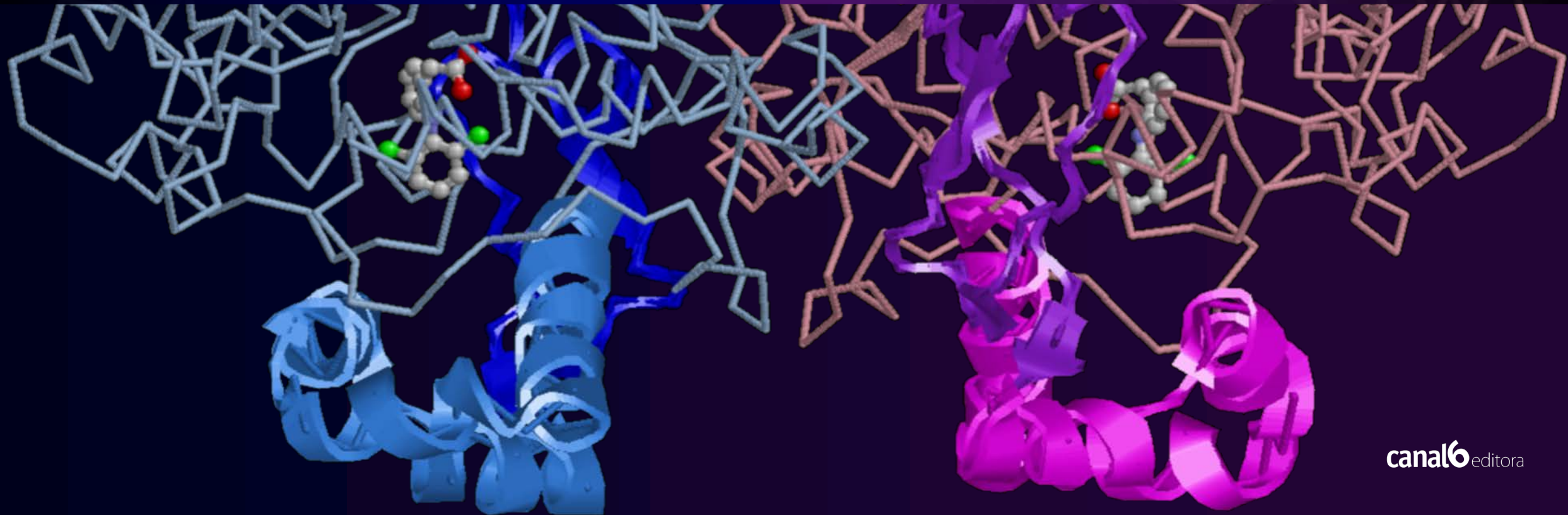


# Diclofenaco

## Uma Visão Bioquímica

Grazieli Cristina Ramiro  
Renato Massaharu Hassunuma  
Patrícia Carvalho Garcia  
Michele Janegitz Acorci-Valério  
Marjorie de Assis Golim  
Sandra Heloísa Nunes Messias



# Diclofenaco

## Uma Visão Bioquímica

### **Grazieli Cristina Ramiro**

Aluna do Curso de Biomedicina da  
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

### **Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**

Professor Titular do Curso de Biomedicina da  
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

### **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Carvalho Garcia**

Coordenadora Auxiliar do Curso de Biomedicina da  
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

### **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michele Janegitz Acorci-Valério**

Professora Titular do Curso de Biomedicina da  
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

### **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marjorie de Assis Golim**

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP  
Câmpus Botucatu

### **Sandra Heloísa Nunes Messias**

Coordenadora Geral do Curso de Biomedicina da  
Universidade Paulista - UNIP

1<sup>a</sup>. Edição / 2023  
Bauru, SP

**canal6** editora

© Renato Massaharu Hassunuma.

**Conselho Editorial:**

BIOMÉDICA ESP.<sup>A</sup> EMILY THALIA TEIXEIRA DA SILVA

*Especialista em Inovações Diagnósticas e Terapêuticas: Biologia Molecular pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, Câmpus Botucatu.*

ENF. ESP. FÁBIO APARECIDO DA SILVA

*Especialista em Enfermagem em UTI Neonatal, Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de São Marcos – FACSM*

**Design:**

Grazieli Cristina Ramiro e Renato Massaharu Hassunuma.

Catálogo na Publicação (CIP)  
(BENITEZ Catálogo Ass. Editorial, MS, Brasil)

---

D55 Diclofenaco : uma visão bioquímica [livro eletrônico] / Grazieli Cristina Ramiro... [et al.]. – 1ª ed. – Bauru, SP: Canal 6, 2023.  
PDF.

Outros autores : Renato Massaharu Hassunuma, Patrícia Carvalho Garcia, Michele Janegitz Acorci-Valério, Marjorie de Assis Golim, Sandra Heloísa Nunes Messias.

Bibliografia.  
ISBN 978-85-7917-592-3  
DOI 10.52050/9788579175923

1. Bioinformática. 2. Bioquímica. 3. Farmacologia. I. Ramiro, Grazieli Cristina. II. Hassunuma, Renato Massaharu. III. Garcia, Patrícia Carvalho. IV. Acorci-Valério, Michele Janegitz. V. Golim, Marjorie de Assis. VI. Messias, Sandra Heloísa Nunes.

01-2023/05

CDD: 572.07

---

Índice para catálogo sistemático:

1. Diclofenaco : Farmacologia : Bioquímica 572.07

Bibliotecária : Aline Grazielle Benitez CRB-1/3129

## **Agradecimentos**

Agradecemos as valiosas contribuições na revisão deste material realizadas pela **Biomédica Esp.<sup>a</sup> Emily Thalia Teixeira da Silva e Enf. Esp. Fábio Aparecido da Silva.**

*Grazieli Cristina Ramiro,  
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Carvalho Garcia,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michele Janegitz Acorci-Valério,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marjorie de Assis Golim e  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Heloísa Nunes Messias.*

## **Apresentação**

Este livro é parte dos resultados do Projeto de Iniciação Científica **Inibição da ciclo-oxigenase-2 pelo diclofenaco e indometacina: estudo bioquímico comparativo e publicação de dois livros digitais**, desenvolvido pelas alunas **Grazieli Cristina Ramiro e Amanda Cristina Moço** do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru, sob orientação do **Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**, professor titular do Curso de Biomedicina da UNIP – Bauru.

Esta obra também é uma produção científica do **GP15 - Grupo de Pesquisa em Informática em Saúde**. Para mais informações sobre esta publicação e outras do GP15, acesse o Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil Lattes/CNPq, disponível no *link*: <http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/5285181734512763>.

*Grazieli Cristina Ramiro,  
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Carvalho Garcia,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michele Janegitz Acorci-Valério,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marjorie de Assis Golim e  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Heloísa Nunes Messias.*

## Sumário

1. Ciclo-oxigenases .....	08
2. Estrutura química da ciclo-oxigenase-2 .....	09
3. Diclofenaco .....	10
4. Estrutura química do diclofenaco .....	11
5. Ligação do diclofenaco com ciclo-oxigenase-2 .....	12
6. Ligações do grupo diclorofenil do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 .....	13
7. Ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 .....	14
8. Outras ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 .....	15
9. Ligações do grupo carboxila do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 .....	16
10. <i>Scripts</i> desenvolvidos .....	17
Créditos das figuras .....	23
Referências .....	25

# Diclofenaco

## Uma Visão Bioquímica



## 1. Ciclo-oxigenases

As **ciclo-oxigenases (COXs)**, também conhecidas como prostaglandinas  $H_2$ -sintetases (Nelson, Cox, 2014), correspondem a uma classe de enzimas conservadas evolutivamente, presentes em mamíferos. Possuem três isoformas principais: **COX-1**, **COX-2** e **COX-3** (Chandrasekharan, Dai, Roos, Evanson, Tomsik, Elton et al., 2002).

A **COX-1** é produzida constitutivamente, sendo responsável, por exemplo, pela síntese de prostaglandinas que regulam a produção do muco gástrico (Nelson, Cox, 2014; Turini, DuBois, 2002).

A **COX-2** é produzida de forma induzida, sendo responsável pela produção de prostaglandinas que participam de processos inflamatórios. Por isso, é alvo de vários anti-inflamatórios (Figura 1) (Nelson, Cox, 2014).

A **COX-3** foi descoberta mais recentemente e, por isso, sua função ainda não está bem estabelecida. Estudos demonstraram que a sua inibição auxilia na diminuição da dor e febre (Chandrasekharan, Dai, Roos, Evanson, Tomsik, Elton et al., 2002).



Figura 1 - Anti-inflamatórios.



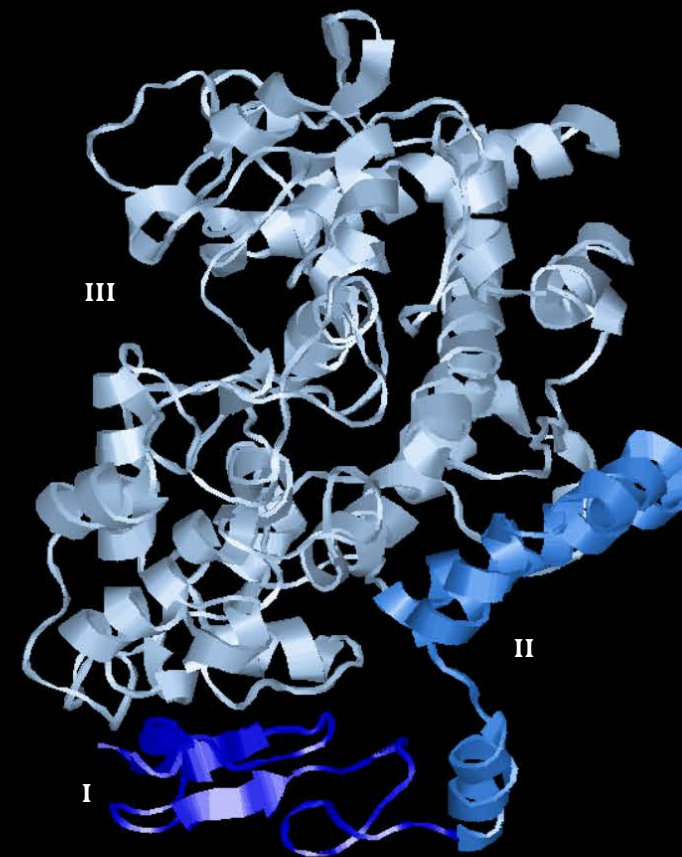
## 2. Estrutura química da ciclo-oxigenase-2

A **ciclo-oxigenase-2 (COX-2)** foi descoberta em 1991 por Daniel L. Simmons, professor de química e o diretor do Cancer Research Center da Universidade Brigham Young (Daniel, 2022). Esta proteína é formada por um dímero, sendo que cada monômero é formado por 25 alfa-hélices, sete hélices  $3_{10}$  e quatro fitas beta.

A Figura 2 foi desenvolvida a partir do arquivo 5COX.pdb, que apresenta a estrutura da COX-2 de camundongo (*Mus musculus*). Esta figura foi produzida a partir de um *script* desenvolvido para o *software* RasMol e nela é apresentada a estrutura de um monômero da COX-2 formado por:

- (I) Um domínio amino-terminal semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF);
- (II) Um domínio de ligação à membrana: composto por quatro alfa-hélices anfipáticas;
- (III) Um domínio carboxi-terminal: que corresponde à maior parte do monômero (Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak, 1996).

O *script* produzido para a Figura 2 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.





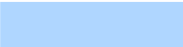
Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	

Figura 2 - Estrutura química da ciclo-oxigenase-2.

### 3. Diclofenaco

O **diclofenaco** (Figura 3) é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais derivados do ácido fenilacético (Geller, Krymchantowski, Steinbruch, Cunha, Ribeiro, Oliveira et al., 2012).

Sua propriedade anti-inflamatória e analgésica decorre da inibição da síntese de prostaglandinas por meio do bloqueio das enzimas **ciclo-oxigenases-1 e -2 (COX-1 e COX-2)**, com um grau moderado de seletividade para a COX-2 (Uzzaman, Hasan, Mahmud, Fatema, Matin, 2021).

Este medicamento está disponível nas formas químicas de diclofenaco sódico e potássico (Barden, Edwards, Moore, McQuay, 2004). Pode ser administrado por via oral, intramuscular, retal ou tópica (Geller, Krymchantowski, Steinbruch, Cunha, Ribeiro, Oliveira et al., 2012 ; Zacher, Altman, Bellamy, Brühlmann, Da Silva, Huskisson et al., 2008).

Em relação aos seus efeitos adversos, geralmente são leves e transitórios, sendo contraindicado para pacientes portadores ou com história de discrasias sanguíneas ou depressão da medula óssea (Geller, Krymchantowski, Steinbruch, Cunha, Ribeiro, Oliveira et al., 2012).



Figura 3 - Diclofenaco.

## 4. Estrutura química do diclofenaco

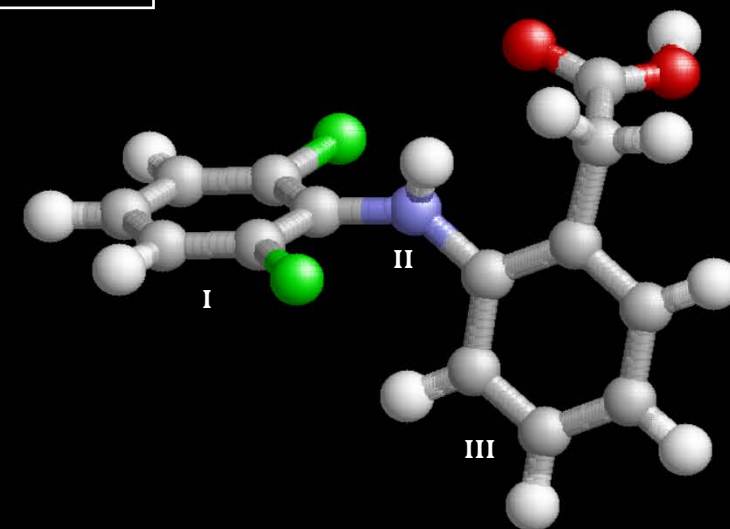
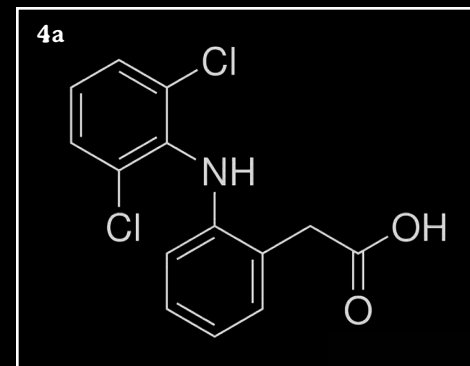
Na Figura 4, observa-se a estrutura tridimensional do diclofenaco, obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo DIF.cif.

Nesta figura, pode-se observar que o diclofenaco é estruturalmente dividido em três regiões principais:

- (I) Um grupo diclorofenil, formado por um anel fenil contendo 2 átomos de cloro;
- (II) Um grupo amino secundário, pois apresenta dois átomos de carbono ligados ao nitrogênio (NH);
- (III) Um grupo fenilacético, formado por um grupo fenil com um terminal formado por um grupo carboxila. O átomo de hidrogênio do terminal carboxila pode ser substituído pelo sódio ou potássio no caso do diclofenaco sódico e potássico, respectivamente (Sallman, 1986).

Vale ressaltar que o grupo amino é a única parte da molécula que não está envolvida com interações com átomos da ciclo-oxigenase-2 (Rowlinson, Kiefer, Prusakiewicz, Pawlitz, Kozak, Kalgutkar, 2003).

O *script* produzido para a Figura 4 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Átomo de carbono	Cinza claro	
Átomo de oxigênio	Vermelho	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste	
Átomo de hidrogênio	Branco	
Átomo de cloro	Verde	

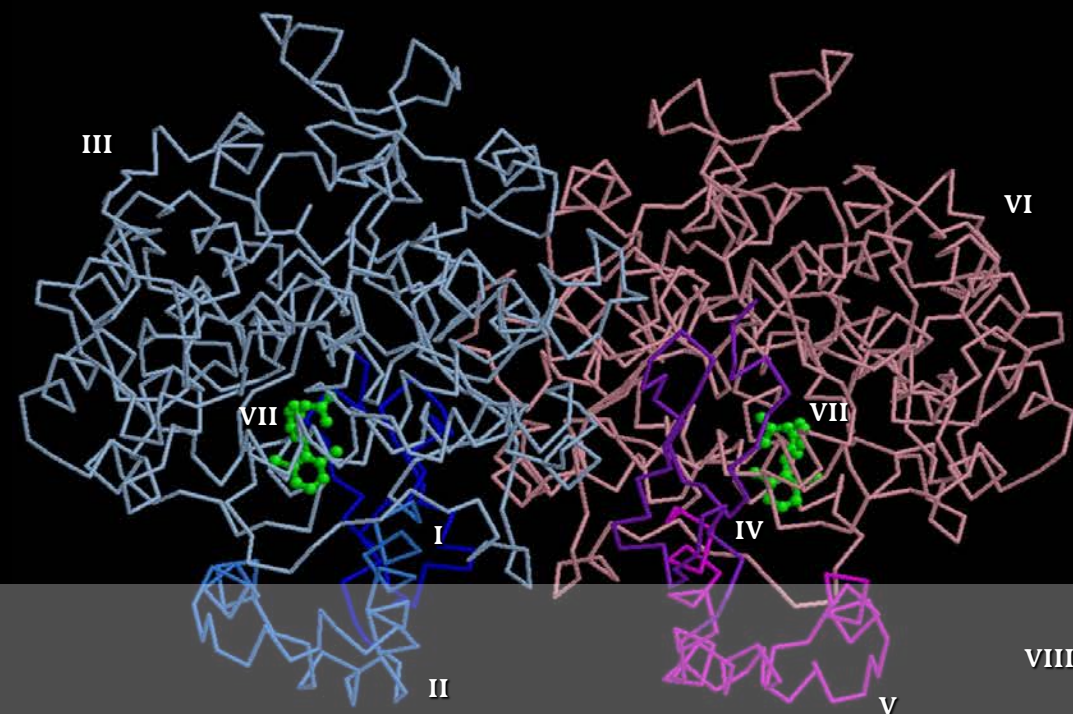
Figura 4 – Estrutura química do diclofenaco.

## 5. Ligação do diclofenaco com ciclo-oxigenase-2

Na Figura 5, observa-se a ligação do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1PXX.pdb.

Observe a estrutura dimérica da COX-2 representada no modo *backbone 50*. A cadeia A é formada pelo domínio amino-terminal semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF) (indicado por I em azul), domínio de ligação à membrana (II em azul celeste) e domínio carboxi-terminal (III em azul matiz). Estes mesmos domínios da cadeia B estão indicados, respectivamente, em IV em violeta, V em magenta e VI em rosa matiz. Os monômeros estão posicionados inversamente, sendo que o domínio amino-terminal da cadeia A está voltado para trás da molécula, enquanto o domínio amino-terminal da cadeia B está voltado para frente. Duas moléculas de diclofenaco (VII em verde) estão ligadas aos sítios ativos de cada monômero. A faixa indicada por VIII representa a membrana plasmática do retículo endoplasmático, onde os domínios de ligação à membrana estão ancorados (Goodsell, 2001).

O *script* produzido para a Figura 5 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
<b>Cadeia A</b>		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
<b>Cadeia B</b>		
Domínio amino-terminal	Púrpura	
Domínio de ligação à membrana	Magenta	
Domínio carboxi-terminal	Rosa matiz	
<b>Diclofenaco</b>	Verde	

Figura 5 - Ligação do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.

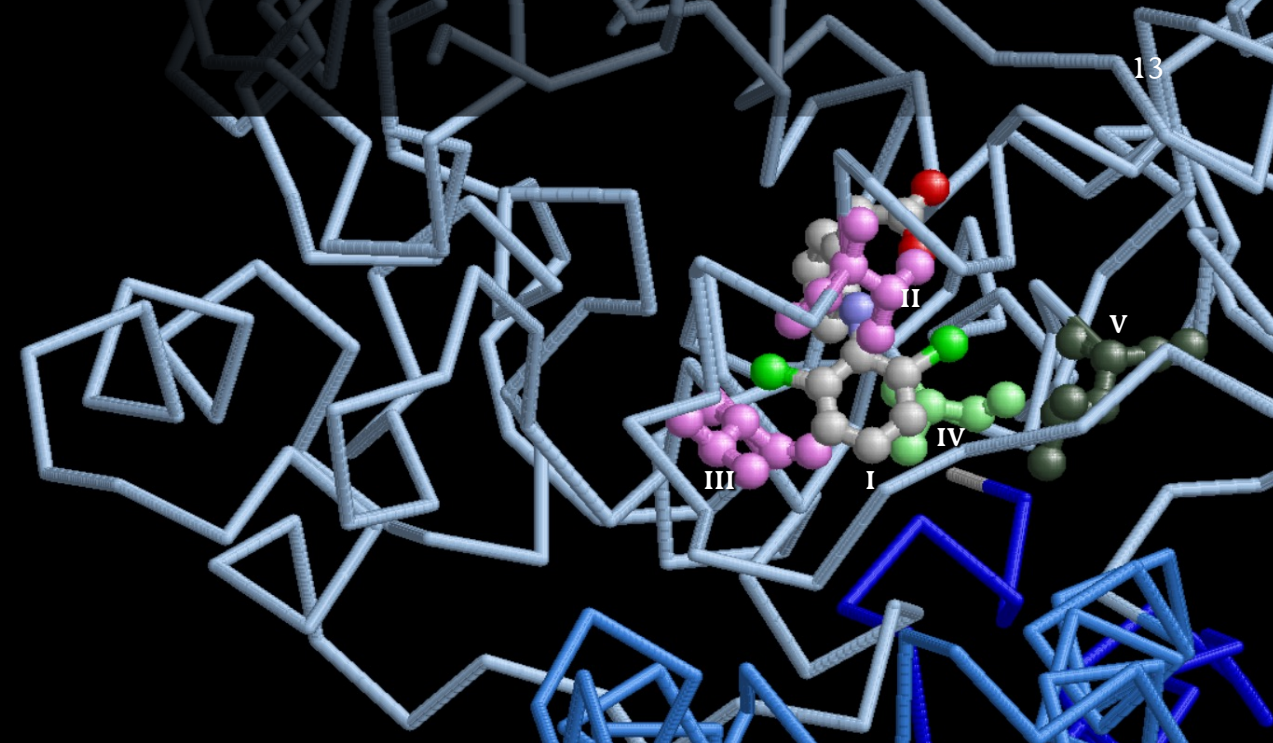
## 6. Ligações do grupo diclorofenil do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2

Na Figura 6, observa-se a ligação do grupo diclorofenil do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1PXX.pdb.

O diclofenaco está representado no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) e no padrão de cores CPK.

O grupo diclorofenil (indicado por I na Figura 6) se liga à ciclo-oxigenase-2, por meio de interações de van der Waals com as valinas 349 e 523 (II e III, respectivamente, em roxo claro), alanina 527 (IV em verde médio) e leucina 531 (V em verde oliva), representados no modo bolas e varetas (comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) e padrão de cores *shapely* (Rowlinson, Kiefer, Prusakiewicz, Pawlitz, Kozak, Kalgutkar, 2003).

O *script* produzido para a Figura 6 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.







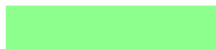

Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
<b>Cadeia A</b>		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Valina 349 e 523	Roxo claro	
Alanina 527	Verde médio	
Leucina 531	Verde oliva	
<b>Diclofenaco</b>	CPK	Ver Figura 4

Figura 6 - Ligação do grupo diclorofenil do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.

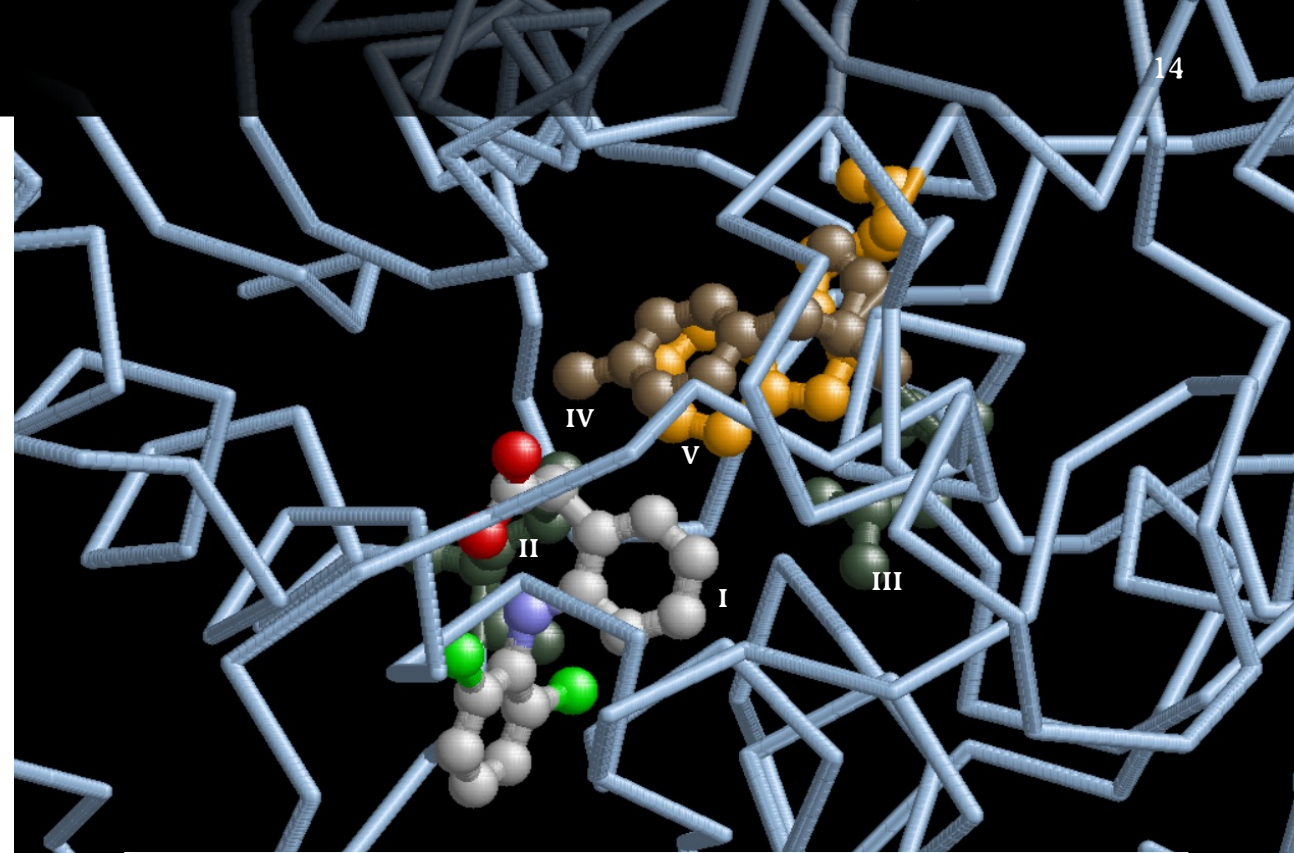
## 7. Ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2

Na Figura 7, observa-se a ligação do grupo fenilacético do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1PXX.pdb.

O diclofenaco está representado no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) e no padrão de cores CPK.

O grupo fenilacético (indicado por I na Figura 7) se liga à ciclo-oxigenase-2, por meio de interações de van der Waals com resíduos hidrofóbicos das leucinas 352 e 384 (II e III, respectivamente, em verde oliva do modo *shapely*), tirosina 385 (IV em marrom médio do modo *shapely*) e triptofano 387 (V em laranja), representados no modo bolas e varetas (comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) (Rowlinson, Kiefer, Prusakiewicz, Pawlitz, Kozak, Kalgutkar, 2003).

O *script* produzido para a Figura 7 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.







Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
<b>Cadeia A</b>		
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Leucina 352 e 384	Verde oliva	
Tirosina 385	Marrom médio	
Triptofano 387	Laranja	
<b>Diclofenaco</b>	CPK	Ver Figura 4

Figura 7 - Ligação do grupo fenilacético do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.

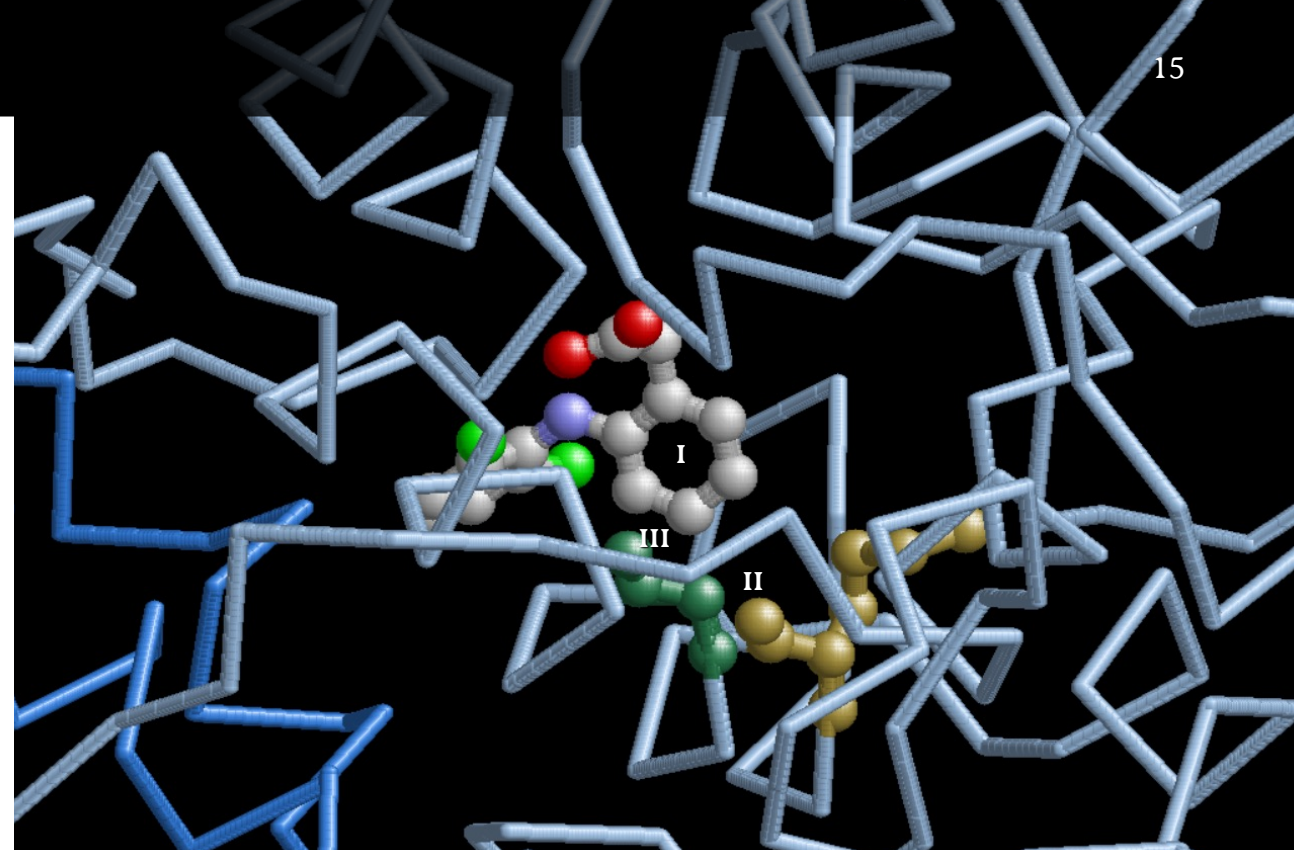
## 8. Outras ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2

Na Figura 8, observa-se outras ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1PXX.pdb.

O diclofenaco está representado no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) e no padrão de cores CPK.

O grupo fenilacético (indicado por I na Figura 8) se liga à ciclo-oxigenase-2, realizando contato com átomos da metionina 522 (II em marrom claro do modo *shapely*) e glicina 526 (III em verde azulado), representados no modo bolas e varetas (comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) (Rowlinson, Kiefer, Prusakiewicz, Pawlitz, Kozak, Kalgutkar, 2003).

O *script* produzido para a Figura 8 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.



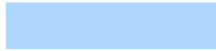



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
<b>Cadeia A</b>		
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Metionina 522	Marrom claro	
Glicina 526	Verde azulado	
<b>Diclofenaco</b>	CPK	Ver Figura 4

Figura 8 - Outras ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.

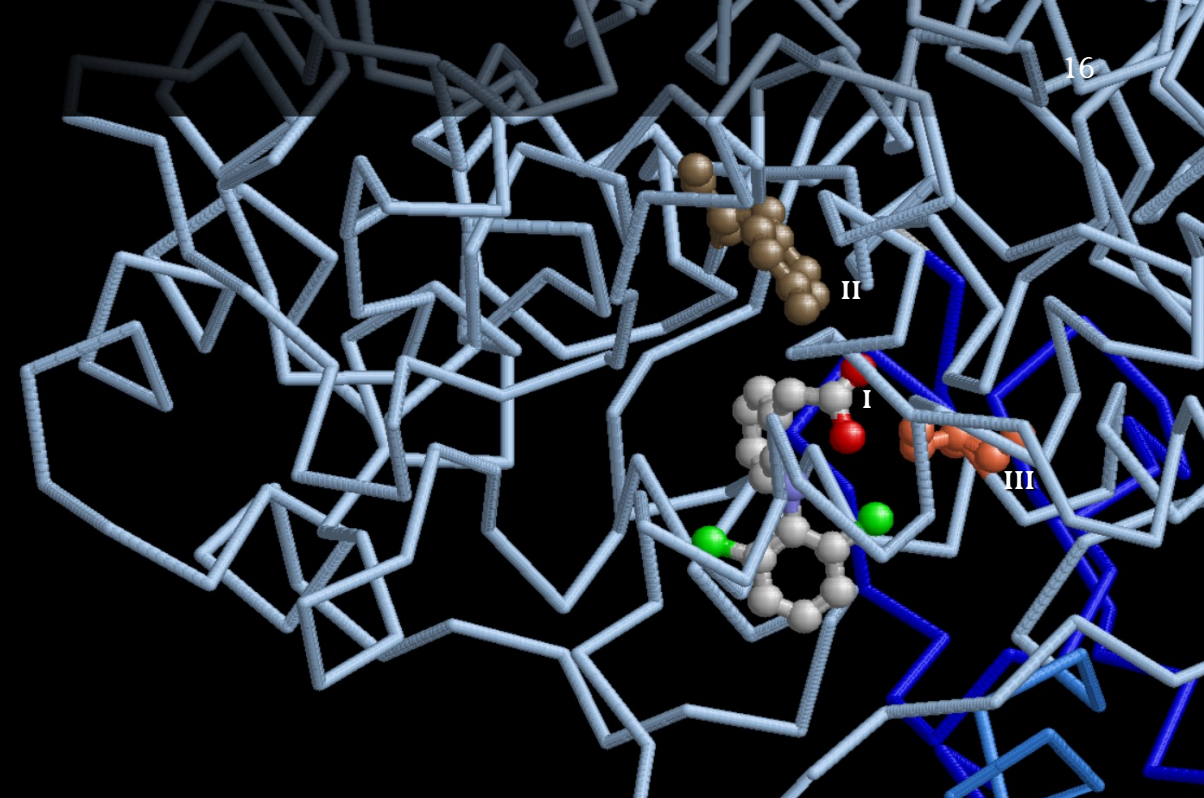
## 9. Ligações do grupo carboxila do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2

Na Figura 9, observa-se a ligação do grupo carboxila do diclofenaco com resíduos de aminoácidos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1PXX.pdb.

O diclofenaco está representado no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) e no padrão de cores CPK.

Este grupo carboxila (COOH, sem a representação do átomo de hidrogênio, indicado por I na Figura 9) se liga à ciclo-oxigenase-2, por meio de ligações de hidrogênio com a tirosina 385 (II em marrom médio) e serina 530 (III em laranja médio), localizados no ápice do sítio ativo, representados no modo bolas e varetas (comandos *spacefill* 150 e *wireframe* 75) e padrão de cores *shapely* (Rowlinson, Kiefer, Prusakiewicz, Pawlitz, Kozak, Kalgutkar, 2003).

O *script* produzido para a Figura 9 está apresentado no Capítulo 10 - *Scripts* desenvolvidos.





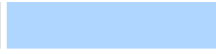

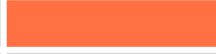
Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
<b>Cadeia A</b>		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Tirosina 385	Marrom médio	
Serina 530	Laranja médio	
<b>Diclofenaco</b>	CPK	Ver Figura 4

Figura 9 - Ligação do grupo carboxila do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.



## 10. Scripts desenvolvidos

### Figura 2 - Estrutura química da ciclo-oxigenase-2

```
load 5cox.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
select 34-73
colour blue
select 74-123
colour skyblue
select 124-583
colour bluetint
rotate x 170
rotate y 70
zoom 200
translate x 7
translate y -7
```

### Figura 4 - Estrutura química do diclofenaco

```
load dif.cif
select dif/2
wireframe off
select dif/1
spacefill 100
wireframe 50
colour cpk
rotate y -90
translate y -35
translate x -4
zoom 500
```

**Figura 5 - Ligação do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2**

```
load 1PXX.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 34-72
colour blue
select 73-122
colour skyblue
select 123-583
colour bluetint
select *b
backbone 50
select 1073-1122
colour magenta
select 1033-1072
colour purple
select 1123-1583
colour pinktint
select dif*a, dif*b
spacefill 150
wireframe 75
colour green
rotate x 220
rotate z 2
```

```
translate x 5
translate y 0
zoom 600
```

**Figura 6 - Ligação do grupo diclorofenil do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2**

```
load 1pxx.pdb
```

```
wireframe off
```

```
select *a
```

```
backbone 50
```

```
select 34-72
```

```
colour blue
```

```
select 73-122
```

```
colour skyblue
```

```
select 123-583
```

```
colour bluetint
```

```
select dif*a
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour cpk
```

```
select 349
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
select 523
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
select 527
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
select 531
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
rotate x 200
```

```
rotate z 2
```

```
translate x 5
```

```
translate y -3
```

```
zoom 600
```

**Figura 7 - Ligação do grupo fenilacético do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2**

```
load 1pxx.pdb
```

```
wireframe off
```

```
select *a
```

```
backbone 50
```

```
select 34-72
```

```
colour blue
```

```
select 73-122
```

```
colour skyblue
```

```
select 123-583
```

```
colour bluetint
```

```
select dif*a
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour cpk
```

```
select 352
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
select 384
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
select 385
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour shapely
```

```
select 387
```

```
spacefill 150
```

```
wireframe 75
```

```
colour orange
```

```
rotate x 200
```

```
rotate z 2
```

```
rotate y -120
```

```
translate x -10
```

```
translate y 1
```

```
zoom 700
```

**Figura 8 - Outras ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2**

```
load 1pxx.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 34-72
colour blue
select 73-122
colour skyblue
select 123-583
colour bluetint
select dif*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 522
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 526
spacefill 150
wireframe 75
colour greenblue
rotate x 160
```

```
rotate z 2
rotate y -120
translate x -8
translate y -10
zoom 700
```

**Figura 9 - Ligação do grupo carboxila do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2**

```
load 1pxx.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 34-72
colour blue
select 73-122
colour skyblue
select 123-583
colour bluetint
select dif*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 385
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 530
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
rotate x 220
```

```
rotate z 2
translate x -3
translate y 8
zoom 240
```

## Créditos das figuras

### **Figura 1 - Anti-inflamatórios.**

Fonte: Schvets A. White medication pill on blue textile [Internet]. 2020 Feb 06 [acesso 26 abr 2022] Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/white-medication-pill-on-blue-textile-3683079/>. Figura registrada em domínio público. Free to use.

### **Figura 2 - Estrutura química da ciclo-oxigenase-2.**

Autores, 2022.

### **Figura 3 - Diclofenaco**

File:Diclofenac léčivé přípravky.JPG [Internet]. 2014 May 26 [acesso 13 abr 2022] Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diclofenac\\_l%C3%A9%C4%8Div%C3%A9\\_p%C5%99%C3%ADpravky.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diclofenac_l%C3%A9%C4%8Div%C3%A9_p%C5%99%C3%ADpravky.JPG). Figura registrada em domínio público sob a licença Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication.

### **Figura 4 - Estrutura química do diclofenaco.**

Autores, 2022.

### **Figura 4a - Esquema da estrutura química do diclofenaco.**

2D structure of NSAID-class drug diclofenac. File:Diclofenac.svg [Internet]. 2008 Jan 02 [acesso 13 abr 2022] Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diclofenac.svg>. Figura registrada em domínio público (This image of a simple structural formula is ineligible for copyright and therefore in the public domain, because it contains no original authorship).

### **Figura 5 - Ligação do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.**

Autores, 2022.

**Figura 6 - Ligação do grupo diclorofenil do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.**

Autores, 2022.

**Figura 7 - Ligação do grupo fenilacético do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.**

Autores, 2022.

**Figura 8 - Outras ligações do grupo fenilacético do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.**

Autores, 2022.

**Figura 9 - Ligação do grupo carboxila do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.**

Autores, 2022.



## Referências

Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 [acesso 02 fev 2022];(2):CD004768. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004768/full>.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Oct 15 [acesso 26 abr 2022];99(21):13926-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129799/>.

Daniel L. Simmons [Internet]. 2022 Mar 11 [acesso 26 abr 2022]. Disponível em: [https://en.wikipedia.org/wiki/Daniel\\_L.\\_Simmons](https://en.wikipedia.org/wiki/Daniel_L._Simmons).

Geller M, Krymchantowski AV, Steinbruch M, Cunha KS, Ribeiro MG, Oliveira L et al. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. *Rev Bras Clin Med* [Internet]. 2012 [acesso 02 fev 2022];10(1):29-38. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2677.pdf>.

Goodsell D. Cyclooxygenase [Internet]. 2001 May [acesso 30 jun 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/17>.

Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* [Internet]. 1996 Dec 19-26 [acesso 26 abr 2022];384(6610):644-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/384644a0>.

Nelson C, Cox MM. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. Capítulo 21. Biossíntese de lipídeos; p. 833-80.

Rowlinson SW, Kiefer JR, Prusakiewicz JJ, Pawlitz JL, Kozak KR, Kalgutkar AS, Stallings WC, Kurumbail RG, Marnett LJ. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 Nov 14 [acesso 30 jun 2022];278(46):45763-9. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)82339-4/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)82339-4/fulltext).

Sallmann AR. The history of diclofenac. *Am J Med* [Internet]. 1986 Apr 28 [acesso 12 abr 2022];80(4):29-33. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(86\)90076-8/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(86)90076-8/pdf).

Turine ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med* [Internet]. 2002 Feb [acesso 2022 abr 21];53:35-57. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.med.53.082901.103952>.

Uzzaman M, Hasan K, Mahmud S, Fatema K, Matin MM. Structure-based design of new diclofenac: physicochemical, spectral, molecular docking, dynamics simulation and ADMET studies. *Informatics in Medicine Unlocked* [Internet]. 2021 [acesso 11 abr 2022];25:100677. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352914821001623>.

Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008 Apr [acesso 02 fev 2022];24(4):925-50. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079908X273066>.

Este livro explica por meio de figuras produzidas a partir de *scripts* desenvolvidos para programas computacionais de Bioinformática como ocorre a ligação entre o diclofenaco e sua enzima-alvo, a ciclo-oxigenase-2. É por meio desta ligação que o diclofenaco desempenha sua ação anti-inflamatória em nosso organismo.

