

PROTEÍNAS

envolvidas em

PATOLOGIAS

V o l u m e 5

Renato Massaharu Hassunuma

Patrícia Carvalho Garcia

Michele Janegitz Acorci-Valério

Marjorie de Assis Golim

Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.)



PROTEÍNAS

e n v o l v i d a s e m

PATOLOGIAS

V o l u m e 5

Renato Massaharu Hassunuma

Patrícia Carvalho Garcia

Michele Janegitz Acorci-Valério

Marjorie de Assis Golim

Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.)

ORGANIZADORES

Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma

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

Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia

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

Prof.^a Dr.^a Michele Janegitz Acorci-Valério

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

Prof.^a Dr.^a Marjorie de Assis Golim

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

Prof.^a Dr.^a Sandra Heloísa Nunes Messias

Coordenadora Geral do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP

© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial:

BIOMÉDICA ESP. CAMILA LOPES

Especialista em Biologia Celular e Molecular pela Faculdade Futura, unidade Votuporanga.

BIOMÉDICA ESP. EMILY THALIA TEIXEIRA DA SILVA

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

Design:

Renato Massaharu Hassunuma.

Dados internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(BENITEZ Catalogação Ass. Editorial, MS, Brasil)

P96 Proteínas envolvidas em patologias : volume 5 [livro eletrônico] /
organizadores Renato Massaharu Hassunuma...[et al.]. – 1ª ed. –
Bauru, SP: Canal 6 Editora, 2023.
PDF.

Outros organizadores: Patrícia Carvalho Garcia, Michele Janegitz
Acorci-Valério, Marjorie de Assis Golim, Sandra Heloísa Nunes Messias.
Bibliografia.
ISBN 978-85-7917-595-4
DOI 10.52050/9788579175954

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

01-2023/07

CDD: 616.07
QZ-400

Índice para catálogo sistemático:
1. Patologia : Ciências médicas 616.07

Bibliotecária : Aline Grazielle Benitez CRB-1/3129

Agradecimentos

Agradecemos as valiosas contribuições na revisão deste material realizadas pela **Biomédica Esp. Camila Lopes e Biomédica Esp. Emily Thalia Teixeira da Silva.**

*Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,
Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia,
Prof.^a Dr.^a Michele Janegitz Acorci-Valério,
Prof.^a Dr.^a Marjorie de Assis Golim e
Prof.^a Dr.^a Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.).*

Apresentação

Este livro é resultado do *Workshop de Princípios de Bioinformática*, ministrado pelo **Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**, promovido pelo **Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru, GP15 – Grupo de Pesquisa em Informática em Saúde e G3B3 – Grupo de Estudos em Bioinformática Estrutural**.

Esta obra faz parte da **Coleção: Proteínas envolvidas em Patologias**, cujos livros estão disponíveis para *download* gratuito no *site* da Canal 6 Editora. Neste quinto volume, os alunos participantes do *workshop* apresentam a estrutura de mais algumas proteínas envolvidas em diferentes doenças e as relacionam com a sua etiopatogenia.

Por fim, vale ressaltar que este livro 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>.

*Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,
Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia,
Prof.^a Dr.^a Michele Janegitz Acorci-Valério,
Prof.^a Dr.^a Marjorie de Assis Golim e
Prof.^a Dr.^a Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.).*

Sumário

1. Príons e a doença de Creutzfeldt-Jakob	09
<i>Gabriely Crivari de Almeida Lima e Renato Massaharu Hassunuma</i>	
2. Hemoglobina e a intoxicação por monóxido de carbono	11
<i>Grazieli Cristina Ramiro e Renato Massaharu Hassunuma</i>	
3. Hemoglobina S e a anemia falciforme	13
<i>Fábio Aparecido da Silva e Renato Massaharu Hassunuma</i>	
4. Insulina suína no tratamento do diabetes mellitus do tipo 1	15
<i>Karen Pavan de Lima e Marina Marquezani Cruz Favero</i>	
5. Colágeno e o escorbuto	17
<i>Felipe Pires de Campos Aversa</i>	
6. Glucagon e o glucagonoma	19
<i>Daniel Aparecido Marassatti</i>	
7. Cisplatina e as neoplasias	21
<i>Ana Laura Mello de Godoi e Gabriela Camargo</i>	
8. <i>Scripts</i> desenvolvidos	23

Créditos das figuras	25
Referências	28

PROTEÍNAS

envolvidas em

PATOLOGIAS

V o l u m e 5

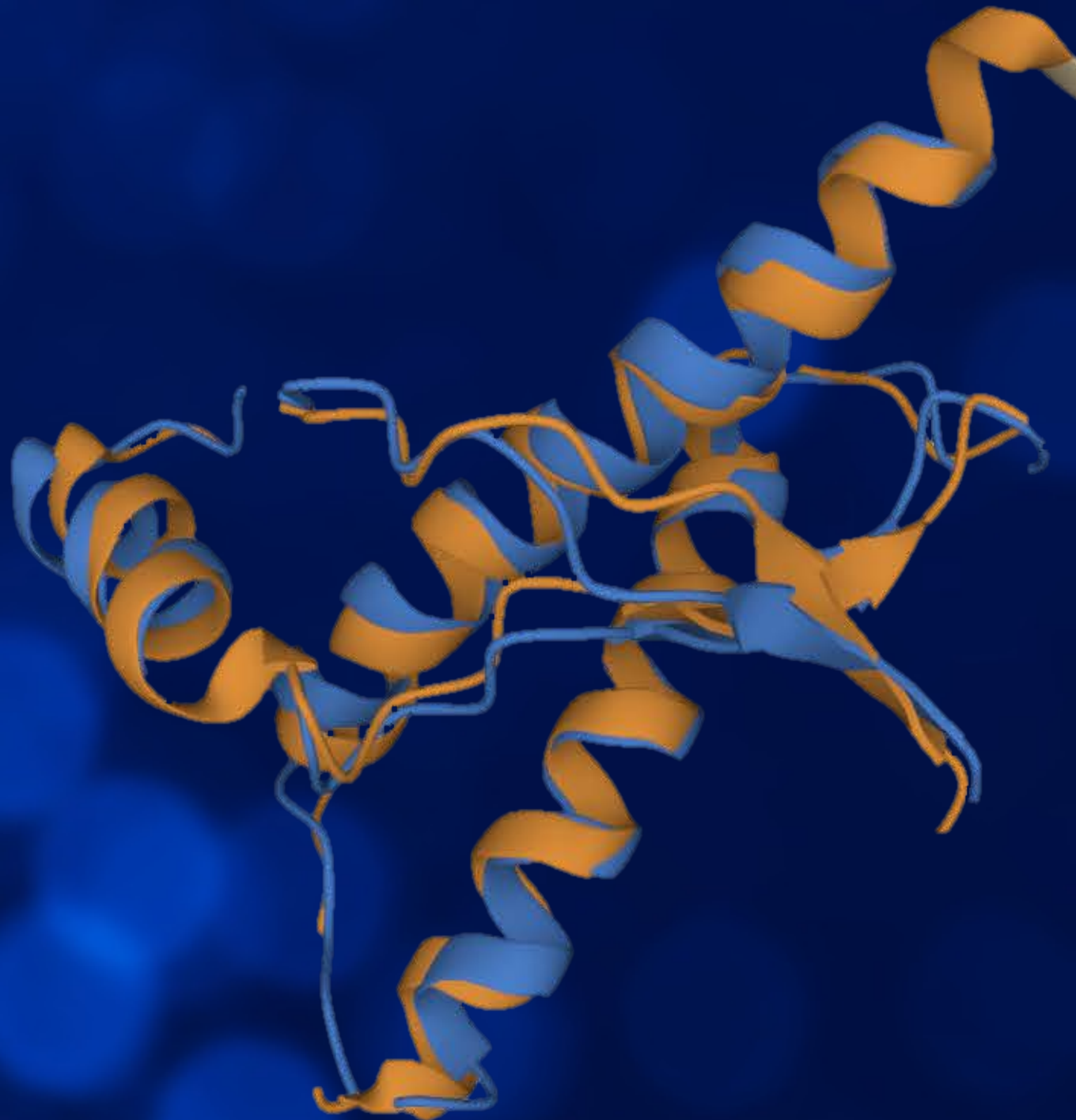
Renato Massaharu Hassunuma

Patrícia Carvalho Garcia

Michele Janegitz Acorci-Valério

Marjorie de Assis Golim

Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.)



1. Príons e a doença de Creutzfeldt-Jakob

Os **príons** correspondem a proteínas enoveladas incorretamente, capazes de causar doenças infecciosas. O termo foi cunhado em 1982 por Stanley B. Prusiner e tem origem de uma combinação das letras das palavras *proteinaceous infectious particles* (Prusiner, 1982).

Os príons causam doenças priônicas que decorrem do dobramento incorreto de uma proteína priônica celular (PrP^C) normal, originando a forma infecciosa que corresponde ao príon ou proteína priônica com *scrapie* (PrP^{Sc}). O termo scrapie faz alusão à doença que ocorre em ovinos. Sendo assim, a infecção priônica apresenta uma característica singular: a PrP^{Sc} é capaz de induzir que outras proteínas normais (PrP^C) sejam dobradas incorretamente (Gambetti, 2020).

Em bovinos, os príons causam a encefalopatia espongiforme bovina, conhecida popularmente como doença da vaca louca, que pode ocorrer nestes animais por formação espontânea ou pelo consumo de rações com ingredientes de origem animal. Em humanos, os príons causam a **doença de Creutzfeldt-Jakob**, que pode ser causada pelo consumo de carne bovina infectadas por príons (Figura 1) (Roma, Prayson, 2005).



Figura 1 – A doença de Creutzfeldt-Jakob pode ser adquirida pelo consumo de carne bovina contaminada.

Comparação estrutural dos príons bovino e humano

As Figura 2a e 2b foram obtidas utilizando o programa computacional TM-Align, para comparação dos arquivos PDB 1QM2.pdb (Zahn, Liu, Luhrs, Wuthrich, 2011), que apresenta o fragmento 125 a 228 de príon humano e o arquivo 1DWY.pdb (Lopez-Garcia, Zahn, Riek, Billeter, Wuthrich, 2011) do fragmento 124 a 227 de bovino (*Bos taurus*).

Na Figura 2a, é possível observar a semelhança entre a estrutura secundária das duas proteínas analisadas, incluindo o número e disposição das alfa-hélices e fitas beta. Na Figura 2b, observa-se também a similaridade de suas estruturas primárias. O alinhamento de sequências realizado pelo *software* TM-Align mostrou uma identidade de sequência de 91% (que corresponde aos resíduos de aminoácidos idênticos) e 103 resíduos equivalentes entre os príons estudados.

A semelhança estrutural entre os príons analisados pode explicar a transmissibilidade dos príons em humanos a partir do consumo de carne bovina.

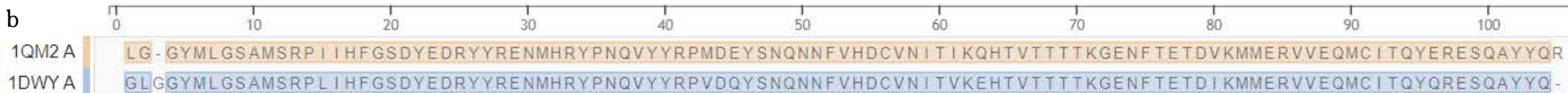
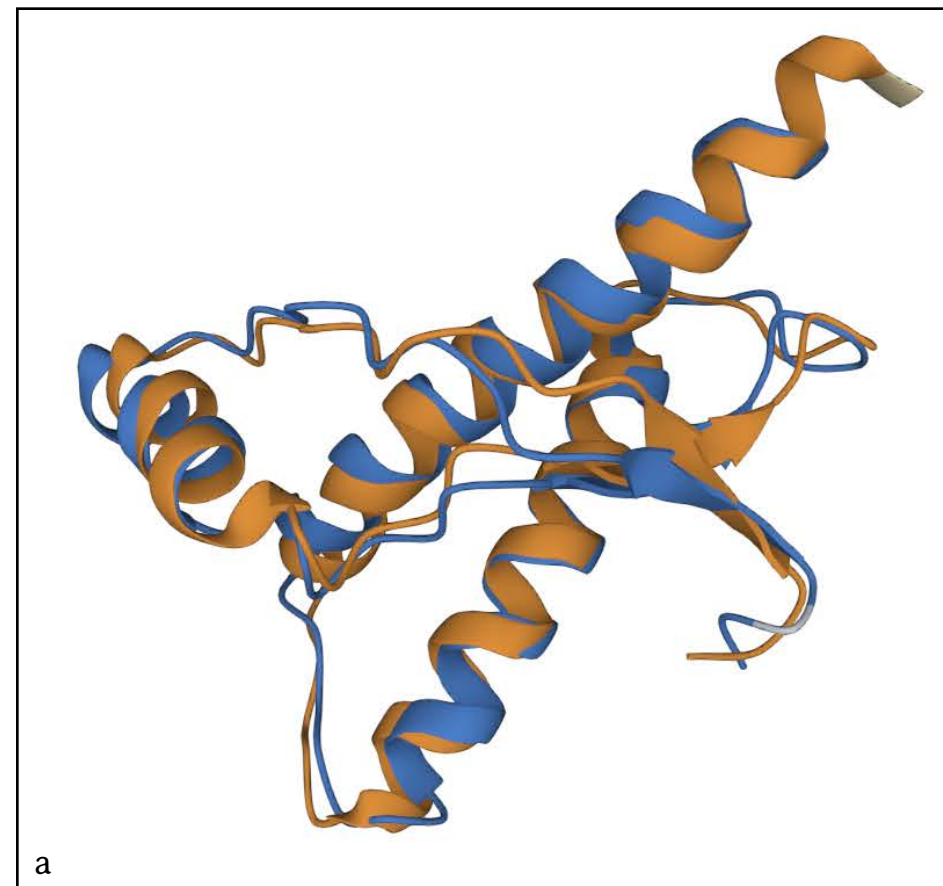


Figura 2 – Comparação estrutural dos príons humano e bovino.

2. Hemoglobina e a intoxicação por monóxido de carbono

A hemoglobina é uma proteína abundante no citoplasma de hemácias, sendo capaz de transportar oxigênio e desempenhando importante função tampão no sangue (Marzzoco, Torres, 2017; Rodrigues, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020a).

O monóxido de carbono (CO) é uma gás inodoro e incolor, eliminado durante a combustão incompleta de material orgânico. Os veículos motorizados correspondem à principal fonte emissora de CO produzida por humanos (Figura 3) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012).

A alta toxicidade do CO, inclusive em concentrações baixas, se deve à sua afinidade com a hemoglobina, que é 220 a 250 vezes superior do que com o gás oxigênio (O₂) (Harvey, Ferrier, 2012; Nelson, Cox, 2014; Rodrigues, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020b).

A ligação do CO com a molécula de hemoglobina leva à formação de um complexo altamente estável denominado carboxiemoglobina (COHb ou HbCO), impedindo a ligação da hemoglobina com o O₂ (Nelson, Cox, 2014; Rodrigues, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020b).

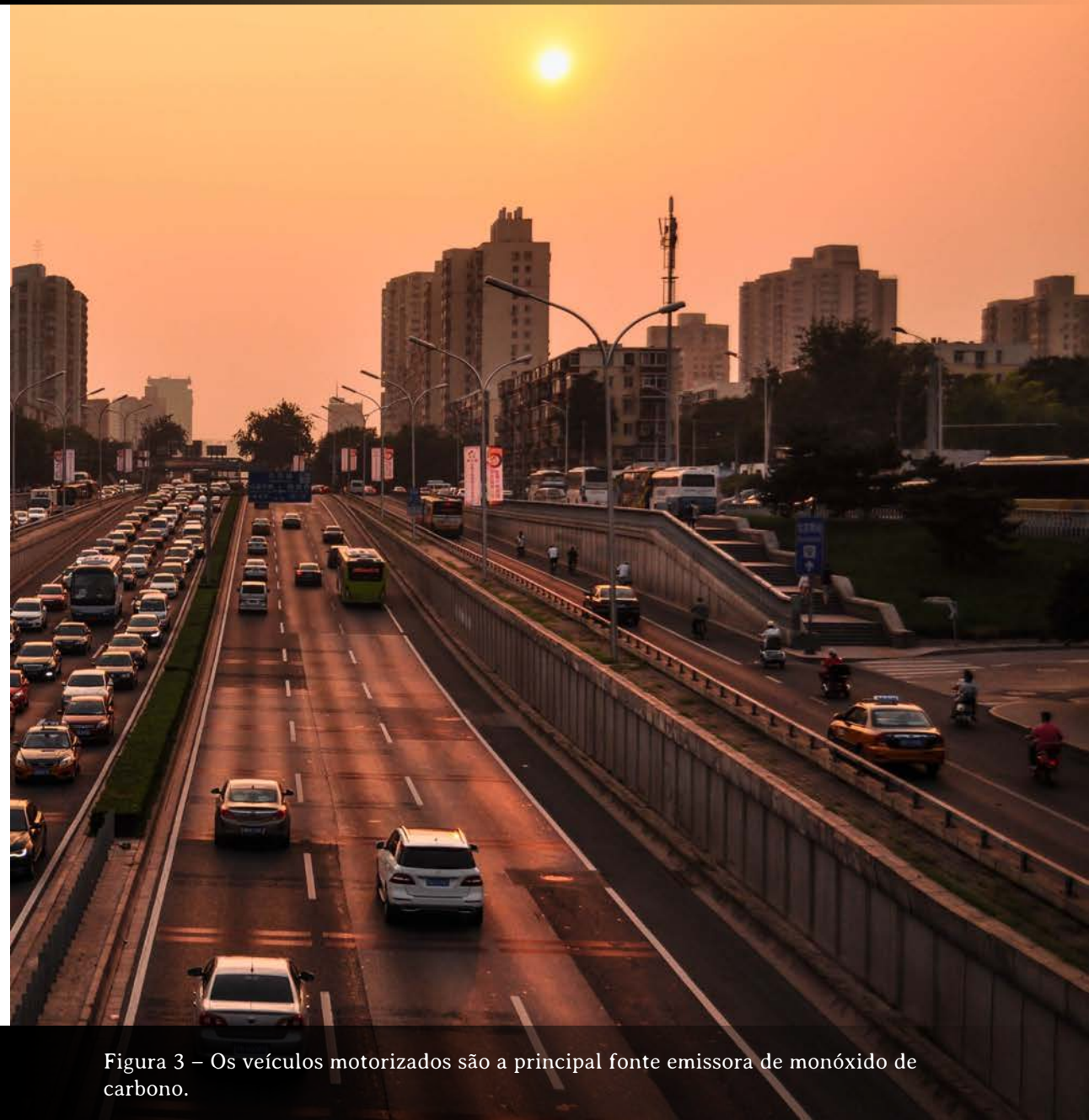


Figura 3 – Os veículos motorizados são a principal fonte emissora de monóxido de carbono.

Estrutura da carboxiemoglobina

A Figura 4 foi obtida utilizando o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1MKO.pdb (Safo, Abraham, 2017), que apresenta o complexo carboxiemoglobina humana.

A molécula de hemoglobina está representada no modo *wireframe* 25 em azul matiz. A hemoglobina corresponde a um tetrâmero, formado por duas cadeias alfa (com 141 resíduos de aminoácidos) e duas cadeias beta (com 146 resíduos de aminoácidos), representadas na Figura 4 (Harvey, Ferrier, 2012; Marzzoco, Torres, 2017; Nelson, Cox, 2014; Rodrigues, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020a).

No interior de cada cadeia, existe um grupo heme, representado no modo *wireframe* 40 e *spacefill* 120 em azul celeste.

No centro de cada grupo heme, existe um átomo de ferro, representado no modo *spacefill* 230 em amarelo no padrão de cores *CPK*.

Por fim, é observada uma molécula de monóxido de carbono ligada ao átomo de ferro. O átomo de carbono e o de oxigênio estão representados no modo *spacefill* 230 e no padrão de cores *CPK*, em cinza claro e vermelho, respectivamente.

O *script* desenvolvido para a Figura 4 para o *software* RasMol está apresentado no Capítulo 8 – *Scripts* desenvolvidos.

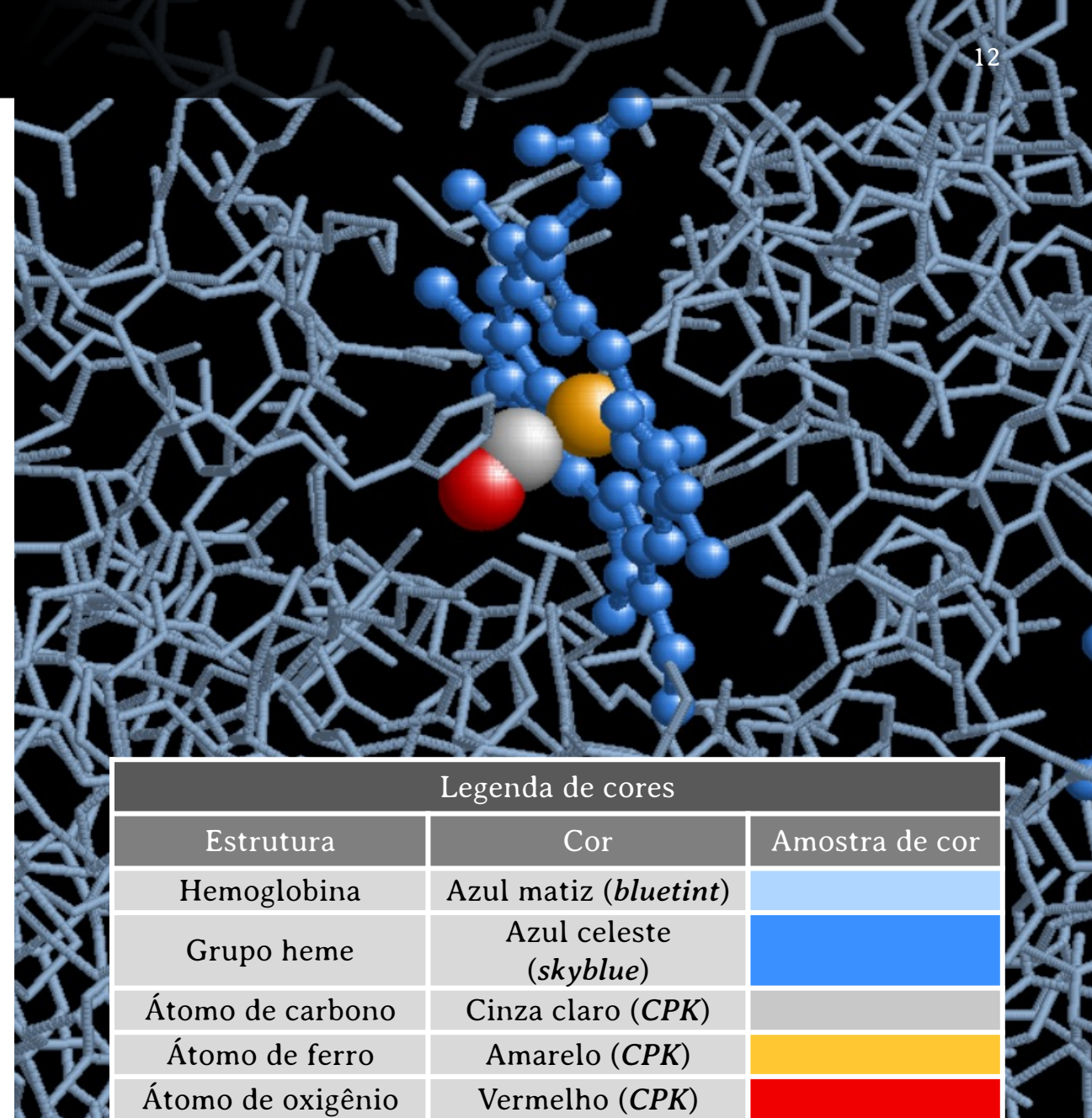


Figura 4 – Estrutura da carboxiemoglobina.

3. Hemoglobina S e a anemia falciforme

Na **anemia falciforme** ou **doença da hemoglobina S (HbS)**, ocorre uma mutação puntiforme caracterizada pela substituição de um nucleotídeo de timina (T) por um de adenina (A) no tripleto de DNA que codifica o sexto resíduo de aminoácido da cadeia β da hemoglobina, a qual passa a ser denominada hemoglobina S (HbS). Esta mutação causa a substituição do ácido glutâmico (presente na hemoglobina normal) pela valina (presente na HbS). A valina mutante promove a formação de uma região hidrofóbica “adesiva”, que promove a ligação de outras moléculas de HbS. Os polímeros formados adquirem formato alongado ou fibroso. À medida que ocorrem estes depósitos de polímeros fibrosos, a hemácia tem o seu formato alterado, passando a assumir uma conformação alongada e/ou em forma de foice (Figura 5), sendo uma característica evidente da anemia falciforme (Harvey, Ferrier, 2012; Nelson, Cox, 2014; Rodrigues, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020c; Silva, Hassunuma, Garcia, Acorci-Valério, Messias, 2022).

Estes eritrócitos com formato irregular e inflexíveis aderem ao endotélio vascular, podendo sofrer hemólise e obstruir arteríolas e capilares, causando inflamações, trombose e infarto (Braunstein, 2020).

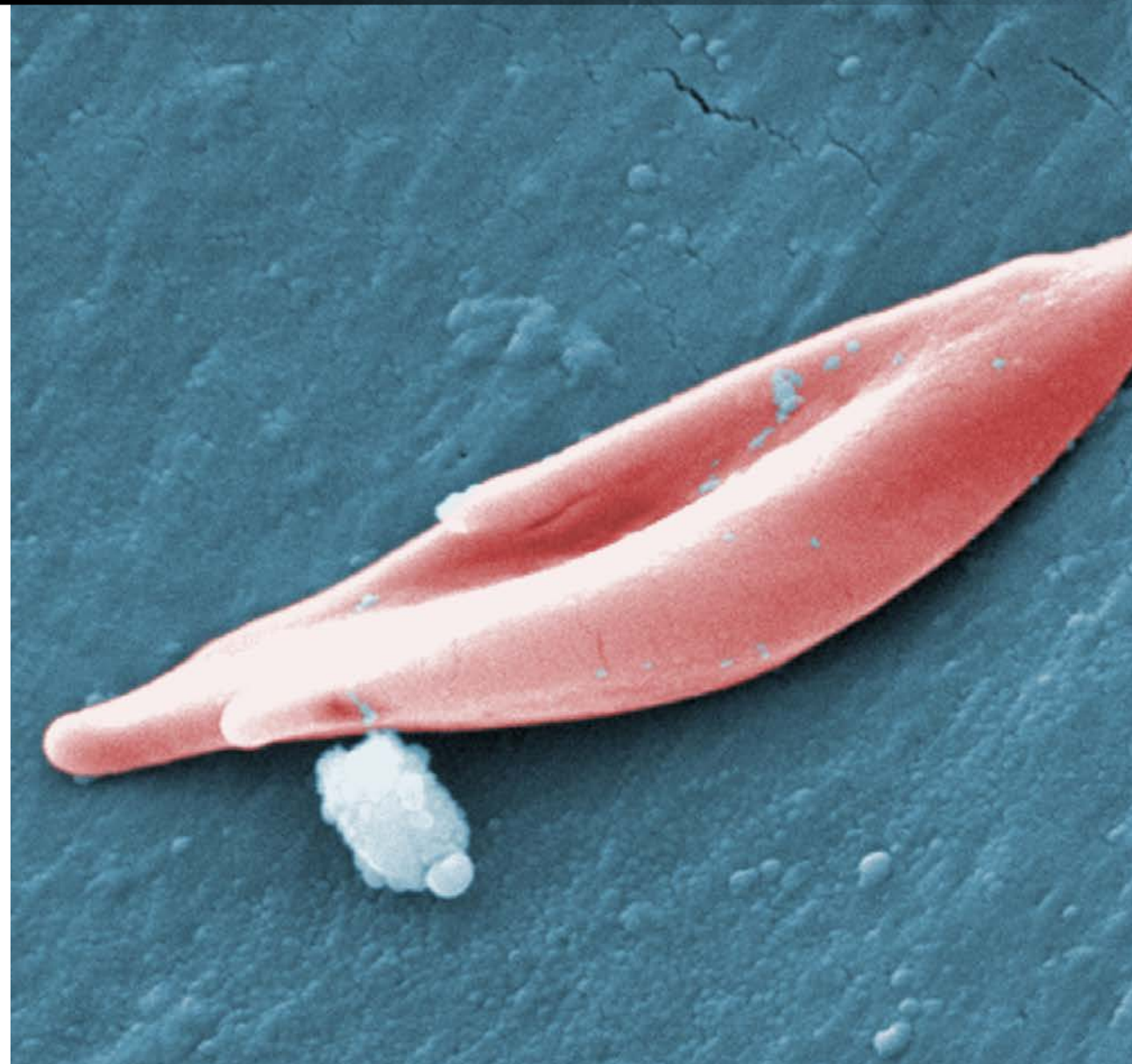


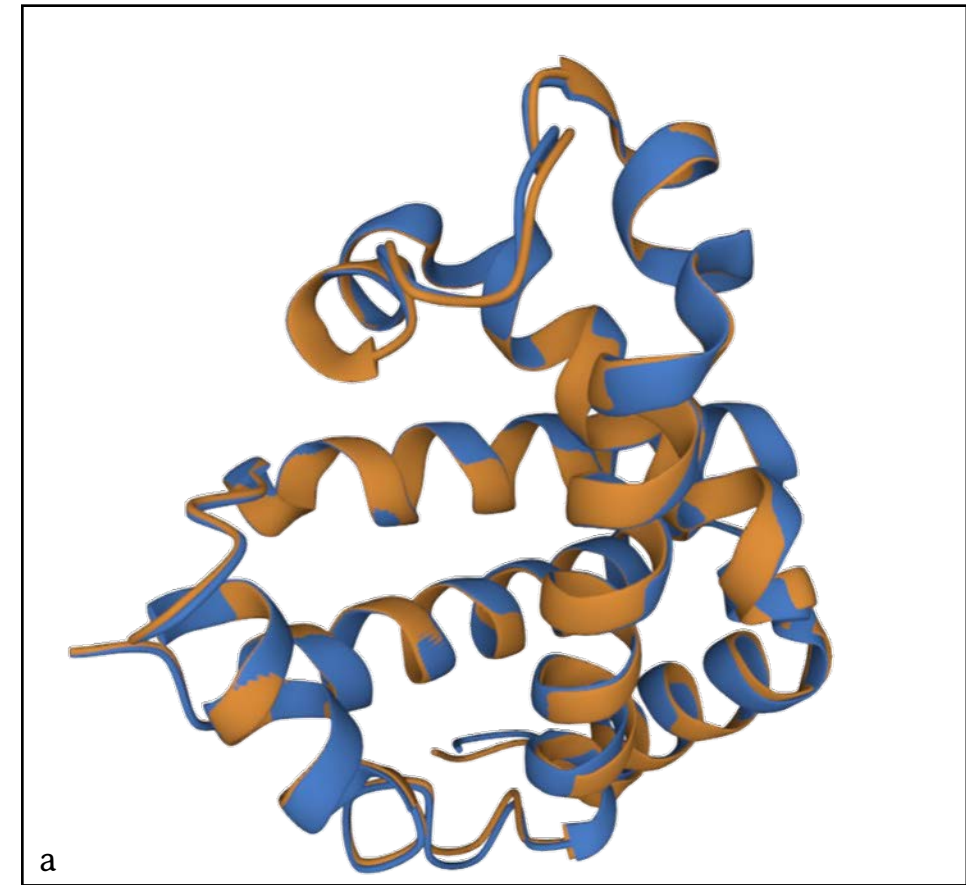
Figura 5 – Na anemia falciforme, as hemácias assumem um formato alongado, em forma de foice.

Comparação estrutural das hemoglobina normal e S

As Figuras 6a e 6b foram obtidas utilizando o programa computacional TM-Align, para comparação dos arquivos PDB 2HHB.pdb (Fermi, Perutz, 2011), que apresenta a estrutura da cadeia beta da hemoglobina normal humana e o arquivo 2HBS.pdb (Harrington, Adachi, Royer Junior, 2017), que apresenta a estrutura da cadeia beta da hemoglobina S humana (HbS).

Na Figura 6a, é possível observar a semelhança entre as cadeias beta da hemoglobina normal (em laranja) e da HbS (em azul), as quais são formadas em sua estrutura secundária apenas por alfa-hélices.

A Figura 6b apresenta o resultado do alinhamento de sequências realizado pelo *software* TM-Align, onde observa-se uma identidade de sequência de 99%, que corresponde aos resíduos de aminoácidos idênticos. A mutação na HbS é observada no sexto aminoácido da HbS, com a substituição do aminoácido de ácido glutâmico (indicado pela letra E na sexta posição da sequência 2HHB B na Figura 6b) pela valina (V).



b

	0	20	40	60	80	100	120	140
2HHB B	VHLTPEEKSAVTALWGKVNNDVEVGGEALGRLLVVYFPTQRFESFGDLSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLA	GAFSDGLAHL	DNLKGT	FATLSELHCDKLHVDPENFRLLGNVLCVLAHFGKEFTPPVQAAAYQKVVAGVANALAHKYH				
2HBS B	VHLTPVEKSAVTALWGKVNNDVEVGGEALGRLLVVYFPTQRFESFGDLSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLA	GAFSDGLAHL	DNLKGT	FATLSELHCDKLHVDPENFRLLGNVLCVLAHFGKEFTPPVQAAAYQKVVAGVANALAHKYH				

Figura 6 – Comparação estrutural da cadeia beta da hemoglobina normal e S humanas.

4. Insulina suína no tratamento do diabetes mellitus do tipo 1

O **diabetes mellitus do tipo 1** é uma doença autoimune crônica, causada pela produção de anticorpos contra células beta das ilhotas pancreáticas. A destruição das células beta pancreáticas leva à hiperglicemia e um quadro sintomático que geralmente leva ao diagnóstico da doença na infância ou adolescência. Ainda não existe cura para esta doença e os pacientes dependem de injeções de insulina ou outras formas de administração do hormônio (Katsarou, Gudbjörnsdottir, Rawshani, Dabelea, Bonifacio, Anderson, 2017).

Atualmente, indústrias de biotecnologia podem produzir a insulina humana a partir de bactérias e leveduras, utilizando recursos de engenharia genética. Entretanto, antigamente, quando este recurso não era disponível, pacientes com diabetes tipo I eram tratados com a **insulina suína**, que possui estrutura primária muito semelhante à humana (Figura 7) (Goodsell, 2001).

Devido aos avanços tecnológicos relacionados à produção da insulina, os hormônios de origem suína e bovina deixaram de ser usados devido ao risco de reações imunológicas e alérgicas, que podem se manifestar por meio de reações locais ou sistêmicas (deShazo, 1978).

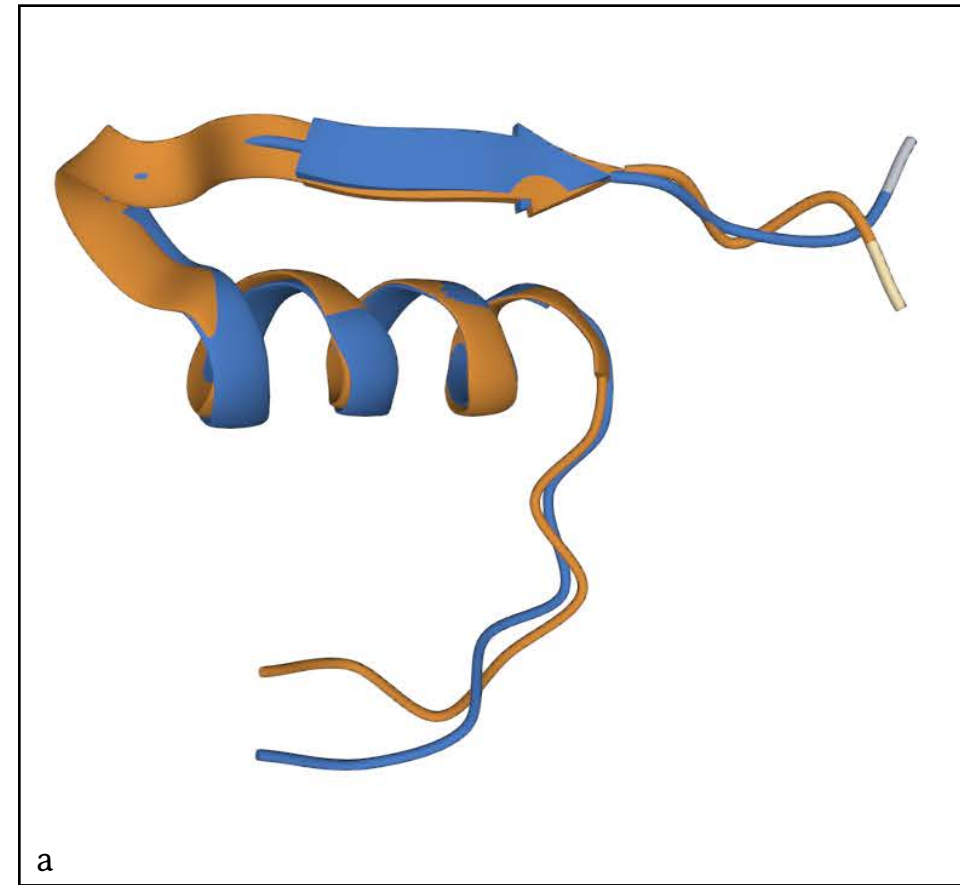


Figura 7 – A insulina produzida por suínos apresenta estrutura primária semelhante à humana.

Comparação estrutural das cadeias B das insulinas humana e suína

As insulina humana e suína são formadas por uma cadeia A e uma cadeia B, formadas por 21 e 30 resíduos de aminoácidos, respectivamente e unidas por duas pontes dissulfeto. Em humanos e porcos, as cadeias A são idênticas e as cadeias B se diferenciam apenas pelo resíduo de aminoácido da posição 30 (Insulin, 2022).

As Figuras 8a e 8b foram obtidas utilizando o *software* TM-Align, comparando os arquivos 1TRZ.pdb (Ciszak, Smith, 2011), que apresentam a cadeia B da insulina humana e 4INS.pdb (Dodson, Dodson, Hodgkin, Isaacs, Vijayan, 2017), e a cadeia B da insulina suína (*Sus scrofa*). Na Figura 8a, é possível observar a semelhança na conformação das cadeias B da insulina humana (em laranja) e da suína (em azul), as quais apresentam cada uma: duas alfa-hélices e uma fita beta. A Figura 8b apresenta o resultado do alinhamento de sequências, onde é observada na 30^a posição, a treonina (T) na insulina humana e a alanina (A) na suína.



b

	0	5	10	15	20	25	30																							
1TRZ B	F	V	N	Q	H	L	C	G	S	H	L	V	E	A	L	Y	L	V	C	G	E	R	G	F	F	Y	T	P	K	T
4INS B	F	V	N	Q	H	L	C	G	S	H	L	V	E	A	L	Y	L	V	C	G	E	R	G	F	F	Y	T	P	K	A

Figura 8 – Comparação estrutural da cadeia B das insulinas humana e suína.

5. Colágeno e o escorbuto

O **colágeno** é uma proteína abundante em diversos tecidos no nosso organismo. Em sua composição encontram-se uma sequência de aminoácidos e o processo de síntese ocorre por meio da tradução, que é realizado a partir da leitura do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) (Silva, Penna, 2012). Para sua síntese, são necessários alguns tipos de aminoácidos, vitaminas e minerais, especialmente a vitamina C, que é considerado um cofator importante na biossíntese do colágeno (Shaw, Lee-Barthel, Ross, Wang, Baar, 2017).

O **escorbuto** é uma doença provocada pela deficiência de vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, uma vitamina hidrossolúvel importante no processo de hidroxilação de lisina e prolina durante a síntese de colágeno (Mertens, Gertner, 2011). Suas principais manifestações clínicas ocorrem devido a uma anormalidade na síntese de colágeno, originando sangramento na pele, articulações, músculos ou tubo gastrointestinal e deformidades distróficas do cabelo. O seu tratamento pode ser realizado por meio de suplementação diária de vitamina C para alívio dos sintomas e cura das lesões de pele (Pangan, Robinson, 2001). A vitamina C pode ser encontrada em frutas como a laranja, limão, kiwi, entre outras (Figura 9) (Visentainer, Vieira, Matsushita, de Souza, 1997).



Figura 9 – A vitamina C, que previne o escorbuto, pode ser encontrada em frutas como a laranja, limão e kiwi.

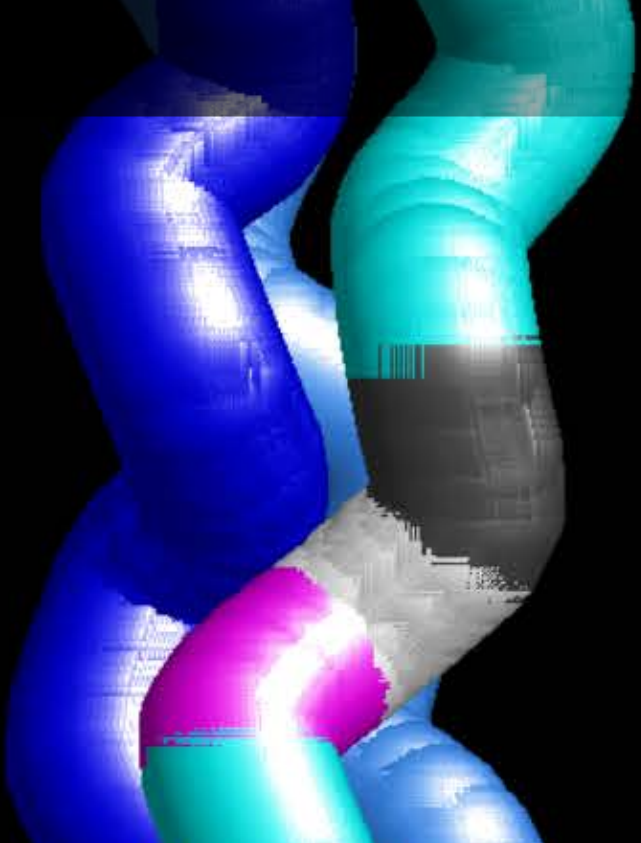
Estrutura do colágeno

A Figura 10 foi obtida utilizando o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1CAG.pdb (Bella, Eaton, Brodsky, Berman, 2011), que apresenta um peptídeo de colágeno constituído por 30 aminoácidos.

Na Figura, pode ser observado que o colágeno é formado por três cadeias, sendo representadas no modo *Trace 500*. A cadeia A está indicada na cor azul (*blue*), a cadeia B em azul celeste (*skyblue*) e a cadeia C em ciano (*cyan*). Na cadeia C, estão destacados, no padrão de cores *Shapely*, três aminoácidos frequentemente encontrados nas moléculas de colágeno: a prolina (em cinza escuro), a glicina (na cor branca) e a hidroxiprolina (em magenta).

Assim, o colágeno é sintetizado no meio intracelular em pequenas porções, sendo exportado para fora da célula, onde, por meio de enzimas polimerizantes, ocorre a sua organização em tripla hélice. Cada uma destas três cadeias é predominantemente formada pelos resíduos de aminoácidos de glicina, prolina e hidroxiprolina, sendo que o último é originado a partir da prolina, por meio da hidroxilação dependente de vitamina C.

O *script* desenvolvido para a Figura 10 para o *software* RasMol está apresentado no Capítulo 8 – *Scripts* desenvolvidos.









Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A	Azul (<i>blue</i>)	
Cadeia B	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Cadeia C	Ciano (<i>cyan</i>)	
Prolina	Cinza escuro (<i>shapely</i>)	
Glicina	Branco (<i>shapely</i>)	
Hidroxiprolina	Magenta (<i>shapely</i>)	

Figura 10 – Estrutura do colágeno.

6. Glucagon e o glucagonoma

O **glucagon** é correspondido a um hormônio polipeptídico formado por uma sequência de 29 aminoácidos (Histidina, Serina, Glutamina, Glicina, Treonina, Fenilalanina, Treonina, Serina, Ácido Aspártico, Tirosina, Serina, Lisina, Tirosina, Leucina, Ácido Aspártico, Serina, Arginina, Arginina, Alanina, Glutamina, Ácido Aspártico, Fenilalanina, Valina, Glutamina, Triptofano, Leucina, Metionina, Asparagina e Treonina) (Glucagon, 2022). É sintetizado pelas células alfa das ilhotas pancreáticas (Figura 11). Sua principal função é estimular a glicogenólise hepática e o aumento da glicemia (Glucagon, 2022; Nguyen, 2021; Oliveira, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020).

O **glucagonoma** é uma neoplasia endócrina pancreática oriunda da mutação que ocorre em células alfa pancreáticas, que causa a secreção de glucagon, causando hiperglicemia e sintomas semelhantes aos do diabetes, sendo o mais característico o eritema necrolítico migratório, que corresponde a uma lesão descamativa, vermelho-amarronzada, eritematosa com necrólise superficial da pele. Frequentemente também podem ser observadas: perda ponderal, anemia normocrômica, hipoaminoacidemia e hipolipidemia (Nguyen, 2021).

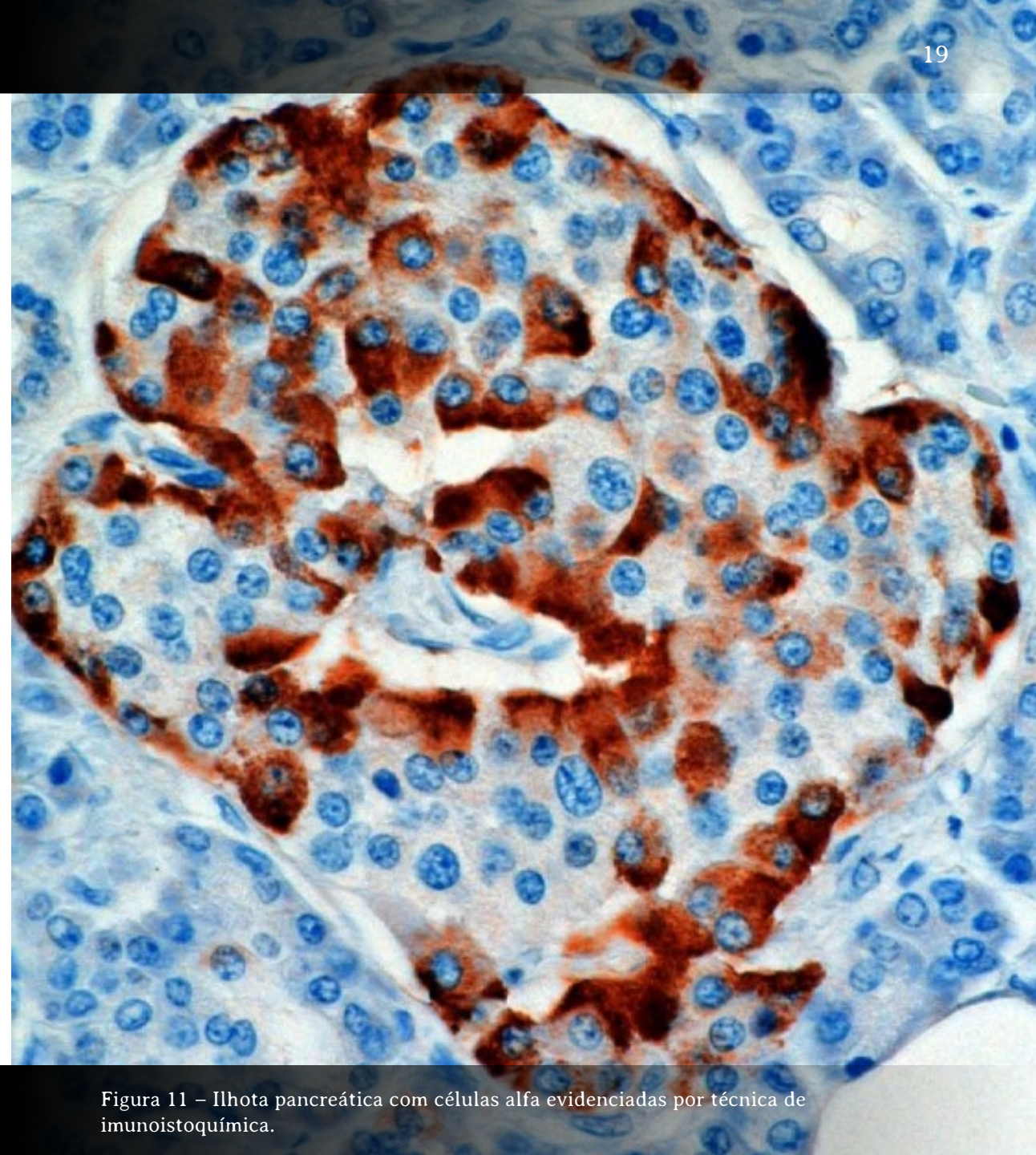


Figura 11 – Ilhota pancreática com células alfa evidenciadas por técnica de imunohistoquímica.

Estrutura do glucagon

A Figura 12 foi obtida utilizando o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1GCN.pdb (Blundell, Sasaki, Dockerill, Tickle, 2011), que apresenta a estrutura do glucagon de suíno (*Sus scrofa*).

Na Figura, pode ser observado que o glucagon é formado por uma única alfa-hélice, sendo representada no modo *Cartoons* em magenta no padrão de cores *Structure*. Esta alfa-hélice é formada pelos resíduos 6 a 26.

O *script* desenvolvido para a Figura 12 para o *software* RasMol está apresentado no Capítulo 8 – *Scripts* desenvolvidos.





Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Alfa-hélice	Magenta (<i>structure</i>)	
Demais regiões	Branco (<i>structure</i>)	

Figura 12 – Estrutura do glucagon.

7. Cisplatina e as neoplasias

A **cisplatina** é um fármaco quimioterápico, encontrado na forma de pó cristalino branco ou amarelo profundo a amarelo alaranjado em temperatura ambiente (Figura 13) (Dasari, Tchounwou, 2014).

É constituída por um átomo de platina ao qual se ligam duas aminas e dois átomos de cloro. Em 1970, descobriu-se que ela é altamente eficaz no tratamento de cânceres testiculares. A sua ação decorre da ligação com a molécula de DNA, a qual tem a sua conformação alterada. Este dobramento do DNA aumenta a afinidade desta biomolécula com proteínas de ligação ao DNA do grupo de alta mobilidade (HMG), que protege o ácido nucleico contra danos causados por proteínas envolvidas com a replicação, transcrição e reparo do DNA (Gao, Shrem, Suryanarayanan, Goodsell, 2021) e também induzindo a apoptose de células tumorais (Dasari, Tchounwou, 2014).

Posteriormente à sua descoberta, foi verificado que a cisplatina também apresenta eficácia no tratamento de outros tipos de **neoplasias** como de ovário, cabeça e pescoço, bexiga, pulmão, câncer cervical, melanoma, linfoma, entre outros (Ghosh, 2019), sendo eficaz contra células tumorais de carcinomas, tumores de células germinativas, linfomas e sarcomas (Dasari, Tchounwou, 2014).

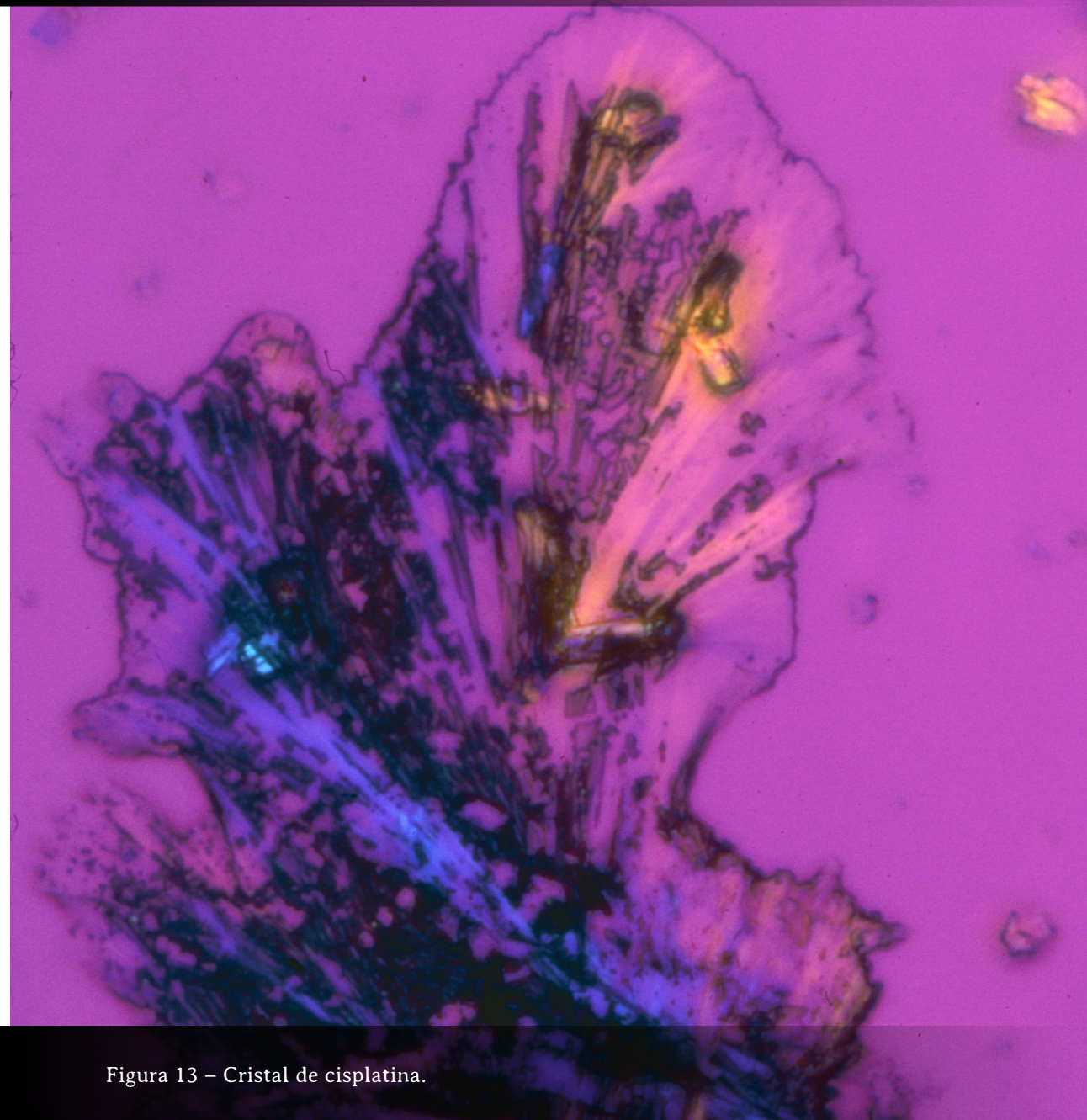


Figura 13 – Cristal de cisplatina.

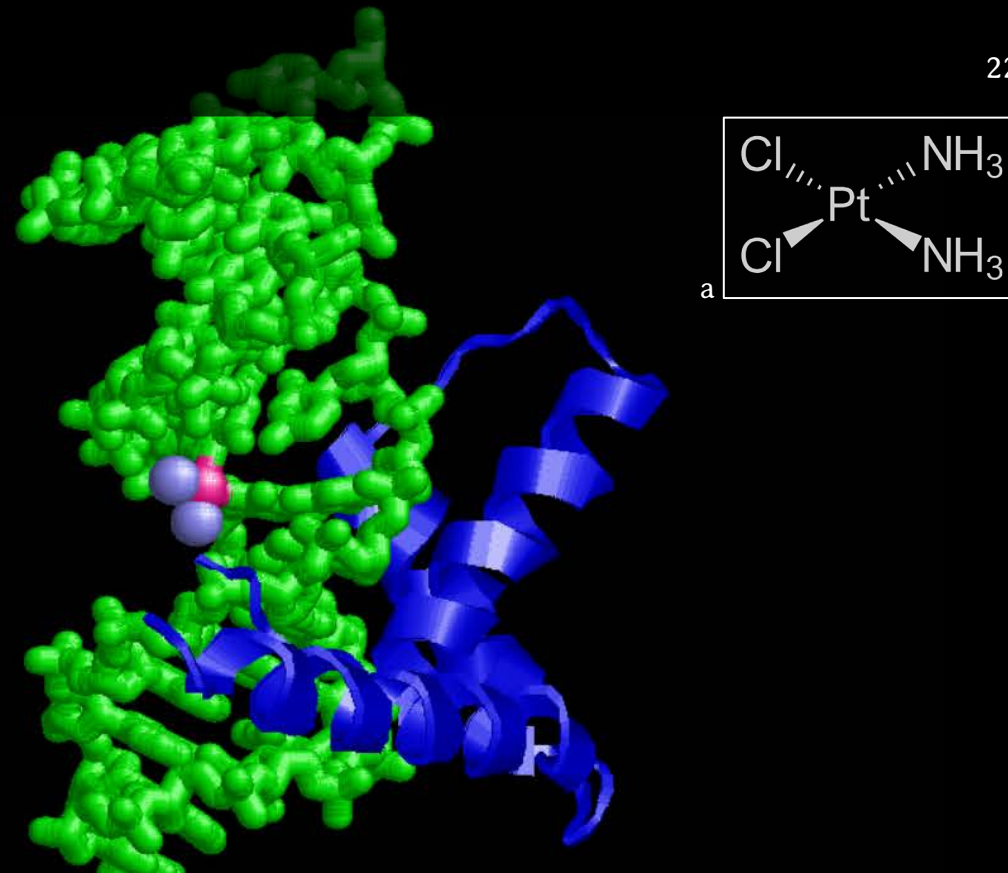
Ligação da cisplatina ao DNA

A Figura 14 foi obtida utilizando o programa computacional RasMol, utilizando o arquivo 1CKT.pdb (Ohndorf, Rould, Pabo, Lippard, 2011), que apresenta a estrutura da cisplatina de rato (*Rattus norvegicus*) e uma proteína de ligação ao DNA do grupo de alta mobilidade (HMG) de rato (*Rattus norvegicus*) ligado a um segmento de DNA.

A cisplatina está representada no modo Spacefill no padrão de cores CPK, onde observa o átomo de platina em rosa profundo e os átomos de nitrogênio em azul celeste. A proteína de ligação ao DNA do grupo de alta mobilidade (HMG) apresenta três alfa-hélices, sendo a molécula representada no modo *Cartoons* e na cor azul (*blue*). O trecho de DNA está representado no modo *Wireframe 200* na cor verde (*green*).

A Figura 14 mostra a estrutura bioquímica da cisplatina, constituída por um átomo de platina ao qual se ligam dois átomos de nitrogênio. Na Figura 14a, é possível observar a estrutura completa da cisplatina, onde duas aminas e dois átomos do cloro se ligam ao átomo de platina. Observe que os átomos de cloro e de hidrogênio não estão representados na Figura desenvolvida no programa computacional RasMol.

O *script* desenvolvido para a Figura 14 para o *software* RasMol está apresentado no Capítulo 8 – *Scripts* desenvolvidos.







Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Átomo de platina	Rosa profundo (<i>CPK</i>)	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste (<i>CPK</i>)	
Proteína de ligação ao DNA do grupo de alta mobilidade (HMG)	Azul (<i>blue</i>)	
DNA	Verde (<i>green</i>)	

Figura 14 – Ligação da cisplatina ao DNA.

8. *Scripts* desenvolvidos

Figura 4 – Estrutura da carboxiemoglobina.

```
load 1mko.pdb  
wireframe 25  
colour bluetint  
select hem  
wireframe 40  
spacefill 120  
colour skyblue  
select cmo  
spacefill 230  
colour cpk  
select hem*d.fe  
spacefill 230  
colour cpk  
zoom 300  
translate y 8  
translate x 4  
rotate y 10
```

Figura 10 – Estrutura do colágeno.

```
load 1CAG.pdb  
wireframe off  
select all  
trace 500  
select *a  
colour blue  
select *b  
colour skyblue  
select *c  
colour cyan  
select 71-73c  
colour shapely  
rotate z -90  
rotate y-30  
translate y-10  
zoom 250
```

Figura 12 – Estrutura do glucagon.

```
load 1gcn.pdb  
wireframe off  
cartoons  
colour structure  
rotate z 75
```

Figura 14 – Ligação da cisplatina ao DNA.

```
load 1ckt.pdb  
wireframe off  
select *a  
cartoons  
colour blue  
select *b, *c  
wireframe 200  
colour green  
select cpt  
spacefill  
colour cpk  
rotate y-20  
rotate z 120  
translate y 7  
zoom 150
```


Créditos das figuras

Capa:

Comparação estrutural dos príons humano e bovino.

Fonte: Autores, 2022. Desenvolvido utilizando a ferramenta *Pairwise structure alignment*, disponível no site *Protein Data Bank*. Disponível em: <https://www.rcsb.org/alignment>. Figura registrada em domínio público: *Licença: CC0 Public Domain*.

Fundo azul.

Fonte: Modificado de: Kratochvil P. Blue bokeh background [Internet]. [acesso 12 nov 2022] Disponível em: <https://www.publicdomainpictures.net/en/view-image.php?image=131582&picture=blue-bokeh-background>. Figura registrada em domínio público: *CC0 Public Domain*.

Figura 1 – A doença de Creutzfeldt-Jakob pode ser adquirida pelo consumo de carne bovina contaminada.

Fonte: Cottonbro. Black and white cow on green grass field [Internet]. 2020 Jun 13 [acesso 21 ago 2022] Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/black-and-white-cow-on-green-grass-field-4919737/>. Figura registrada em domínio público: *Free to use. Attribution is not required*.

Figura 2 – Comparação estrutural dos príons humano e bovino.

Fonte: Autores, 2022. Desenvolvido utilizando a ferramenta *Pairwise structure alignment*, disponível no site *Protein Data Bank*. Disponível em: <https://www.rcsb.org/alignment>. Figura registrada em domínio público: *CC0 1.0 Universal (CC0 1.0) Public Domain Dedication*.

Figura 3 – Os veículos motorizados são a principal fonte emissora de monóxido de carbono.

Fonte: Pixabay. Vehicle in road at golden hour [Internet]. 2017 Sep 07 [acesso 23 ago 2022] Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/architecture-auto-automobiles-bridge-210182/>. Figura registrada em domínio público: *Free to use (CC0)*.

Figura 4 – Estrutura da carboxiemoglobina.

Fonte: Autores, 2022. Imagem desenvolvida no *software* RasMol.

Figura 5 – Na anemia falciforme, as hemácias assumem um formato alongado, em forma de foice.

Fonte: George J, Sinclair B. Sickle Cell Foundation of Georgia. This digitally-colored scanning electron micrograph (SEM) revealed some of the ultrastructural morphology of a sickle cell red blood cell [Internet]. 2012 oct 30 [acesso 05 out 2022]. Disponível em: http://www.publicdomainfiles.com/show_file.php?id=13515800411330. Figura registrada em domínio público: *Public Domain. This work, identified by PublicDomainFiles.com, is free of known copyright restrictions.*

Figura 6 – Comparação estrutural da cadeia beta da hemoglobina normal e S humanas.

Fonte: Autores, 2022. Desenvolvido utilizando a ferramenta *Pairwise structure alignment*, disponível no site *Protein Data Bank*. Disponível em: <https://www.rcsb.org/alignment>. Figura registrada em domínio público: *CC0 1.0 Universal (CC0 1.0) Public Domain Dedication.*

Figura 7 – A insulina produzida por suínos apresenta estrutura primária semelhante à humana.

Fonte: Varela L. Close-up photo of piglet [Internet]. 2022 May 16 [acesso 27 set 2022] Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/close-up-photo-of-piglet-12148104/>. Figura registrada em domínio público: *Free to use. Attribution is not required.*

Figura 8 – Comparação estrutural da cadeia B das insulinas humana e suína.

Fonte: Autores, 2022. Desenvolvido utilizando a ferramenta *Pairwise structure alignment*, disponível no site *Protein Data Bank*. Disponível em: <https://www.rcsb.org/alignment>. Figura registrada em domínio público: *CC0 1.0 Universal (CC0 1.0) Public Domain Dedication.*

Figura 9 – A vitamina C, que previne o escorbuto, pode ser encontrada em frutas como a laranja, limão e kiwi.

Fonte: Lukas. Photo of slices of kiwi, lime, and orange fruits [Internet]. 2018 Sep 05 [acesso 28 out 2022]. Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/photo-of-slices-of-kiwi-lime-and-Orange-fruits-1414134/>. Figura registrada como: *License: Free to use. Not attribution required.*

Figura 10 – Estrutura do colágeno.

Fonte: Autores, 2022. Imagem desenvolvida no *software* RasMol.

Figura 11 – Ilhota pancreática com células alfa evidenciadas por técnica de imunoistoquímica.

Fonte: National Institutes of Health, part of the United States Department of Health and Human Services. File:Glucagon rednblue.png [Internet]. 2022 Apr 25 [acesso 01 nov 2022]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glucagon_rednblue.png. Figura registrada como: *CC0 - Public domain*.

Figura 12 – Estrutura do glucagon.

Fonte: Autores, 2022. Imagem desenvolvida no *software* RasMol.

Figura 13 – Cristal de cisplatina.

Fonte: National Institutes of Health, part of the United States Department of Health and Human Services. Treatment: Drugs: Cisplatin. File:Nci-vol-8040-300 Cisplatin crystals.jpg [Internet]. 2013 Feb 10 [acesso 05 nov 2022]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nci-vol-8040-300_Cisplatin_crystals.jpg. Figura registrada como: *Public domain*.

Figura 14 – Ligação da cisplatina ao DNA.

Fonte: Autores, 2022. Imagem desenvolvida no *software* RasMol.

Figura 14a – Estrutura química da cisplatina.

Fonte: Benrr101. Skeletal model of cisplatin, preserving the stereochemistry configuration. File:Cisplatin-stereo.svg [Internet]. 2012 Mar 27 [acesso 05 nov 2022]. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cisplatin-stereo.svg>. Figura registrada como: *Public domain*. *This image of a simple structural formula is ineligible for copyright and therefore in the public domain, because it consists entirely of information that is common property and contains no original authorship.*

Referências

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile of carbon monoxide [Internet]. 2012 [acesso 24 ago 2022]. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp201.pdf>.
- Bella J, Eaton M, Brodsky B, Berman HM. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 angstrom resolution [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 28 out 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1CAG>.
- Blundell TL, Sasaki K, Dockerill S, Tickle IJ. X-ray analysis of glucagon and its relationship to receptor binding [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 01 nov 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1GCN>.
- Braunstein EM. Anemia falciforme [Internet]. Set 2020 [acesso 05 out 2022]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/anemia-falciforme>.
- Ciszak E, Smith GD. Crystallographic evidence for dual coordination around zinc in the t3r3 human insulin hexamer [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 12 out 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1TRZ>.
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 Oct 5 [acesso 02 nov 2022];740:364-78. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146684/>.
- deShazo RD. Insulin allergy and insulin resistance: two immunologic reactions. *Postgrad Med* [Internet]. 1978 Jan [acesso 27 set 2022];63(1):85-92. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.1978.11714725>.
- Dodson GG, Dodson EJ, Hodgkin DC, Isaacs NW, Vijayan M. The structure of 2zn pig insulin crystals at 1.5 angstroms resolution [Internet]. 2017 Nov 29 [acesso 12 out 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/4INS>.

Fermi G, Perutz MF. The crystal structure of human deoxyhaemoglobin at 1.74 angstroms resolution [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 05 out 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/2HHB>.

Gambetti P. Visão geral das doenças priônicas [Internet]. 2020 Jul [acesso 21 ago 2022]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/doen%C3%A7as-pri%C3%B4nicas/vis%C3%A3o-geral-das-doen%C3%A7as-pri%C3%B4nicas>.

Gao H, Shrem SG, Suryanarayanan S, Goodsell D. Cisplatin and DNA [Internet]. 2021 Mar [acesso 05 nov 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/255>.

Ghosh S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug. Bioorg Chem [Internet]. 2019 Apr 11 [acesso 02 nov 2022];88:102925. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818311969>.

Glucagon [Internet]. 2022 Oct 31 [acesso 01 nov 2022]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Glucagon>.

Goodsell D. Insulin [Internet]. 2001 Feb [acesso 27 set 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/14>.

Harrington DJ, Adachi K, Royer Junior WE. The high resolution crystal structure of deoxyhemoglobin S [Internet]. 2011 Feb 01 [acesso 05 out 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/2HBS>.

Harvey RA, Ferrier DR. Bioquímica ilustrada. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. Capítulo 3, Proteínas globulares; p. 25-42.

Insulin [Internet]. 2022 Oct 06 [acesso 12 out 2022]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin>.

Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark Å. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 Mar 30 [acesso 27 set 2022];3:17016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201716>.

Lopez-Garcia F, Zahn R, Riek R, Billeter M, Wuthrich K. Bovine prion protein fragment 121-230 [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 21 ago 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1dwy>.

Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. Capítulo 3. Hemoglobina - Transporte de oxigênio e tamponamento do plasma; p. 34-44.

Mertens MT, Gertner E. Rheumatic manifestations of scurvy: a report of three recent cases in a major urban center and a review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Oct [acesso 28 out 2022];41(2):286-90. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017210002337>.

Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. Capítulo 5, Função proteica; p. 157-87.

Nguyen M. Glucagonoma [Internet]. Mar 2021 [acesso 01 nov 2022]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrintestinal/glucagonoma>.

Ohndorf UM, Rould MA, Pabo CO, Lippard SJ. Crystal structure of HMG1 domain a bound to a cisplatin-modified DNA duplex [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 05 out 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1ckt>.

Oliveira SNMM, Hassunuma RM, Garcia PC, Messias SHN. Hormônios: guia de consulta rápida. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2020 [acesso em 01 nov 2022]. Capítulo 7. Glucagon; p. 44-5. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/hormonios-guia-de-consulta-rapida/>.

Pangan AL, Robinson D. Hemarthrosis as initial presentation of scurvy. *J Rheumatol* [Internet]. 2001 Aug [acesso 28 out 2022];28(8):1923-5. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/28/8/1923.long>.

Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* [Internet]. 1982 Apr 9 [acesso 21 ago 2022];216(4542):136-44. doi: 10.1126/science.6801762.

Rodrigues RC, Hassunuma RM, Garcia PC, Messias SHN. Hemoglobinas: estruturas bioquímicas e propriedades. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2020a [acesso em 05 out 2022]. Capítulo 4. Hemoglobina; p. 10-2. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/hemoglobinas-estruturas-bioquimicas-e-propriedades/>.

Rodrigues RC, Hassunuma RM, Garcia PC, Messias SHN. Hemoglobinas: estruturas bioquímicas e propriedades. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2020b [acesso em 05 out 2022]. Capítulo 9. Ligação com o monóxido de carbono; p. 23-4. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/hemoglobinas-estruturas-bioquimicas-e-propriedades/>.

Rodrigues RC, Hassunuma RM, Garcia PC, Messias SHN. Hemoglobinas: estruturas bioquímicas e propriedades. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2020c [acesso em 05 out 2022]. Capítulo 13. Hemoglobina S; p. 31-3. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/hemoglobinas-estruturas-bioquimicas-e-propriedades/>.

Roma AA, Prayson RA. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: how safe is eating beef? *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2005 Mar [acesso 21 ago 2022];72(3):185-6, 189-90, 192-4. doi: 10.3949/ccjm.72.3.185.

Safo MK, Abraham DJ. A fourth quaternary structure of human hemoglobin A at 2.18 Å resolution [Internet]. 2017 Oct 11 [acesso 24 ago 2022]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1mko>.

Shaw G, Lee-Barthel A, Ross ML, Wang B, Baar K. Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Jan [acesso 28 out 2022];105(1):136-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5183725/>.

Silva FA, Hassunuma RM, Garcia PC, Acorci-Valério MJ, Messias SHN. Comparação estrutural das cadeias beta das hemoglobinas normal e falciforme humanas por método de alinhamento de sequência. In: Anais do III Congresso Brasileiro de Biologia Molecular On-Line; 2022 [acesso 28 out 2022]; Evento On-line. Fortaleza: Instituto Multidisciplinar de Ensino; 2022. p. 54. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/remis/issue/view/64>.

Silva TF, Penna ALB. Colágeno: características químicas e propriedades funcionais. Rev Inst Adolfo Lutz [Internet] 2012 [acesso 26 out 2022];71(3):530-9. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/122273>.

Zahn R, Liu A, Luhrs T, Wuthrich K. Human prion protein fragment 121-230 [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 21 ago 2022]. doi: <https://www.rcsb.org/structure/1qm2>.

Este livro representa o quinto volume da **Coleção: Proteínas envolvidas em Patologias**, publicada pela Canal 6 Editora. É resultado do **Workshop de Princípios de Bioinformática**, ministrado pelo Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma, e promovido pelo Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Bauru, G3B3 - Grupo de Estudos em Bioinformática Estrutural e GP15 - Grupo de Pesquisa em Informática em Saúde.

Neste volume, podem ser encontradas informações sobre a estrutura bioquímica de algumas proteínas e as suas relações com a etiopatogenia das doenças causadas por elas.

