

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

## CÁLCULO ESTRUTURAL DE PROTEÍNAS

Ana Maria Lemes de Lima (PIC)

Unespar/Campus de Paranavaí, anamary\_lemes@hotmail.com

Valter Soares de Camargo (Orientador)

Unespar/Campus de Paranavaí, vsc.unespar@gmail.com

**Palavras-chave:** Álgebra Geométrica Conforme; Estrutura Tridimensional da Proteína; *Branch and Prune*; *Clifford Symetric Branch and Prune*.

## INTRODUÇÃO

Em biologia computacional, um dos problemas mais importantes é a determinação da estrutura tridimensional de uma proteína. Esta estrutura pode ser determinada experimentalmente de duas maneiras: através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou técnicas de Cristalografia Raios X. Nosso trabalho foi comparar dois métodos que se baseiam em dados da primeira. No entanto, de maneira geral, a RMN fornece apenas um conjunto esparsos de distâncias entre os átomos de uma molécula. Neste caso, o problema é determinar a estrutura tridimensional da proteína usando informação sobre distâncias, conhecido na literatura por *Discretizable Molecular Distance Geometry Problem (DMDGP)* ou Problema de Geometria de Distância Molecular Discretizável. Os métodos são: o *Branch and Prune (BP)* via matrizes de rotações e o *Clifford Symetric Branch and Prune (C-SymBP)* via Álgebra Geométrica Conforme, (Camargo, 2015).

Ambos os algoritmos são muito eficientes, suas diferenças básicas são: o *BP* por resolver via matrizes de rotação, necessita de ângulos, de dobra e torção, como dados de entrada, este fato o torna menos flexível a problemas que envolvem outras dimensões além do  $R^3$ , ao contrário do *C-SymBP* que devido a uma interpretação natural dos objetos relevantes ao problema, via seu modelo de geometria, necessita apenas de algumas distâncias entre os átomos da molécula. Com esta formulação o *C-SymBP* basicamente faz cálculos de intersecções de esferas, oriundas dessas distâncias como seus raios, para localizar as coordenadas de pontos no

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

espaço geométrico, portanto pode ser estendido facilmente para qualquer dimensão nesta álgebra.

### **GEOMETRIA DE DISTÂNCIAS**

A Geometria de Distâncias GD é uma área de pesquisa, tendo a matemática e a computação como áreas fundamentais em seu alicerce. Considera-se que a GD surgiu em 1928, quando Menger caracterizou vários conceitos geométricos usando a ideia de distância. Mas foi apenas com os resultados de Blumenthal em 1953 sob o título Theory and Applications of Distance Geometry que o tema se tornou, de fato, uma nova área do conhecimento, conhecida a partir de então por GEOMETRIA DE DISTÂNCIAS.



Imagem 1: Karl Menger<sup>1</sup>  
(1902 - 1985)

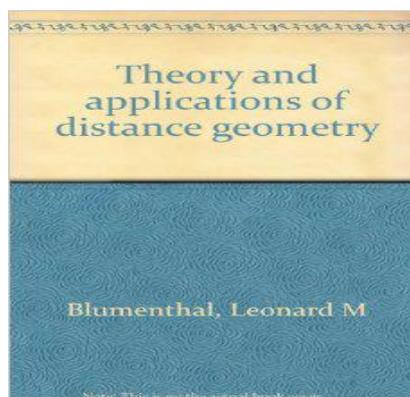


Imagem 2: (1901 - 1984)<sup>2</sup>

Naquela época, a principal questão da GD era encontrar condições necessárias e suficientes para decidir se uma dada matriz é uma MATRIZ DE DISTÂNCIAS (D), ou seja, uma matriz simétrica tal que existe um número inteiro positivo (k) e um conjunto de pontos em  $R^k$ , onde as distâncias euclidianas entre esses pontos são iguais às entradas da matriz D.

---

<sup>1</sup> Disponível em:  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/95/Karl\\_Menger\\_1970\\_Shimer\\_College\\_Wik.jpg/220px-Karl\\_Menger\\_1970\\_Shimer\\_College\\_Wiki.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/95/Karl_Menger_1970_Shimer_College_Wik.jpg/220px-Karl_Menger_1970_Shimer_College_Wiki.jpg).

<sup>2</sup> Disponível em: [http://ecx.images-amazon.com/images/I/518FhrRaIIL.\\_AC\\_SL230\\_.jpg](http://ecx.images-amazon.com/images/I/518FhrRaIIL._AC_SL230_.jpg).

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

**DEFINIÇÃO:** Seja  $A$  uma matriz  $K \times k$  simétrica, tais que suas entradas  $a_{ij}$  são positivas para todo  $i \neq j$  e iguais a zero se  $i = j$ . Dizemos que  $A$  é uma matriz de distâncias euclidianas em  $R^k$ , se existe vetores  $v_1, v_2, \dots, v_k \in R^n$ , tais que:

$$\|v_i - v_j\| = a_{ij}, \forall i, j = 1, \dots, k$$

**DEFINIÇÃO:** Uma matriz  $A$  é simétrica se  $A = A^T$ .

**Exemplo 01:** Uma matriz de distância em  $R^2$  é definida por:

$$D = \begin{bmatrix} 0 & \|v_2 - v_1\| \\ \|v_2 - v_1\| & 0 \end{bmatrix}$$

Note que,

$$D = \begin{bmatrix} 0 & \|v_2 - v_1\| \\ \|v_2 - v_1\| & 0 \end{bmatrix} = D^T$$

**Exemplo 02:** Uma matriz de distância em  $R^3$  é definida por:

$$D = \begin{bmatrix} 0 & \|v_2 - v_1\| & \|v_3 - v_1\| \\ \|v_2 - v_1\| & 0 & \|v_3 - v_2\| \\ \|v_3 - v_1\| & \|v_3 - v_2\| & 0 \end{bmatrix}$$

Note que,

$$D = \begin{bmatrix} 0 & \|v_2 - v_1\| & \|v_3 - v_1\| \\ \|v_2 - v_1\| & 0 & \|v_3 - v_2\| \\ \|v_3 - v_1\| & \|v_3 - v_2\| & 0 \end{bmatrix} = D^T$$

A Geometria de Distâncias é um tema da matemática aplicada que investiga as relações existentes entre as situações:

- Distâncias entre objetos relacionados a um determinado problema;
- Localização de pontos (representando tais objetos) em um dado espaço geométrico.

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

### PROBLEMA DE GEOMETRIA DE DISTÂNCIA – PGD

A caracterização fundamental de um problema de GD hoje é: determinar um conjunto de pontos em um dado espaço geométrico, cujas distâncias, entre alguns deles, são conhecidas. Além da teoria matemática associada à PGD, o interesse por esse tópico de pesquisa explica-se pela riqueza e variedade de suas aplicações. Podemos citar, como exemplos, aplicações em astronomia, bioquímica, estatística, nanotecnologia, robótica e telecomunicações. Mais especificamente, temos:

- Em astronomia, o problema está relacionado á determinação da posição de corpos celestes, utilizando informação de distância entre eles.
- Em bioquímica, o problema aparece na determinação de estruturas tridimensionais de moléculas de proteínas, utilizando dados de ressonância magnética nuclear, foi através desse problema que se teve o primeiro contato com a GD.
- Em estatística, o problema está relacionado com a visualização de dados e redução dimensional. Nesse caso, todas as distâncias são conhecidas entre os pontos, que estão em “alta dimensão”, por exemplo, representar pontos do  $R^n$  em  $R^2$  ou  $R^3$ , justamente para se ter uma ideia visual dos dados. Essa aplicação também está ligada a um tema atual de pesquisa, denominado *Big Data*.
- Em nanotecnologia, o problema possui semelhanças com o problema em bioquímica, mas só que em escala “nano”.
- Em robótica, o problema aparece em particular, no posicionamento dos braços de um robô para realizar uma tarefa específica.
- Em telecomunicações, o problema está relacionado com a localização de redes de sensores sem fio, onde alguns pontos são previamente fixados, por exemplo, os roteadores.

Pela própria natureza teórica e imensa variedade de aplicações, a GD tornou-se um tópico exemplar na matemática aplicada. Atualmente a formulação do PGD envolve teoria de grafo, no qual cada vértice do grafo corresponde a um ponto no espaço de busca, e o peso de suas arestas a distância entre dois desses pontos.

**DEFINIÇÃO:** Dado um inteiro  $K > 0$  e um grafo simples  $G = (V, E, d)$ , conectado e com pesos nas arestas definidos pela função positiva  $d: E \rightarrow (0, +\infty)$ , encontre uma função  $x: V \rightarrow R^k$  tal que,

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**  
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

$$\forall \{u, v\} \in E, \|x_u - x_v\| = d_{uv}$$

Resolver este problema é associar cada vértice de  $G$  a um único ponto em  $R^k$ , satisfazendo a equação acima.

A função  $x$  é chamada de realização de  $G$ , ou seja, uma “representação” de seus vértices no espaço euclidiano  $R^k$ .

### PROBLEMA DISCRETIZÁVEL DE GEOMETRIA DE DISTÂNCIAS MOLECULARES

Atualmente a aplicação de maior destaque da GD está relacionada com problemas de Geometria Molecular, de forma mais específica, ao problema de determinar estruturas tridimensionais de moléculas de proteínas, utilizando dados de Ressonância Magnética Nuclear - RMN.

### ESTRUTURA PRINCIPAL DE UMA PROTÉINA

Proteínas são macromoléculas geradas a partir de ligações peptídicas entre aminoácidos, observe a imagem abaixo:

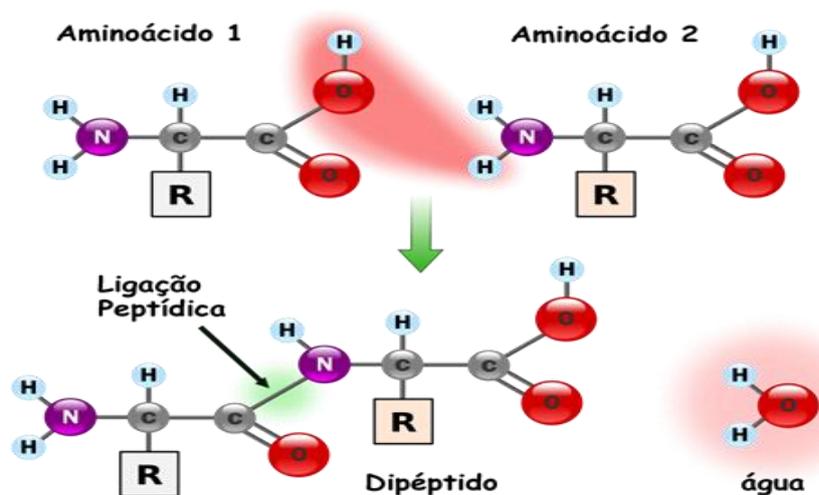


Imagem 3: Ligações peptídicas entre aminoácidos (NELSON; COX, 2013).

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

O processo químico que une os aminoácidos na formação da proteína é conhecido por hidrólise por envolver a quebra de uma molécula por ação da molécula de água, formando a cadeia principal da proteína por meio de sequencias de aminoácidos, apresentadas na imagem abaixo:

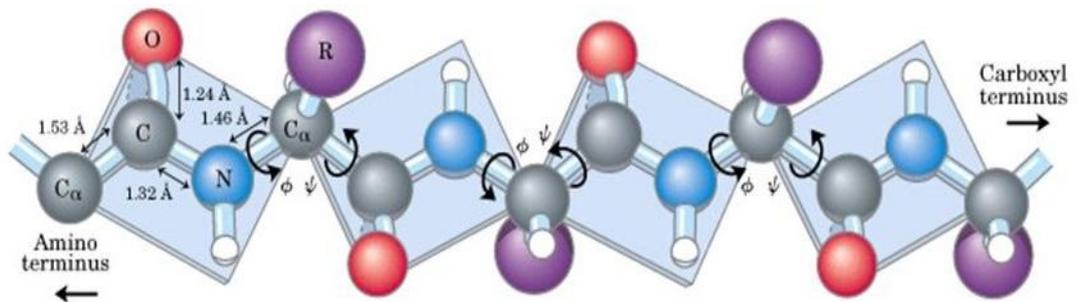


Imagem 4: Cadeia principal de uma proteína.

As proteínas possuem conformações que se dobram no espaço de modo específico, mas experimentos de ressonância magnética nuclear são capazes de detectar distâncias entre átomos que estejam a uma distância média de cinco angstroms. Por meio de um PDGDM modelamos a cadeia principal da proteína. O cálculo estrutural desta cadeia principal trata-se da determinação de coordenadas cartesianas  $(x, y, z)$  de pontos no  $R^3$ , quando são dadas distâncias entre pontos consecutivos e ângulos de dobra e torção.

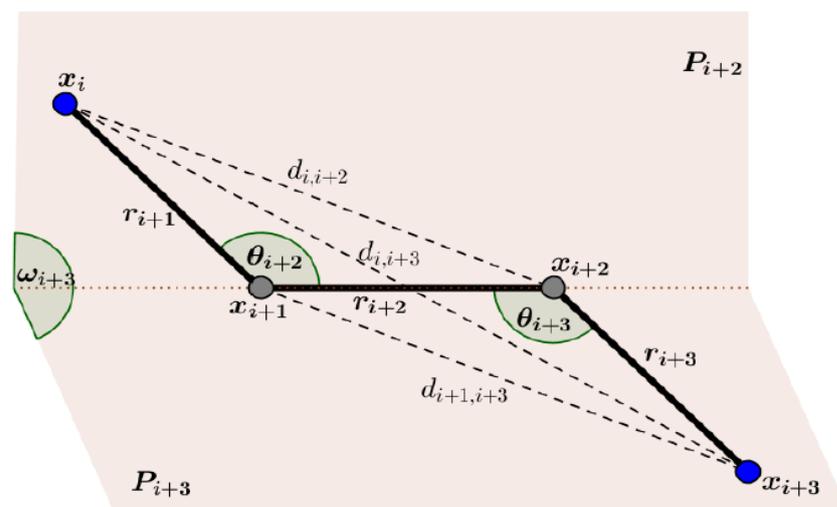
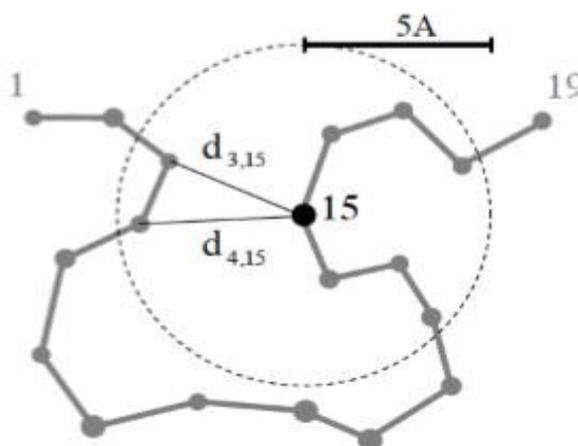


Imagem 5: Ângulos de dobra ( $\theta_{i's}$ ), ângulo de torção ( $\omega_i$ ) e comprimento de ligação ( $r_{i's}$ ).

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

Na imagem abaixo temos uma simulação de uma esfera de raio de  $5\text{Å}$  (cinco angstroms) centrada no décimo quinto átomo da molécula, evidenciando os dados de distancias necessários na formulação do PDGDM, ou seja, é possível conhecer a priori todas distancias entre quatro átomos consecutivos. E mais ainda, dependendo do dobramento da molécula é possível obter distâncias adicionais ao problema.



Observe que todas as distâncias internas a circunferência são detectadas pela RMN, se acontecer de todas as distâncias do problemas serem detectadas pela RMN, o problema será resolvido em tempo linear. E mais ainda, se a ordem sobre os átomos da moléculas for dada de tal modo que todo conjunto de 5 átomos consecutivos formem um subgrafo completo no grafo  $G$ , o problema é resolvido em tempo polinomial. De modo geral temos que o problema é NP-difícil.

## MÉTODOS E COMPARAÇÃO

- **ALGORITMO *BRANCH AND PRUNE* (BP)**

A ação do BP é descrita com base na árvore binária. A cada passo, o algoritmo determina duas possibilidades (nós) para o posicionamento de um átomo,  $x_i$  e  $x'_i$ , porém, uma delas ou as duas podem ser inviável de acordo, por exemplo, com informações sobre distâncias adicionais. A busca se ramifica por todos os nós viáveis da árvore. Quando um nó é inviável, os caminhos que se utilizam dele são descartados. No cálculo estrutural de proteínas, todas as ligações covalentes e os ângulos de dobras são conhecidos a priori. Para cada átomos

consecutivos na cadeia principal da molécula  $x_i, x_{i+1}, x_{i+2}, x_{i+3}$ , o cosseno do ângulo de torção  $\omega_{i+3}$ , pode ser expresso em termos das distâncias:  $r_{i+1}, d_{i+1}, d_{i,i+3}$  e os ângulos de dobra  $\theta_i, \theta_{i+1}$ , por meio da equação:

$$\cos(\omega_{i+3}) = \frac{r_{i+1}^2 + d_{i+1,i+3}^2 - 2r_{i+1} \cdot d_{i+1,i+3} \cdot \cos(\theta_{i+2}) \cdot \cos(\theta_{i+3}) - d_{i,i+3}^2}{2r_{i+1} \cdot d_{i+1,i+3} \cdot \sin(\theta_{i+2}) \cdot \sin(\theta_{i+3})}$$

Como todas as distâncias de ligações covalentes ( $r_i$ ), os ângulos de dobra ( $\theta_i$ ) e as distâncias dos átomos separados por três ligações covalentes ( $d_{i,i+3}$ ) são conhecidas a priori para todo  $i = 1, 2, \dots, n - 3$ . No *Branch-and-Prune*, as coordenadas cartesianas ( $x_{i1}, x_{i2}, x_{i3}$ ) para cada átomo  $i$  na molécula são obtidos usando a seguinte fórmula abaixo:

$$\begin{bmatrix} x_{i1} \\ x_{i2} \\ x_{i3} \\ 1 \end{bmatrix} = B_1 B_2 B_3 \dots B_i \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \forall i = 1, \dots, n$$

Onde

$$B_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, B_2 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & -r_2 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

e

$$B_3 = \begin{bmatrix} -\cos(\theta_3) & -\sin(\theta_3) & 0 & -r_3 \cos(\theta_3) \\ \sin(\theta_3) & -\cos(\theta_3) & 0 & r_3 \sin(\theta_3) \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

De modo geral, temos:

$$B_i = \begin{bmatrix} -\cos(\theta_i) & -\sin(\theta_i) & 0 & -r_i \cos(\theta_i) \\ \sin(\theta_i) \cos(\omega_i) & -\cos(\theta_i) \cos(\omega_i) & -\sin(\omega_i) & r_i \sin(\theta_i) \cos(\omega_i) \\ \sin(\theta_i) \sin(\omega_i) & -\cos(\theta_i) \sin(\omega_i) & \cos(\omega_i) & r_i \sin(\theta_i) \sin(\omega_i) \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \forall i = 1, \dots, n.$$

Chamamos as matrizes  $B_i$ 's de matrizes de torção. Usando os comprimentos de ligação covalente  $r_2, r_3$  e o ângulo de dobra ( $\theta_3$ ), pode-se determinar as matrizes de torção  $B_2$  e  $B_3$ , obtendo:

$$x_1 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, x_2 = \begin{bmatrix} -r_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \text{ e } x_3 = \begin{bmatrix} r_3 \cos(\theta_3 - r_2) \\ r_3 \sin(\theta_3) \\ 0 \end{bmatrix}$$

Fixando os três primeiros átomos da molécula.

- **ALGORITMO SYMETRIC BRANCH AND PRUNE (C-SymBP)**

Ao contrario do BP que resolve o problema por matrizes de rotação. O método implementado no C-SymBP resolve o problema através de intersecções de esferas para localizar as coordenadas em  $R^3$ , incluindo os testes de viabilidade quando necessário. Entretanto ele se utiliza de funções especiais, como definidas abaixo, em álgebra geométrica conforme.

**FUNCTION 01: INTERSEÇÃO ENTRE DUAS ESFERAS**

Considere as esferas  $S^2_1, S^2_2 \subset R^3$  e suas representações  $S_1$  e  $S_2$  via IPNS em  $Cl_{4,1}$ . Então  $S^2_1 \cap S^2_2$  é representada por:  $C = S_1 \wedge S_2$ , que define um círculo, um único (espaço tangente), ou ainda, um conjunto vazio (um círculo imaginário). Observe a imagem abaixo:

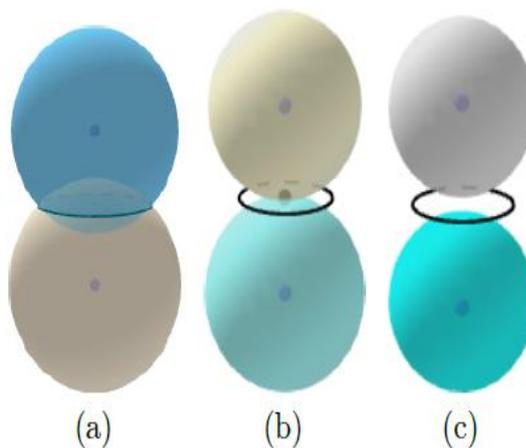


Imagem 6: Possíveis situações em  $Cl_{4,1}$ : (a) Um círculo, (b) Espaço tangente e (c) Círculo imaginário.

**FUNCTION 02: INTERSEÇÃO ENTRE TRÊS ESFERAS**

Considere as esferas  $S^2_1, S^2_2, S^2_3 \subset R^3$  e suas representações  $S_1, S_2$  e  $S_3$  via IPNS em  $Cl_{4,1}$ . Então  $S^2_1 \cap S^2_2 \cap S^2_3$  é representada por:  $Pq = S_1 \wedge S_2 \wedge S_3$  que define um par de pontos imaginário (intersecção vazia) ou um par de pontos coincidentes ou ainda, um par de pontos distintos. Observe a imagem abaixo:

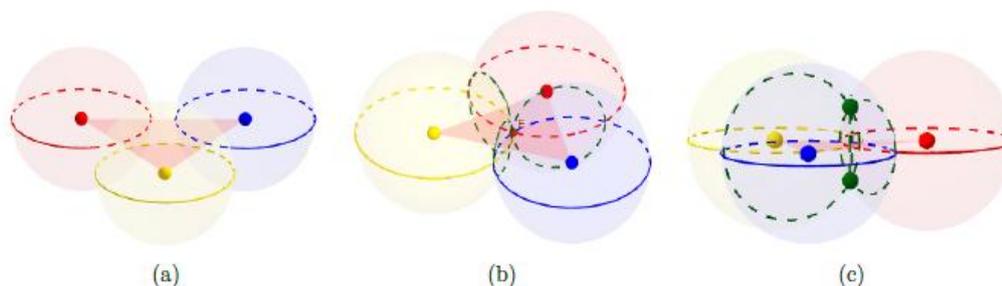


Imagem 7: Possíveis situações em  $Cl_{4,1}$ : (a) Pontos imaginários, (b) Pontos reais e coincidentes e (c) Pontos reais e distintos.

**FUNCTION 03: INTERSEÇÃO ENTRE QUATRO ESFERAS**

Considere as esferas  $S^2_1, S^2_2, S^2_3, S^2_4 \subset R^3$  e suas representações  $S_1, S_2, S_3$  e  $S_4$  via IPNS em  $Cl_{4,1}$ . Então  $S^2_1 \cap S^2_2 \cap S^2_3 \cap S^2_4$  é representada por:  $Pq = S_1 \wedge S_2 \wedge S_3 \wedge S_4$  que define um ponto imaginário (intersecção vazia) ou um ponto real, como mostra a imagem abaixo:

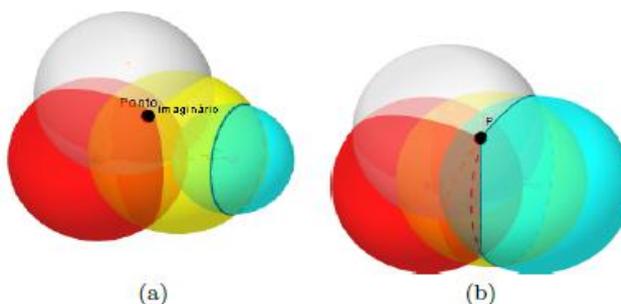


Imagem 8: Possíveis situações em  $Cl_{4,1}$ : (a) Ponto imaginário, (b) Pontos real.

#### **FUNCTION 04: REFLEXÃO**

A operação de reflexão em  $R^{4,1}$  é representada por uma operação geométrica adjunta de versor.

**FÓRMULA:** Seja  $P = [Y, Z, We_\infty]$  um plano em  $R^{4,1}$ , considere sua representação IPNS em  $Cl_{4,1}$ , dada pelo vetor  $P = P_1e_1 + P_2e_2 + P_3e_3 + P_4e_\infty$  e seja  $X \in H_a^3$  dado por  $X = X_1e_1 + X_2e_2 + X_3e_3 + X_4e_\infty + e_0$ . A reflexão de  $X$ , denominada  $X^{Sym}$ , em relação a  $P$ , é definida pela equação:

$$X^{Sym} = \frac{PXP}{-e_\infty \cdot (PXP)}$$

#### **RESULTADOS COMPARATIVOS**

Esta tabela apresenta em detalhes todos os resultados computacionais obtidos pelos testes em instâncias artificiais geradas por nós. O parâmetro  $\varepsilon$ , em todos os algoritmos, assumiu valor  $1 \times 10^{-3}$ . A tabela é descrita em colunas, dos quais a primeira apresenta o nome da instância, a segunda indica o número  $n$  de átomos na cadeia principal da molécula e a terceira coluna contém a cardinalidade  $E \vee$ , obtida pela fórmula:

$$|E| = \frac{|D| - n}{2}$$

Onde  $E$  é o conjunto de todas as distâncias conhecidas a priori e  $D$  é o conjunto que contém as entradas da matriz de distâncias que são menores que o valor de corte estabelecido.

II Encontro anual de  
  
**INICIAÇÃO**  
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

Instância			CPU (segundos)		SOLUÇÃO	
NOME	$n$	$ E $	BP	C-SymBP	QUANTIDADE	CORTE
<i>Inst</i> <sub>10</sub>	10	43	0.052137	0.043903	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>15</sub>	15	57	0.058683	0.045885	$2^1$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>20</sub>	20	101	0.060417	0.061892	$2^2$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>25</sub>	25	165	0.050350	0.046771	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>30</sub>	30	157	0.054902	0.041924	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>40</sub>	40	303	0.064750	0.048917	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>50</sub>	50	304	0.076956	0.050310	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>60</sub>	60	564	0.087488	0.051412	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>70</sub>	70	871	0.068098	0.053976	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>80</sub>	80	660	0.066407	0.060897	$2^0$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>90</sub>	90	511	0.530597	0.154538	$2^6$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>100</sub>	100	912	0.075554	0.061378	$2^1$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>200</sub>	200	2001	0.825446	0.287690	$2^6$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>300</sub>	300	3716	0.158510	0.104843	$2^1$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>400</sub>	400	3817	0.567705	0.307304	$2^6$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>500</sub>	500	5331	2.441809	0.800330	$2^6$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>600</sub>	600	7275	3.157523	0.899807	$2^6$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>700</sub>	700	7782	3.041658	0.291804	$2^8$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>800</sub>	800	7347	239.590048	2.652892	$2^7$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>900</sub>	900	12223	*	308.181782	$2^{14}$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>1000</sub>	1000	9796	*	130.643907	$2^9$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>2000</sub>	2000	21969	**	185.163721	$2^{12}$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>3000</sub>	3000	31290	**	*	$2^{38}$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>4000</sub>	4000	49754	**	*	$2^{30}$	4.5A
<i>Inst</i> <sub>5000</sub>	5000	61324	**	3.210838	$2^0$	5.0A

\* Resolveu, porém não no tempo limite estabelecido (500 segundos).

\*\* Não resolveu o problema para esta instância.

Tabela 1: Resultados comparativos: BP versus C-SymBP.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os experimentos computacionais para analisar o método na forma de algoritmo *C-SymBP*, foram realizados com instâncias artificiais. Resultados comparativos são apresentados entre o *C-SymBP* e o *BP*, uma versão clássica para resolver instâncias PGDMD que envolvem proteínas. O método desenvolvido pelo professor Valter (Camargo, 2015) é muito mais eficiente comparado com o *BP*!

II Encontro anual de  
**INICIAÇÃO**   
**CIENTÍFICA DA UNESPAR**

## REFERÊNCIAS

CAMARGO, V. S. Álgebra Geométrica Conforme e Geometria de Distâncias - PhD thesis, Universidade Estadual de Campinas, 2015.

LAVOR, Carlile. Um Convite a Geometria de Distância- São Carlos, SP: SBMAC, 2014.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. [S.l.]: W.H. Freeman and Company, Sixth Edition, 2013. New York. PERWASS, C. B. U. *Geometric Algebra with Applications in Engineering*.

NUCCI, Pedro Costa. Métodos computacionais para o cálculo de estruturas de proteínas: aproximando o problema molecular de geometria de distâncias de dados de ressonância magnética nuclear – Niterói, RJ: [s.n.], 2010.

TAKAHAMA, M. T. M. Grafos em superfícies - Rio Claro: [s.n.], 2014.