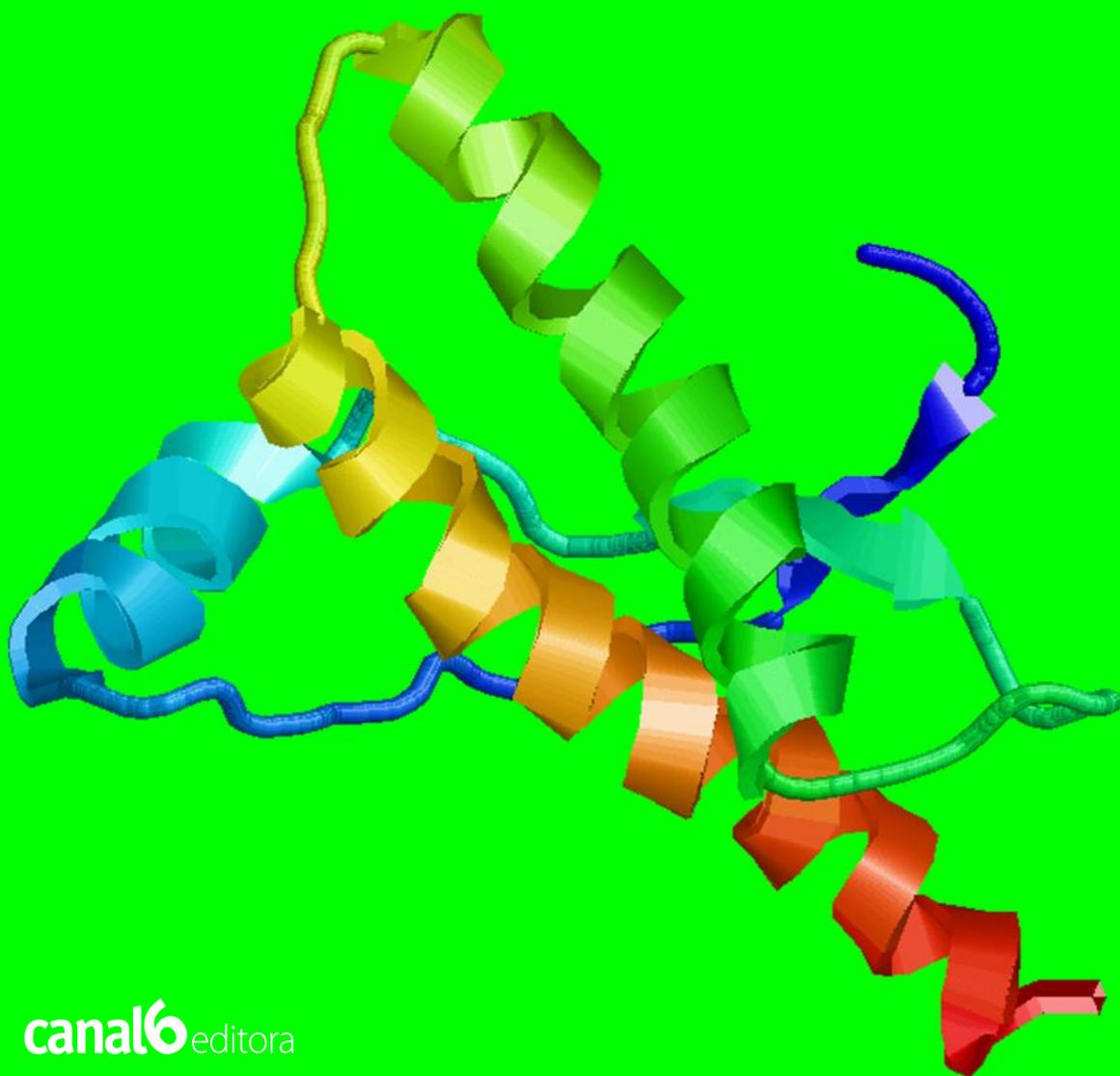


Proteínas envolvidas em Patologias

Volume 2

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



Proteínas envolvidas em Patologias Volume 2

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

canal6 editora

1ª Edição / 2018
Bauru, SP

© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial:

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 2 / Renato Massaharu
Hassunuma, Patrícia Carvalho Garcia e
Sandra Heloísa Nunes Messias. - Bauru:
Canal6, 2018.

Inclui bibliografia

35 f. : il. color.

ISBN: 978-85-7917-468-1

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,

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 uma sequência do e-book intitulado **Proteínas envolvidas com Patologias – Volume 1**, também publicado pela Canal 6 Editora. Neste segundo volume, é apresentada as estruturas bioquímicas de mais sete proteínas relacionadas a diferentes doenças. Esta obra foi resultado das atividades desenvolvidas na última edição do Curso de Programação no RasMol, promovido pelo Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru.

Esperamos que este livro possa entreter aqueles que apreciaram o volume 1 e que contribua no enriquecimento do conhecimento para todos aqueles que se interessam pela área de Bioquímica Estrutural e Bioinformática.

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

Sumário

1	Fragmento 121-230 da proteína priônica celular humana	7
	Thaliny Aparecida Bueno da Silva; Renato Massaharu Hassunuma	
2	Fibrila Beta-Amiloide	11
	Letícia Graziela Costa Santos; Renato Massaharu Hassunuma	
3	Glicoproteínas GP1 e GP2 do Envelope do Vírus Ebola	15
	Kelly Colussi Pinheiro Precipito; Renato Massaharu Hassunuma	
4	Transcriptase Reversa do Vírus HIV-1	19
	Ana Laura Seneda; Renato Massaharu Hassunuma	
5	Proteína p24 do Capsídeo do HIV-1	23
	Karina dos Santos Correia; Renato Massaharu Hassunuma	
6	Proteína E do envelope do vírus da dengue	27
	Marco Felipe Gonçalves Tozi; Renato Massaharu Hassunuma	
7	Toxina Diftérica	31
	Nathalia Regina Ribeiro; Renato Massaharu Hassunuma	

1 Fragmento 121-230 da proteína priônica celular humana

Código PDB: 1QM2

Os príons são agentes infecciosos compostos por proteínas dobradas incorretamente. Não possuem ácidos nucleicos em sua composição e sua denominação deriva do inglês *proteinaceous infectious particle*, segundo definição proposta por Stanley Prusiner em 1982.

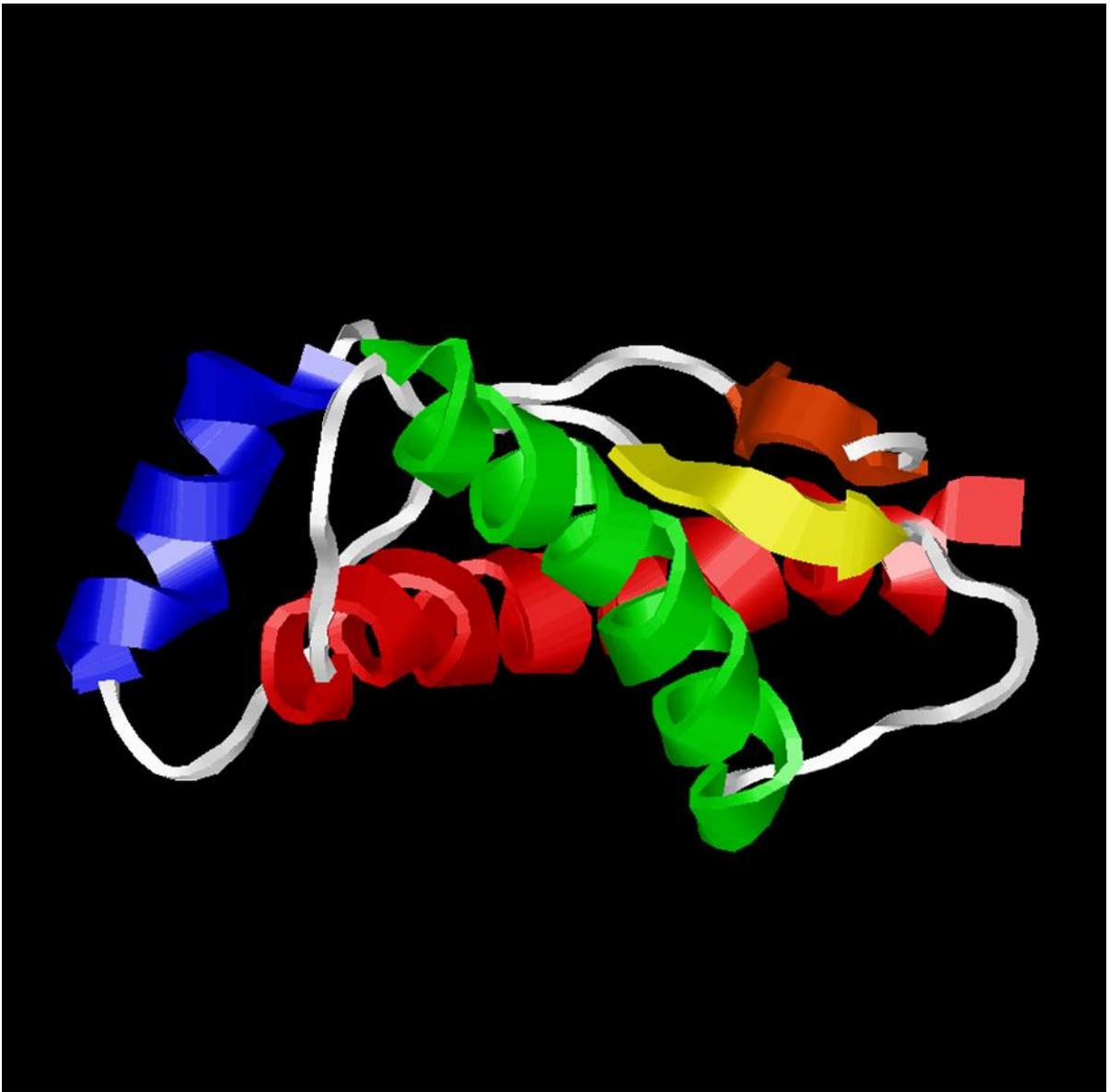
Sua forma normal é denominada proteína priônica celular (PrP^c) e está presente principalmente no tecido nervoso, sem causar danos ao organismo. Porém, uma alteração na conformação da proteína a converte em proteína priônica *scrapie* (PrP^{sc}) e a torna infecciosa causando encefalopatias espongiformes transmissíveis (Pacífico, Palota, 2002; Príon, 2008; Prusiner, 1991).

A PrP^{sc} força PrP^cs a se converterem em outras PrP^{sc}, podendo causar doenças neurais fatais à medida que a quantidade de PrP^{sc}s aumenta (Goodsell, 2008). Em seres humanos, causa a doença de Creutzfeldt-Jakob, que pode ser causada pela transmissão de príons adquiridos através do consumo de carne e vísceras bovinas provenientes de animais afetados pela encefalopatia espongiforme bovina, vulgarmente conhecida como a "doença da vaca louca" (Doença, 2017).

Na figura 1, observa-se o fragmento 121-230 da proteína priônica celular humana no modo *cartoons* e *colour structure*. Nesta representação são observadas três alfa-hélices que compreendem os resíduos: 144 a 154 em azul (*blue*), 173 a 194 em verde (*green*) e 200 a 228 em vermelho (*red*). Observam-se também duas fitas beta formadas pelos resíduos: 128 a 131 em vermelho alaranjado (*redorange*) e 161 a 164 em amarelo (*yellow*).

O script desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1QM2.pdb está apresentado no quadro 1.

Figura 1 – Proteína priônica celular humana



Legenda de cores

Resíduos	Cor	Amostra de cor
128-131	Vermelho-alaranjado (<i>redorange</i>)	
144-154	Azul (<i>blue</i>)	
161-164	Amarelo (<i>yellow</i>)	
173-194	Verde (<i>green</i>)	
200-228	Vermelho (<i>red</i>)	

Quadro 1 – Script desenvolvido para a proteína priônica celular humana

```
load 1qm2.pdb
wireframe off
cartoons
colour structure
select 144-154
colour blue
select 173-194
colour green
select 200-228
colour red
select 128-131
colour redorange
select 161-164
colour yellow
rotate x 70
zoom 220
```

Referências

Doença de Creutzfeldt-Jakob [Internet]. 2017. [citado 2017 dez. 23]. Disponível em:
https://pt.wikipedia.org/wiki/Doen%C3%A7a_de_Creutzfeldt-Jakob.

Goodsell D. Prions. Molecule of the month [Internet]. 2008. [citado 2017 dez. 23]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/101>.

Pacífico C, Galotta JM. Enfermedades por priones. Rev cienc agrari tecnol aliment [Internet]. 2002 [citado 2017 dez. 23];20:29-40.

Disponível em:
http://200.16.86.38/uca/common/grupo5/files/vol20_5.pdf.

Príon [Internet]. 2017. [citado 2017 dez. 23]. Disponível em:
<https://pt.wikipedia.org/wiki/Príon>.

Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. Science [Internet]. 1991 [citado 2017 dez. 23];252(5012):1515-22. Disponível em:
<http://www.sciencemag.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=1675487>.

2 Fibrila Beta-Amiloide

Código PDB: 2M4J

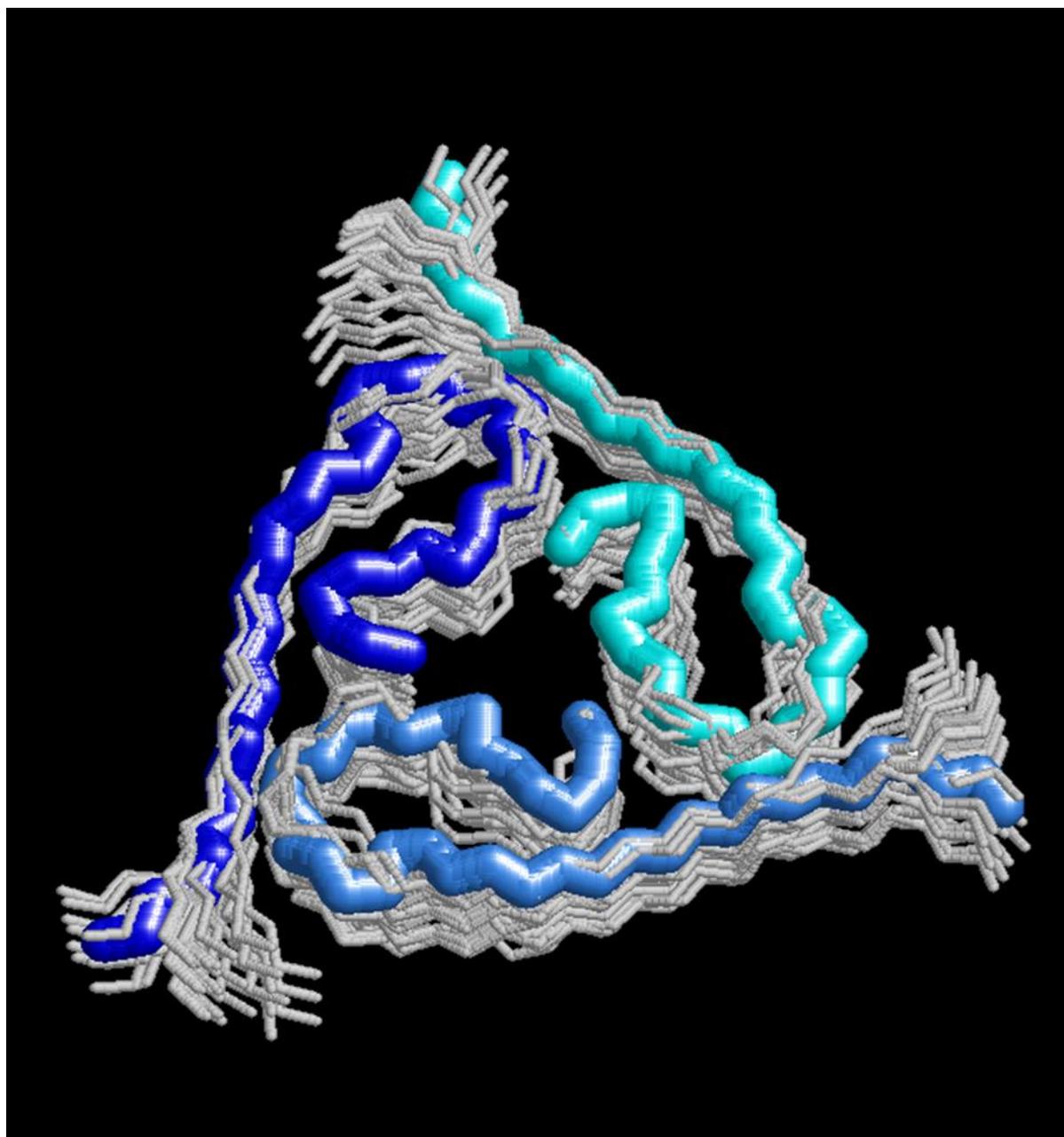
A proteína precursora beta-amiloide está presente na membrana plasmática de células saudáveis, desempenhando um papel importante no crescimento e reparo nervoso (Goodsell, 2006). Porém, o seu processamento incorreto leva à formação da proteína beta-amiloide (PBA) que ao se desdobrar, resulta na formação de longas fibrilas beta-amiloides. Estas fibrilas se depositam nos tecidos, formando as placas amiloides, um dos principais componentes celulares da doença de Alzheimer (Cárdanenas-Aguayo, Silva-Lucero, Cortes-Ortiz, Jiménez-Ramos, Gómez-Virgilio, Ramírez-Rodríguez et al., 2014; Goodsell, 2015; Xiao, Ma, McElheny, Parthasarathy, Long, Hoshi et al., 2015).

A deposição de fibrilas beta-amiloides no tecido cerebral pode afetar um grande número de vias metabólicas vitais, como o metabolismo de lipídios, cascatas de sinalização intracelular, função sináptica e liberação de neurotransmissores, podendo levar à morte celular (Lu, Qiang, Yau, Schwieters, Meredith, Tycko, 2013).

Na figura 2, podem ser observadas parte de uma fibrila beta-amiloide, retirada do cérebro de um paciente com doença de Alzheimer. Cada fibrila é formada por um trio de PBAs organizadas num formato triangular, que se unem a outros trios de PBAs. Na figura apresentada, observa-se o primeiro trio de PBAs representadas no modo *backbone* 500, sendo a cadeia A representada em ciano (*cyan*), a cadeia B em azul celeste (*skyblue*) e a cadeia C em azul (*blue*). As demais PBAs da fibrila beta amiloide estão representadas no modo *backbone* 100 em branco (*white*). Observe o entrelaçamento entre as PBAs do primeiro trio e as outras PBAs da mesma fibrila.

O script desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2M4J.pdb está apresentado no quadro 2.

Figura 2 – Fibrila beta-amiloide



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Modelo 1 da Cadeia A	Ciano (<i>cyan</i>)	
Modelo 1 da Cadeia B	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Modelo 1 da Cadeia C	Azul (<i>blue</i>)	
Demais modelos	Branco (<i>white</i>)	

Quadro 2 – Script desenvolvido para a fibrila beta-amiloide

```
load 2m4j.pdb
select all
backbone 100
colour white
wireframe off
select *a/1
colour cyan
backbone 500
select *b/1
colour skyblue
backbone 500
select *c/1
colour blue
backbone 500
rotate x -25
zoom 120
```

Referências

Cárdanenas-Aguayo MC, Silva-Lucero MC, Cortes-Ortiz M, Jiménez-Ramos B, Gómez-Virgilio L, Ramírez-Rodríguez G et al. Neurochemistry. InTech.; 2014. Capítulo 9, Physiological role of amyloid beta in neural cells: the cellular trophic activity, p. 258-81.

Goodsell D. Amyloids. Molecule of the month [Internet]. 2015. [citado 2017 dez 23]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/189>.

Goodsell D. Amyloid-beta precursor protein. Molecule of the month [Internet]. 2006. [citado 2017 dez 23]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/79>.

Lu J, Qiang W, Yau W, Schwieters CD, Meredith SC, Tycko R. Molecular structure of β -amyloid fibrils in Alzheimer's disease brain tissue. Cell [Internet]. 2013 [citado 2017 dez 13];154:1257-68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814033/>.

Xiao Y, Ma B, McElheny D, Parthasarathy S, Long F, Hoshi M et al. A β (1-42) fibril structure illuminates self-recognition and replication of amyloid in Alzheimer's disease. Nature Structural & Molecular Biology [Internet]. 2015 [citado 2017 dez 12];22(6):499-504. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476499/>.

3 Glicoproteínas GP1 e GP2 do Envelope do Vírus Ebola

Código PDB: 3CSY

O vírus Ebola (EBOV), pertencente à família *filoviridae*, é um vírus envelopado e de fita negativa de ácido ribonucleico (RNA), ou seja, é complementar ao RNAm, e portanto, precisa ser copiado para que as proteínas possam ser sintetizadas (Geisbert, Jahrling, 2004).

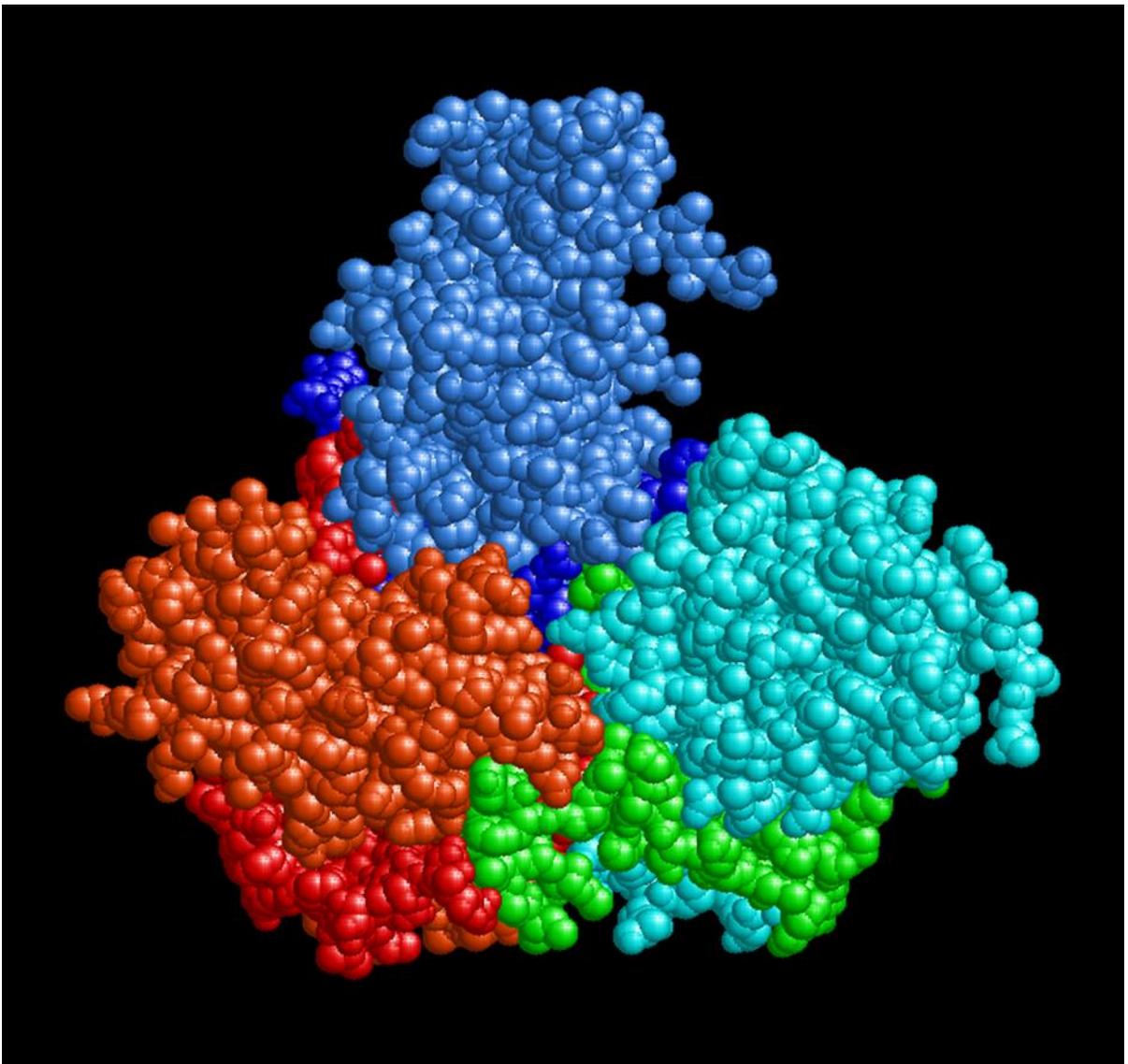
As manifestações clínicas do Ebola incluem febre, cefaleia severa, dores musculares, fraqueza, fadiga, diarreia, vômito, dor abdominal e hemorragia inexplicada. As manifestações podem aparecer de 2 a 21 dias após a exposição ao EBOV (Centers, 2014; Towner, Sealy, Khristova, Albariño, Conlan, Reeder et al., 2008).

No EBOV, o filamento de RNA é recoberto por um nucleocapsídeo que protege o genoma. Este por sua vez, é envolvido por proteínas de matriz, que auxiliam na manutenção da estrutura viral e no processo de replicação. Externamente, existe o envelope viral, onde se encontram as glicoproteínas GP1 e GP2, as quais possuem a função de se ligar aos receptores de superfície da célula hospedeira (Goodsell, 2014; Lee, Fusco, Hessell, Oswald, Burton, Saphir, 2008).

A figura 3, representa uma estrutura trimérica das GP1 e GP2 do vírus Ebola. Três proteínas GP1 estão representadas em azul celeste (*skyblue*), vermelho alaranjado (*redorange*) e ciano (*cyan*) e três proteínas GP2 estão representados em azul (*blue*), vermelho (*red*) e verde (*green*).

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

Figura 3 – Glicoproteínas GP1 e GP2 do envelope do vírus Ebola



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Modelo 1 da proteína GP1	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Modelo 2 da proteína GP1	Vermelho alaranjado (<i>redorange</i>)	
Modelo 3 da proteína GP1	Ciano (<i>cyan</i>)	
Modelo 1 da proteína GP2	Azul (<i>blue</i>)	
Modelo 2 da proteína GP2	Vermelho (<i>red</i>)	
Modelo 3 da proteína GP2	Verde (<i>green</i>)	

Quadro 3 – Script desenvolvido para as glicoproteínas GP1 e GP2 do envelope do vírus Ebola

```
load 3csy.pdb
wireframe off
select *i
spacefill
colour skyblue
select *k
spacefill
colour redorange
select *m
spacefill
colour cyan
select *j
spacefill
colour blue
select *l
spacefill
colour red
select *n
spacefill
colour green
rotate x 70
translate y 11
zoom 250
rotate z 7
```

Referências

Centers for Disease Control and Prevention. Signs and Symptoms [Internet]. 2014. [citado 2017 dez 27]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/symptoms/index.html>.

Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. Nat Med [Internet]. 2004 [citado 2017 dez 27];10(12 Suppl):S110-21. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1142>.

Goodsell D. Ebola Virus Proteins. Molecule of the month [Internet]. 2014. [citado 2017 dez 27]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/178>.

Lee JE, Fusco ML, Hessel AJ, Oswald WB, Burton DR, Saphir EO. Structure of the Ebola virus glycoprotein bound to a human survivor antibody. Nature. [Internet]. 2008. [citado 2017 dez. 22];454(7201):177–82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700032/>.

Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albariño CG, Conlan S, Reeder SA et al. Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. PLoS Pathog [Internet]. 2008 [citado 2017 dez 27]; 4(11):e1000212. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2581435/pdf/ppat.1000212.pdf>.

4 Transcriptase Reversa do Vírus HIV-1

Código PDB: 3HVT

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus, possuindo material genético constituído de duas moléculas idênticas de RNA de fita simples. Existem dois tipos de HIV: o tipo 1 (HIV-1) e o tipo 2 (HIV-2), que têm como principais alvos os linfócitos TCD4+. Após infectar uma célula, o RNA viral é convertido em DNA pela enzima transcriptase reversa, e este é então integrado ao DNA da célula hospedeira. Desta forma, ocorre a transcrição dos genes virais para a produção de novos vírus.

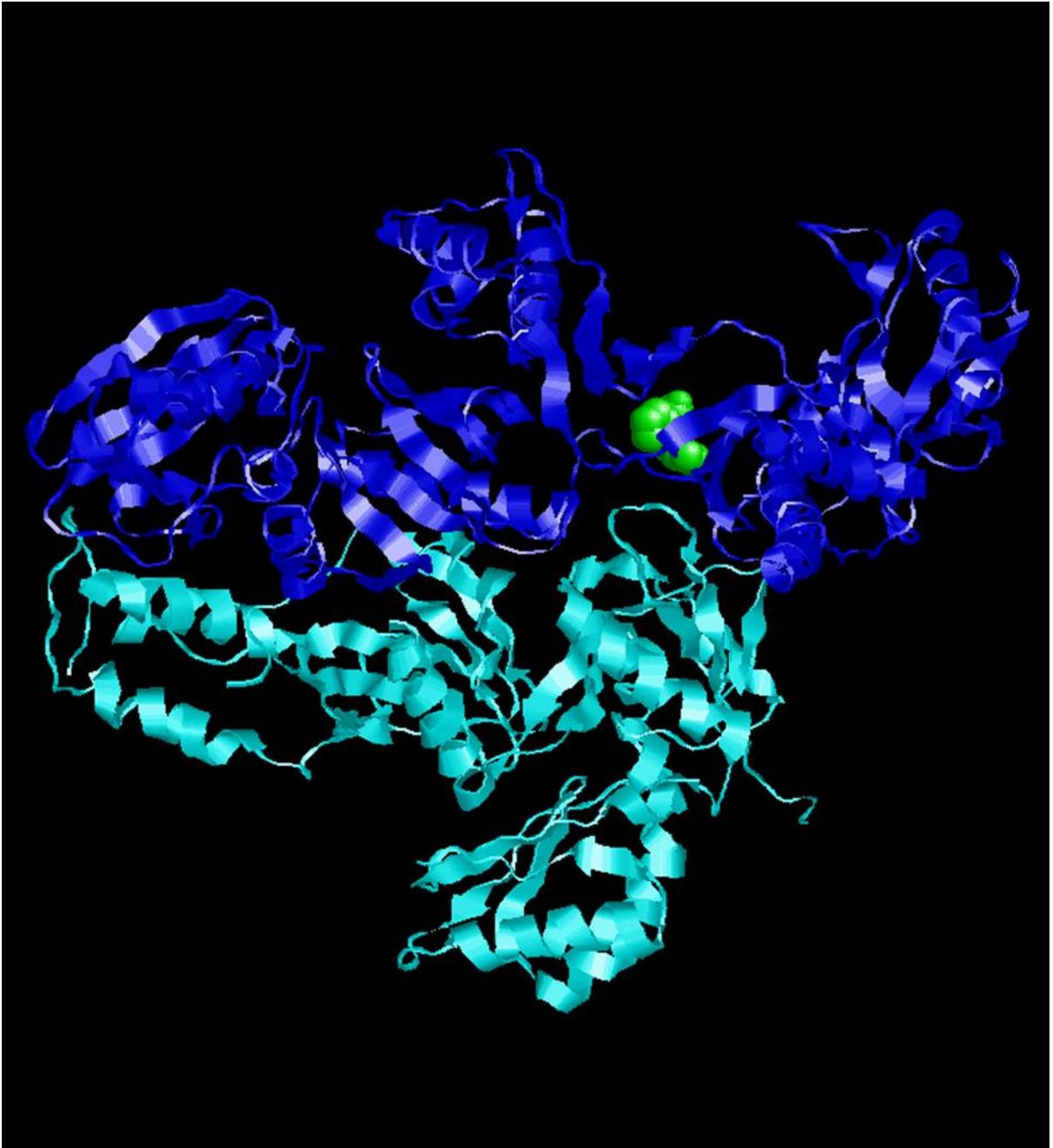
Entretanto, a transcriptase reversa não é muito eficaz nesse processo, promovendo diversas alterações no genoma viral e, conseqüentemente, alterações estruturais das novas enzimas que se formarão, surgindo então subtipos virais resistentes ao tratamento. Esta enzima é formada por duas subunidades: p66 e p51, que são transcritas de forma contínua a partir de um mesmo gene, sendo posteriormente clivadas e unidas novamente para formarem a enzima (Grotto; Pardini, 2006; Goodsell, 2002; Peçanha; Antunes; Tanuri, 2002; Smerdon, Jäger, Wang, Kohlstaedt, Chirino, Friedman et al., 1994).

Devido a importância da transcriptase reversa para replicação viral, ela se tornou alvo de diversos fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV. Dentre os fármacos inibidores de transcriptase reversa do HIV-1 está a nevirapina, que se liga ao sítio ativo da enzima, sendo, portanto, um inibidor não nucleosídico (Grotto; Pardini, 2006; Goodsell, 2002; Peçanha; Antunes; Tanuri, 2002; Smerdon, Jäger, Wang, Kohlstaedt, Chirino, Friedman et al., 1994).

A figura 4 representa a nevirapina em modo *spacefill* na cor verde (*green*) ligado à transcriptase reversa em modo *cartoons*. A subunidade p66 (cadeia A) está na cor azul (*blue*) e a p51 (cadeia B) em ciano (*cyan*).

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

Figura 4 – Transcriptase reversa do vírus HIV-1 ligada à nevirapina



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Subunidade p66 (cadeia A)	Azul (<i>blue</i>)	
Subunidade p51 (cadeia B)	Ciano (<i>cyan</i>)	
Nevirapina	Verde (<i>green</i>)	

Quadro 4 – Script desenvolvido para a transcriptase reversa do vírus HIV-1 ligada à nevirapina

```
load 3hvt.pdb
wireframe off
cartoons
select *a
colour blue
select *b
colour cyan
select nvp
spacefill
colour green
zoom 130
rotate x 60
```

Referências

Goodsell D. HIV Reverse Transcriptase. Molecule of the month [Internet]. 2002. [citado 2017 nov. 26]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/33>.

Grotto RMT, Pardini MIMC. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. Arq Ciências da Saúde [Internet]. 2006 [citado 2017 nov. 19];13(3):61–4. Disponível em: http://www.cienciasdasaude.famerp.br/racs_ol/vol-13-3/id_168.pdf.

Peçanha EP, Antunes OAC, Tanuri A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. Quim Nova [Internet]. 2002 [citado 2017 nov. 19];25(6b):1108–16. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n6b/13127.pdf>.

Smerdon SJ, Jäger J, Wang J, Kohlstaedt LA, Chirino AJ, Friedman JM, et al. Structure of the binding site for nonnucleoside inhibitors of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1994 [citado 2017 nov. 26];91(9):3911–5. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=43692&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

5 Proteína p24 do Capsídeo do HIV-1

Código PDB: 3MGE

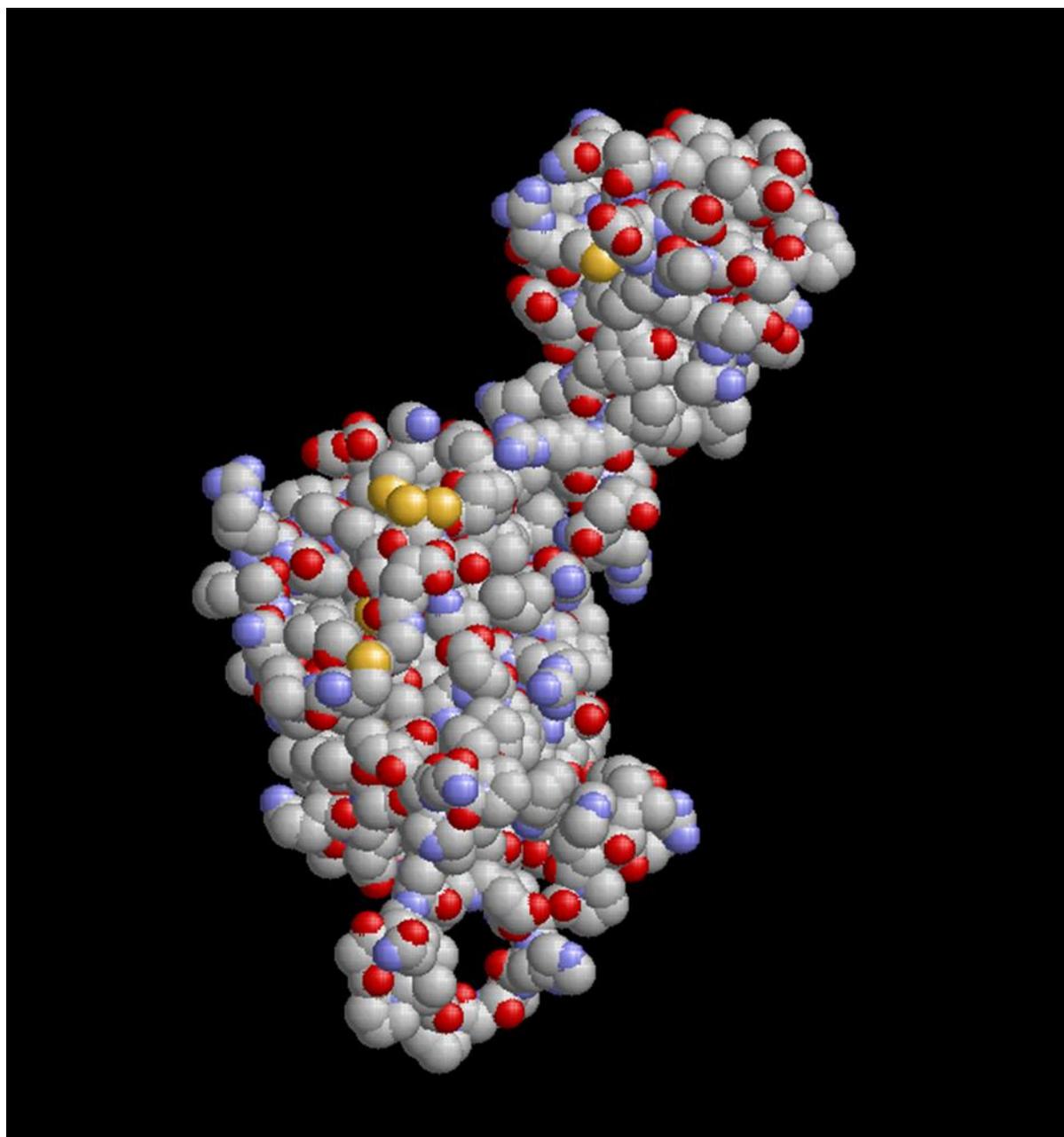
O vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta algumas características estruturais próprias. Externamente está revestida por um envelope, onde se encontram as glicoproteínas 120 (gp120) e 41 (gp41) (Goodsell, 2014). Na parte interna do envelope viral, existe a matriz estrutural, formada pela proteína da matriz 17 (p17). A estrutura seguinte é o capsídeo viral, constituído pela proteína p24 (Goodsell, 2013), que envolve duas fitas de RNA, intimamente ligadas às proteínas do nucleocapsídeo p7 e às enzimas transcriptase reversa, integrase e protease (Goodsell, 2000, 2002).

O capsídeo viral é formado exclusivamente pela proteína do capsídeo, também conhecida como p24 ou CA. Esta proteína apresenta flexibilidade, o que permite a associação com outras cópias da proteína, formando anéis de seis ou, menos frequentemente, de cinco. O capsídeo assume formato de cone, contendo doze anéis pentaméricos e mais de uma centena de hexâmetros (Goodsell, 2013; Pornillos, Ganser-Pornillos, Banumathi, Hua, Yeager, 2010).

A figura 5 representa a proteína p24 do capsídeo do HIV-1 no modo *spacefill* e *colour* CPK (No padrão CPK, o software Rasmol utiliza um padrão próprio de cores que não segue o modelo de cores do comando *select*. Por isso, as cores não são indicadas em termos em inglês). Observe uma área mais estreita na parte superior da molécula que permite a flexibilidade da proteína.

O script desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 3MGE.pdb está apresentado no quadro 5.

Figura 5 – Proteína p24 do capsídeo do HIV-1



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Átomo de carbono	Cinza claro	
Átomo de enxofre	Amarelo	
Átomo de oxigênio	Vermelho	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste	

Quadro 5 – Script desenvolvido para a proteína p24 do HIV-1

```
load 3mge.pdb  
wireframe off  
spacefill  
colour cpk  
select hoh  
spacefill off  
rotate x 30
```

Referências

Goodsell D. HIV-1 Protease. Molecule of the month [Internet]. 2000. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/6>.

Goodsell D. HIV Reverse Transcriptase. Molecule of the month [Internet]. 2002. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/33>.

Goodsell D. HIV Capsid. Molecule of the month [Internet]. 2013. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/163>.

Goodsell D. HIV Envelope Glycoprotein. Molecule of the month [Internet]. 2014. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/169>.

Pornillos O, Ganser-Pornillos BK, Banumathi S, Hua Y, Yeager M. Disulfide bond stabilization of the hexameric capsomer of human immunodeficiency virus. *J Mol Biol* [Internet]. 2010 [citado 2017 dez 21];401(5): 985–95. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845755/pdf/nihms777906.pdf>.

6 Proteína E do envelope do vírus da dengue

Código PDB: 1K4R

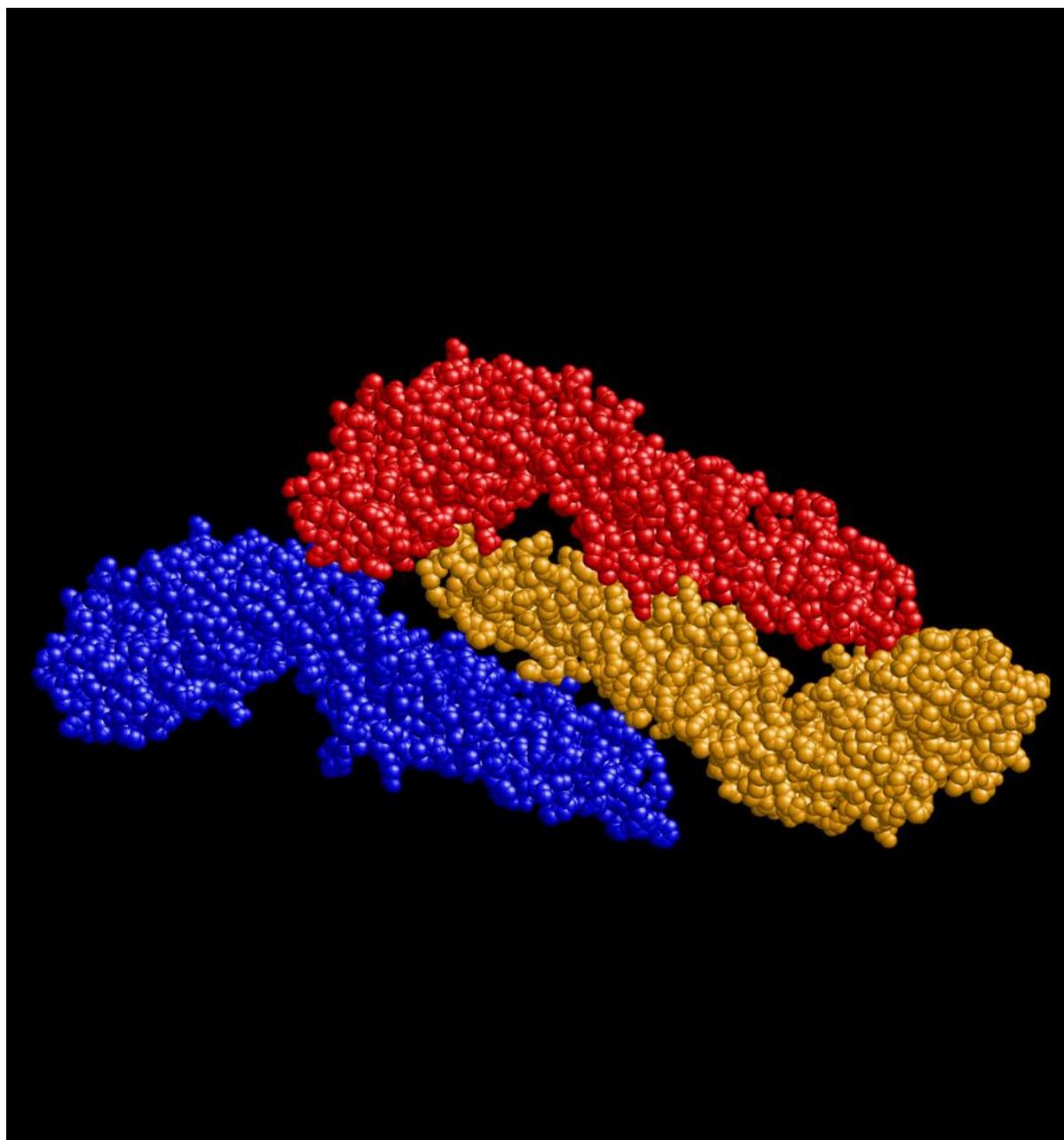
O vírus da dengue é um retrovírus que apresenta uma única cadeia de RNA em seu genoma. A partir de seu genoma são sintetizadas apenas 10 proteínas. Três delas são estruturais, ou seja, participam da formação de revestimento viral e as sete demais proteínas são não estruturais e estão envolvidas na reprodução do vírus (Goodsell, 2008).

As três proteínas estruturais correspondem a: proteína C (formada por 100 resíduos de aminoácidos e localizada no nucleocapsídeo), proteína M (formada por 75 resíduos de aminoácidos e localizada na membrana plasmática) e proteína E (formada por 495 aminoácidos e presente no envelope viral) (Rey, Heinz, Mandl, Kunz, Harrison, 1995).

A proteína E do envelope viral corresponde a proteína mais externa do vírus da dengue. A figura 6 apresenta a disposição de três cópias da proteína E do envelope do vírus da dengue do tipo 4. As proteínas E foram representadas no modo *spacefill* em azul (*blue*), vermelho (*red*) e laranja (*orange*). Estas três cópias repetem-se nesta mesma disposição por mais 60 vezes, em uma conformação icosaédrica (ou seja, formando uma estrutura poliédrica de 20 faces iguais). As 180 cópias da proteína E se organizam no envelope viral, com o objetivo de auxiliar na fixação do vírus na superfície celular e iniciar o processo infeccioso (Goodsell, 2008).

O script desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1K4R.pdb está apresentado no quadro 6.

Figura 6 – Proteína E do envelope do vírus da dengue



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Primeira cópia da proteína E	Azul (<i>blue</i>)	
Segunda cópia da proteína E	Vermelho (<i>red</i>)	
Terceira cópia da proteína E	Laranja (<i>orange</i>)	

Quadro 6 – Script desenvolvido para a proteína E do envelope do vírus da dengue

```
load 1k4r.pdb
wireframe off
spacefill
select *a
colour blue
select *b
colour red
select *c
colour orange
zoom 200
```

Referências

Goodsell D. Dengue virus. Molecule of the month [Internet]. 2008. [citado 2017 dez. 23]. Disponível em: <http://pdb101.rcsb.org/motm/103>.

Rey FA, Heinz FX, Mandl C, Kunz C, Harrison SC. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. Nature. [Internet]. 1995 [citado 2017 dez. 23];375(6529):291-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/375291a0>.

7 Toxina Diftérica

Código PDB: 1MDT

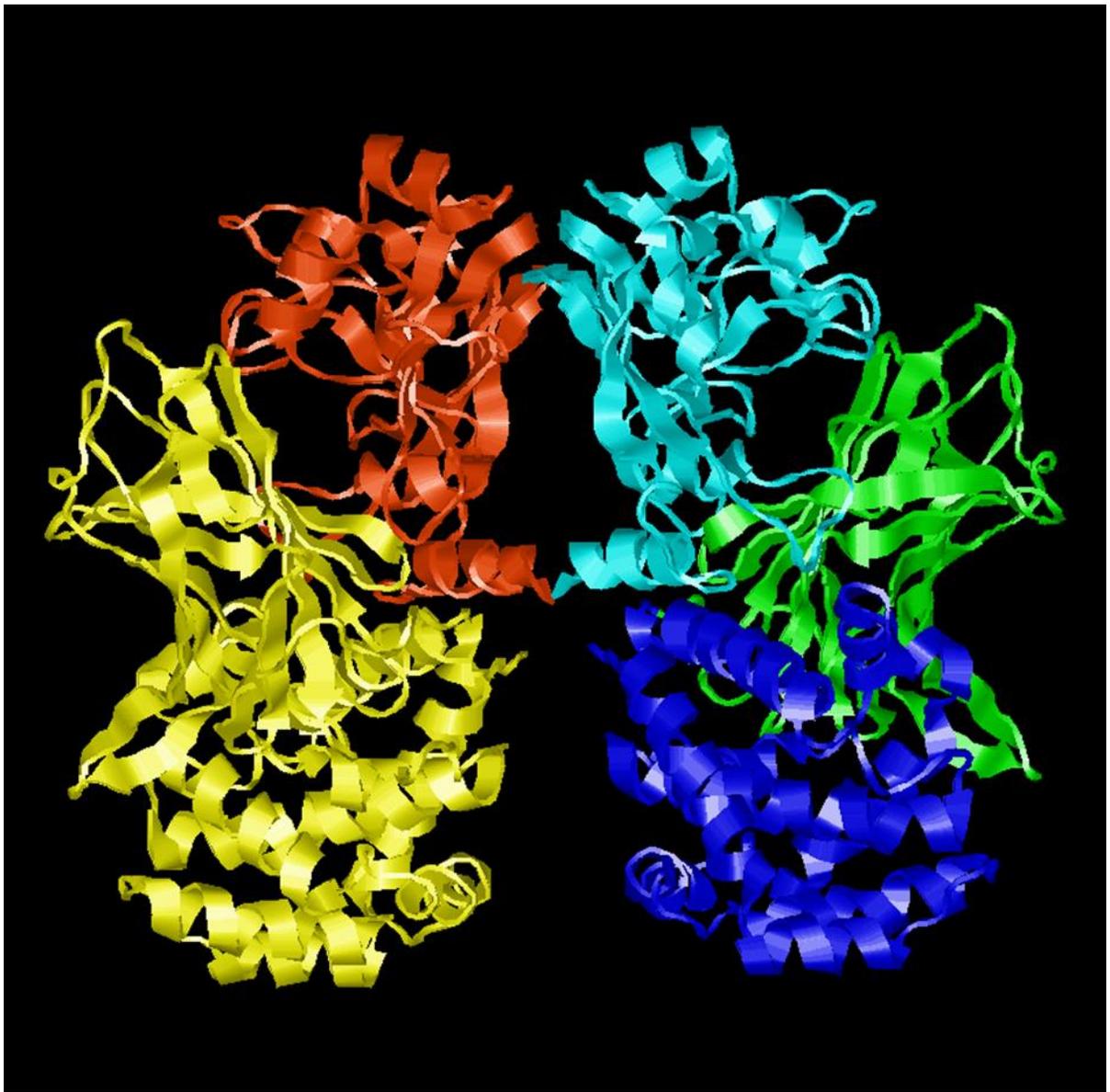
A toxina diftérica é uma exotoxina presente na bactéria *Corynebacterium diphtheriae*, agente etiológico da difteria (Toxina, 2017), uma doença que apresenta manifestações clínicas como dor e inflamação de garganta, febre de 38 a 40°C, dispneia, tosse, cansaço, catarro, manchas vermelhas na pele, disfagia, cefaleia, náuseas e linfadenopatia. Em casos em que a doença não é tratada, as toxinas da bactéria podem causar asfixia, alterações cardíacas, neurológicas e renais (Difteria, 2017).

A figura 7 representa a estrutura dimérica da toxina diftérica, a qual é formada por duas subunidades de 535 resíduos de aminoácidos ligadas por pontes dissulfeto. A subunidade à esquerda apresenta o fragmento A (resíduos 1 a 190) em vermelho alaranjado (*redorange*) e o fragmento B (resíduos 191-535) em amarelo (*yellow*).

A subunidade à direita apresenta os domínios da toxina diftérica. O domínio C, catalítico ou ADP-ribosil transferase (resíduos 1 a 190) em ciano (*cyan*) que corresponde à própria subunidade A. Este domínio catalisa a transferência da ADP-ribose do dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD) para o fator de alongamento-2 (EF-2), assim inativando o EF-2, alterando a síntese proteica e resultando em morte celular. O domínio T ou transmembrana (resíduos 191 a 378 do fragmento B) em azul (*blue*) facilita a translocação do domínio catalítico para o citosol da célula hospedeira. O domínio R ou fixador da toxina ao receptor celular (resíduos 379 a 535 do fragmento B) em verde (*green*) corresponde à parte da toxina responsável pela sua ligação ao receptor da célula hospedeira (Bennett, Eisenberg, 1994; Ferreira, 2013).

O script desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 1MDT.pdb está apresentado no quadro 7.

Figura 7 – Toxina diftérica



Legenda de cores

Estrutura	Cor	Amostra de cor
Fragmento A	Vermelho alaranjado (<i>redorange</i>)	
Fragmento B	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Domínio C	Ciano (<i>cyan</i>)	
Domínio T	Azul (<i>blue</i>)	
Domínio R	Verde (<i>green</i>)	

Quadro 7 – Script desenvolvido para a toxina diftérica

```
load 1mdt.pdb
wireframe off
cartoons
select 1-190a
colour redorange
select 191-535a
colour yellow
select 1-190b
colour cyan
select 191-378b
colour blue
select 379-535b
colour green
rotate y 180
zoom 150
```

Referências

Bennett MJ, Eisenberg D. Refined structure of monomeric diphtheriae toxin at 2.3 Å resolution. *Protein Sci* [Internet]. 1994 [citado 2017 dez. 27];3(9):1464-75. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2142954/pdf/7833808.pdf>.

Difteria [Internet]. 2017. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Difteria>.

Ferreira AA. Desenvolvimento da metodologia para realizar a qualificação de performance do biorreator utilizado para produção de toxina diftérica [dissertação]. São Paulo: Interunidades em Biotecnologia: Universidade de São Paulo; 2013. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-14052014-125920/pt-br.php>

Toxina diftérica [Internet]. 2017. [citado 2017 dez. 30]. Disponível em: https://es.wikipedia.org/wiki/Toxina_dift%C3%A9rica.

Este livro é uma sequência do e-book intitulado **Proteínas envolvidas com Patologias – Volume 1**, também publicado pela Canal 6 Editora. Neste segundo volume, são apresentadas as estruturas bioquímicas de mais sete proteínas relacionadas a diferentes doenças. Esta obra foi resultado das atividades desenvolvidas na última edição do Curso de Programação no RasMol, promovido pelo Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru. Esperamos que este livro possa entreter aqueles que apreciaram o volume 1 e que contribua no enriquecimento do conhecimento para todos aqueles que se interessam pela área de Bioquímica Estrutural e Bioinformática.

