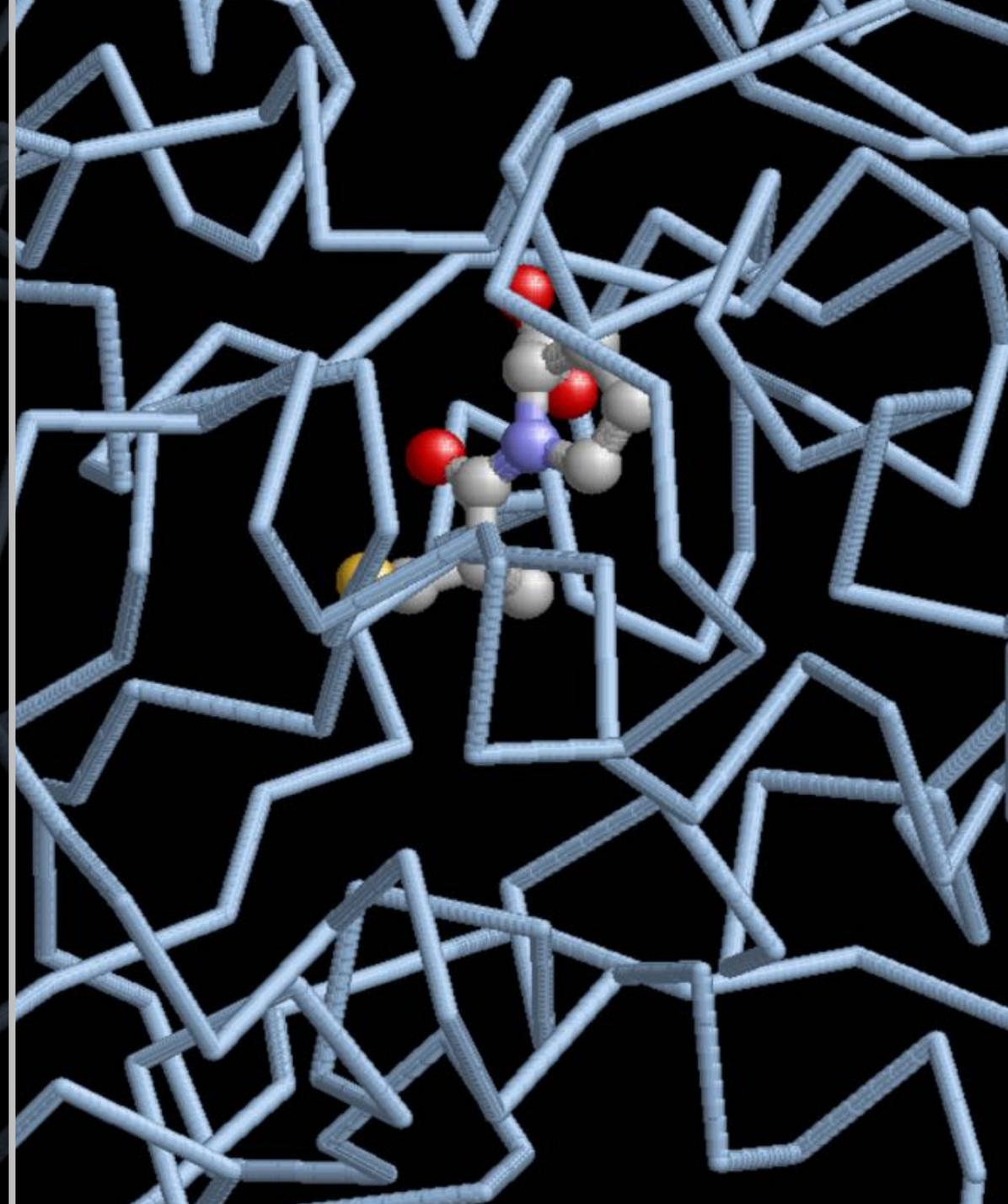


Proteínas envolvidas em Patologias

Volume 4

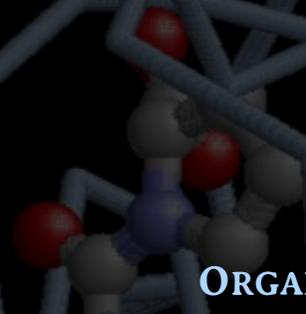
Renato Massaharu Hassunuma
Patrícia Carvalho Garcia
Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.)

canal6 editora



Proteínas envolvidas em Patologias

Volume 4



ORGANIZADORES

Renato Massaharu Hassunuma
*Professor Titular do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, campus Bauru*

Patrícia Carvalho Garcia
*Coordenadora Auxiliar do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, campus Bauru*

Sandra Heloísa Nunes Messias
*Coordenadora Geral do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP*

© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial:

ENF. ESP. FÁBIO APARECIDO DA SILVA

Especialista em Enfermagem em Pediatria e Neonatologia pela Faculdade Venda Nova do Imigrante - FAVENI

BIOMÉDICA ESP.^A EMILY THALIA TEIXEIRA DA SILVA

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

Design:

Karen Pavan de Lima, Marina Marquezani Cruz Favero e Renato Massaharu Hassunuma.

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

P967 Proteínas envolvidas em patologias : volume 4 [livro eletrônico] /
organizadores Renato Massaharu Hassunuma, Patrícia Carvalho
Garcia, Sandra Heloísa Nunes Messias. – 1ª ed. – Bauru, SP: Canal 6,
2022.
PDF.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7917-582-4

DOI 10.52050/9788579175824

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

08-2022/94

CDD: 616.07
QZ-004

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 pelo **Enf. Esp. Fábio Aparecido da Silva e Biomédica Esp.^a Emily Thalia Teixeira da Silva.**

*Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,
Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia 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 **G3B3 - Grupo de Estudos em Bioinformática Estrutural** em conjunto com o **Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, campus Bauru**.

Esta obra faz parte da **Coleção: Proteínas envolvidas em Patologias**, cujos livros estão disponíveis para *download* gratuito no *site* da Canal 6 Editora. Nesta quarta jornada, 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 e
Prof.^a Dr.^a Sandra Heloísa Nunes Messias (Orgs.).*

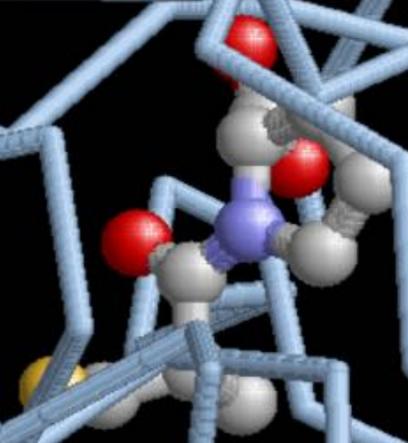
Sumário

1. Proteínas SNARE e o botulismo	09
<i>Renato Massaharu Hassunuma</i>	
2. Enzima conversora de angiotensina I e a hipertensão	11
<i>Karen Pavan de Lima e Marina Marquezani Cruz Favero</i>	
3. Peptídeo β -amiloide e a doença de Alzheimer	13
<i>Gabriely Crivari de Almeida Lima e Felipe Pires de Campos Aversa</i>	
4. Ciclo-oxigenase-2 e a inflamação	15
<i>Daniel Aparecido Marassatti e Grazieli Cristina Ramiro</i>	
5. Glicoproteína <i>spike</i> e o Covid-19	17
<i>Guilherme Vieira Amorim e Sivaldo Luiz Machado Junior</i>	
6. Actinomicina D e o câncer	19
<i>Gabriela Camargo e Ana Laura Mello de Godoi</i>	
7. Mioglobina e a rabdomiólise	21
<i>Dalyla Margarida Pereira Redicopa e Laura Soares de Moraes</i>	
8. <i>Scripts</i> desenvolvidos	23

Créditos das figuras	27
Referências	31

Proteínas envolvidas em Patologias

Volume 4



1. Proteínas SNARE e o botulismo

As **proteínas SNARE** (do inglês, *SNAP receptors*, receptores para SNAP) são proteínas que catalisam o processo de fusão de membranas no transporte vesicular, como por exemplo, nas vesículas sinápticas de neurônios (Figura 1) (Alberts, Johnson, Lewis, Morgan, Raff, Roberts et al., 2017; Arisi, Neder, Moreira, 2001).

Em neurônios, são organizadas em um complexo formado pelas proteínas: **sinaptobrevina**, **sintaxina** e **SNAP-25** (do inglês, *synaptosome associated protein of 25 kDa*, proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa).

As SNAREs são classificadas de acordo com o resíduo de aminoácido central. Nas **Q-SNAREs**, como a sintaxina e SNAP-25, o resíduo central é a arginina. Nas **R-SNAREs**, como a sinaptobrevina, o resíduo central é a glutamina (Arisi, Neder, Moreira, 2001).

No **botulismo**, a paralisia observada decorre da ligação da toxina botulínica com a proteína SNAP-25. Esta ligação impede a fusão de vesículas sinápticas e impede que ocorra a contração muscular (Montecucco, Schiavo, 1995).

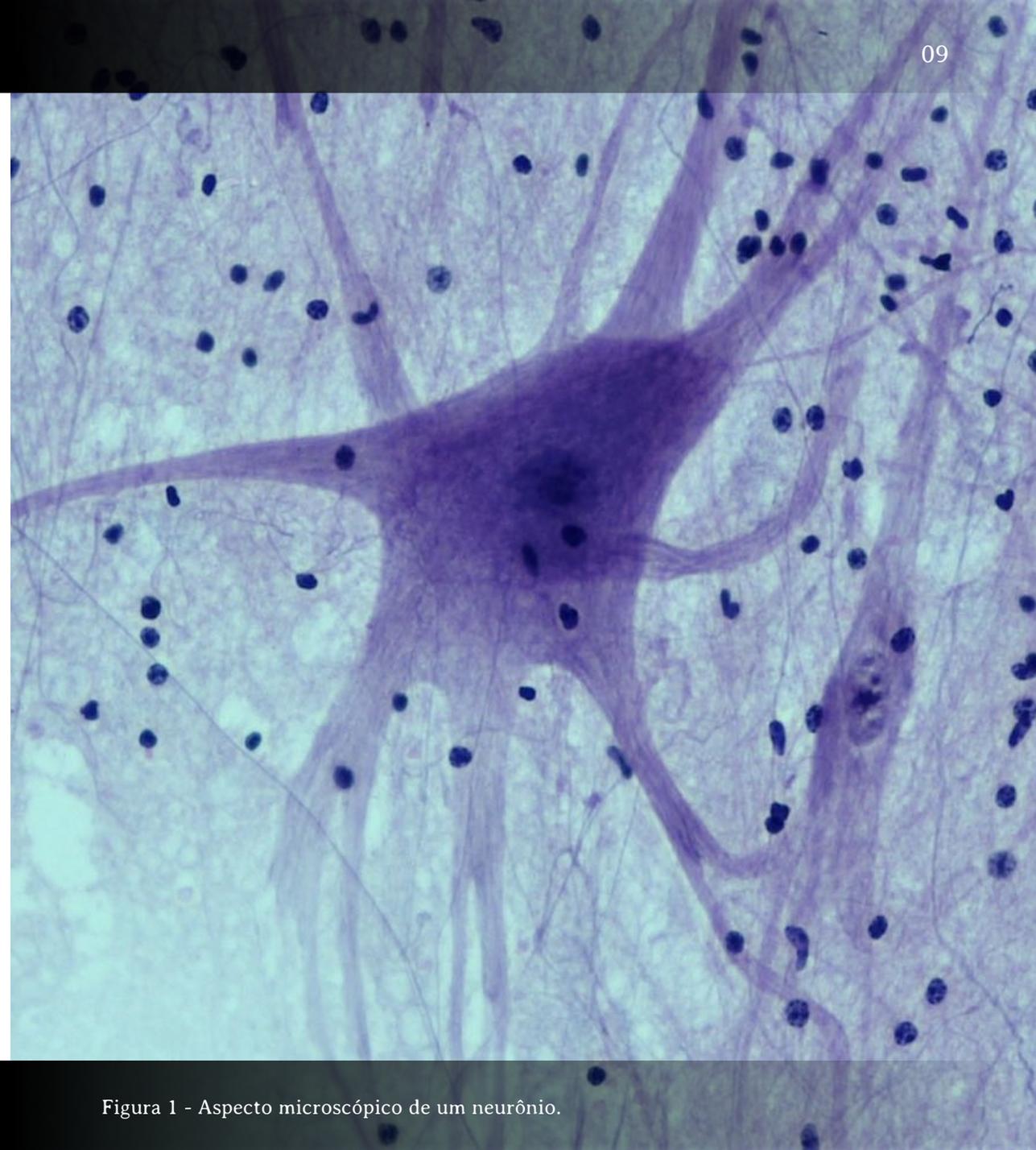


Figura 1 - Aspecto microscópico de um neurônio.

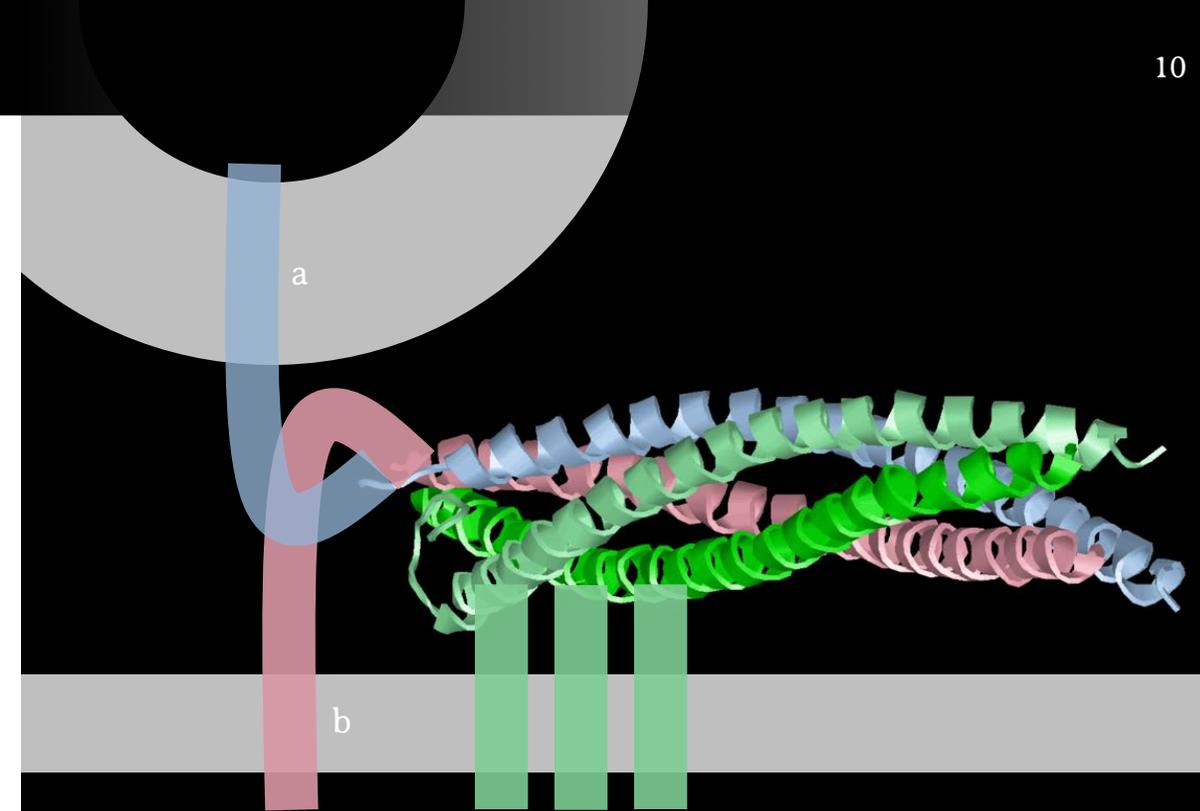
Estrutura das proteínas SNARE

A Figura 2 foi desenvolvida a partir do arquivo 1SFC.pdb, que apresenta as proteínas SNARE de rato (*Rattus norvegicus*). Nesta figura, é possível observar os seguintes componentes das proteínas SNARE:

- (1) A sinaptobrevina em azul matiz, a qual é uma proteína presente na membrana da vesícula sináptica (a)
- (2) A syntaxina em rosa matiz, que é uma proteína presente na membrana plasmática de neurônios;
- (3) A SNAP-25, formada por duas cadeias (uma representada em verde e outra em verde matiz), as quais estão presentes na membrana plasmática de neurônios.

Desta forma, durante a transmissão do impulso nervoso na sinapse química, a união da vesícula sináptica com a membrana plasmática do neurônio decorre da formação das proteínas SNARE, que auxiliam na fusão das suas unidades de membrana (Goodsell, 2013b; Sutton, Fasshauer, Jahn, Brunger, 1998).

O *script* da Figura 2, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Sinaptobrevina	Azul matiz (<i>bluetint</i>)	
Syntaxina	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	
Primeira cadeia da SNAP-25	Verde (<i>green</i>)	
Primeira cadeia da SNAP-25	Verde matiz (<i>greentint</i>)	

Figura 2 - Estrutura das proteínas SNARE.

2. Enzima conversora de angiotensina I e a hipertensão

Na redução na pressão arterial, as células justaglomerulares renais produzem um hormônio denominado renina, que converte o angiotensinogênio em angiotensina I. A **enzima conversora da angiotensina** converte a angiotensina I em angiotensina II, a qual estimula a contração de arteríolas e a liberação da aldosterona pelas glândulas adrenais. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio no rim. Assim, tanto a contração das arteríolas mediada pela angiotensina II quanto a aldosterona contribuem para o aumento na pressão arterial (Oliveira, Hassunuma, Garcia, Messias, 2020).

Por isso, fármacos, como o **captopril**, são capazes de reduzir a pressão sanguínea ao inibir a enzima conversora de angiotensina I e por isso, podem ser utilizados no tratamento de doenças como a hipertensão (Rodriguez, Gil, del Carmen Beneyto, Lopez-Vidriero, 1986).

Na **hipertensão**, ocorre o aumento na pressão sanguínea arterial, podendo ser diagnosticada pelo método de auscultação, utilizando esfigmomanômetro e estetoscópio (Figura 3) (Lima, Hassunuma, Garcia, Messias, 2021).



Figura 3 - A hipertensão pode ser diagnosticada pela aferição da pressão sanguínea.

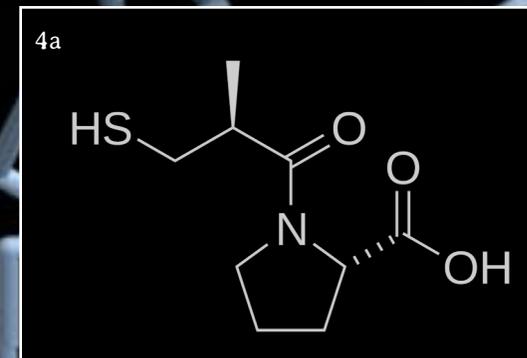
Ligação do captopril com a enzima conversora de angiotensina I

Na Figura 4, é apresentada a ligação do captopril à enzima conversora de angiotensina I, a partir de um *script* desenvolvido a partir do arquivo 2X8Z.pdb.

A **angiotensina I** está representada no modo *Backbone 50* e na cor azul matiz (*bluetint*). Em seu interior, é possível observar o captopril representado no modo bolas e varetas (pela combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) no padrão de cores CPK.

O **captopril** apresenta fórmula molecular $C_9H_{15}NO_3S$ (Captopril, 2022) e sua estrutura química está apresentada na Figura 4a. Na Figura 4 não estão representados os átomos de hidrogênio.

A ligação do captopril causa a inibição da enzima conversora de angiotensina I, impedindo a produção de angiotensina II e o aumento da pressão sanguínea, por isso, sua utilização no tratamento de hipertensão e outras doenças cardiovasculares (Akif, Georgiadis, Mahajan, Dive, Sturrock, Isaac Acharya, 2010). O *script* da Figura 4, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Enzima conversora de angiotensina I	Azul matiz (<i>bluetint</i>)	
Átomo de carbono	Cinza claro (<i>CPK</i>)	
Átomo de enxofre	Amarelo (<i>CPK</i>)	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste (<i>CPK</i>)	
Átomo de oxigênio	Vermelho (<i>CPK</i>)	

Figura 4 - Ligação do captopril com a enzima conversora de angiotensina I.

3. Peptídeo β -amiloide e a doença de Alzheimer

A **doença de Alzheimer** ocorre em maior frequência em pacientes idosos (Figura 5), sendo caracterizada pela perda cognitiva e demência (O'Brien, Wong, 2011). Nesta doença, pode ser observada, no tecido nervoso, a deposição de placas extracelulares formadas por fibrilas amiloides e de emaranhados neurofibrilares formados pela proteína tau (Murphy, LeVine, 2010).

A fibrila amiloide é formada a partir da polimerização do **peptídeo β -amiloide**, o qual é resultante da mutação da proteína precursora do amiloide, uma proteína transmembrana de passagem única com grande domínio extracelular, presente na membrana plasmática dos neurônios, cuja função é desconhecida (O'Brien, Wong, 2011).

Assim, a proteína precursora do amiloide que sofreu mutação apresenta um enovelamento incorreto, que causa a sua polimerização, formando uma fibrila longa, o peptídeo β -amiloide que se deposita no interior dos neurônios. Este depósito amiloide ocorre em outras doenças neurodegenerativas, incluindo as doenças priônicas (Contessoto, Oliveira Júnior, Chahine, Oliveira, Leite, 2018; Lima, Hassunuma, Carvalho, 2021; Reynaud, 2010).



Figura 5 - A doença de Alzheimer acomete pacientes idosos em maior frequência.

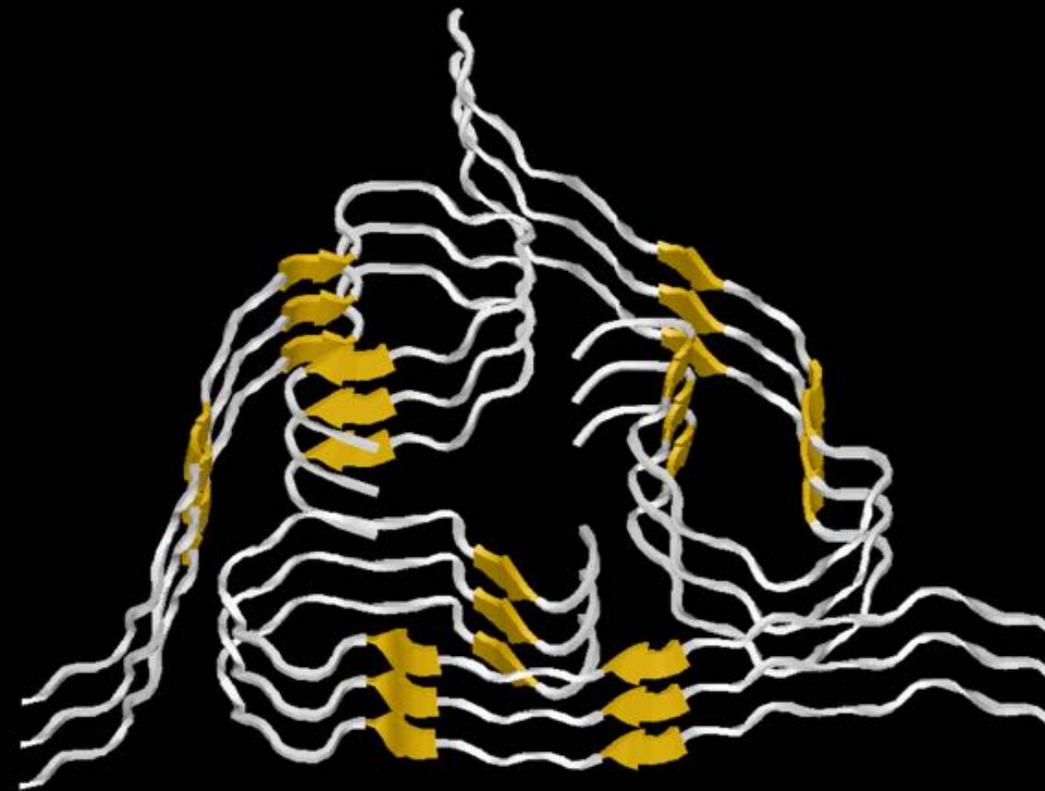
Estrutura do peptídeo β -amiloide

A Figura 6 foi desenvolvida a partir do arquivo 2M4J.pdb, que apresenta um trecho de uma fibrila amiloide, formada a partir da polimerização dos peptídeos β -amiloide. Vale a pena ressaltar que existe um polimorfismo das fibrilas amiloides, as quais podem se polimerizar de diferentes maneiras (Paravastu, Leapman, Yau, Tycko, 2008; Lu, Qiang, Yau, Schwieters, Meredith, Tycko, 2013).

Na Figura 6, está apresentada uma das formas na qual a fibrila amiloide pode ser polimerizada. Observa-se um trecho de uma fibrila amiloide formada por nove peptídeos β -amiloide agrupados em trios, representados no modo *Cartoons* e no padrão de cores *Structure* do *software* RasMol. Cada peptídeo β -amiloide possui uma cadeia principal representada em branco e três fitas beta representadas pelas setas amarelas.

Assim, o dobramento incorreto dos peptídeos β -amiloide promove a sua polimerização, formando fibrilas alongadas, que se depositam no tecido nervoso, originando as placas amiloides.

O *script* da Figura 6, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia principal	Branco (<i>structure</i>)	
Fita beta	Amarelo (<i>structure</i>)	

Figura 6 - Estrutura do peptídeo β -amiloide.

4. Ciclo-oxigenase-2 e a inflamação

A **ciclo-oxigenase 2 (COX-2)** também é conhecida como prostaglandina H2 sintase e pertence a um grupo composto por outras duas isoformas: COX-1 e COX-3 (Nelson, Cox, 2014). Ela é encontrada principalmente no retículo endoplasmático de células inflamatórias. A COX-2 é responsável pela síntese de prostaglandinas, que são um tipo de mediadores inflamatórios (Hassunuma, Garcia, Silva, 2016; Urata, Hassunuma, 2017; Vicente, Hassunuma, 2017).

A maioria dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o **ácido acetilsalicílico**, são capazes de inibir a COX-1 e COX-2 de forma não seletiva, causando efeitos gastrointestinais indesejados por sua ação sobre a COX-1 (Wu, 2003).

Assim, o ácido acetilsalicílico, também conhecido popularmente como aspirina, desempenha seu papel anti-inflamatório ao inibir a COX-2, impedindo a produção de prostaglandinas. Por isso, é um fármaco comumente utilizado em casos de cefaleias, enxaquecas e resfriados (Figura 7), no intuito de reduzir a dor, febre ou inflamação (McCarthy, 2012). Também é utilizada em dosagens baixas a longo prazo para prevenir doenças cardiovasculares (Truong, 2015).

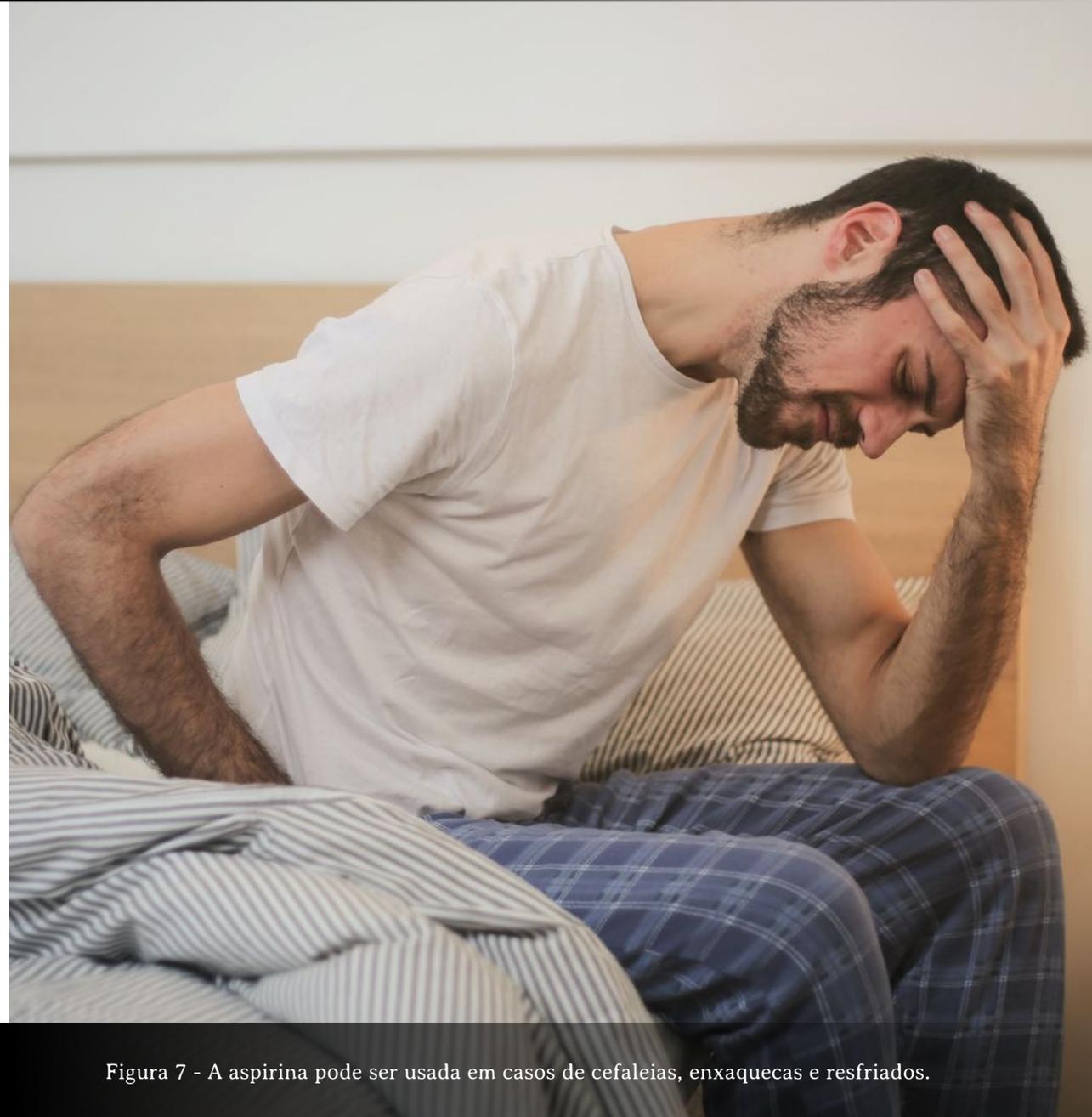


Figura 7 - A aspirina pode ser usada em casos de cefaleias, enxaquecas e resfriados.

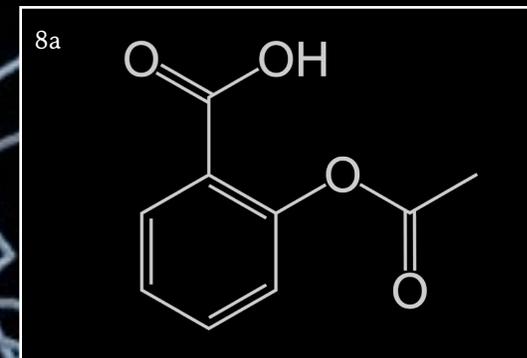
Ligação do ácido acetilsalicílico com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 8, é apresentada a ligação do ácido acetilsalicílico com a ciclo-oxigenase-2 de ovino (*Ovis aries*), a partir do arquivo 1PTH.pdb.

A ciclo-oxigenase-2 está representada no modo *Backbone 50* e na cor azul matiz (*bluetint*). Esta enzima apresenta duas cadeias: a cadeia A está representada em rosa matiz (*pinktint*) e a cadeia B em azul matiz (*bluetint*).

O ácido acetilsalicílico apresenta fórmula molecular $C_9H_8O_4$ (Aspirin, 2022) e sua estrutura química está apresentada na Figura 8a. Na Figura 8, observa-se duas moléculas de ácido acetilsalicílico, cada uma ligada a um sítio ativo de uma cadeia, representadas no modo bolas e varetas (pela combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK, sendo os átomos de hidrogênio não representados nesta figura.

A ligação do ácido acetilsalicílico causa a inibição da enzima ciclo-oxigenase-2, impedindo a produção de prostaglandinas. O *script* da Figura 8, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A da COX-2	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	
Cadeia B da COX-2	Azul matiz (<i>bluetint</i>)	
Átomo de carbono	Cinza claro (<i>CPK</i>)	
Átomo de oxigênio	Vermelho (<i>CPK</i>)	

Figura 8 - Ligação do ácido acetilsalicílico com a ciclo-oxigenase-2.

5. Glicoproteína *spike* e o Covid-19

Na Figura 9, observa-se as **glicoproteínas *spike*** (espiga ou lança, na tradução livre), representadas em forma triangular em vermelho e espalhadas ao redor de todo o SARS-CoV-2 (coronavírus-2), causador da síndrome respiratória aguda grave, também conhecida como **Covid-19**. Esta proteína é capaz de se ligar à enzima conversora de angiotensina 2, que está presente, por exemplo, em células pulmonares, cardíacas, renais e intestinais, o que as torna o alvo de infecção pelo vírus. A angiotensina 2 é um hormônio peptídico relacionado ao controle da pressão arterial, mas durante a infecção causada pelo SARS-CoV-2 é esta proteína que permite a entrada do vírus nas células (Goodsell, 2020).

Assim como os demais tipos de coronavírus, o genoma do SARS-CoV-2 codifica a glicoproteína *spike*, que participam da ligação, fusão e entrada do vírus nas células hospedeiras (Duan, Zheng, Zhang, Niu, Lou, Wang, 2020).

Devido à sua importância na patogenia do Covid-19 e sua antigenicidade, imunogenicidade e localização, várias empresas e instituições de pesquisa desenvolveram vacinas a partir da glicoproteína *spike* (Martínez-Flores, Zepeda-Cervantes, Cruz-Reséndiz, Aguirre-Sampieri, Sampieri, Vaca, 2021).

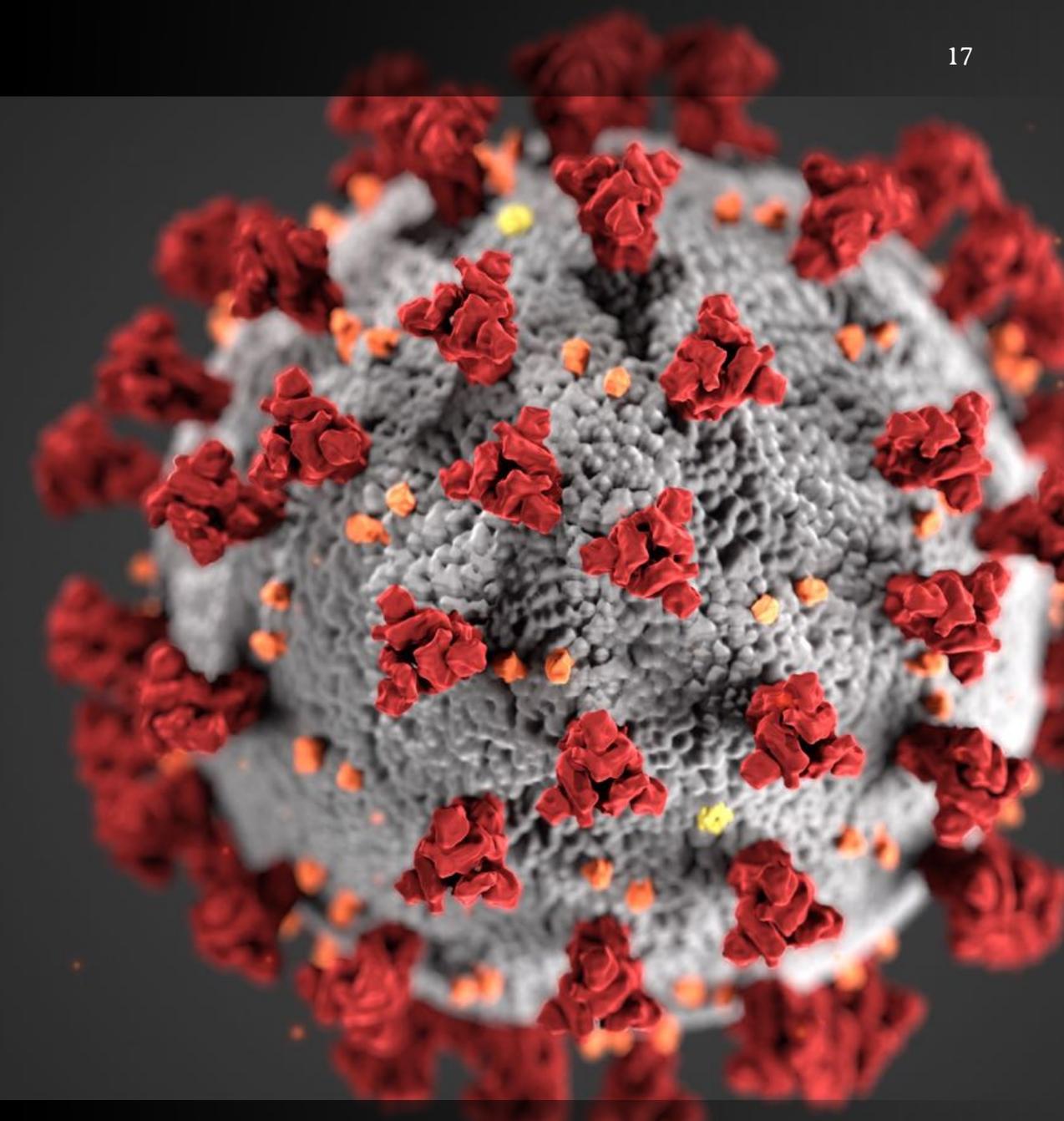


Figura 9 - A glicoproteína *spike* (em vermelho) é uma das proteínas do SARS-CoV-2.

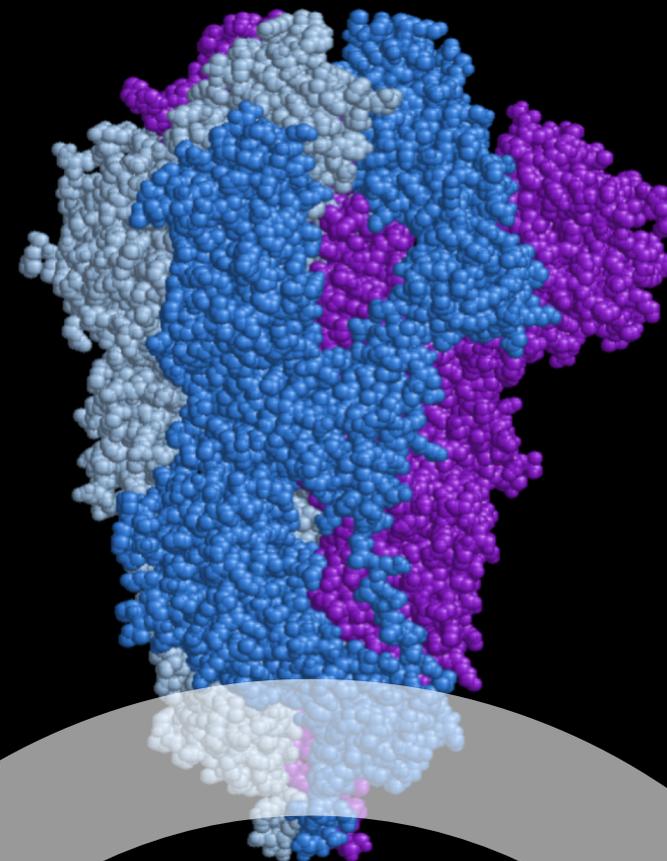
Estrutura da glicoproteína *spike*

A Figura 10 foi desenvolvida a partir do arquivo 6VXX.pdb, que apresenta a glicoproteína *spike* do SARS-CoV-2.

A glicoproteína *spike* está representada no modo *spacefill* e suas três cadeias idênticas estão representadas em azul matiz (*bluetint*), azul celeste (*skyblue*) e púrpura (*purple*). O homotrímero formado por estas cadeias é responsável pelo formato triangular da glicoproteína, conforme observado na Figura 9 (Walls, Park, Tortorici, Wall, McGuire, Velesler, 2020).

A glicoproteína *spike* é uma proteína transmembrana de passagem única, que atravessa a membrana do vírus (semicírculo em cinza na Figura 10) e forma uma estrutura denominada peplômero, que corresponde aos componentes expostos na superfície do vírus (Coronavirus, 2022).

O *script* da Figura 10, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



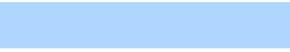
Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A	Azul matiz (<i>bluetint</i>)	
Cadeia B	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Cadeia C	Púrpura (<i>purple</i>)	

Figura 10 - Estrutura da glicoproteína *spike*.

6. Actinomicina D e o câncer

A **actinomicina D**, também conhecida como dactinomicina, é um quimioterápico utilizado no tratamento de diferentes tipos de cânceres (Dactinomycin, 2022).

É um tipo de antibiótico obtido a partir de bactérias do gênero *Streptomyces*, como o *S. parvulus*. Pode ser utilizada sozinha ou associada a outros quimioterápicos no tratamento, em crianças e adultos, de tumores como sarcoma de Ewing, tumor trofoblástico gestacional, rabdomiossarcoma, tumor de Wilms (Figura 11), alguns tipos de cânceres testiculares e certos tipos de tumores sólidos (Actinomycin, 2022).

Sua ação antimitótica decorre de sua ligação com o DNA. A actinomicina D apresenta em sua molécula uma região com dois anéis planos semelhantes às bases nitrogenadas, que permitem a sua ligação ao DNA. Outras duas regiões separadas também fazem parte da molécula (Goodsell, 2013a).

Quando a actinomicina se liga a um determinado trecho da molécula de DNA, ela cria uma espécie de barreira que impede que a transcrição ocorra, impossibilitando assim que a síntese do RNA prossiga. Devido a este mecanismo de ação, a actinomicina D é utilizada no tratamento de neoplasias (Sobell, 1985).

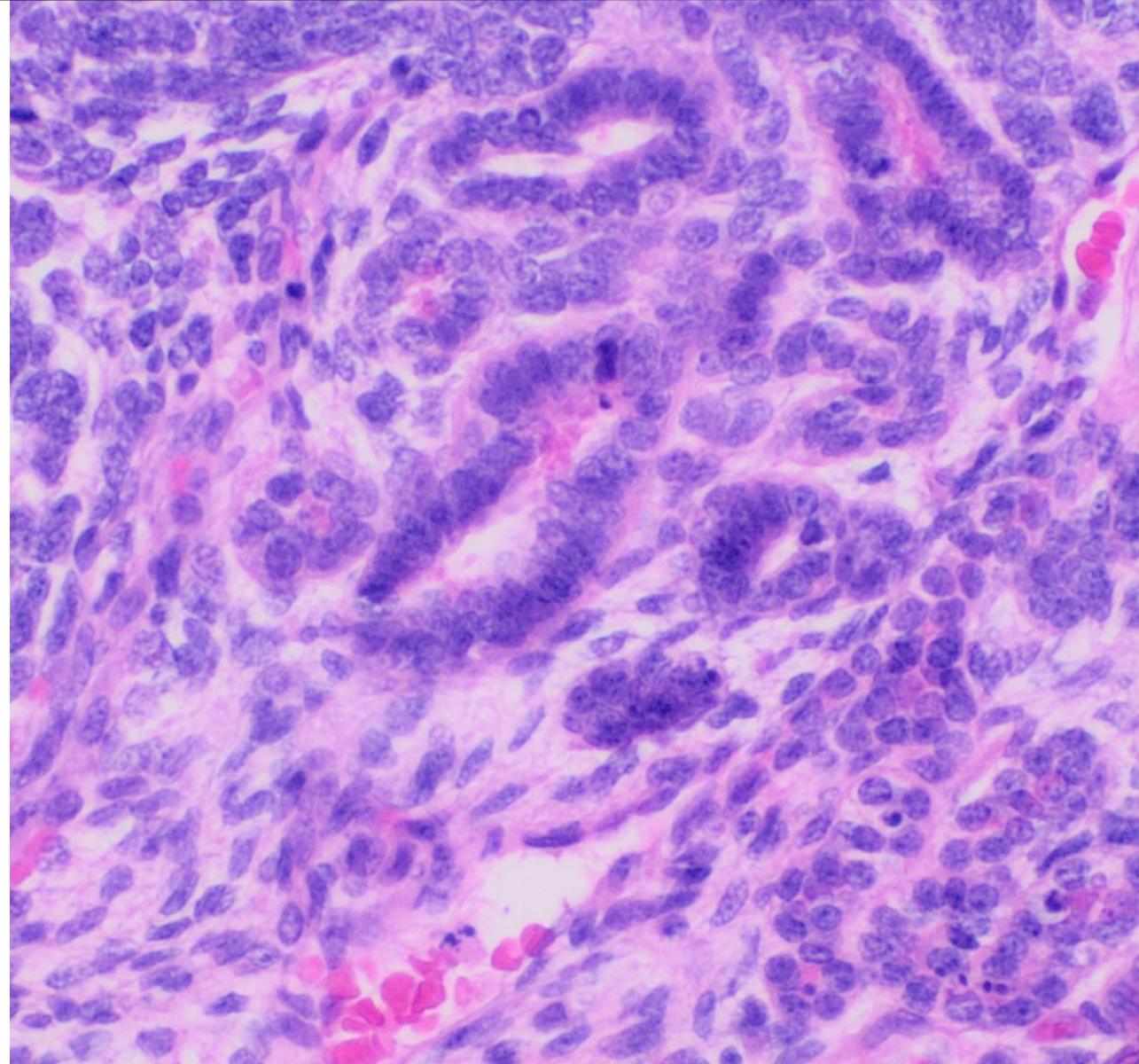


Figura 11 - Aspecto microscópico do tumor de Wilms.

Ligação da actinomicina D com o DNA

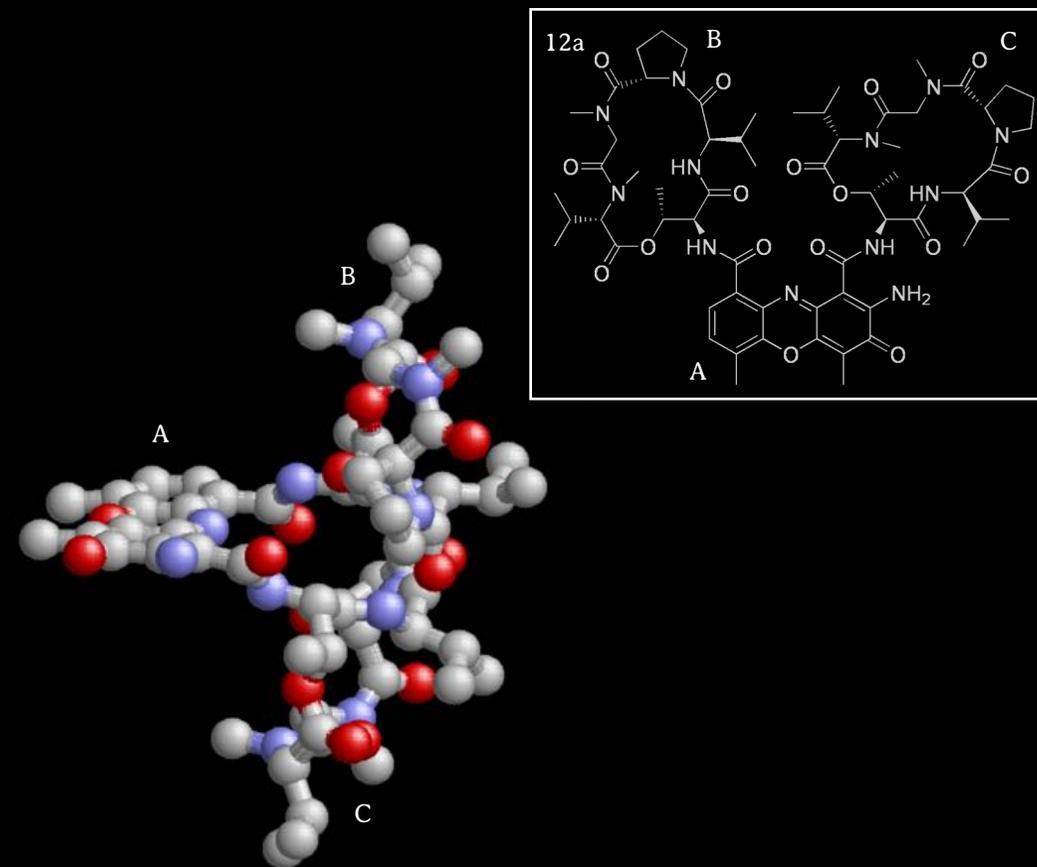
A Figura 12 apresenta a actinomicina D da bactéria *Streptomyces antibioticus* e foi desenvolvida a partir do arquivo 1A7Y.pdb.

A actinomicina D possui fórmula química $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ (National Institutes of Health, 2022) e está representada na Figura 12 no modo bola e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK, sem a representação dos átomos de hidrogênio. A Figura 12a apresenta a estrutura química da actinomicina D.

A região onde se encontram os dois anéis planos da molécula e que realiza ligação com as bases nitrogenadas do DNA está indicada nas Figuras 12 e 12a pela letra A. As demais regiões estão apontadas nas letras B e C nas Figuras 12 e 12a.

Desta forma, é por meio da região central da molécula, que apresenta dois anéis planos que a actinomicina D consegue se ligar à molécula de DNA, impedindo a transcrição do RNA e a multiplicação de células neoplásicas, desempenhando assim a sua atividade antitumoral (Goodsell, 2013a).

O *script* da Figura 12, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Átomo de carbono	Cinza claro (CPK)	
Átomo de oxigênio	Vermelho (CPK)	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste (CPK)	

Figura 12 - Estrutura da actinomicina D.

7. Mioglobina e a rabdomiólise

Na cristalografia por raios X, este tipo de radiação passa por um cristal e forma uma imagem fotográfica que permite determinar a estrutura química de uma substância depositada no interior o cristal. A **mioglobina**, uma proteína que armazena oxigênio em células musculares, foi a primeira proteína a ter sua estrutura atômica desvendada. Este feito ocorreu em 1957 pelo bioquímico inglês John Cowdery Kendrew (Figura 13) (John, 2022).

A mioglobina é uma proteína de cor vermelha, muito abundante em células musculares de carnes vermelhas (sendo esta proteína, e não o sangue, a principal responsável pela coloração deste tecido). Sua função é a de armazenar oxigênio, por meio de um grupo heme, idêntico ao encontrado na hemoglobina (Goodsell, 2000).

Na rabdomiólise, ocorre a destruição de células musculares esqueléticas que podem ter sido lesionadas. Com a ruptura destas células ocorre a liberação de proteínas do interior das células como a mioglobina, creatina quinase, aldolase e a lactato desidrogenase. A mioglobina é eliminada na urina, onde pode ser constatada a mioglobinúria, condição onde a urina apresenta cor de chá (Torres, Helmstetter, Kaye, Kaye, 2015).

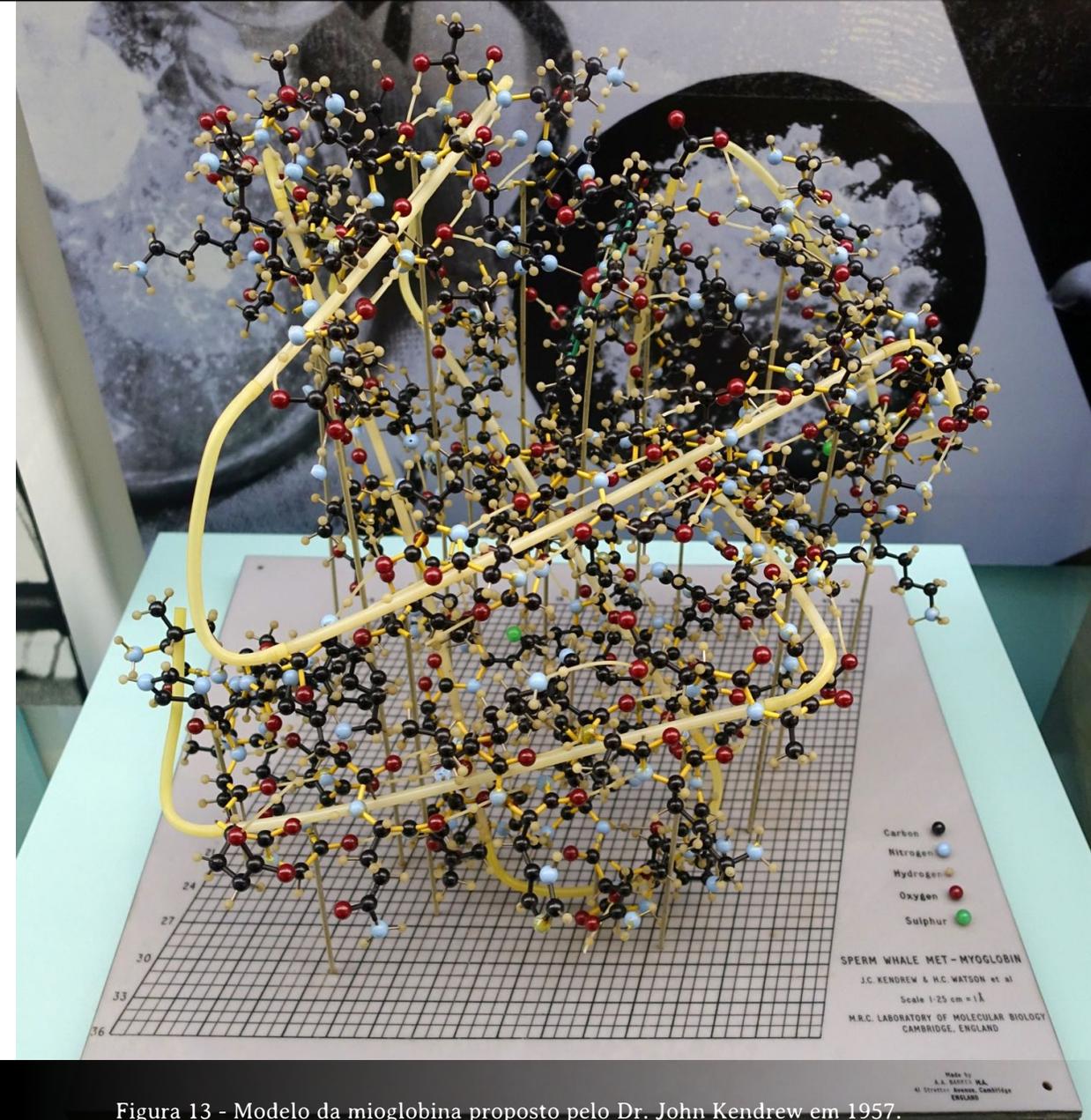


Figura 13 - Modelo da mioglobina proposto pelo Dr. John Kendrew em 1957.

Estrutura da mioglobina

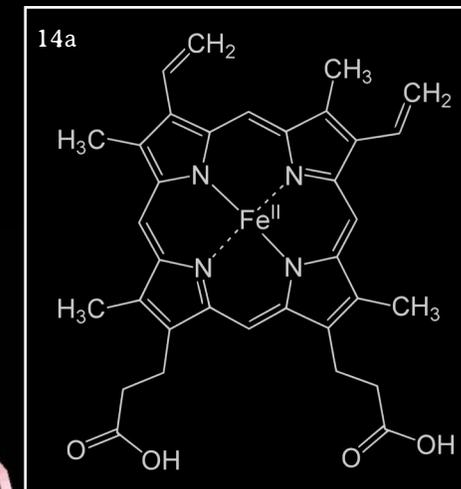
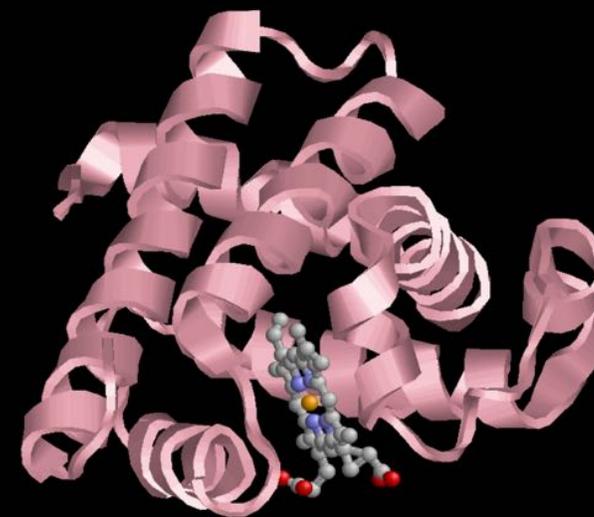
A Figura 14 apresenta estrutura da mioglobina da baleia cachalote (*Physeter catodon*) e foi desenvolvida a partir do arquivo 1MBN.pdb.

A mioglobina formada por oito alfa-hélices e está representada na Figura 14 no modo *Cartoons* e na cor rosa matiz (*pinktint*).

No interior da mioglobina, observa-se a presença de um grupo heme representado na Figura 14 no modo bola e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK. Observe que neste grupo heme não estão representados os átomos de hidrogênio. A Figura 14a apresenta a estrutura química do grupo heme.

Observe que na região central do grupo heme está localizado um átomo de ferro. Este átomo é capaz de se ligar à molécula de oxigênio, sendo responsável pelo seu armazenamento no interior da proteína (Goodsell, 2000).

O *script* da Figura 14, produzido para o *software* RasMol, está apresentado no Capítulo 8 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Mioglobina	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	
Átomo de carbono	Cinza claro (<i>CPK</i>)	
Átomo de ferro	Laranja (<i>CPK</i>)	
Átomo de oxigênio	Vermelho (<i>CPK</i>)	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste (<i>CPK</i>)	

Figura 14 - Estrutura da mioglobina.

8. *Scripts* desenvolvidos

Figura 2 - Estrutura das proteínas SNARE.

```
load 1SFC.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
colour bluetint
select *b
cartoons
colour pinktint
select *c
cartoons
colour green
select *d
cartoons
colour greentint
rotate z -30
translate y 13
translate x 4
zoom 350
```

Figura 4 - Ligação do captopril à enzima conversora de angiotensina I.

```
load 2X8Z.pdb
wireframe off
backbone 50
colour bluetint
select 1615
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
zoom 400
translate y -5
```

Figura 6 - Estrutura do peptídeo β -amilóide.

```
load 2M4J.pdb
wireframe off
select */1
cartoons
colour structure
rotate x -40
rotate z 5
zoom 170
```

Figura 8 - Ligação do ácido acetilsalicílico com a ciclo-oxigenase-2.

```
load 1PTH.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
colour pinktint
select *b
backbone 50
colour bluetint
select sal
wireframe 75
spacefill 150
colour cpk
rotate z 15
zoom 150
translate y 5
```

Figura 10 - Estrutura da glicoproteína *spike*.

```
load 6VXX.pdb
wireframe off
spacefill
select *a
colour bluetint
select *b
colour skyblue
select *c
colour purple
select hetero
spacefill off
rotate x 90
rotate y 15
```

Figura 12 - Estrutura da actinomicina D.

```
load 1A7Y.pdb
wireframe off
select *a
spacefill 150
wireframe 75
select eee
spacefill off
wireframe off
rotate x 130
rotate z -25
zoom 200
```

Figura 14 - Estrutura da mioglobina.

```
load 1MBN.pdb
wireframe off
cartoons
colour pinktint
select hem
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
zoom 130
```

Créditos das figuras

Figura 1 - Aspecto microscópico de um neurônio.

Fonte: Berkshire Community College Bioscience Image Library. File:Nervous Tissue Spinal Cord Motor Neuron (41850850342).jpg [Internet]. 2018 May 03 [acesso 18 mai 2022] Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nervous_Tissue_Spinal_Cord_Motor_Neuron_\(41850850342\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nervous_Tissue_Spinal_Cord_Motor_Neuron_(41850850342).jpg). Figura registrada em domínio público: *Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication*.

Figura 2 - Estrutura das proteínas SNARE.

Autores, 2022.

Figura 3 - A hipertensão pode ser diagnosticada pela aferição da pressão sanguínea

Fonte: A healthcare professional performing blood pressure monitoring on a patient. File:Blood pressure monitoring.jpg [Internet]. 2019 Jun 26 [acesso 22 jun 2022] Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood_pressure_monitoring.jpg. Figura registrada em domínio público: *Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication*.

Figura 4 - Ligação do captopril com a enzima conversora de angiotensina I.

Autores, 2022.

Figura 4a - Estrutura química do captopril.

Fonte: Harbin. 2D structure of ACE-class antihypertensive captopril (Capoten). File:Captopril.svg [Internet]. 2009 Jan 08 [acesso 23 jun 2022] Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Captopril.svg>. Figura registrada em domínio público: *Public Domain*.

Figura 5 - A doença de Alzheimer acomete pacientes idosos em maior frequência.

Fonte: Zomer M. Person holding a stress ball [Internet]. 2017 Mar 07 [acesso 22 jun 2022]. Disponível em:

<https://www.pexels.com/photo/person-holding-a-stress-ball-339620/>. Figura registrada como: *License: Free to use. Not attribution required.*

Figura 6 - Estrutura do peptídeo β -amiloide.

Autores, 2022.

Figura 7 - A aspirina pode ser usada em casos de cefaleias, enxaquecas e resfriados.

Fonte: Piacquadio A. Young man in sleepwear suffering from headache in morning [Internet]. 2020 May 02 [acesso 25 jun 2022]. Disponível em:

<https://www.pexels.com/photo/young-man-in-sleepwear-suffering-from-headache-in-morning-3771115/>. Figura registrada como: *License: Free to use. Not attribution required.*

Figura 8 - Ligação do ácido acetilsalicílico com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 8a - Estrutura química do ácido acetilsalicílico.

Fonte: Benjah-bmm27. Skeletal formula of aspirin. File:Aspirin-skeletal.svg [Internet]. 2006 Apr 01 [acesso 26 jun 2022] Disponível em:

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspirin-skeletal.svg>. Figura registrada em domínio público: *Public Domain.*

Figura 9 - A glicoproteína spike é uma das proteínas do SARS-CoV-2.

Fonte: CDC. Structure of a coronavirus [Internet]. 2020 Sep 12 [acesso 26 jun 2022]. Disponível em:

<https://www.pexels.com/photo/structure-of-a-coronavirus-3993212/>. Figura registrada como: *License: Free to use. Not attribution required.*

Figura 10 - Estrutura da glicoproteína spike.

Autores, 2022.

Figura 11 - Aspecto microscópico do tumor de Wilms.

Fonte: Häggström M. Histopathology of Wilms' tumor, showing its three elements: blastema, mesenchyme (stroma) and epithelium. H&E stain. File:Histopathology of Wilms' tumor, original.jpg [Internet]. 2021 Apr 06 [acesso 27 jun 2022]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Histopathology_of_Wilms%27_tumor,_original.jpg. Figura registrada como domínio público: *Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication*.

Figura 12 - Estrutura da actinomicina D.

Autores, 2022.

Figura 12a - Estrutura química da actinomicina D.

Fonte: Edgar181. Chemical structure of actinomycin D. File:Actinomycin D.png [Internet]. 2008 Oct 23 [acesso 27 jun 2022] Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Actinomycin_D.png. Figura registrada em domínio público: *Public Domain*.

Figura 13 - Modelo da mioglobina proposto pelo Dr. John Kendrew em 1957.

Fonte: Daderot. Exhibit in the National Museum of American History, Washington, DC, USA. Photography was permitted in the museum without restriction. File:Myoglobin protein model, created by Dr. John Kendrew and technician at Cambridge University, 1965 - National Museum of American History - DSC00018.jpg [Internet]. 2015 Mar 27 [acesso 27 jun 2022]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Myoglobin_protein_model,_created_by_Dr._John_Kendrew_and_technician_at_Cambridge_University,_1965_-_National_Museum_of_American_History_-_DSC00018.jpg. Figura registrada como domínio público: *Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication*.

Figura 14 - Estrutura da mioglobina.

Autores, 2022.

Figura 14a - Estrutura química do grupo heme.

Fonte: Yikrazuul. Heme b. File:Heme b.svg [Internet]. 2010 Aug 03 [acesso 27 jun 2022] Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heme_b.svg. Figura registrada em domínio público: *Public Domain*.

Referências

Actinomycin D [Internet]. 2022 [acesso 27 jun 2022]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/actinomycin-d>.

Akif M, Georgiadis D, Mahajan A, Dive V, Sturrock ED, Isaac RE, Acharya KR. High-resolution crystal structures of *Drosophila melanogaster* angiotensin-converting enzyme in complex with novel inhibitors and antihypertensive drugs. *J Mol Biol* [Internet]. 2010 Jul 16 [acesso 22 jun 2022];400(3):502-17. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283610005036?via%3Dihub>.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K et al. *Biologia molecular da célula*. 6^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. Capítulo 13, Tráfego intracelular de vesículas; p. 695-752.

Arisi GM, Neder L, Moreira JE. O ciclo da vesícula sináptica: panorama molecular. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. abr/jun 2001 [acesso 18 mai 2022];34(2):154-69. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/1421>.

Aspirin [Internet]. 2022 Jun 22 [acesso 26 jun 2022]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Aspirin>.

Captopril [Internet]. 2022 Jun 18 [acesso 23 jun 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril>.

Contessoto VG, Oliveira Junior AB, Chahine J, Oliveira RJ, Leite VBP. Introdução ao problema de enovelamento de proteínas: uma abordagem utilizando modelos computacionais simplificados. *Rev Bras Ensino Fís* [Internet]. 2018 [acesso 24 jun 2022];40(4): e4307. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbef/a/WVRyJHCPYrzV6VR59NqgmSK/abstract/?lang=pt#>.

Coronavirus spike protein [Internet]. 2022 Jun 05 [acesso 27 jun 2022]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Coronavirus_spike_protein.

Dactinomycin [Internet]. 2022 Feb 23 [acesso 27 jun 2022]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Dactinomycin>.

Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: implications for the design of spike-based vaccine immunogens. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Oct 7 [acesso 26 jun 2022];11:576622. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575906/>.

Goodsell D. Actinomycin [Internet]. 2013a Apr [acesso 27 mai 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/160>.

Goodsell D. Myoglobin [Internet]. 2000 Jan [acesso 27 mai 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/1>.

Goodsell D. SARS-CoV-2 Spike [Internet]. 2020 Jun [acesso 26 mai 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/246>.

Goodsell D. SNARE Proteins [Internet]. 2013b Nov [acesso 18 mai 2022]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/167>.

Hassunuma RM, Garcia PC, Silva PM. Ciclo-oxigenase-2 e seus inibidores. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2016. Capítulo 1. Estrutura da ciclo-oxigenase-2 (5COX.pdb); p. 7-8. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/ciclo-oxigenase-2-e-seus-inibidores/>.

John C. Kendrew - Facts [Internet]. 2022 [acesso 27 mai 2022]. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/kendrew/facts/>.

Lima GCA, Hassunuma RM, Garcia PC. Utilizando recursos de Bioinformática para análise estrutural de proteínas priônicas humanas [Internet]. In: Anais do 21º CONIC-SEMESP - Congresso Nacional de Iniciação Científica; 2021; Evento On-line; 2021. v. 9. Disponível em: <https://www.conic-semesp.org.br/anais/anais-conic.php?ano=2021&act=autores>.

Lima KP, Hassunuma RM, Garcia PC, Messias SHN. Laboratório Divertido de Ciências - Volume 3: Pressão sanguínea [Internet]. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2021 [acesso 23 jun 2022]. 29 p. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/laboratorio-divertido-de-ciencias-v-3/>.

Lu JX, Qiang W, Yau WM, Schwieters CD, Meredith SC, Tycko R. Molecular structure of β -amyloid fibrils in Alzheimer's disease brain tissue. *Cell* [Internet]. 2013 Sep 12 [acesso 24 jun 2022];154(6):1257-68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814033/>.

Martínez-Flores D, Zepeda-Cervantes J, Cruz-Reséndiz A, Aguirre-Sampieri S, Sampieri A, Vaca L. SARS-CoV-2 vaccines based on the spike glycoprotein and implications of new viral variants. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jul 12 [acesso 26 jun 2022];12:701501. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8311925/>.

McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Apr [acesso 26 jun 2022];26(2):101-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185399/>.

Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* [Internet]. 1995 Nov [acesso 17 jun 2022];28(4):423-72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968000402021771>.

Murphy MP, LeVine H 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2010 [acesso 24 jun 2022];19(1):311-23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813509/>.

National Institutes of Health. National Library of Medicine. Actinomycin D [Internet]. [acesso 27 jun 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2019>.

National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2022 Jun 18 [acesso 23 jun 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril>.

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

O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2011 [acesso 24 jun 2022];34:185-204. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174086/>.

Oliveira SNMM, Hassunuma RM, Garcia PC, Messias SHN. Hormônios: guia de consulta rápida. 1ª ed. Bauru: Canal 6; 2020. Capítulo 4, Angiotensina II; p. 18-9.

Reynaud, E. Protein misfolding and degenerative diseases. Nature Education [Internet]. 2010 [acesso 24 jun 2022];3(9):28. Disponível em: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/protein-misfolding-and-degenerative-diseases-14434929/>.

Rodriguez FJ, Gil V, del Carmen Beneyto M, Lopez-Vidriero E. Effects of captopril once daily on blood pressure and angiotensin converting enzyme in hypertensive patients. Postgrad Med J. 1986;62 Suppl 1:94-6.

Sobell HM. Actinomycin and DNA transcription. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1985 Aug [acesso 27 jun 2022];82(16):5328-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC390561/>.

Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. Nature [Internet]. 1998 Sep 24 [acesso 18 mai 2022];395(6700):347-53. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/26412>.

Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Ochsner J [Internet]. 2015 Spring [acesso 27 jun 2022];15(1):58-69. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365849/>.

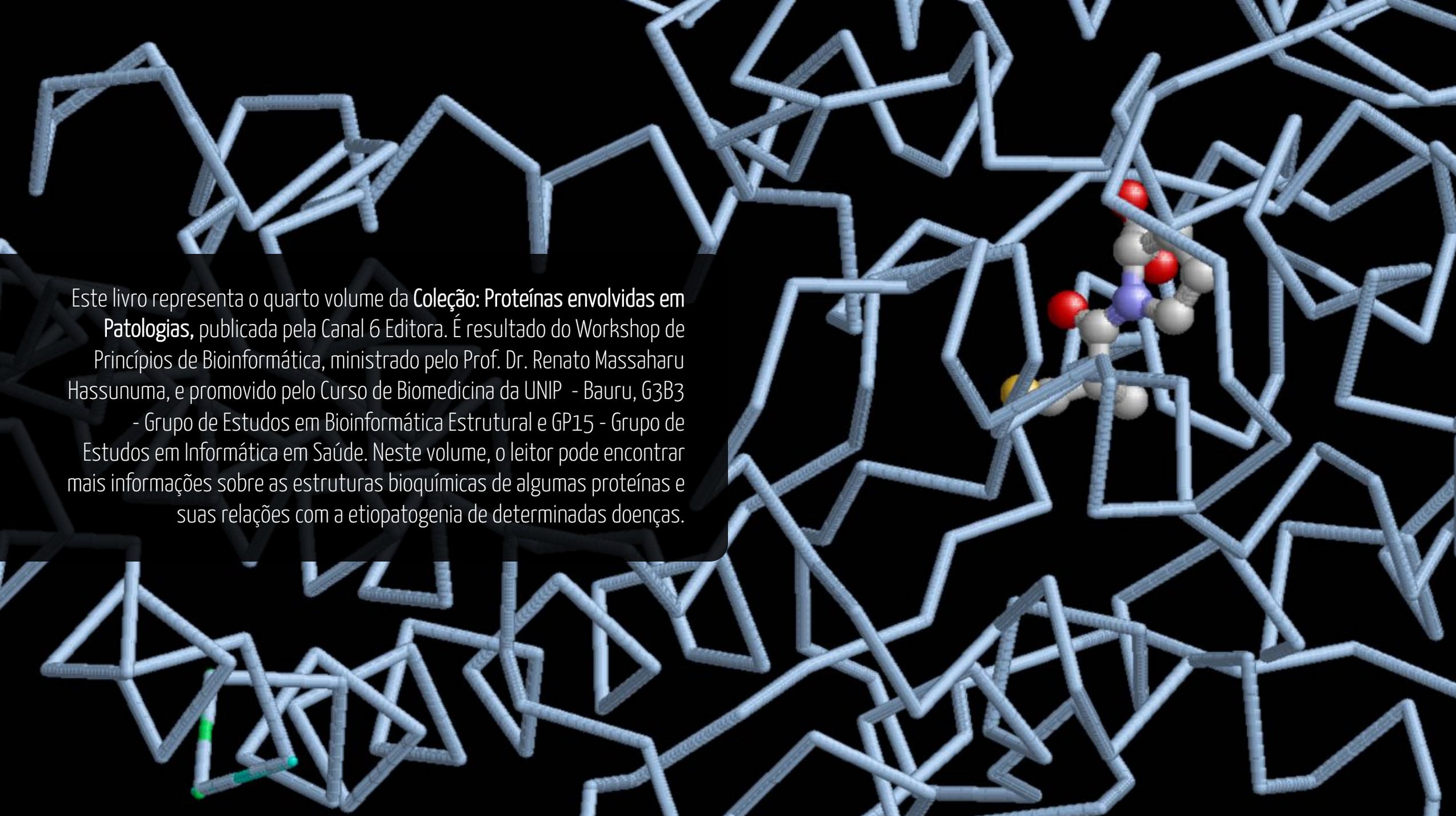
Truong C. Low-dose acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular disease: Do not misinterpret the recommendations. Can Fam Physician [Internet]. 2015 [acesso 26 jun 2022];61(11):971-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642907/>.

Urata TCA, Hassunuma RM. Interações do flurbiprofeno com a ciclo-oxigenase-2. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2017. Capítulo 3. Ciclo-oxigenase-2; p. 12-6. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/interacoes-do-flurbiprofeno-com-a-ciclo-oxigenase-2/>.

Vicente MS, Hassunuma RM. Ibuprofeno: interações com albumina sérica e ciclo-oxigenase-2. 1ª ed. Bauru: Canal 6 Editora; 2017. Capítulo 3. Ciclo-oxigenase-2; p. 47-50. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/ibuprofeno-interacoes-com-albumina-serica-e-ciclo-oxigenase-2/>.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [acesso 27 jun 2022];181(2):281-92.e6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102599/>.

Wu KK. Aspirin and other cyclooxygenase inhibitors: new therapeutic insights. *Semin Vasc Med* [Internet]. 2003 May [acesso 26 jun 2022];3(2):107-12. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2003-40668>.



Este livro representa o quarto 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 UNIP - Bauru, G3B3 - Grupo de Estudos em Bioinformática Estrutural e GP15 - Grupo de Estudos em Informática em Saúde. Neste volume, o leitor pode encontrar mais informações sobre as estruturas bioquímicas de algumas proteínas e suas relações com a etiopatogenia de determinadas doenças.