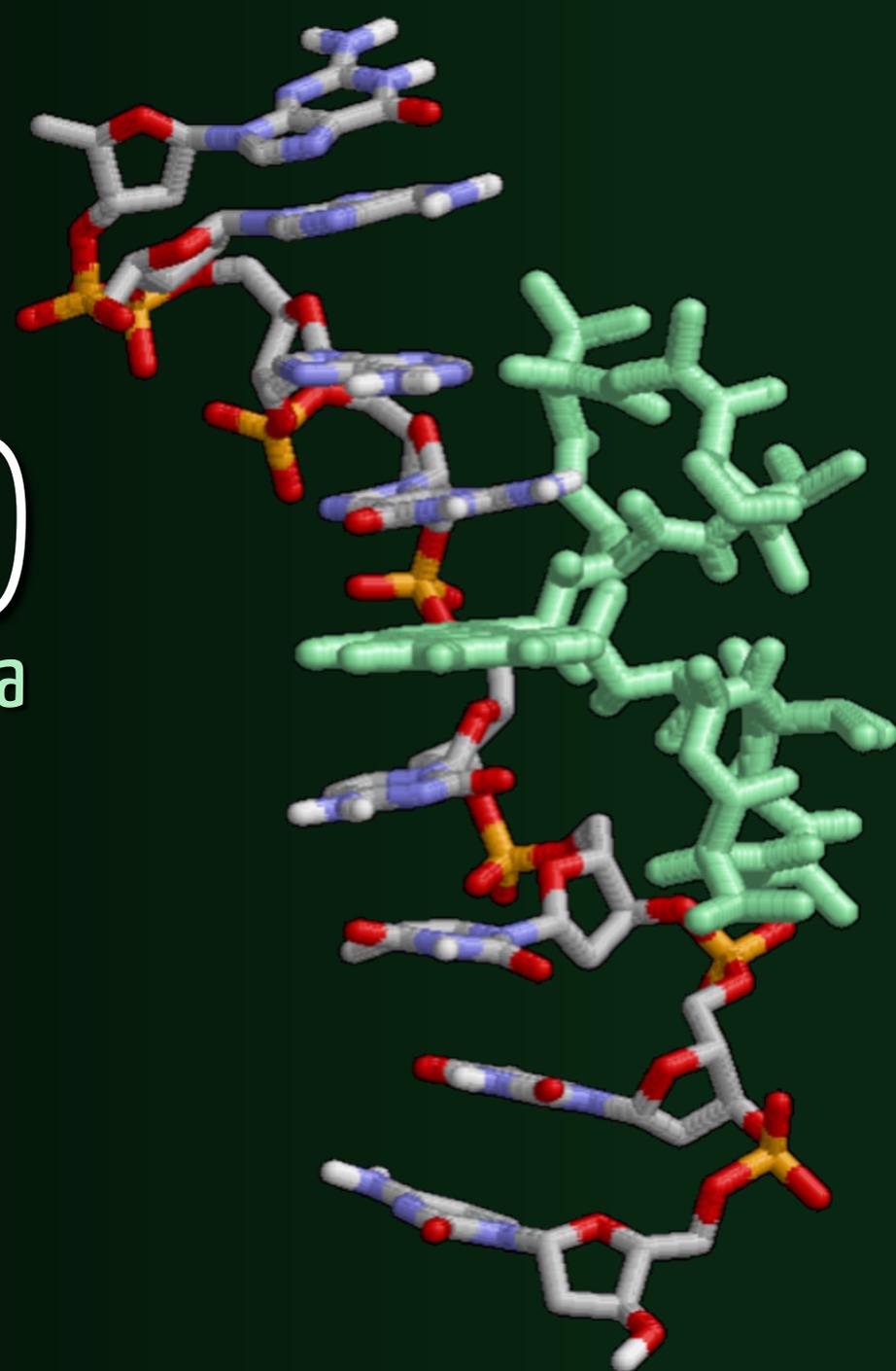


# ACTINOMICINA D

## Uma Visão Bioquímica

Ana Laura Mello de Godoi  
Renato Massaharu Hassunuma  
Patrícia Carvalho Garcia  
Sandra Heloísa Nunes Messias

canal6 editora



# ACTINOMICINA D

## Uma Visão Bioquímica

**Ana Laura Mello de Godoi**

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

**Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**

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

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

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

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Heloísa Nunes Messias**

Coordenadora Geral do Curso de Biomedicina da  
Universidade Paulista - UNIP

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

© Renato Massaharu Hassunuma.

**Conselho Editorial:**

ENF. ESP. FÁBIO APARECIDO DA SILVA

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

BIOMÉDICA ESP. MARYANA LOURENÇO BASTOS DO NASCIMENTO

*Especialista em Bacteriologia Clínica pela Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo (FAMEESP).*

**Design:**

Renato Massaharu Hassunuma.

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

---

A681     Actinomicina D : uma visão bioquímica [livro eletrônico] / Ana Laura  
1.ed.     Mello de Godoi ... [et al.]. – 1ª ed. - Bauru: Canal 6, 2023.  
           PDF

Outros autores: Renato Massaharu Hassunuma, Patrícia Carvalho  
Garcia, Sandra Heloísa Nunes Messias.

ISBN 978-85-7917-629-6

DOI 10.52050/9788579176296

1. Bioinformática. 2. Bioquímica. 3. Farmacologia. I. Godoi, Ana  
Laura Mello de, II. Hassunuma, Renato Massaharu. III. Garcia, Patrícia  
Carvalho. IV. Messias, Sandra Heloísa Nunes.

12-2023/04

CDD 572

---

Índice para catálogo sistemático:

1. Actinomicina : Bioquímica 572

Bibliotecária : Aline Grazielle Benitez CRB-1/3129

## **Agradecimentos**

Agradecemos as valiosas contribuições na revisão deste material realizadas pela ***Enf. Esp. Fábio Aparecido da Silva e Biomédica Esp. Maryana Lourenço Bastos do Nascimento.***

*Ana Laura Mello de Godoi,  
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Carvalho Garcia e  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Heloísa Nunes Messias.*

## **Apresentação**

Esta obra 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>.

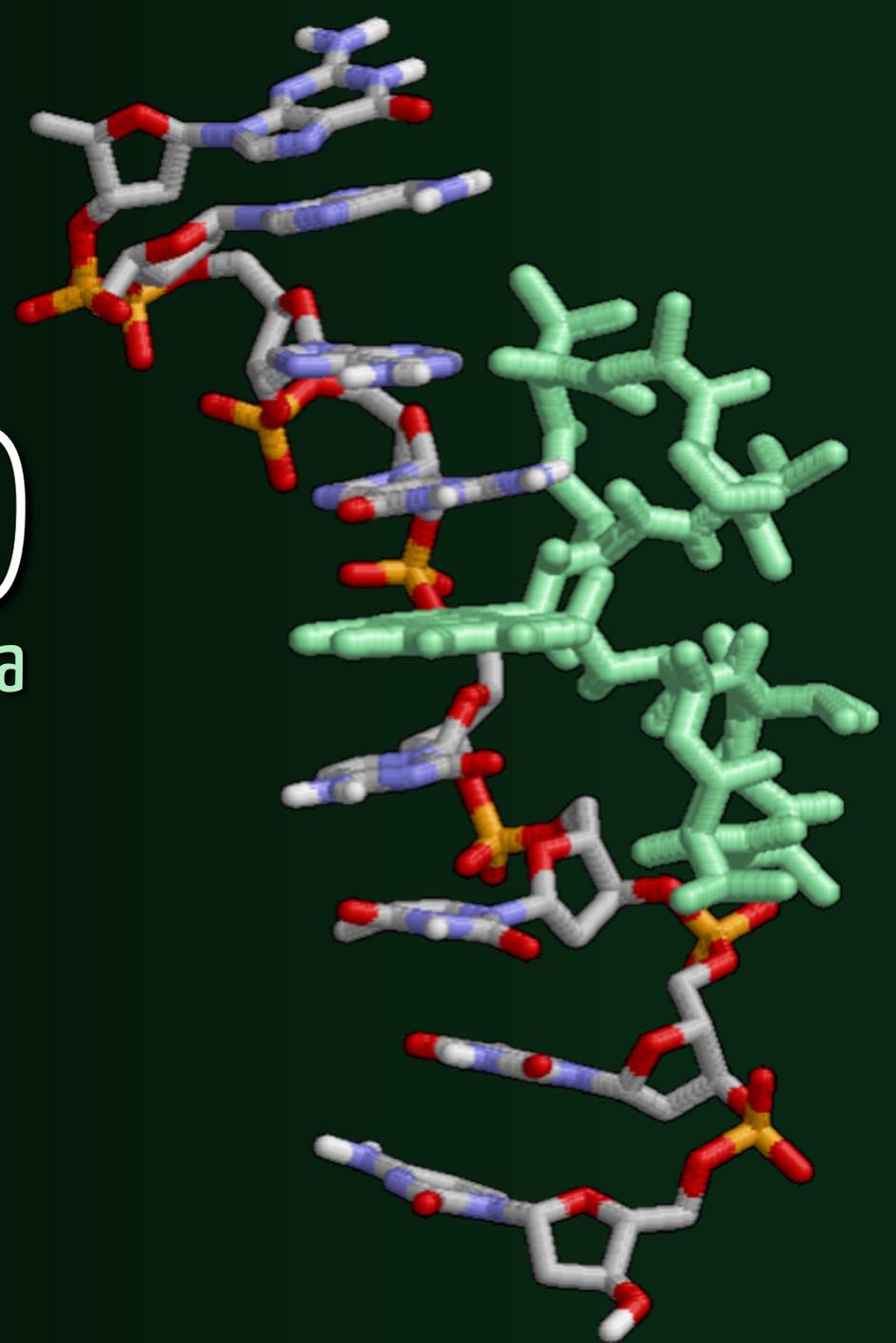
*Ana Laura Mello de Godoi,  
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Carvalho Garcia e  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Heloísa Nunes Messias.*

## Sumário

1. Actinomicina D .....	08
2. Estrutura química da actinomicina D .....	09
3. Estrutura química tridimensional da actinomicina D .....	10
4. Ligação química da actinomicina D com o DNA .....	11
5. Estrutura química tridimensional do complexo actinomicina D-DNA .....	12
6. <i>Scripts</i> desenvolvidos .....	13
Créditos das figuras .....	17
Referências .....	18

# ACTINOMICINA D

Uma Visão Bioquímica



## 1. Actinomicina D

A **actinomicina D** ou **dactinomicina** é um quimioterápico, de consistência líquida, de cor amarelada, obtida a partir de bactérias do gênero *Streptomyces*. Foi descoberta em 1940, apresenta alta atividade antibacteriana e antitumoral (Koba, Konopa, 2005).

É usada no tratamento de neoplasias como: tumor de Wilms, tumor trofoblástico gestacional, sarcoma de Ewing (Figura 1), rabdomyossarcoma e alguns tipos de cânceres testiculares. Sua aplicação é intravenosa, podendo ser utilizada sozinha ou combinada com outros neoplásicos. Podem ocorrer algumas reações adversas como: fadiga, perda de cabelo, úlcera na boca, perda de apetite e diarreia (The American Society of Health-System Pharmacists, 2017).

A 7-aminoactinomicina D (7-AAD), um derivado fluorescente, é utilizada como corante na microscopia e citometria de fluxo. A afinidade com regiões ricas em GC na fita de DNA, o torna um excelente marcador (Dactinomycin, 2022). Assim, é útil em estudos bioquímicos e de biologia molecular (Koba, Konopa, 2005), bem como para determinar a apoptose e distinguir as células mortas e vivas (Dactinomycin, 2022).

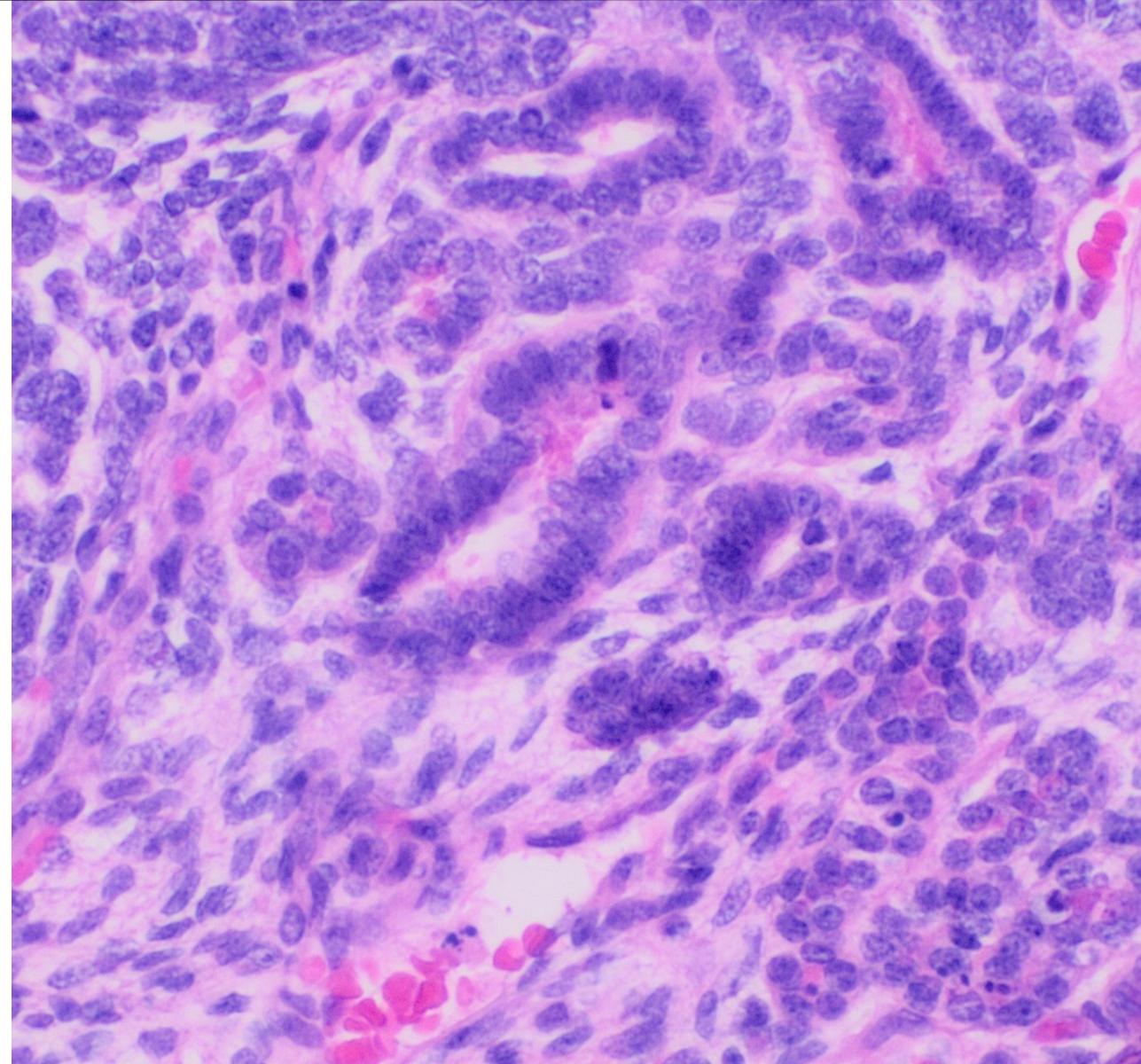


Figura 1 – Tumor de Wilms

## 2. Estrutura química da actinomicina D

A **actinomicina D** possui fórmula química  $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$  (National Institutes of Health, 2022). Sua estrutura química é observada na Figura 2, onde pode ser visualizada uma região central (A) formada por uma região plana que se assemelha às bases nitrogenadas da molécula de DNA e dois peptídeos cíclicos compostos de aminoácidos incomuns (B e C) (Goodsell, 2013).

O peptídeo cíclico indicado pela letra B na Figura 2 é denominada de anel alfa ( $\alpha$ ) e o indicado pela letra C é chamado de anel beta ( $\beta$ ) (Kamitori, Takusagawa, 1992).

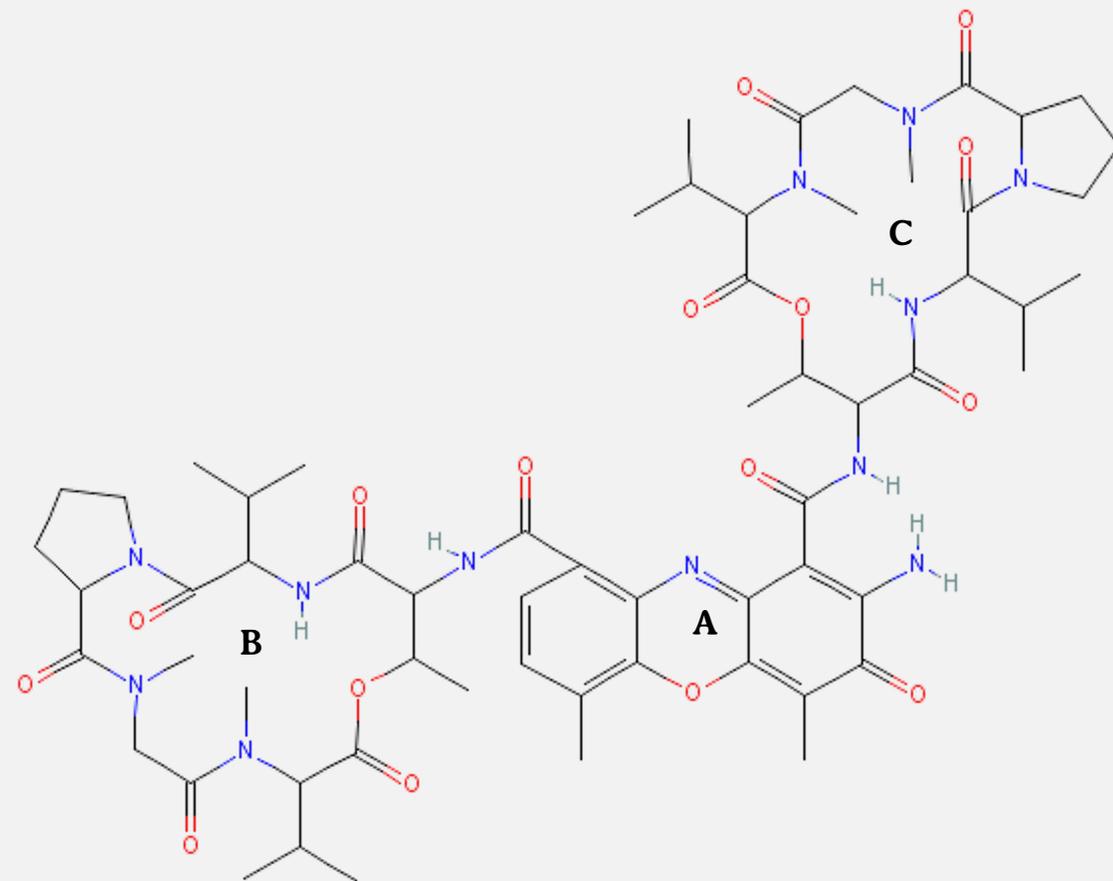


Figura 2 – Estrutura química da actinomicina D

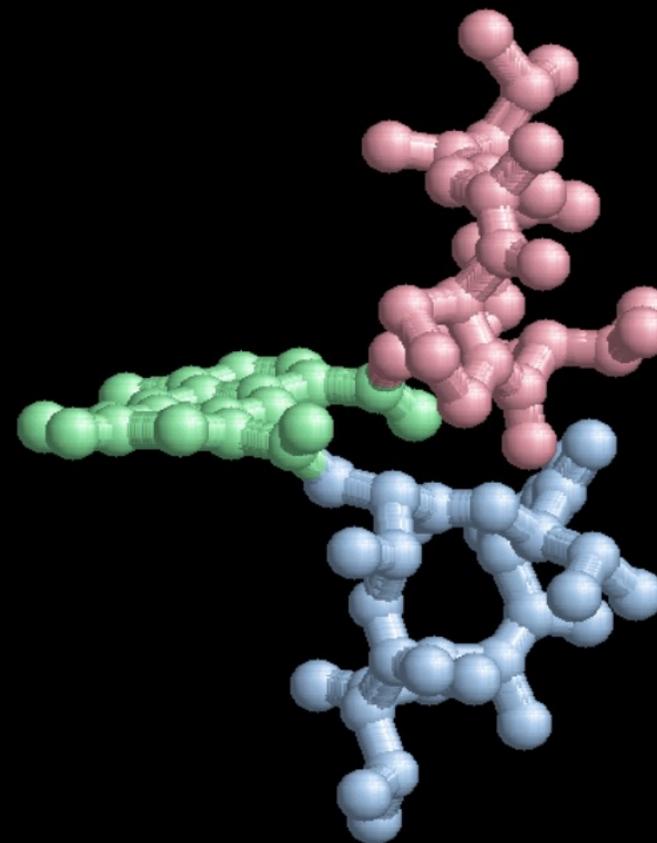
### 3. Estrutura química tridimensional da actinomicina D

A Figura 3 apresenta a estrutura tridimensional da actinomicina D da bactéria *Streptomyces antibioticus* representada no modelo de bolas e varetas. Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 1A7Y.pdb (Schafer, Sheldrick, Bahner, Lackner, 2019) no *software* RasMol.

Na Figura 3, a região central plana da actinomicina D está representada em verde matiz (*greentint*). É esta região da actinomicina D que se intercala entre nucleotídeos do DNA.

Os peptídeos cíclicos denominados anéis  $\alpha$  e  $\beta$  estão representados em azul matiz (*bluetint*) e rosa matiz (*pinktint*), respectivamente. São estas duas regiões que se encaixam no sulco maior da molécula de DNA.

As ligações das regiões central e dos peptídeos cíclicos com a molécula de DNA resultam na formação de complexo estável e letal para a célula durante o processo de replicação. Disso deriva a sua ação antitumoral, impedindo a multiplicação de células neoplásicas (Goodsell, 2013).



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Região plana central	Verde matiz ( <i>greentint</i> )	
Anel $\alpha$	Azul matiz ( <i>bluetint</i> )	
Anel $\beta$	Rosa matiz ( <i>pinktint</i> )	

Figura 3 – Estrutura química tridimensional da actinomicina D

## 4. Ligação química da actinomicina D com o DNA

A Figura 4 mostra a estrutura da molécula de actinomicina ligada ao DNA, formada por duas cadeias polinucleotídicas formadas por grupamentos fosfato (a), desoxirriboses (b) e as bases nitrogenadas: adenina (c), timina (d), citosina (e) e guanina (f). As bases nitrogenadas complementares estão ligadas entre si por ligações de hidrogênio (g).

A molécula de actinomicina está representada ao centro da figura, formada por uma região plana central (h), um anel alfa (i) e um anel beta (j).

A interação entre a actinomicina D e a molécula de DNA decorre da formação de ligações de hidrogênio (k) formadas entre átomos da extremidade dos anéis alfa e beta e átomos da extremidade da guanina (Goodsell, 2013; Kamitori, Takusagawa, 1992).

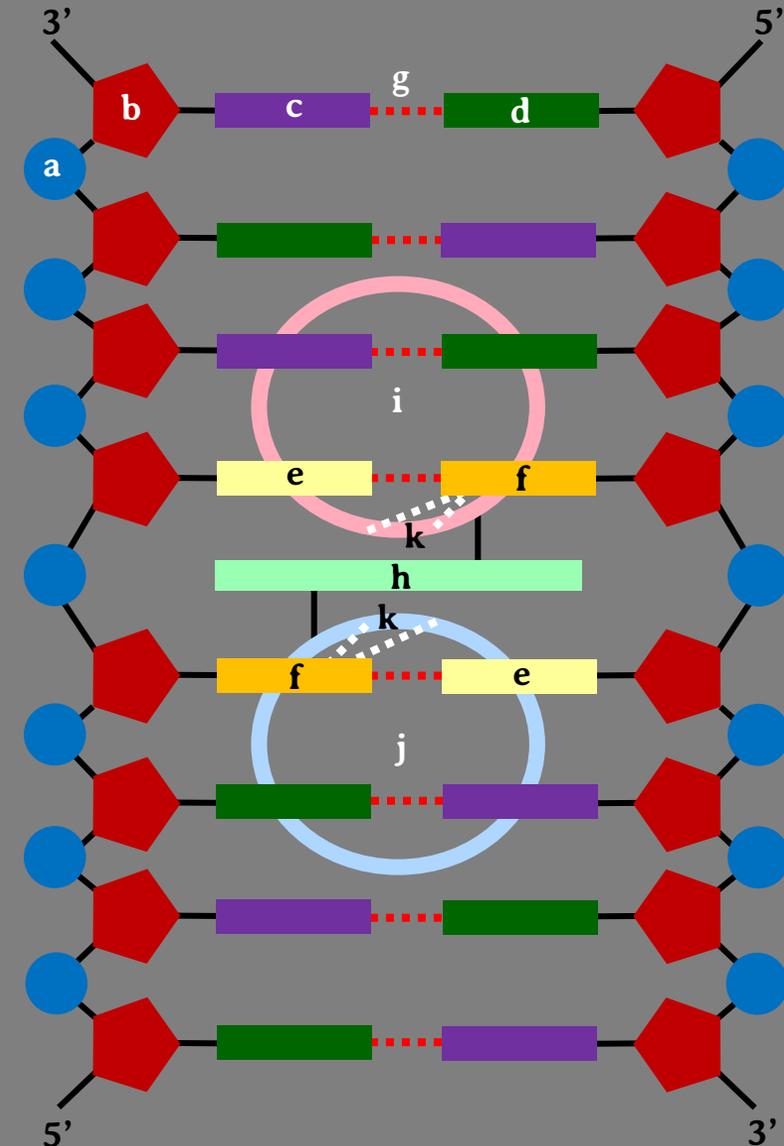


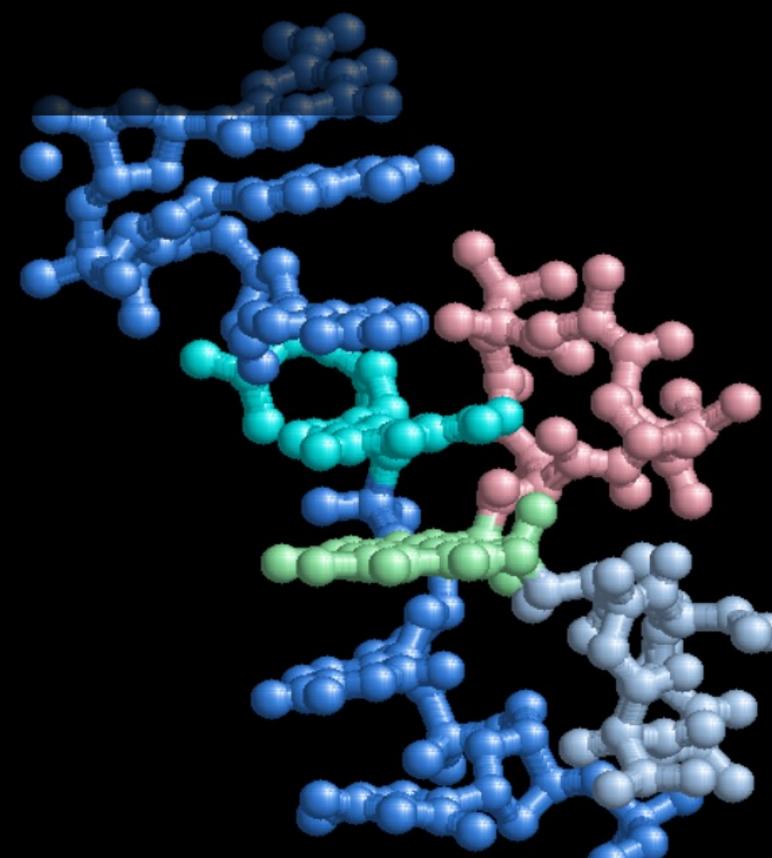
Figura 4 – Representação da ligação química da actinomicina D com a molécula de DNA

## 5. Estrutura química tridimensional do complexo actinomicina D-DNA

A Figura 5 apresenta a estrutura tridimensional do complexo formado pela actinomicina D da bactéria *Streptomyces antibioticus* e um trecho de DNA, ambos representado no modelo de bolas e varetas. Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 2D55.pdb (Shinomiya, Chu, Carlson, Weaver, Takusagawa, 2012) no *software* RasMol.

A região central plana da actinomicina D está representada em verde matiz (*greentint*), os anéis alfa e beta estão representados em azul matiz (*bluetint*) e rosa matiz (*pinktint*), respectivamente.

O trecho da molécula de DNA está representada em azul celeste (*skyblue*) e a base nitrogenada guanina que estabelece ligação de hidrogênio com a extremidade do anel beta está representada em ciano (*cyan*). A outra guanina da cadeia complementar que estabelece ligação de hidrogênio com a extremidade do anel alfa não está disponível no arquivo PDB utilizado e, por isso, não está representada na figura.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Região plana central	Verde matiz ( <i>greentint</i> )	
Anel $\alpha$	Azul matiz ( <i>bluetint</i> )	
Anel $\beta$	Rosa matiz ( <i>pinktint</i> )	
DNA	Azul celeste ( <i>skyblue</i> )	
Guanina que interage com o anel $\beta$	Ciano ( <i>cyan</i> )	

Figura 5 – Estrutura química tridimensional do complexo actinomicina D-DNA

## 6. *Scripts* desenvolvidos

### Capa

```
load 2d55.pdb
wireframe off
select *b
wireframe 75
colour cpk
select *c
wireframe 100
colour greentint
select hoh
wireframe off
rotate y 150
rotate x 15
zoom 170
translate y-3
```

**Figura 3 – Estrutura química tridimensional da actinomicina D**

```
load 1a7y.pdb
wireframe off
select *a
wireframe 100
spacefill 150
colour bluetint
select eee
wireframe off
spacefill off
select mva11, sar10, pro9, thr7, dva8
colour pinktint
select pxz6
colour greentint
rotate y 20
rotate x 120
rotate z -10
zoom 200
translate y -2
```

**Figura 5 – Estrutura química tridimensional do complexo actinomicina D-DNA**

```
load 2d55.pdb
wireframe off
select *b
wireframe 100
spacefill 150
colour skyblue
select *c
wireframe 100
spacefill 150
select thr7, dva8, pro9, sar10, mva11
colour pinktint
select thr1, dva2, pro3, sar4, mva5
colour bluetint
select pxz6
colour greentint
select hoh
wireframe off
spacefill off
select dg12
colour cyan
rotate y 150
```

**Figura 5 – Estrutura química tridimensional do complexo actinomicina D-DNA(Continuação)**

rotate x 15

zoom 170

translate y-3

## Créditos das figuras

### Capa, páginas capitulares e contracapa.

Fonte: Autores, 2023.

### Figura 1 - 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 02 mai 2023]. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Histopathology\\_of\\_Wilms%27\\_tumor,\\_original.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Histopathology_of_Wilms%27_tumor,_original.jpg). Figura registrada como: *Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication*.

### Figura 2 – Estrutura química da actinomicina D.

Fonte: US Govt. Chemical structure of actinomycine D (dactomycine). File:Dactinomycin structure.png [Internet]. 2006 May 08 [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dactinomycin\\_structure.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dactinomycin_structure.png). Figura registrada como: *Public Domain*.

### Figura 3 – Estrutura química tridimensional da actinomicina D.

Fonte: Autores, 2023.

### Figura 4 – Representação da ligação química da actinomicina D com a molécula de DNA.

Fonte: Autores, 2023.

### Figura 5 – Estrutura química tridimensional do complexo actinomicina D-DNA.

Fonte: Autores, 2023.

## Referências

Dactinomycin [Internet]. 2022 Feb 23 [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Dactinomycin>.

Goodsell D. Actinomycin [Internet]. 2013 Apr [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/160>.

Kamitori S, Takusagawa F. Crystal structure of the 2:1 complex between d(GAAGCTTC) and the anticancer drug actinomycin D. *J Mol Biol* [Internet]. 1992 May 20 [acesso 08 ago 2023];225(2):445-56. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0022283692909319>.

Koba M, Konopa J. Aktynomycyna D i mechanizmy jej działania [Actinomycin D and its mechanisms of action] *Postepy Hig Med Dosw* [Internet]. 2005 [acesso 02 mai 2023];59:290-8. Disponível em: <https://phmd.pl/api/files/view/1884.pdf>.

National Institutes of Health. National Library of Medicine. Actinomycin D [Internet]. [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2019>.

Schafer M, Sheldrick GM, Bahner I, Lackner H. Crystal structure of actinomycin D [Internet]. 2019 Nov 13 [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1A7Y>.

Shinomiya M, Chu W, Carlson RG, Weaver RF, Takusagawa F. Crystal structure of actinomycin D [Internet]. 2012 Dec 12 [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/2D55>.

The American Society of Health-System Pharmacists. Dactinomycin [Internet]. 2017 [acesso 02 mai 2023]. Disponível em: <https://www.drugs.com/monograph/dactinomycin.html>.

Neste livro, entenda por meio de figuras produzidas a partir de *scripts* desenvolvidos para programas computacionais de Bioinformática como ocorre a ação bioquímica da Actinomicina D, um medicamento quimioterápico utilizado no tratamento de diferentes tipos de cânceres.

