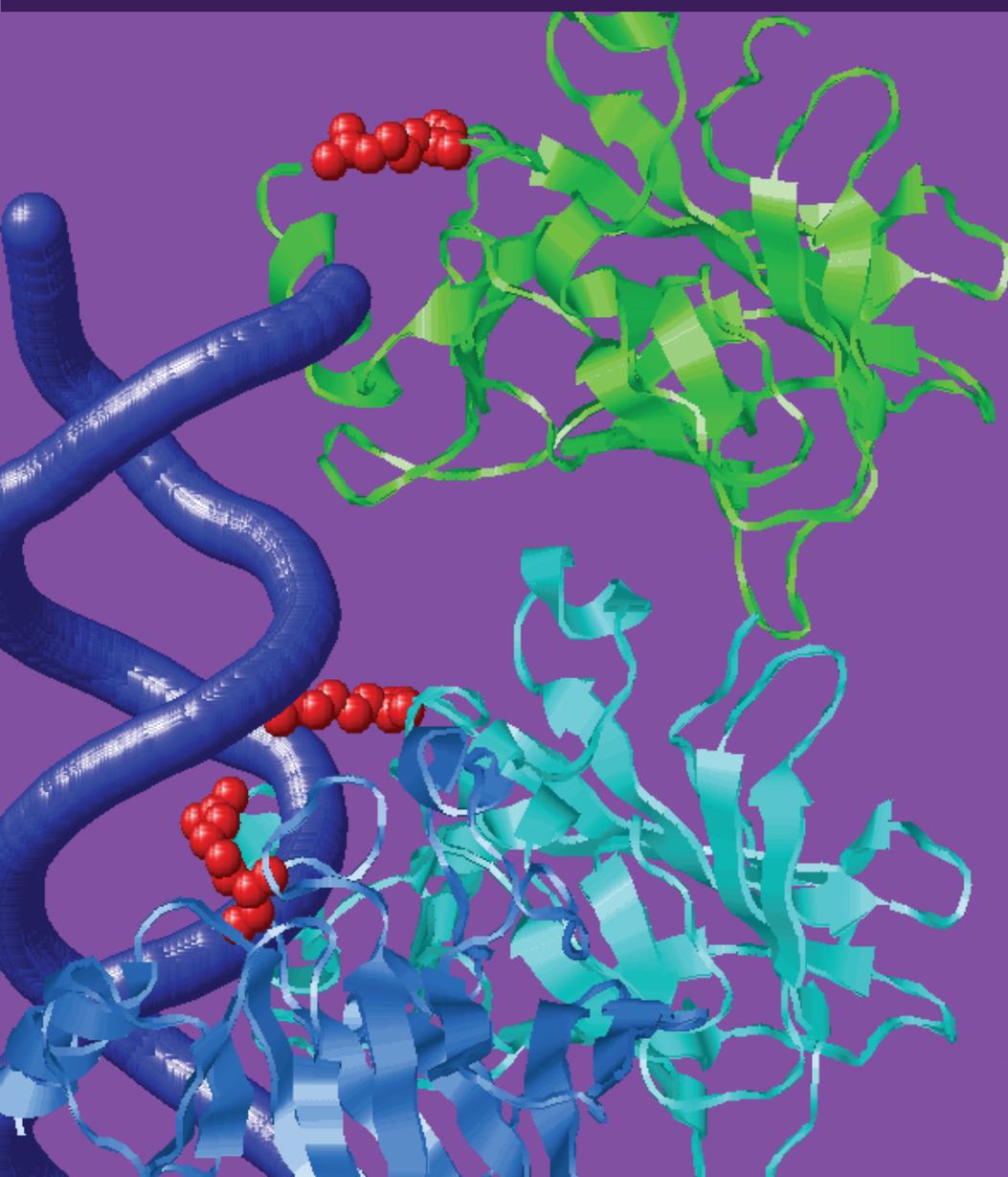


Proteínas envolvidas em Patologias

Volume 1

Renato Massaharu Hassunuma
Patrícia Carvalho Garcia
Sandra Heloísa Nunes Messias (orgs.)



Proteínas envolvidas em Patologias Volume 1

Renato Massaharu Hassunuma

Professor Titular da Universidade Paulista - UNIP,
campus Bauru

Patrícia Carvalho Garcia

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

Sandra Heloísa Nunes Messias

Coordenadora Geral do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP

1a. Edição / 2017

Bauru,SP

canal6 editora

© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial:

BIOMÉDICA KELLY COLUSSI PINHEIRO PRECIPITO

Aluna do Curso de Especialização em Reprodução Humana Assistida pela Associação Instituto Sapientiae

PROFA. MA. ELIANE PASSARELLI VIEIRA

Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru

PROFA. DRA. MICHELE JANEGITZ ACORCI VALÉRIO

Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru

PROFA. MA. PATRÍCIA KUBO FONTES

Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru

Capa:

Figura desenvolvida a partir do arquivo 1TUP.pdb referente à proteína supressora de tumor p53 humana ligada a um trecho de DNA, determinada por técnica de difração de raios X em resolução de 2,2 Å.

Design:

Renato Massaharu Hassunuma

canal6 editora

Rua Machado de Assis, 10-35
Vila América | CEP 17014-038 | Bauru, SP
Fone/fax (14) 3313-7968 | www.canal6.com.br

CIP – Brasil. Catalogação na Publicação

H355p

Proteínas envolvidas em patologias:
Volume 1 / Renato Massaharu
Hassunuma, Patrícia Carvalho Garcia e
Sandra Heloísa Nunes Messias. - Bauru:
Canal6, 2017.

Inclui bibliografia

53 f. : il. color.

ISBN: 978-85-7917-452-0

1. Bioquímica. 2. Bioinformática.
3. Patologia. I. Hassunuma, Renato
Massaharu. II. Garcia, Patrícia
Carvalho. III. Messias, Sandra Heloísa
Nunes. IV. Título

CDU: 577.1:616

Agradecimentos

Nossos agradecimentos

A todos alunos da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru, que participaram das várias edições do Curso de Programação no RasMol.

Nossos agradecimentos especiais

Prof. Aziz Kalaf Filho,
Diretor da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru,

Prof. Dr. Paschoal Laércio Armonia,
Diretor do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista - UNIP

Profa. Ma. Eliane Passarelli Vieira
Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru,

Profa. Dra. Michele Janegitz Acorci Valério
Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru,

Profa. Ma. Patrícia Kubo Fontes
Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru,

Biomédica Kelly Colussi Pinheiro Precipito
*Aluna do Curso de Especialização em Reprodução Humana Assistida
pela Associação Instituto Sapientiae*

E a todos que diretamente ou indiretamente colaboraram com este livro,

Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma
Prof. Dra. Patrícia Carvalho Garcia
Prof. Dra. Sandra Heloísa Nunes Messias

Apresentação

Este livro é resultado das atividades desenvolvidas na última edição do Curso de Programação no RasMol, promovido pelo Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru. Esta obra teve como objetivo estudar a estrutura bioquímica de várias proteínas envolvidas com diferentes doenças.

Tendo em vista a escassez de publicações em português na área de Bioinformática, especialmente voltados à utilização de softwares de simulação computacional em biomoléculas, como o RasMol, esta obra vem preencher esta lacuna e oferecer, de maneira objetiva e sucinta, uma introdução aos interessados no estudo bioquímico estrutural de proteínas pesquisadas na área de Patologia.

Esperamos que este livro possa contribuir na formação de novos profissionais e, também, possa enriquecer e aperfeiçoar o conhecimento daqueles que já atuam na área.

Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma
Profa. Dra. Patrícia Carvalho Garcia
Profa. Dra. Sandra Heloísa Nunes Messias

Sumário

1	Proteína supressora de tumor p53	8
	Renato Massaharu Hassunuma	
2	Proteína Ras	12
	Thaliny Aparecida Bueno da Silva; Renato Massaharu Hassunuma	
3	Glicoproteínas gp41 e gp120 do Envelope do HIV-1	15
	Karen Gentil Batistuti; Renato Massaharu Hassunuma	
4	Protease do HIV-1	18
	Marco Felipe Gonçalves Tozi; Renato Massaharu Hassunuma	
5	Hemaglutinina do Vírus Influenza H1 1918	21
	Karina dos Santos Correia; Renato Massaharu Hassunuma	
6	Neuraminidase do Vírus Influenza H1N1	25
	Juliana Bernardo dos Santos; Renato Massaharu Hassunuma	
7	Proteínas do Capsídeo do Adenovírus Humano Tipo 5	28
	Letícia Graziela Costa Santos; Renato Massaharu Hassunuma	
8	Proteínas E e M do Vírus da Zika	32
	Karina dos Santos Correia; Renato Massaharu Hassunuma	
9	Antígeno Protetor do Antraz	36
	Giovanna Damasceno dos Santos Pereira; Renato Massaharu Hassunuma	
10	Fator Letal do Antraz	39
	Giovanna Damasceno dos Santos Pereira; Renato Massaharu Hassunuma	

11	Enterotoxina Termolábil da <i>Escherichia coli</i>	42
	Douglas Alexandre de Moura Junior; Renato Massaharu Hassunuma	
12	Transportador AcrB da <i>Escherichia coli</i>	45
	Ana Laura Seneda; Renato Massaharu Hassunuma	
13	DD-Peptidase do <i>Streptomyces</i> sp. R61	49
	Nathalia Regina Ribeiro; Renato Massaharu Hassunuma	

1 Proteína Supressora de Tumor p53

Código PDB: 1TUP

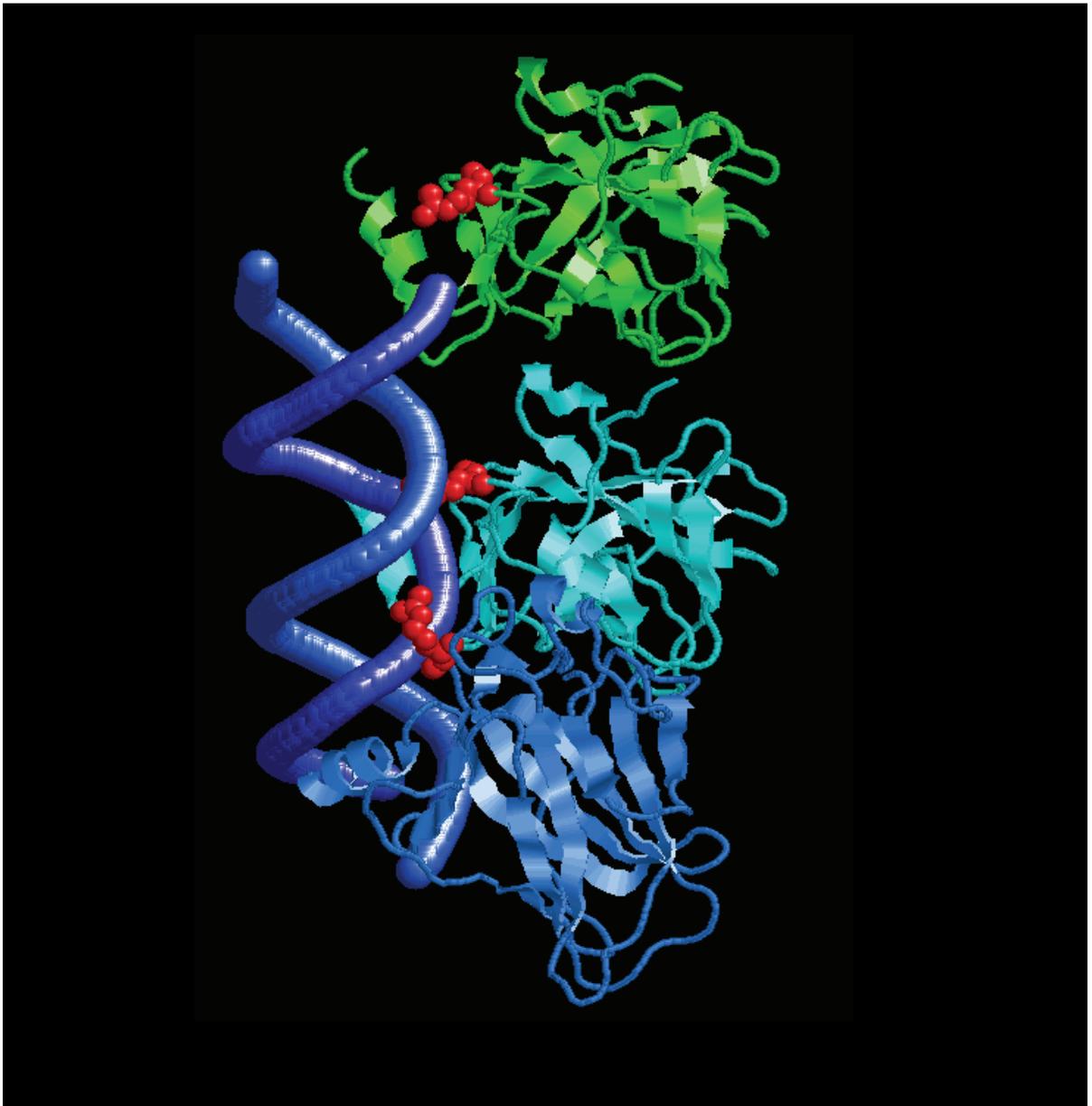
A proteína p53 é um fator de transcrição capaz de aumentar a expressão de genes que inibem a divisão celular quando existe dano no DNA. Isto confere à célula algum tempo para reparar o DNA danificado. Alternativamente, pode instruir a célula a entrar em apoptose, morte celular programada, caso não seja possível o reparo da lesão do DNA. Assim sendo, atua como uma proteína supressora de tumores. Quando sofre mutação, pode favorecer o aparecimento de neoplasias.

As mutações no gene p53 contribuem com cerca de metade dos casos de cânceres humanos. Devido à mutação, a proteína p53 não pode desempenhar sua função, ou seja, a de bloquear o processo de multiplicação celular. Se a célula possui outras mutações que causam o crescimento descontrolado, a célula evoluirá para um tumor.

A maior parte das mutações da proteína p53 que estão relacionadas ao processo de carcinogênese é observada no domínio de ligação ao DNA. Uma das alterações mais comuns de mutação ocorre no aminoácido arginina 248 que geralmente se liga ao sulco menor da molécula de DNA. Esta interação com o DNA favorece a estabilização da proteína p53 junto ao ácido nucleico. Quando a arginina 248 é mutada (substituída) para outro aminoácido, esta interação é perdida (Cho et al., 1994; Goodsell, 2002; Schultz, Leibman, 2000; Seneda, 2016).

Na figura 1, podem ser observadas 3 cópias da proteína p53 ligadas em diferentes posições a um trecho de DNA. A molécula de DNA está representada em azul (*blue*) no Modo *Trace* 500. As cópias da proteína p53 estão representadas no Modo *Cartoons* nas cores verde (*green*), ciano (*cyan*) e azul celeste (*skyblue*). A arginina 248 está representada em vermelho (*red*) no Modo *Spacefill* 300. O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1TUP.pdb e está apresentado no quadro 1.

Figura 1 – Proteína p53



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
DNA	Azul (<i>blue</i>)	
Arg248	Vermelho (<i>red</i>)	
1ª cópia da p53	Azul-celeste (<i>skyblue</i>)	
2ª cópia da p53	Ciano (<i>cyan</i>)	
3ª cópia da p53	Verde (<i>green</i>)	

Quadro 1 - Script desenvolvido para a proteína p53

```
load 1tup.pdb
rotate z 65
zoom 120
select DNA
trace 500
wireframe off
colour blue
select *a
colour skyblue
cartoons
wireframe off
select *b
colour cyan
cartoons
wireframe off
select *c
colour green
cartoons
wireframe off
select arg248
colour red
spacefill 300
wireframe off
```

Referências

Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP. Crystal structure of a p53 tumor supressor-dna complex: understanding tumorigenic mutations. Science [Internet]. 1994 [citado 2017 ago. 10];265(5170):436-55. Disponível em: <http://links.jstor.org/sici?sici=0036-8075%2819940715%293%3A265%3A5170%3C346%3ACSOAPT%3E2.0.CO%3B2-X>.

Goodsell D. p53 Tumor suppressor. Molecule of the month [Internet]. 2002. [citado 2017 ago. 11]. Disponível em: [http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=31&evtc=Suggest&evta=Moleculeof the Month&evtl=TopBar](http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=31&evtc=Suggest&evta=Moleculeof%20the%20Month&evtl=TopBar).

Schultz RM, LEIBMAN MN. Proteínas II: Relações estrutura-função nas famílias de proteínas. In: DEVLIN, T. M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 4 ed. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda. cap. 3, p. 71-104, 2000.

Seneda AL. Estudo computacional da estrutura cristalina da proteína p53, utilizando o software RasMol para análise bioquímico-estrutural [trabalho de conclusão de curso]. Bauru: Universidade Paulista; 2016.

2 Proteína Ras

Código PDB: 5P21

A proteína Ras recebe esta denominação pois foi primeiramente identificada como uma proteína oncogênica de vírus tumorais que promovia a formação de sarcomas em ratos, do inglês *RAt Sarcoma virus* (Proteínas, 2015). Foi o primeiro ongene a ser descoberto e é o mais frequentemente encontrado em neoplasias humanas. Possui variantes como por exemplo o H-Ras, K-Ras e N-Ras. A proteína Ras normal está presente na membrana plasmática, sendo ativada por fatores extracelulares. A proteína Ras mutante assume forma constantemente ativa, enviando sinais permanentes para proliferação celular (Goodsell, 2012; Junqueira, Carneiro, 2012).

Para ser ativada, a proteína Ras depende da presença de um nucleotídeo de guanina. Quando está ligada à uma guanosina trifosfato (GTP), a proteína encontra-se em seu estado ativo, quando ligada à uma guanosina difosfato (GDP), encontra-se inativa. Para que este processo possa ocorrer, é necessária a presença de um íon magnésio (Pai, Krengel, Petsko, Goody, Kabsch, Wittinghofer, 1990).

Na figura 2, pode ser observada a proteína C-H-Ras P21 apresentada no Modo *Cartoons* e *Colour Structure*, onde as alfa-hélices são representadas em magenta (*magenta*), as fitas beta em amarelo (*yellow*) e os demais resíduos em branco (*white*). Observa-se também uma molécula de GNP (éster de guanilato de ácido fosfoaminofosfônico, um análogo do GTP) no modo *Spacefill 200* e *Wireframe 50* em vermelho (*red*) e também um átomo de magnésio representado no Modo *Spacefill* e *Colour green*. O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 5P21.pdb e está apresentado no quadro 2.

Figura 2 – Proteína Ras



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Alfa-hélices da proteína Ras	Magenta (<i>magenta</i>)	
Fitas beta da proteína Ras	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Demais resíduos da proteína Ras	Branco (<i>white</i>)	
GNP	Vermelho (<i>red</i>)	
Íon magnésio	Verde (<i>green</i>)	

Quadro 2 - Script desenvolvido para a proteína Ras

```
load 5p21.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
color structure
select Mg
spacefill
color green
select GNP
spacefill 200
wireframe 50
color red
rotate x 195
rotate y 55
zoom 160
rotate x -15
```

Referências

Goodsell D. Ras protein. Molecule of the month [Internet]. 2012. [citado 2017 jul. 24]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/148>.

Junqueira LC, Carneiro J. Biologia celular e molecular. 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.; 2012. Capítulo 16, Célula cancerosa; p. 71-104.

Pai EF, Krengel U, Petsko GA, Goody RS, Kabsch W, Wittinghofer A. Refined crystal structure of the triphosphate conformation of H-ras p21 at 1.35 Å resolution: implications for the mechanism of GTP hydrolysis. EMBO J. [Internet]. 1990 [citado 2017 jul. 24];9(8):2351-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC552258/>.

Proteínas RAS. [Internet]. 2015. [citado 2017 jul. 24]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Prote%C3%ADnas_RAS.

3 Glicoproteínas gp41 e gp120 do Envelope do HIV-1

Código PDB: 4CC8

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus, possuindo como material genético uma molécula de ácido ribonucleico (RNA), a qual é revestida por um capsídeo. Mais externamente, é revestido por um envelope viral, composto principalmente por glicoproteínas e fosfolípidios, oriundos de estruturas da célula hospedeira, como membrana plasmática e organelas (Cápsula, 2015).

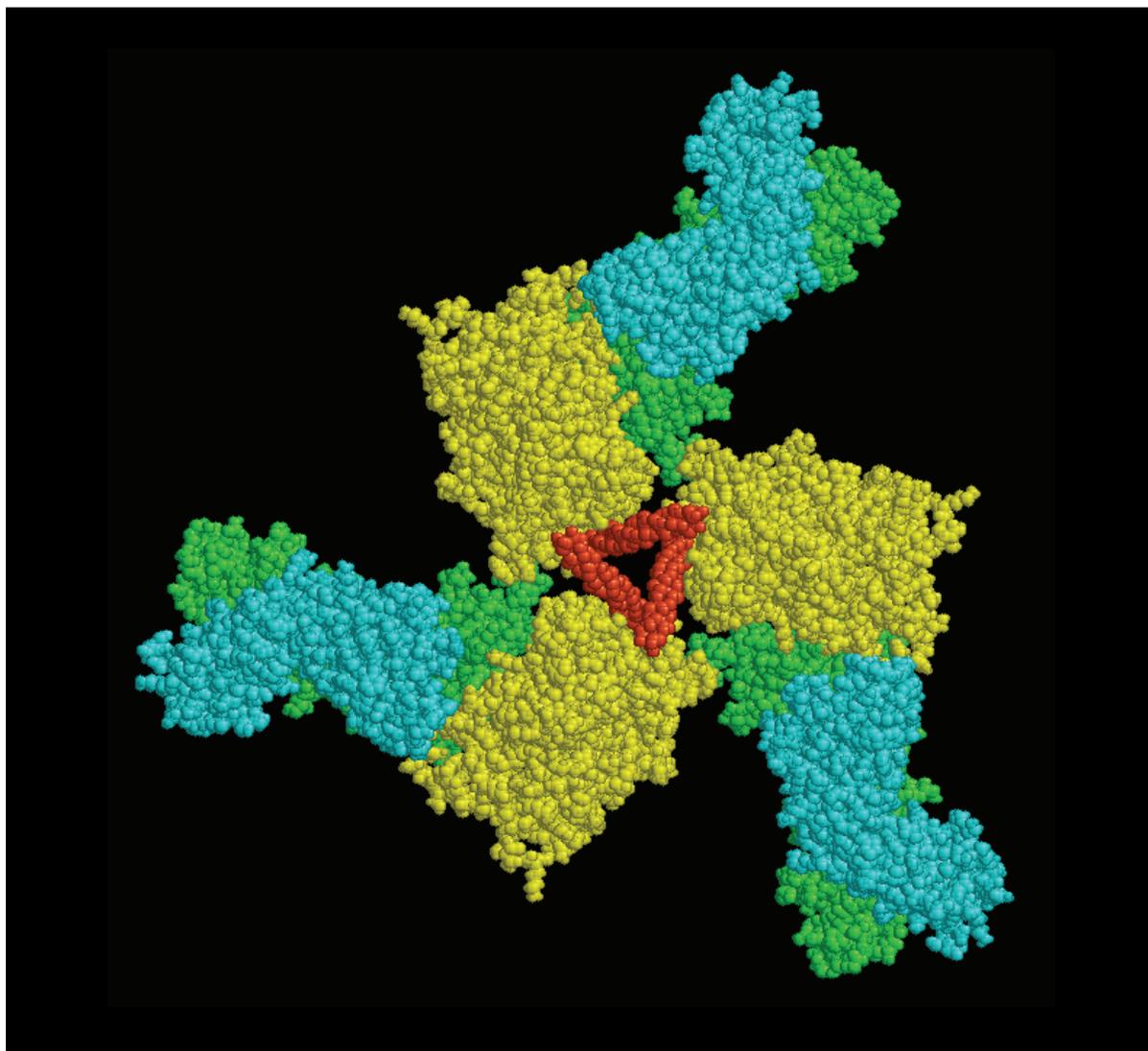
Entre as glicoproteínas (gp) presentes no envelope do HIV estão a gp120 e a gp41. A gp120 é capaz de se ligar simultaneamente às proteínas de membrana CD4+ e CCR5, presentes em linfócitos auxiliares. É por meio desta ligação que o vírus consegue se fixar na célula hospedeira. A gp41, por sua vez, participa do processo de fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula, permitindo a penetração do vírus (Goodsell, 2014; GP41, 2017).

As glicoproteínas gp41 e gp120 apresentam uma disposição trimérica antes da sua fusão com a célula hospedeira. A este complexo, podem-se ligar anticorpos como o VRC03, um tipo de anticorpo amplamente neutralizante (Bartesaghi, Merk, Borgnia, Milne, Subramaniam, 2013).

A figura 3 mostra a ligação de anticorpos monoclonais humanos VRC03 com as glicoproteínas gp41 e gp120 do envelope do HIV. Tanto as glicoproteínas, quanto os anticorpos estão representados no Modo *Spacefill*. A gp41 é observada em vermelho alaranjado (*redorange*) e a gp120 é observada em amarelo (*yellow*). As cadeias leves e pesadas do fragmento FAB do anticorpo VRC03 estão representados em ciano (*cyan*) e em verde (*green*), respectivamente.

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 4CC8.pdb e está apresentado no quadro 3.

Figura 3 – Glicoproteínas do envelope do HIV-1



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
gp120	Amarelo (<i>yellow</i>)	
gp41	Vermelho alaranjado (<i>redorange</i>)	
Cadeia leve do fragmento FAB do anticorpo VRC03	Ciano (<i>cyan</i>)	
Cadeia pesada do fragmento FAB do anticorpo VRC03	Verde (<i>green</i>)	

Quadro 3 - Script desenvolvido para as glicoproteínas do envelope do HIV-1

```
load 4cc8.pdb
wireframe off
spacefill
select *a,*b,*c
color redorange
select *d,*e,*g
color yellow
select *f,*h,*i
color green
select *j,*k,*l
color cyan
zoom 135
```

Referências

Bartesaghi A, Merk A, Borgnia MJ, Milne JLS, Subramaniam S. Pre-fusion structure of trimeric HIV-1 envelope glycoprotein determined by cryo-electron microscopy. *Nat. Struct. Mol. Biol.* [Internet]. 2013 [citado 2017 jul. 22];20(12):1352-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917492/>.

Cápsula viral [Internet]. 2015. [citado 2017 jul. 22]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1psula_viral.

Goodsell D. HIV envelope glycoprotein. *Molecule of the month* [Internet]. 2014. [citado 2017 jul. 22]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/169>.

Gp41 [Internet]. 2016. [citado 2017 jul. 21]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Gp41>.

4 Protease do HIV-1

Código PDB: 1HXW

A protease do HIV-1 é uma enzima essencial para o ciclo de vida do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o retrovírus causador da aids. Esta enzima é capaz de clivar as poliproteínas recém-sintetizadas pelas células infectadas em locais apropriados para criar os componentes proteicos do HIV. Sem a ação da protease do HIV, os HIVs permanecem não infecciosos, ou seja, incapazes de replicar e infectar outras células (HIV-1, 2016). Um dos medicamentos capazes de inibir a ação desta protease é o ritonavir, que é utilizado no tratamento de pacientes infectados com o vírus.

Na figura 4, pode ser observada a protease do HIV-1, constituída por duas cadeias idênticas de proteínas, com apenas 99 aminoácidos. Estas cadeias estão representadas no Modo *Cartoons*. A cadeia A é apresentada em amarelo (*yellow*) e a cadeia B em rosa quente (*hotpink*). A enzima é observada no sentido transversal, permitindo observar que as cadeias formam um túnel onde se encontra o sítio ativo para a quebra das poliproteínas.

No centro do túnel da protease do HIV-1 observa-se o fármaco ritonavir, representado no Modo *Ball & Stick* (combinando os Comandos *Wireframe 50* e *Spacefill 120*) em púrpura (*purple*). Este antiviral imita uma cadeia de proteína, porém, é mais estável que a poliproteína, o que permite o seu alojamento no sítio ativo da protease, bloqueando a função normal da enzima (Goodsell, 2000; Kempf, Marsh, Denissen, McDonald, Vasavanonda, Flentge et al., 1995).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1HXW.pdb e está apresentado no quadro 4.

Figura 4 – Protease do HIV-1



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Cadeia B	Rosa quente (<i>hotpink</i>)	
Ritonavir	Púrpura (<i>purple</i>)	

Quadro 4 - Script desenvolvido para a protease do HIV-1

```
load 1hxw.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
colour yellow
select *b
cartoons
colour hotpink
select rit
wireframe 50
spacefill 120
colour purple
rotate y 65
rotate x -30
rotate z 33
translate y -5
zoom 210
```

Referências

Goodsell D. HIV-1 protease. Molecule of the month [Internet]. 2000. [citado 2017 jul. 21]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/6>.

HIV-1 protease [Internet]. 2016. [citado 2017 jul. 21]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/HIV-1_protease.

Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF, McDonald E, Vasavanonda S, Flentge CA et al. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA [Internet]. 1995 [citado 2017 jul. 21];92:2484-8. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/92/7/2484.long>.

5 Hemaglutinina do Vírus Influenza H1 1918

Código PDB: 1RUZ

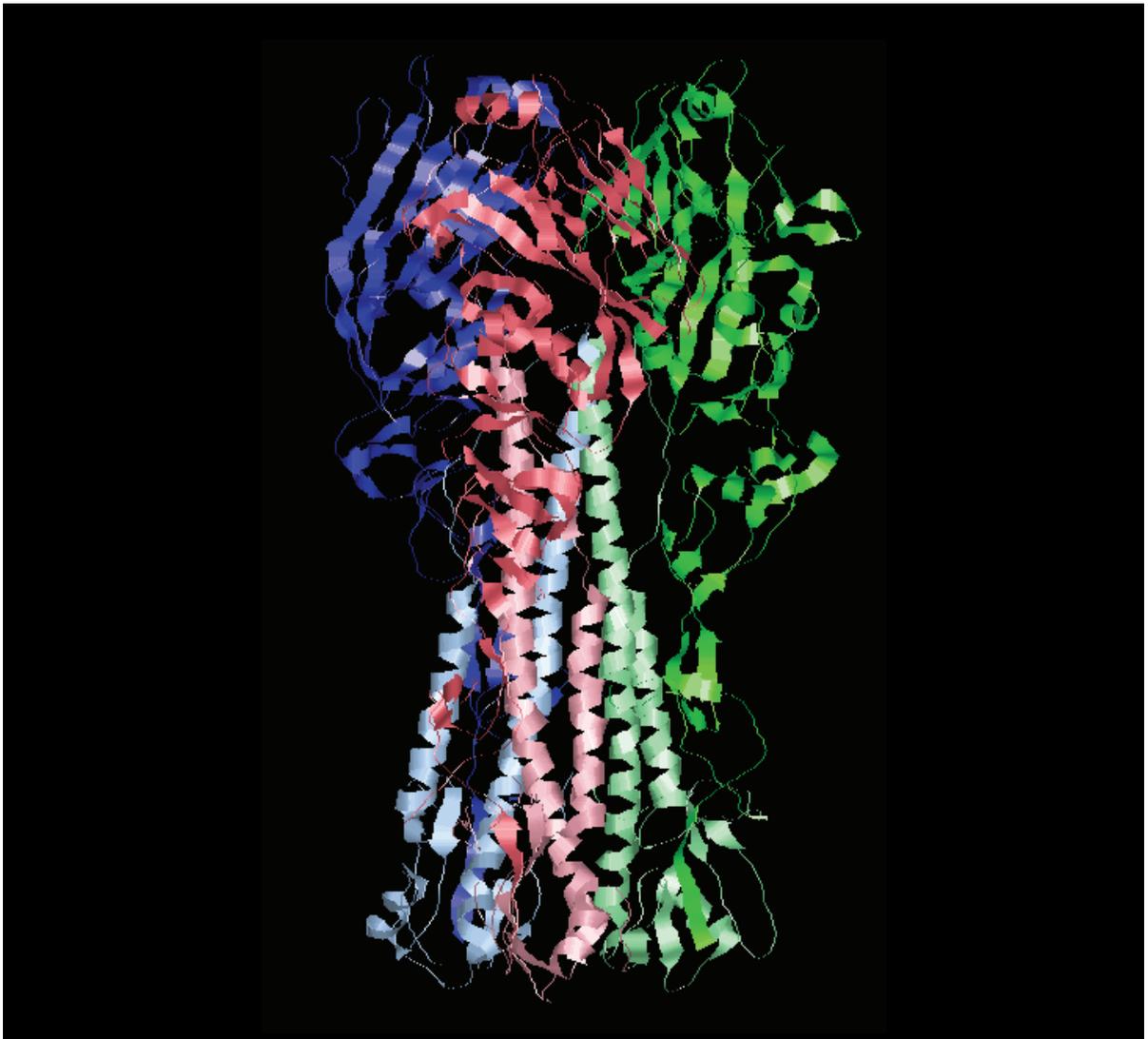
A hemaglutinina (HA) é uma glicoproteína presente na superfície do envelope do vírus influenza. Recebe este nome devido sua capacidade de aglutinar os eritrócitos. Sua função principal é permitir a ligação e a fusão do vírus à célula hospedeira, por meio do reconhecimento e interação com receptores de ácido siálico presentes na membrana plasmática. Além disso, a HA é um dos principais estimuladores da produção de anticorpos pelo hospedeiro, devido às suas propriedades antigênicas.

A proteína HA é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso como um único polipeptídeo precursor (HA0), que é processada em duas subunidades: HA1 e HA2. A ligação dessas duas subunidades por pontes dissulfeto forma um monômero. A associação a outras duas subunidades iguais, leva à formação de um trímero (Antunes, 2016; Gamblin, Haire, Russell, Stevens, Xiao, Ha et al. 2004; Michalek, Krejcova, Adam, Kizek, 2015).

Na figura 5, pode ser observada a hemaglutinina do vírus influenza H1 1918. Este vírus causou a gripe espanhola em 1918, uma pandemia que se espalhou por quase todo o mundo e matou mais pessoas que a primeira guerra mundial (Rocha, 2017). O primeiro monômero está apresentado em azul, sendo a cadeia HA1 representada em azul (*blue*) e a cadeia HA2 em azul matiz (*bluetint*); o segundo monômero está representado em verde, sendo a cadeia HA1 representada em verde (*green*) e a cadeia HA2 em verde matiz (*greentint*); e o terceiro monômero em rosa, sendo a cadeia HA1 representada em rosa (*pink*) e a cadeia HA2 em rosa matiz (*pinktint*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1RUZ.pdb e está apresentado no quadro 5.

Figura 5 – Hemaglutinina do vírus influenza H1 1918



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia HA1 do primeiro monômero	Azul (<i>blue</i>)	
Cadeia HA2 do primeiro monômero	Azul matiz (<i>bluetint</i>)	
Cadeia HA1 do segundo monômero	Verde (<i>green</i>)	
Cadeia HA2 do segundo monômero	Verde matiz (<i>greentint</i>)	
Cadeia HA1 do terceiro monômero	Rosa (<i>pink</i>)	
Cadeia HA2 do terceiro monômero	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	

Quadro 5 - Script desenvolvido para a hemaglutinina do vírus influenza H1 1918

```
load 1ruz.pdb
wireframe off
cartoons
select *h
colour blue
select *i
colour bluetint
select *j
colour green
select *k
colour greentint
select *l
colour pink
select *m
colour pinktint
zoom 105
rotate z -35
rotate y 5
rotate x 45
```

Referências

Antunes JMPD. Modelação molecular/Bioinformática estrutural da hemaglutinina do vírus influenza. [dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa, Departamento de Química e Bioquímica; 2016. 176f. [citado 2017 jul. 24]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/23614/1/ulfc118137_tm_Jorge_Antunes.pdf.

Gamblin SJ, Haire LF, Russell RJ, Stevens DJ, Xiao B, Ha Y et al. The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. *Science* [Internet]. 2004 [citado 2017 jul. 21]; 303(5665): 1838-42. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/303/5665/1838.long>.

Michalek P, Krejcova L, Adam V, Kizek R. Hemagglutinin structure, membrane fusion and virus entry. *JMN* [Internet]. 2015 [citado 2017 jul. 26];1:53-6. Disponível em: http://web2.mendelu.cz/af_239_nanotech/J_Met_Nano/0115/pdf/JMN1-2015-9.pdf.

Rocha, J. Pandemia de gripe de 1918 [Internet]. [citado 2017 jul. 31]. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=815&sid=7>.

6 Neuraminidase do Vírus Influenza H1N1

Código PDB: 1NN2

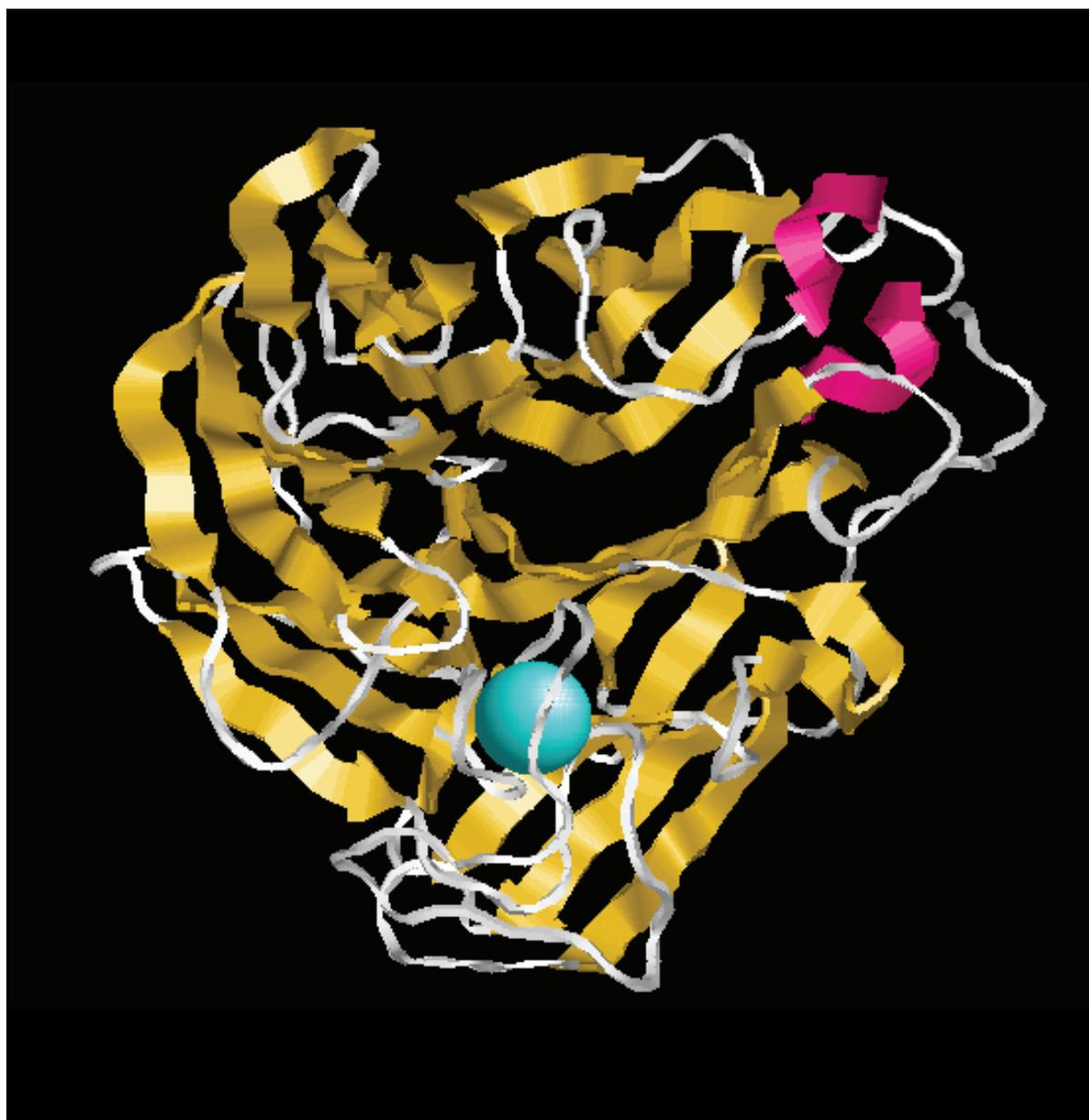
O vírus influenza H1N1, também conhecido como influenza A, recebe esta designação como referência às duas moléculas presentes em sua superfície: a hemaglutinina e a neuraminidase. A hemaglutinina é capaz de se ligar às cadeias de polissacarídeos presentes na superfície de células-alvo, possibilitando a injeção do genoma viral no interior da célula infectada. A neuraminidase atua num segundo momento, após a célula ter sido infectada. Esta enzima cliva as extremidades das cadeias de polissacarídeos da célula-alvo, impedindo que o vírus fique permanentemente preso na superfície celular (Goodsell, 2009).

Na figura 6, pode ser observada a neuraminidase do vírus influenza A/Tokyo/3/67, constituída por 6 folhas beta agrupadas em uma formação em hélice. As folhas betas estão representadas no Modo *Cartoons* e *Colour Structure* como setas em amarelo (*yellow*). A disposição helicoidal destas folhas beta é mantida por meio de pontes dissulfeto, interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio entre as cadeias e as folhas beta.

No canto superior direito da figura 6, são observadas duas alfa-hélices relativamente curtas representadas no Modo *Cartoons* e *Colour Structure* como espirais em magenta (*magenta*). Observa-se também o íon cálcio, representado no Modo *Spacefill* 800 na cor ciano (*cyan*). Este íon é essencial para que a neuraminidase possa desempenhar sua atividade (Varghese, Colman, 1991).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1NN2.pdb e está apresentado no quadro 6.

Figura 6 – Neuraminidase do vírus influenza H1N1



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Alfa-hélices da neuraminidase	Magenta (<i>magenta</i>)	
Folhas beta da neuraminidase	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Demais resíduos da neuraminidase	Branco (<i>white</i>)	
Íon cálcio	Ciano (<i>cyan</i>)	

Quadro 6 - Script desenvolvido para a neuraminidase do vírus influenza H1N1

```
load 1nn2.pdb
wireframe off
cartoons
colour structure
select CA
colour cyan
spacefill 800
rotate y -130
zoom 150
```

Referências

Goodsell D. Influenza Neuraminidase. Molecule of the month [Internet]. 2009. [citado 2017 jul. 21]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/113>.

Varghese JN, Colman PM. Three-dimensional structure of the neuraminidase of Virus A/Tokyo/3/67 at 2-2 Å resolution. J. Mol. Biol. [Internet]. 1991 [citado 2017 jul. 21];221:473-86. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022283691800686?via%3Dihub>.

7 Proteínas do Capsídeo do Adenovírus Humano Tipo 5

Código PDB: 3IYN

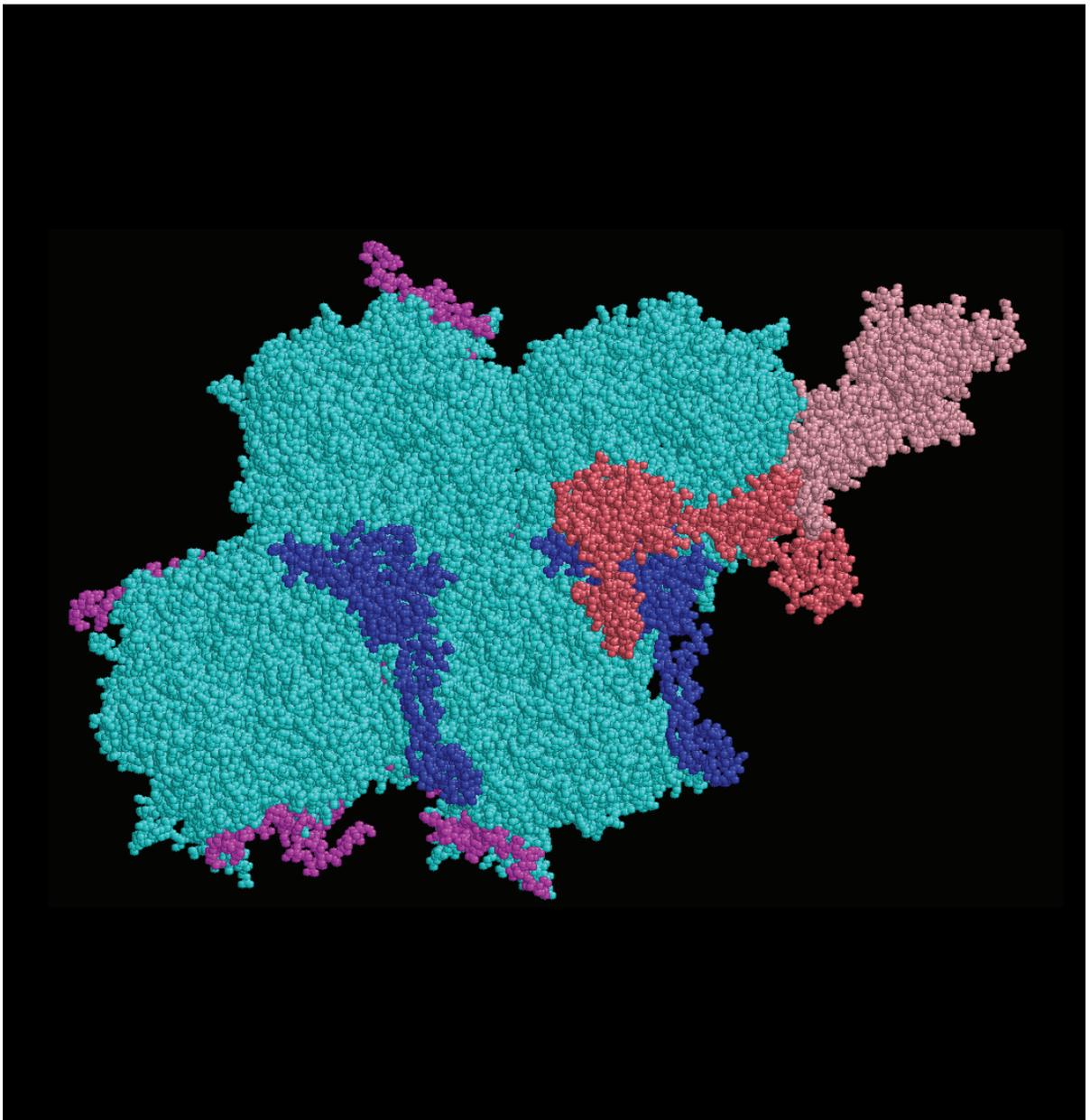
O adenovírus (Ad) é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla não-envelopado. A família dos adenovírus humanos é composta por mais de 50 sorotipos que causam uma variedade de doenças agudas, como infecções respiratórias, gastrointestinais e oculares, bem como infecções fulminantes em crianças e pacientes imunocomprometidos. Em Engenharia Genética, o subgrupo C dos adenovírus humanos é utilizado em terapia gênica e no desenvolvimento de vacinas contra o câncer e outras doenças.

Os adenovírus possuem um capsídeo de simetria icosaédrica regular com vinte faces triangulares e doze vértices, formado por 252 capsômeros. O capsídeo maior é composto por três proteínas: *hexon*, uma proteína trimérica com base de formato hexagonal que exerce função estrutural; *penton-base*, um complexo de doze pentâmeros responsável pela penetração do vírus nas células; e *fibra*, uma proteína trimérica que é a responsável por reconhecer o receptor primário, adsorvendo o vírus à célula.

O capsídeo também contém componentes menores, como as proteínas: IIIa, responsável pela formação e estabilização da partícula viral, VIII e IX, ambas responsáveis por manter as proteínas *hexons* e *pentons* unidas em posições específicas no capsídeo. Além das proteínas citadas acima, existem outros cinco polipeptídeos que compõem o adenovírus (Fabry, et al., 2005; Goodsell, 2010; Hongrong et al., 2010; Rux; Kuser; Burnett, 2003).

Na figura 7, podem ser observadas as proteínas do capsídeo do adenovírus humano tipo 5: *hexon*, *penton*, IIIa, VIII e IX, representadas no Modo *Spacefill* 300 nas cores ciano (*cyan*), rosa matiz (*pinktint*), rosa (*pink*), azul (*blue*) e magenta (*magenta*), respectivamente. O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 3IYN.pdb e está apresentado no quadro 7.

Figura 7 – Proteínas do capsídeo do adenovírus humano tipo 5



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Hexon	Ciano (<i>cyan</i>)	
Penton-base	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	
Proteína IIIa	Rosa (<i>pink</i>)	
Proteína VIII	Azul (<i>blue</i>)	
Proteína IX	Magenta (<i>magenta</i>)	

Quadro 7 - Script desenvolvido para proteínas do capsídeo do adenovírus humano tipo 5

```
load 3iyn.pdb
wireframe off
select all
colour cyan
spacefill 300
zoom 160
select *m
colour pinktint
select *n
colour pink
select *o, *p
colour blue
select *q, *r, *s, *t
colour magenta
```

Referências

Fabry CMS, Calatrava MR, Conway JF, Zubieta C, Cusack S, Ruigrok RWH, et al. A quasi-atomic model of human adenovirus type 5 capsid. *The EMBO Journal* [Internet]. 2005 [citado 2017 jul. 17];24:1645-54. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.emboj.7600653/epdf>

Goodsell D. Adenovirus. *Molecule of the month* [Internet]. 2010. [citado 2017 jun. 20]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/132>.

Hongrong L, Jin L, Koh SBS, Atasanov I, Schein S, Wu L, et al. Atomic structure of human adenovirus by cryoEM reveals interactions among protein networks. *Science* [Internet]. 2010 [citado 2017 jul.17]; 329(5995):1038-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412078/>

Rux JJ, Kuser PR, Burnett RM. Structural and phylogenetic analysis of adenovirus hexons by use of high-resolution x-ray crystallographic, molecular modeling and sequence-based methods. *J. Virol.* [Internet]. 2003 [citado 2017 jul. 17];77(7):9553-66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC187380/>

8 Proteínas E e M do Vírus da Zika

Código PDB: 5IRE

O Zika vírus recebe esta denominação devido ao fato de ter sido identificado em 1947 um macaco infectado na floresta Zika de Uganda (Goodsell, 2016). Este vírus causa manifestações clínicas mais brandas que as da dengue e as da febre chikungunya (doenças também transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti*), porém existem evidências de que esteja relacionado a casos de microcefalia congênita e síndrome de Guillain-Barré (Vírus, 2017).

A estrutura do envelope do vírus da Zika é semelhante a outros flavivírus, como o vírus da dengue e o vírus do Nilo Ocidental, possuindo uma simetria icosaédrica, devido ao arranjo das 180 cópias das proteínas de superfície E e M. Na proteína E, ocorre uma glicosilação na asparagina 154 (ASN154). É por meio deste resíduo que o vírus se fixa às células que infecta, ligando-se a receptores da membrana plasmática (Freire, 2014; Goodsell, 2016; Monteiro, 2016; Sirohi, Chen, Sun, Klose, Pierson, Rossmann et al., 2016).

Na figura 8, podem ser observadas as proteínas E e M do envelope do vírus da zika, representadas no Modo Cartoons nas cores rosa (*pink*) e amarelo (*yellow*), respectivamente. É possível observar também o resíduo ASN154 no Modo *Spacefill* em vermelho (*red*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 5IRE.pdb e está apresentado no quadro 8.

Figura 8 – Proteínas E e M do vírus da Zika



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Proteína E	Rosa (<i>pink</i>)	
Proteína M	Amarelo (<i>yellow</i>)	
ASN154	Vermelho (<i>red</i>)	

Quadro 8 - Script desenvolvido para as proteínas E e M do vírus da Zika

```
load 5ire.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
colour pink
select *b
cartoons
colour yellow
select asn154A
spacefill
colour red
rotate z 65
translate x 7
translate y 4
zoom 300
```

Referências

Freire CCM. Caracterização de processos evolutivos de vírus de RNA a partir de padrões deixados nas filogenias virais. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014. 150f. [citado 2017 jul 01]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/95/95131/tde-21012015-165014/pt-br.php>.

Goodsell, D. Zika Virus. Molecule of the month [Internet]. 2016. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/197>.

Monteiro JD. Epidemiologia molecular dos vírus dengue e zika no estado do Rio Grande do Norte, no período de junho de 2014 a maio de 2015 [dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências; 2016. 110f. [citado 2017 jul. 01]. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/21368?locale=en>.

Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science* [Internet]. 2016. [citado 2017 mai. 19];352(6284):467-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845755/pdf/nihms777906.pdf>.

Vírus da Zika [Internet]. 2017. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/V%C3%ADrus_da_zica.

9 Antígeno Protetor do Antraz

Código PDB: 1TZO

O antraz, também conhecido como carbúnculo, trata-se de uma doença aguda provocada pela bactéria *Bacillus anthracis*, sendo sua forma mais virulenta altamente letal. Trata-se de uma zoonose, que pode ser transmitida ao homem pela exposição a animais, carne, lã ou couro infectados (Carbúnculo, 2017).

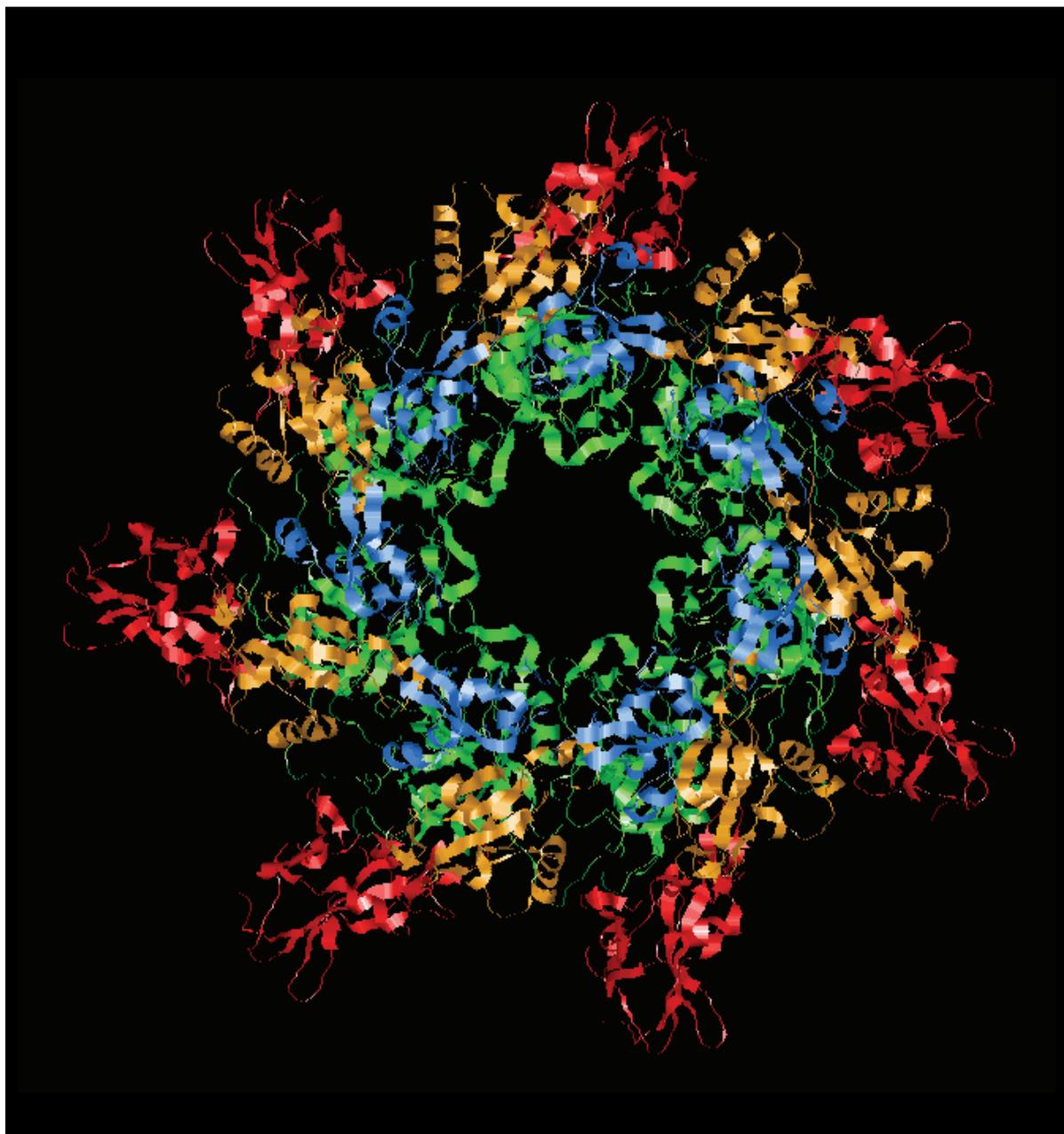
O antígeno protetor (AP) é uma proteína bacteriana responsável pelo mecanismo de entrega da proteína. O AP se combina com outras seis cópias para formar um anel de sete lados (heptâmero), que é firmemente preso na membrana plasmática da célula infectada e permite a entrada das toxinas bacterianas (Goodsell, 2002).

A ligação do AP com a célula infectada ocorre por meio de dois receptores: a proteína 2 de morfogênese capilar e o marcador endotelial tumoral 8. É por meio desta ligação e da formação do poro, que a toxina consegue penetrar na célula-alvo.

A AP é uma molécula de 4 domínios. O domínio 1 (resíduos 1-258) é responsável pela oligomerização (ou seja, pela formação do complexo proteico do anel) e pela ligação com as toxinas que serão enviadas para célula-alvo. O domínio 2 (resíduos 259-487) é responsável pelo alinhamento do heptâmero. O domínio 3 (resíduos 488-595) também participa do processo de oligomerização. O domínio 4 (resíduos 596-735) é capaz de bloquear a ação de anticorpos e enzimas proteolíticas (Lacy et al., 2004).

A figura 9 mostra os quatro domínios do AP, representados no Modo *Cartoons*: o domínio 1 em azul celeste (*skyblue*), domínio 2 em verde (*green*), domínio 3 em laranja (*orange*) e o domínio 4 em vermelho (*red*). O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1TZO.pdb e está apresentado no quadro 9.

Figura 9 – Antígeno protetor do antraz



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Domínio 1	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Domínio 2	Verde (<i>green</i>)	
Domínio 3	Laranja (<i>orange</i>)	
Domínio 4	Vermelho (<i>red</i>)	

Quadro 9 - Script desenvolvido para o antígeno protetor do antraz

```
load 1tzo.pdb
wireframe off
cartoons
rotate x 20
rotate y -70
select 1-258
colour skyblue
select 259-487
colour green
select 488-595
colour orange
select 596-735
colour red
select *g, *h, *i, *j, *k, *l, *m
cartoons off
translate x 9
translate y 8
zoom 250
```

Referências

Carbúnculo. [Internet]. 2016. [citado 2017 jul. 11]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Carb%C3%BAnculo>.

Goodsell D. Anthrax toxin. Molecule of the month [Internet]. 2002. [citado 2017 jun. 28]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/28>.

Lacy DB, Wigelsworth DJ, Melnyk RA, Harrison SC, Collier RJ. Structure of heptameric protective antigen bound to an anthrax toxin receptor: A role for receptor in pH-dependent pore formation. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2004 [citado 2017 jun. 28];101(36):13147-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC516539/>.

10 Fator Letal do Antraz

Código PDB: 1JKY

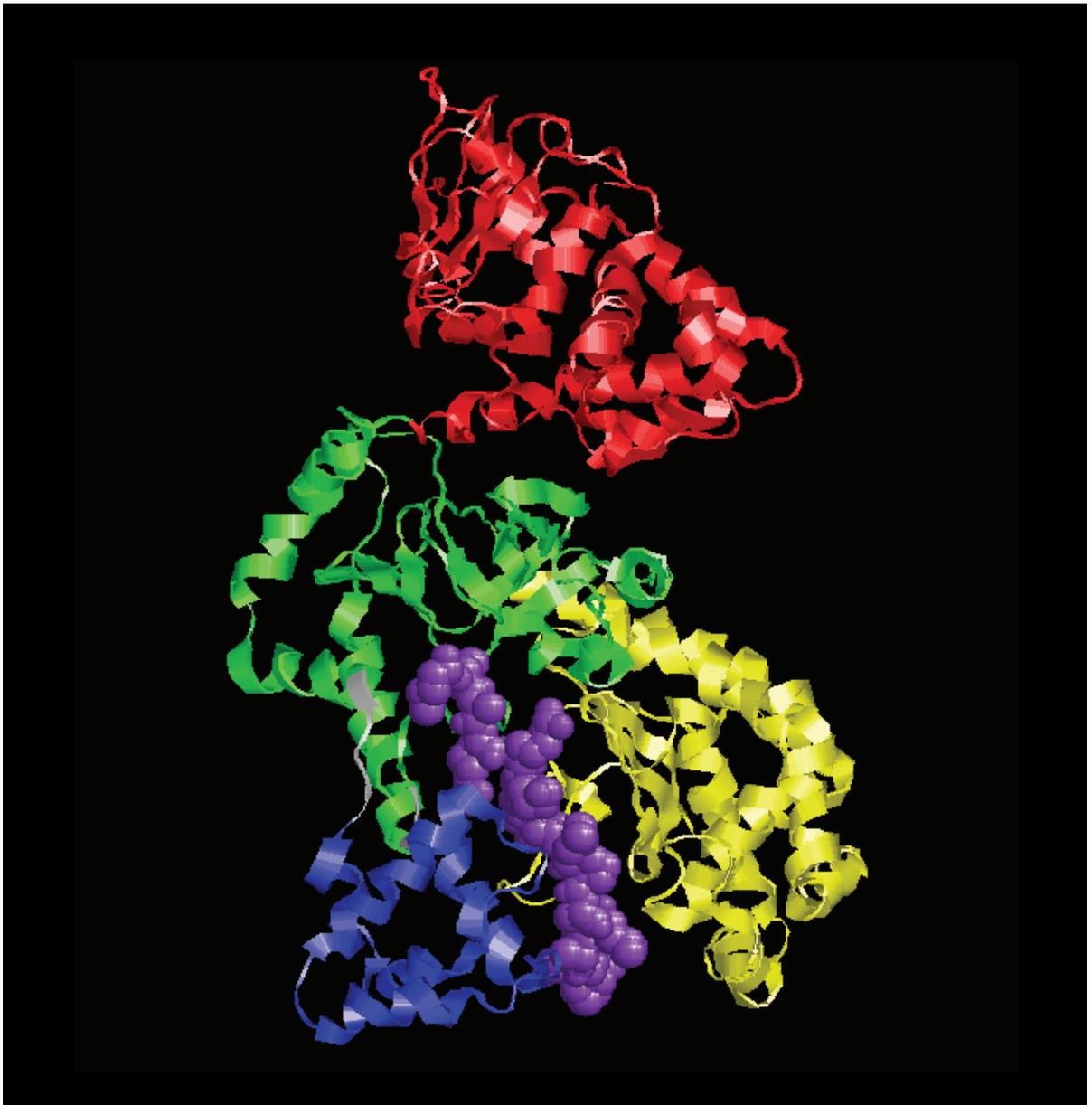
A bactéria *Bacillus anthracis* possui duas toxinas importantes: o fator letal (FL) e o fator edema. Estes dois componentes tóxicos penetram na célula-alvo por meio do antígeno protetor (veja no Capítulo 9 - Antígeno Protetor do Antraz). O FL é uma protease altamente específica que cliva a fosfoquinase que ativa a via de transdução de sinal de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKK) (Goodsell, 2002).

As MAPKK são enzimas que respondem a estímulos extracelulares (como mitógenos) e regulam várias atividades celulares, como expressão gênica, mitose, diferenciação, sobrevivência celular e apoptose (MAP, 2017). Com a clivagem da fosfoquinase pelo FL, o crescimento celular é inibido, assim como algumas vias de sinalização celular (Pannifer et al., 2001).

O FL possui 4 domínios. O domínio I (resíduos 29-262) é responsável pela ligação do FL com o antígeno protetor. O domínio II (resíduos 263-297 e 385-550) é capaz de se ligar e clivar o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD). Os domínios III (resíduos 303-382) e IV (resíduos 552-776) possuem o sítio de ligação para as MAPKKs. (Pannifer et al., 2001).

A figura 10 apresenta os domínios do FL no modo *Cartoons*: domínio I em vermelho (*red*), domínio II em verde (*green*), domínio III em azul (*blue*) e domínio IV em amarelo (*yellow*). A figura também mostra a ligação do FL com a MAPKK2 (resíduos 1-16) no Modo *Spacefill* em púrpura (*purple*). O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1JKY.pdb e está apresentado no quadro 10.

Figura 10 – Fator letal do antraz



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Domínio I	Vermelho (<i>red</i>)	
Domínio II	Verde (<i>green</i>)	
Domínio III	Azul (<i>blue</i>)	
Domínio IV	Amarelo (<i>yellow</i>)	
MAPKK2	Púrpura (<i>purple</i>)	

Quadro 10 - Script desenvolvido para o fator letal do antraz

```
load ljky.pdb
wireframe off
cartoons
rotate z 100
rotate y 65
zoom 115
select 1-16
spacefill
colour purple
select 29-262
colour red
select 263-297
colour green
select 385-550
colour green
select 303-382
colour blue
select 552-776
colour yellow
```

Referências

Goodsell D. Anthrax toxin. Molecule of the month [Internet]. 2002. [citado 2017 jun. 30]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/28>.

MAP quinase [Internet]. 2014. [Citado 2017 jul. 11]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/MAP_quinase.

Pannifer AD, Wong TY, Schwarzenbacher R, Renatus M, Petosa C, Bienkowska J et al. Crystal structure of the anthrax lethal factor. Nature [Internet]. 2001 [citado 2017 jun. 30];414:229-33. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6860/full/414229a0.html>.

11 Enterotoxina Termolábil da *Escherichia coli*

Código PDB: 1LTB

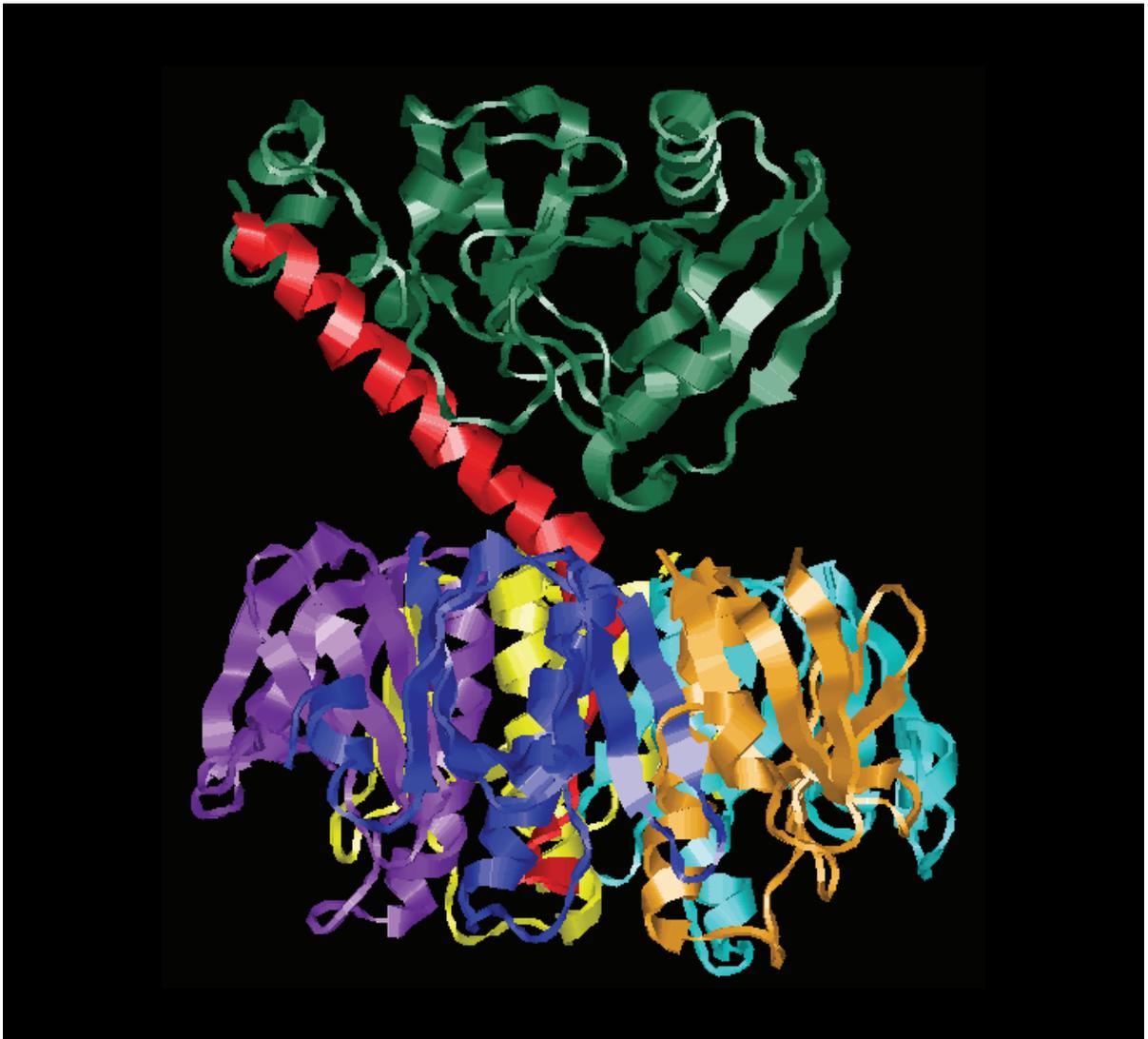
A bactéria intestinal *Escherichia coli* é capaz de produzir uma enterotoxina termolábil, uma substância tóxica inativada quando exposta a altas temperaturas (Enterotoxina, 2016). Esta toxina é estruturalmente muito semelhante à toxina colérica e também causa diarreia e desidratação, embora a severidade causada pela enterotoxina termolábil da *E. coli* seja menor.

A enterotoxina termolábil da *E. coli* é formada por duas subunidades: o fragmento A que possui atividade enzimática e o fragmento B responsável por se ligar à superfície celular por meio de receptores de membrana. O fragmento A é subdividido em: fragmento A₁, que possui atividade catalítica e um fragmento A₂, que une o fragmento A₁ com o fragmento B. O fragmento B é um pentâmero, sendo que suas cadeias circundam um poro central (Merritt, Pronk, Sixma, Kalk, van Zanten, Hol, 1994).

A figura 11 mostra a enterotoxina termolábil da *E. coli* no modo *Display Cartoons*: o fragmento A₁ é mostrado em verde azulado (*greenblue*), o fragmento A₂ em vermelho (*red*) e as 5 cadeias do pentâmero que formam o fragmento B em azul (*blue*), púrpura (*purple*), amarelo (*yellow*), ciano (*cyan*) e laranja (*orange*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1LTB.pdb e está apresentado no quadro 11.

Figura 11 – Enterotoxina termolábil da *Escherichia coli*



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Subunidade A ₁	Verde azulado (<i>greenblue</i>)	
Subunidade A ₂	Vermelho (<i>red</i>)	
Cadeia 1 da subunidade B	Azul (<i>blue</i>)	
Cadeia 2 da subunidade B	Púrpura (<i>purple</i>)	
Cadeia 3 da subunidade B	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Cadeia 4 da subunidade B	Ciano (<i>cyan</i>)	
Cadeia 5 da subunidade B	Laranja (<i>orange</i>)	

Quadro 11 - Script desenvolvido para a enterotoxina termolábil da *Escherichia coli*

```
load 1ltb.pdb
wireframe off
cartoons
zoom 125
rotate z 100
select *a
colour greenblue
select *c
colour red
select *d
colour blue
select *e
colour purple
select *f
colour yellow
select *g
colour cyan
select *h
color orange
```

Referências

Enterotoxina lábil al calor [Internet]. 2016. [citado 2017 jul. 24].

Disponível em:

https://es.wikipedia.org/wiki/Enterotoxina_l%C3%A1bil_al_calor.

Merritt EA, Pronk SE, Sixma TK, Kalk KH, van Zanten AM, Hol WGJ. Structure of partially-activated E. coli heat-labile enterotoxin (LT) at 2.6 Å resolution. FEBS Lett. [Internet]. 1994 [citado 2017 jul. 24];337(1):88-92. Disponível em:

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/0014-5793\(94\)80635-7/abstract;jsessionid=D02053F0A4822D4062468E7A038A4BF6.f04t01](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/0014-5793(94)80635-7/abstract;jsessionid=D02053F0A4822D4062468E7A038A4BF6.f04t01).

12 Transportador AcrB da *Escherichia coli*

Código PDB: 2DRD

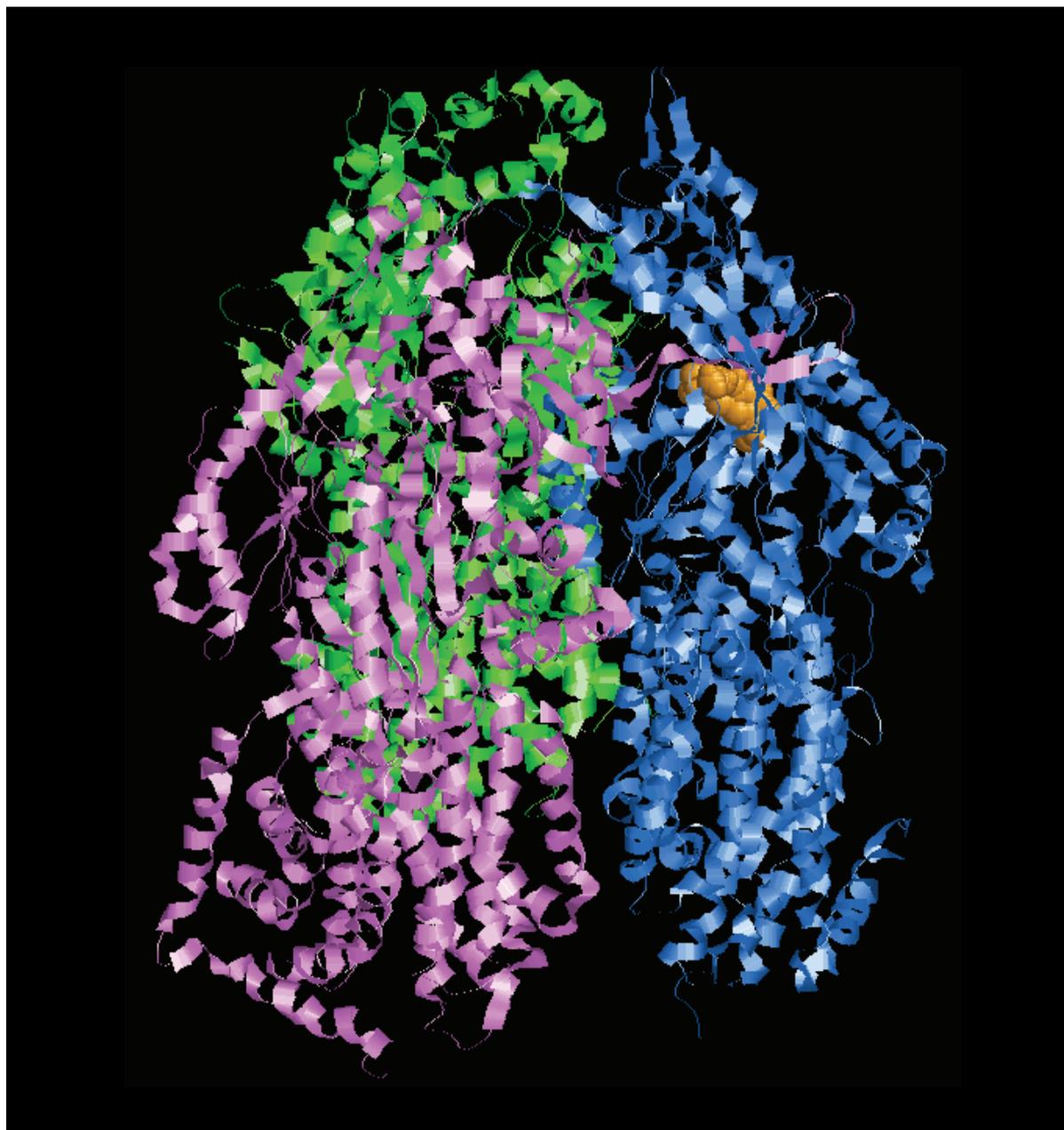
O complexo proteico AcrAB-TolC está presente na membrana plasmática de várias bactérias Gram-negativas. É formado por três proteínas: a AcrA, a AcrB e a TolC. A proteína AcrA faz a ligação entre AcrB, que está localizada na membrana bacteriana interna, e TolC, que está localizada na membrana bacteriana externa. Este complexo forma um canal por onde diferentes moléculas são transportadas (Wang et al., 2017; Goodsell, 2007; Murakami et al., 2006).

O AcrAB-TolC está presente em praticamente todas as cepas de *Escherichia coli*, proporcionando resistência intrínseca a diversos antibióticos, uma vez que é capaz de transportá-los para fora da bactéria (Murakami et al., 2006). Também pode exportar metabólitos intracelulares, detergentes, desinfetantes, ácidos graxos, solventes, metais pesados, antissépticos, fatores de virulência (Wang et al., 2017) e até sais biliares (Oswald, Tam, Pos, 2016).

A proteína AcrB é formada por três monômeros idênticos que mudam a sua conformação de acordo com os estágios de ativação sequencial que ocorre durante o processo de transporte (Wang et al., 2017; Murakami et al., 2006).

A figura 12 mostra o transportador AcrB no modo *Display Cartoons*: o monômero A está destacado na cor azul celeste (*skyblue*), o monômero B em verde (*green*), e o monômero C em violeta (*violet*). A figura ainda mostra a ligação do AcrB com uma molécula de minociclina (um antibiótico do grupo das tetraciclinas) no modo *Display Spacefill* na cor laranja (*orange*). O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2DRD.pdb e está apresentado no quadro 12.

Figura 12 – Transportador AcrB da *Escherichia coli*



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Monômero A	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Monômero B	Verde (<i>green</i>)	
Monômero C	Violeta (<i>violet</i>)	
Minociclina	Laranja (<i>orange</i>)	

Quadro 12 - Script desenvolvido para o transportador AcrB da *Escherichia coli*

```
load 2drd.pdb
select all
wireframe off
cartoons
rotate z 270
zoom 130
select *a
colour skyblue
select *b
colour green
select *c
colour violet
select miy
spacefill
colour orange
```

Referências

Goodsell D. Multidrug resistance transporters. Molecule of the month [Internet]. 2007. [citado 2017 jul. 11]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/95>.

Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Matsumoto T, Yamaguchi A. Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism. Nature [Internet]. 2006 [citado 2017 jul. 11];443(7108):173-9. Disponível em: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature05076>.

Oswald C, Tam H-K, Pos KM. Transport of lipophilic carboxylates is mediated by transmembrane helix 2 in multidrug transporter AcrB. Nat. Commun. [Internet]. 2016 [citado 2017 jul. 10];7:13819. Disponível em: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms13819>.

Wang Y, Mowla R, Guo L, Ogunniyi AD, Rahman T, De Barros Lopes MA, et al. Evaluation of a series of 2-naphthamide derivatives as inhibitors of the drug efflux pump AcrB for the reversal of antimicrobial resistance. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* [Internet]. 2017 [citado 2017 jul. 10];27(4):733–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.042>

13 DD-Peptidase do *Streptomyces sp.* R61

Código PDB: 1HVB

A parede bacteriana é formada por uma camada de três cadeias de peptidoglicanos, os quais são heteropolissacarídeos que conferem a rigidez da parede bacteriana. Assim sendo, os peptidoglicanos mantêm a forma da bactéria, protegendo-a das variações osmóticas do meio. As DD-peptidases, também conhecidas como proteínas de ligação à penicilina, são enzimas bacterianas que catalisam a reação final de um processo denominado transpeptidação, que corresponde à formação de ligações cruzadas entre as cadeias de peptidoglicanos da parede bacteriana. É a transpeptidação que ancora o peptidoglicano estrutural de forma rígida em volta da bactéria (Fróes, 2013; Penicilina, 2017).

Os antibióticos β -lactâmicos (por exemplo, a penicilina e a cefalosporina) são capazes de ligar-se às DD-peptidases por meio de um resíduo de serina do sítio ativo dessas enzimas. Esta ligação impede a transpeptidação e assim ocorre a morte bacteriana (Lee, McDonough, Kotra, Zhi, Silvaggi, Takeda et al., 2001).

A DD-peptidase do *Streptomyces sp.* R61 pode ser inibida pela cefalosporina, a qual se liga ao resíduo serina 62, impedindo o processo de transpeptidação (Lee, McDonough, Kotra, Zhi, Silvaggi, Takeda et al., 2001; Goodsell, 2002). Na figura 13, observa-se a enzima DD-peptidase do *Streptomyces sp.* R61 representada no Modo *Cartoons* e *Colour Structure*, demonstrando as alfa-hélices em magenta (*magenta*) e as fitas beta em amarelo (*yellow*). Observa-se também uma molécula de cefalosporina apresentada no Modo *Spacefill* 300 em verde (*green*). A cefalosporina se liga à DD-peptidase por meio do resíduo serina 62 representada no Modo *Spacefill* 300 em vermelho (*red*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1HVB.pdb e está apresentado no quadro 13.

Figura 13 – DD-peptidase do *Streptomyces sp.* R61


Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Alfa-hélices da DD-peptidase	Magenta (<i>magenta</i>)	
Fitas beta da DD-peptidase	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Demais resíduos da DD-peptidase	Branco (<i>white</i>)	
Cefalosporina	Verde (<i>green</i>)	
Serina 62	Vermelho (<i>red</i>)	

Quadro 13 - Script desenvolvido para a DD-peptidase do *Streptomyces* sp. R61

```
load 1hvb.pdb
cartoons
colour structure
wireframe off
select CEH
wireframe 50
spacefill 300
colour green
select SER62
wireframe 50
spacefill 300
colour red
rotate y 170
rotate x - 10
rotate z 40
translate y 3
zoom 165
```

Referências

Fróes AM. Mineração de dados metagenômicos visando a análise da diversidade de serina β -lactamases em diferentes ambientes [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz [Internet]; 2013. [citado 2017 jul. 04]. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13627>

Goodsell D. Penicillin-binding proteins. Molecule of the month [Internet]. 2002. [citado 2017 jul. 06]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/29>.

Lee W, McDonough MA, Kotra LP, Zhi HL, Silvaggi NR, Takeda Y et al. A 1.2-Å snapshot of the final step of bacterial cell wall biosynthesis. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2001. [citado 2017 jul. 06];98(4):1427-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29273/pdf/pq001427.pdf>.

Penicilina [Internet]. 2017. [citado 2017 jul. 18]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Penicilina>.

Este livro é resultado das atividades desenvolvidas na última edição do Curso de Programação no RasMol, promovido pelo Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru. Tendo em vista a escassez de publicações em português na área de Bioinformática, especialmente voltados à utilização de softwares de simulação computacional de biomoléculas, esta obra vem preencher esta lacuna e oferecer, de maneira objetiva e sucinta, uma introdução aos interessados no estudo bioquímico estrutural de proteínas relacionadas a diferentes doenças. Esperamos que este livro possa contribuir na formação de novos profissionais e, também, possa enriquecer e aperfeiçoar o conhecimento daqueles que já atuam na área.

