaai.org/home.html>> Acesso em: 24 out. 2010

MOULT, J. A decade of CASP: progress, bottlenecks, and prognosis in protein structure prediction. *Current Opinion in Structural Biology*. Vol.15, n.3, 2005. p. 285-289.

NAYEEM, A.;SITKOFF, D.; KRYSTEK S. JR. A comparative study of available software forhigh-accuracy homology modeling: From sequence alignments to structural models. *ProteinScience*, vol.15, n.4, 2006. p. 808-824.

OLIVA, G. Bioinformática: Perspectivas na Medicina. *Gazeta Médica da Bahia*. Bahia, n.1, 2008. p. 52-58.

OLIVEIRA, A. H. M. Análise de informação em proteínas homólogas. *Defesa de Tese de Mestrado em Computação*. Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói, 2006. p. 1-66.

PIEMOLINI, L. T.; RÖSSLE, S. C.; BISH, P. M.; ANTÔNIO, R. V.; PORTO, L. M. Mutação sítio específica da PHA Sintase de *ChromobacteriumViolaceum* a partir da modelagem estrutural da proteína. II Congresso Brasileiro de Termodinâmica Aplicada – CBTERMO. Curitiba, 2004. p. 1-79.

POIROT, O.; SUHRE, K.; ABERGEL, C.; O'TOOLE, E.; NOTREDAME, C. 3DCoffee@igs: a web server for combining sequences and structures into a multiple sequence alignment. *Nucleic Acids Research*. Vol.32, n.2, 2004. p. 37-40.

POGOZHEVA, I. D.; PRZYDZIAL, M. J.; MOSBERG, H. I. Homology Modeling of Opioid Receptor-Ligand Complexes Using Experimental Constraints. *The AAPS Journal*. Vol. 7, n.2, 2005. p. 434-448.

PROSDOCIMI, F.; FILHO, F. C.; CERQUEIRA, G. C. *et.al.* Bioinformática: Manual do usuário. *Revista Bioinformática, ciência e desenvolvimento*. Vol. 5, n.29, 2002. p. 12-25.

RIGDEN, D. J.; MELLO, L. V. Computacional de Proteínas. *Revista Biotecnologia, ciência e desenvolvimento*. Vol.4, n. 25, 2002. p. 64-70.

SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. *Revista Virtual de Química*. Vol.1, n.1, 2009. p. 49-57.

SANTOS, D. F. Alinhamento múltiplo de proteínas via algoritmo genético baseados em tipos abstratos de dados. *Dissertação de Mestrado*. Universidade Federal de Alagoas. Maceió, 2008. p. 1-119.

SASIN, J. M.; BUJNICKI, J. M. COLORADO3D, a web server for the visual analysis of protein structures. *Nucleic Acids Research*. Vol. 32, n.2, 2004. p. 586-589.

SILVA, V. B. Estudos de modelagem molecular e relação estrutura atividade da oncoproteína hnRNPk e ligantes. *Defesa de Tese de mestrado em Física Biológica*. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008. p. 1-149.

SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Modelagem molecular de proteínas-alvo por homologia estrutural. *Revista Eletrônica de Farmácia*. Vol.4, n.1, 2007. p. 15-26.

SILVEIRA, N. J. F. Bioinformática estrutural aplicada ao estudo de proteínas alvo do

genoma do *Mycobacterium tuberculosis*. Defesa de Tese de Doutorado em Biofísica Molecular. Universidade Estadual Paulista (Unesp), São Paulo, 2005. p. 1-166.

SÖDING, J. Protein homology detection by HMM–HMM comparison. Oxford Journals Life Sciences Bioinformatics. Vol. 21, n.7, 2005. p. 951-960.

VALADARES, N. F. Receptores dos hormônios da tireóide: estudos computacionais, ressonância plasmônica, de superfície e ensaios celulares. **Dissertação de Mestrado**. Universidade de São Paulo. São Carlos, 2008. p. 1-176.

VERLI, H. BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: A flexibilidade dos ligantes e receptores. Química Nova, São Paulo, vol. 28, n. 1, 2005. p. 95-102.

WALSH, T. P.; WEBBER, C.; SEARLE, S.; STURROCK, S. S.; BARTON, G. J. ScanPS: a web server for iterative protein sequence database searching by dynamic programming, with display in a hierarchical SCOP browser. Nucleic Acids Research. Vol. 36, n.2, 2008. p. 25-29.

WANG, S. Q.; DU, Q. S.; CHOU, K. C. Study of drug resistance of chicken influenza A virus (H5N1) from homology-modeled 3D structures of neuraminidases. Science Direct. Vol. 354, n.3, 2007. p. 634-640.

WU, C. H.; YE, L.L.; HUANG, H.; ARMINSKI, L.; CASTRO-ALVEAR, J.; CHEN, Y.; HU, Z.; KOURTESIS, P.; LEDLEY, R. S.; SUZEK, B. E.; VINAYAKA C. R., ZHANG, J.; BARKER, W. C. The Protein Information Resource. Nucleic Acids Research. Vol.31, n.1, 2003. p. 345-347.