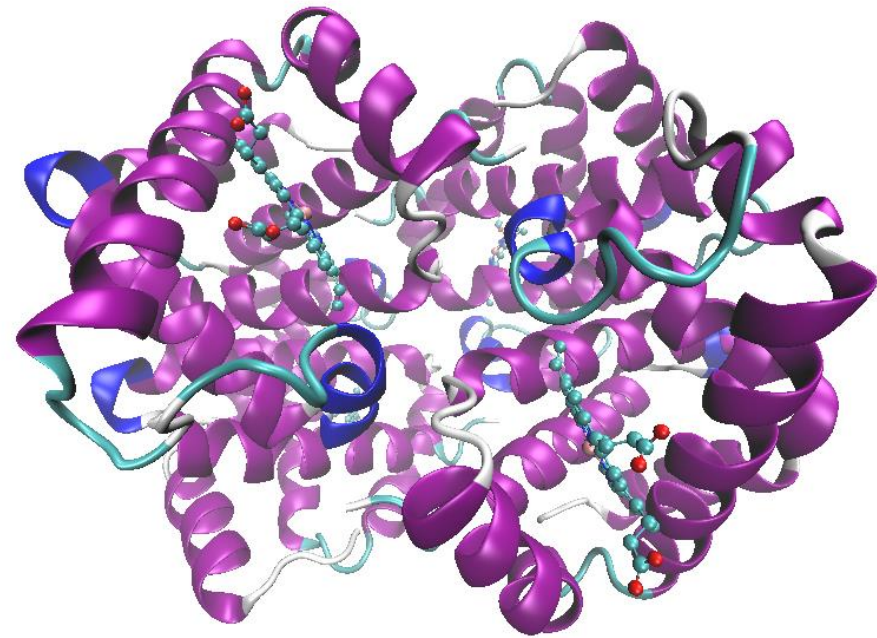


# Bases Moleculares da Anemia Falciforme

Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.

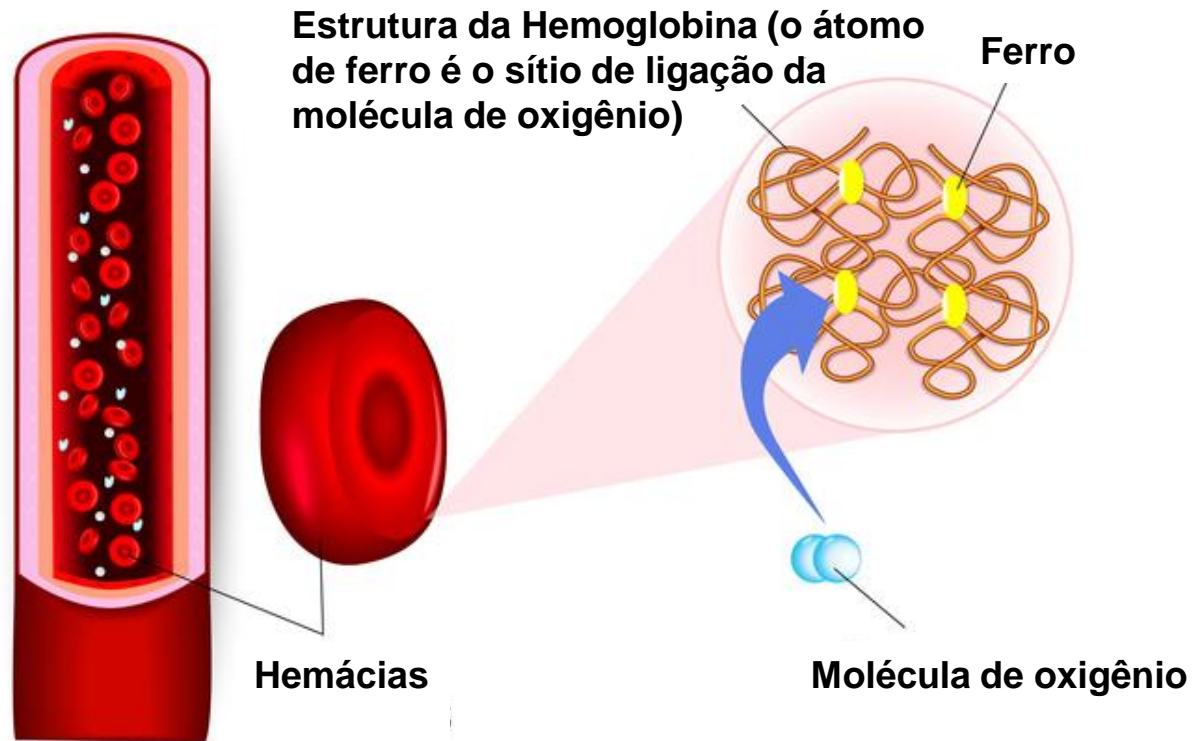


A hemoglobina é a proteína responsável pelo transporte do oxigênio no sangue. A partir do seu estudo estrutural foi possível entendermos as bases moleculares da anemia falciforme. Aqui é descrita a estrutura tridimensional da hemoglobina de indivíduos com anemia falciforme usando recursos computacionais interativos disponíveis no site <https://www.rcsb.org/3d-view/2HBS/1>. Após o estudo do material a seguir, responda as questões ao final da apresentação.



Estrutura cristalográfica da hemoglobina humana. Código PDB: 2HBS (Harrington *et al.*, 1997).

A hemoglobina humana tem a função de transportar oxigênio dos alvéolos pulmonares até as células receptoras. A partir da elucidação da estrutura tridimensional da hemoglobina, foi possível identificar as bases moleculares da patologia conhecida como **anemia falciforme**. Esta doença é caracterizada pela mutação de um resíduo de aminoácido da hemoglobina. A mutação é de **glutamato** para **valina**, na posição 6 da cadeia beta (Glu → Val).



Proteínas são macromoléculas compostas de aminoácidos. Podemos pensar que os aminoácidos ligam-se numa sequência como os vagões de um trem conectam-se uns aos outros. Cada vagão de um trem seria um aminoácido da proteína. No caso da mutação observada na hemoglobina em pacientes com anemia falciforme, temos a mudança de um glutamato (polar, hidrofílico e ácido) para valina (hidrofóbica). O que determina as características físico-químicas dos aminoácidos são os átomos da cadeia lateral (fundo rosa nas estruturas ao lado). Aminoácidos que têm somente carbono na cadeia lateral são hidrofóbicos, como a valina. A presença de oxigênio dá um perfil polar e hidrofílico ao aminoácido, como o glutamato.

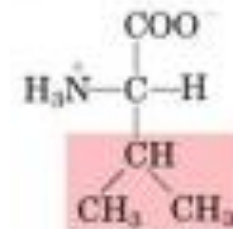
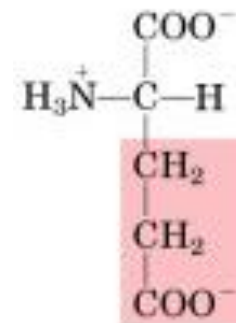
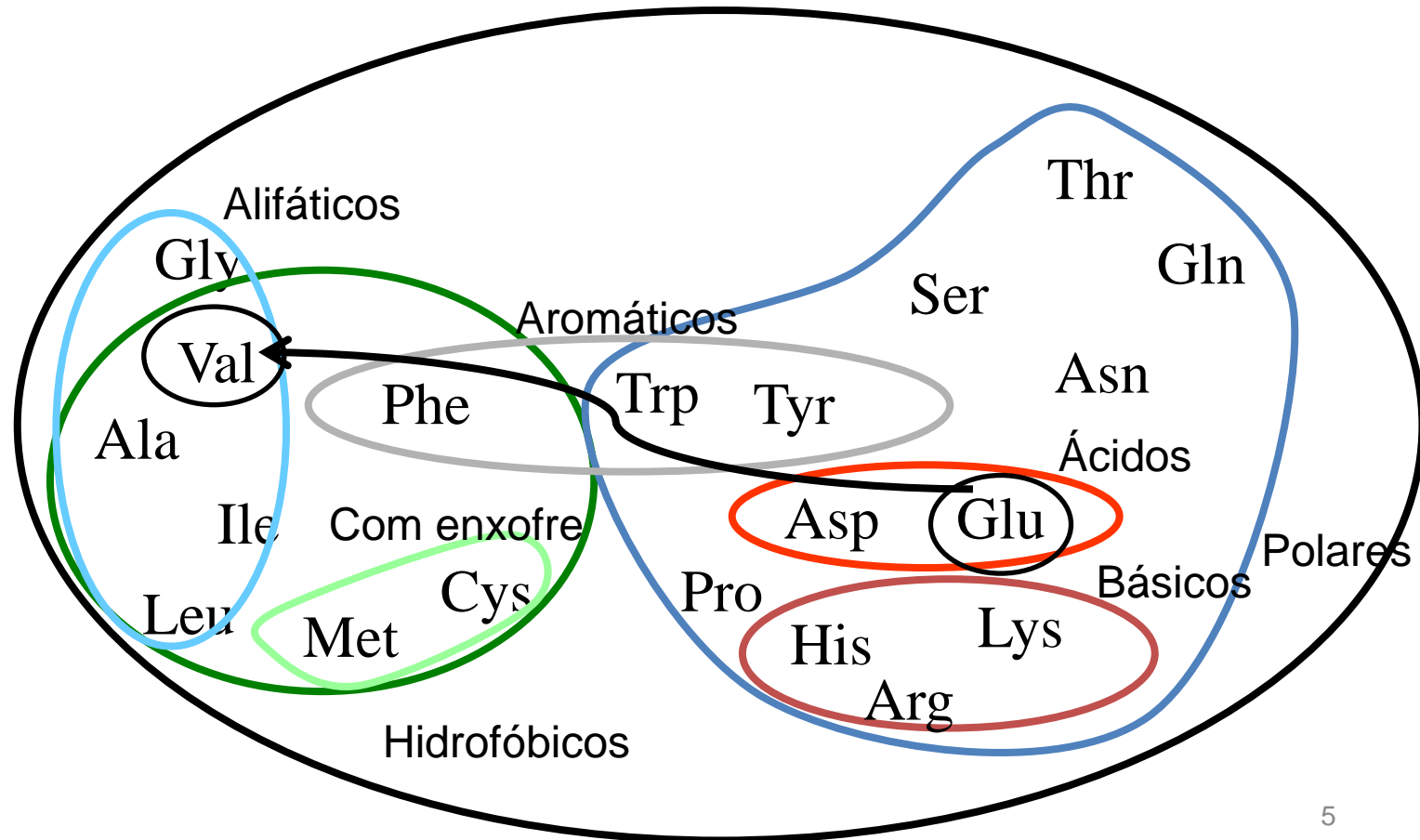
**Valina****Glutamato**

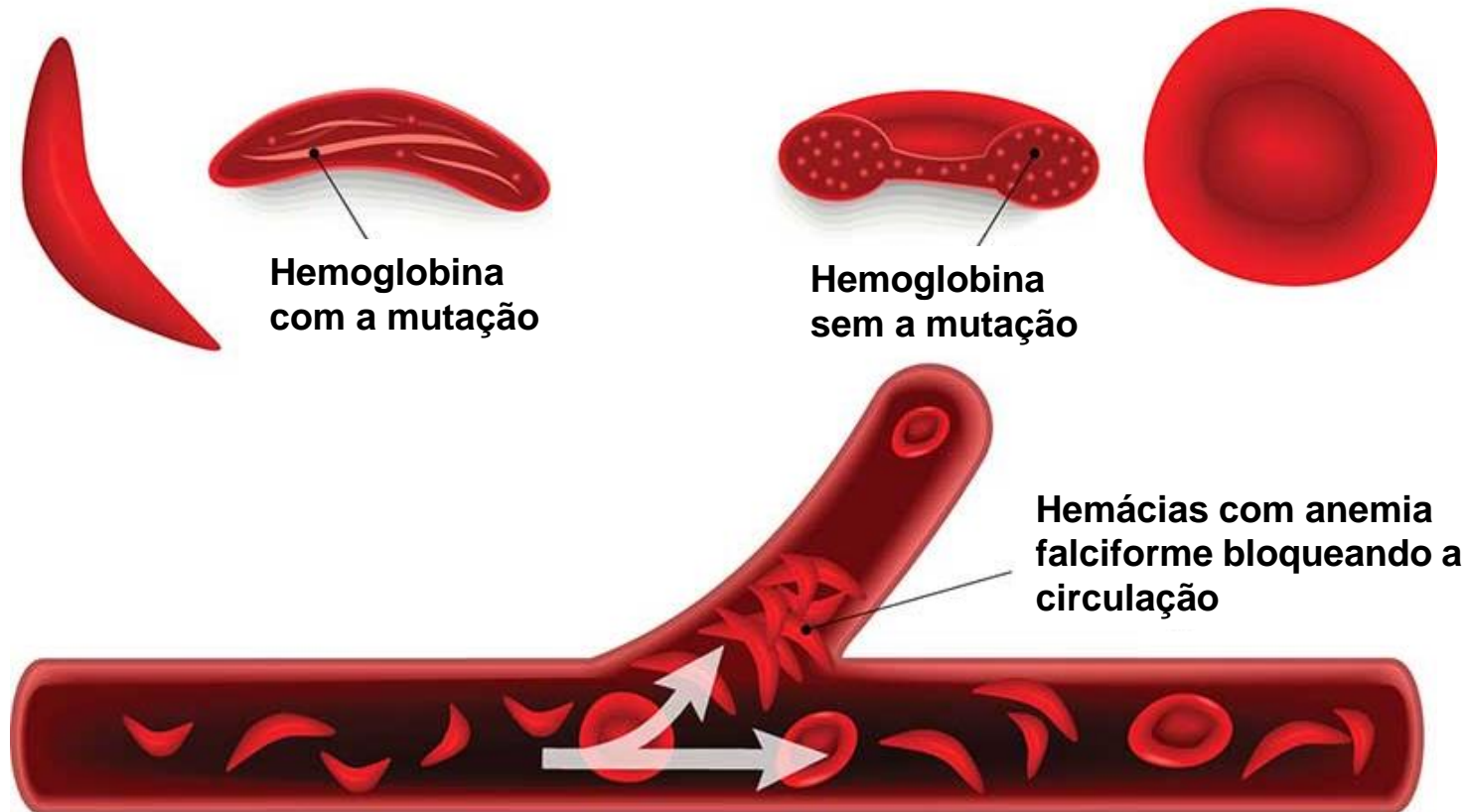
Imagem disponível em: <  
<https://amit1b.wordpress.com/the-molecules-of-life/about/amino-acids/>>

Acesso em: 07 de junho de 2020.

Se usarmos o diagrama de Venn dos aminoácidos, podemos ver que tal mudança é de um resíduo ácido e polar (glutamato) para um hidrofóbico (valina).



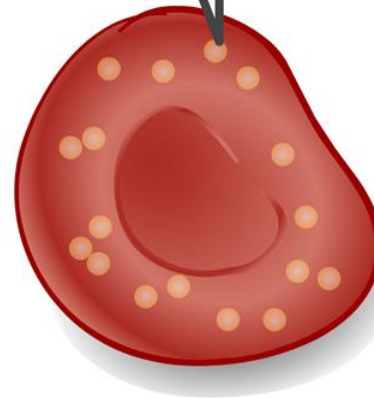
A hemácia (sem a hemoglobina com esta mutação) passa facilmente pelos capilares, realizando a liberação de oxigênio nas células receptoras. A hemácia com a mutação tem uma maior rigidez estrutural o que causa bloqueio da circulação sanguínea, como indicado na figura abaixo.



A presença de um resíduo hidrofóbico (valina) onde antes havia um hidrofílico (glutamato) cria uma porção adesiva na superfície da hemoglobina. Tal superfície adesiva promove a formação de um polímero de hemoglobinas, como mostrado na figura ao lado. Tal polímero limita a flexibilidade da hemácia, causando a obstrução dos capilares.

Cada hemoglobina é representada como uma conta nas estruturas ao lado, a sobreposição das contas ocorre para evitar o contato da porção hidrofóbica (valina) com o meio aquoso.

Hemoglobina  
sem a mutação  
glutamato-  
valina



Hemoglobina  
com a mutação  
glutamato-  
valina

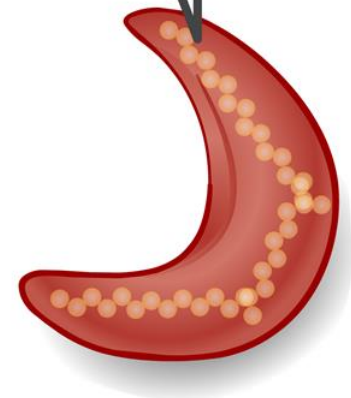
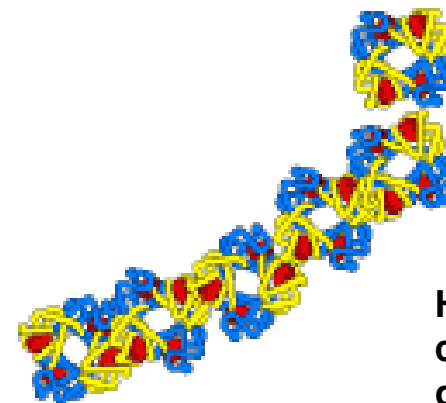


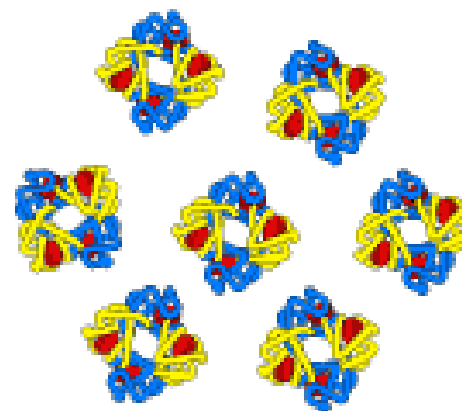
Imagem disponível em: <  
<https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=745&language=English>>

Acesso em: 07 de junho de 2020.

A partir da técnica biofísica chamada cristalografia por difração de raios X foi possível identificar a posição da mutação (glutamato->valina) na estrutura tridimensional da hemoglobina de pacientes com anemia falciforme. A análise da estrutura cristalográfica da hemoglobina com a mutação indicou o posicionamento da valina na superfície (valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina), o que favorece a polimerização da hemoglobina, ou seja, as hemoglobinas com a mutação ligam-se uma a outras (figura superior). Na figura ao lado, as hemoglobinas da parte inferior não apresentam a mutação e assim não apresentam a porção hidrofóbica (valina) na superfície, ou seja, não formam polímeros.



**Hemoglobinas  
com a mutação  
glutamato-  
valina**



**Hemoglobinas  
sem a mutação  
glutamato-  
valina**

Imagem disponível em: <  
[https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations\\_06](https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations_06)>

Acesso em: 07 de junho de 2020.



Use o 3D-View para responder as questões abaixo.

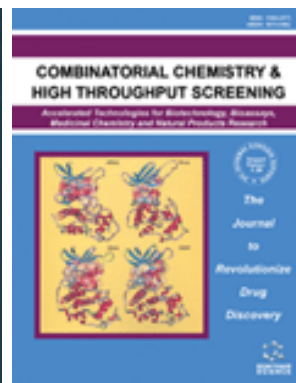
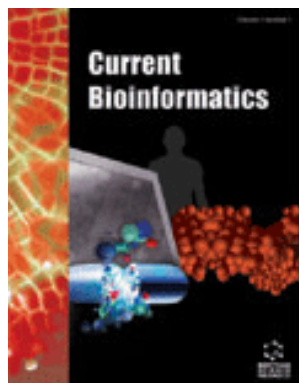
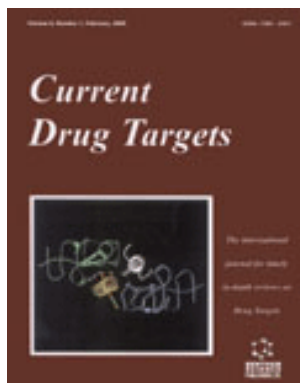
- 1) Identifique os tipos de moléculas presentes na estrutura com código PDB 2HBS (acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/2HBS/1>).
- 2) Há moléculas de água na estrutura com código PDB 2HBS?
- 3) Identifique qual molécula o nitrogênio da His 87 da cadeia A da hemoglobina interage. Clique no aminoácido H na posição 87 (próximo ao número 81 mostrado na sequência na parte superior da tela). A histidina é o aminoácido H no trecho da sequência mostrada na parte superior da tela: SALSDLH. Acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/2HBS/1>.
- 4) Mude para a cadeia beta e clique na posição 6, a ocupada pelo aminoácido valina. Clique na valina da posição 6. Veja a posição da cadeia lateral da valina que tem a forma da letra “V”. A cadeia lateral está apontando para o solvente ou para o interior da proteína?



Prof. Azevedo is Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) of the Current Drug Targets, section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) of the Current Medicinal Chemistry, section editor (Combinatorial/Medicinal Chemistry) for the Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, member of the editorial board of Current Bioinformatics, and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)(Springer Nature). He is also member of the editorial board of PeerJ, PeerJ Physical Chemistry, Organic & Medicinal Chemistry International Journal, and section editor in chief (Bioinformatics) of the Bioengineering International. He graduated in Physics (BSc in Physics) from the University of São Paulo (USP) in 1990. He completed a Master Degree in Applied Physics also from the USP (1992), working under the supervision of Prof. Yvonne P. Mascarenhas, the founder of crystallography in Brazil. His dissertation was about X-ray crystallography applied to organometallics compounds (De Azevedo Jr. et al., 1995). During his PhD, he worked under the supervision of Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley), on a split Ph.D. program with a fellowship from Brazilian Research Council (CNPq)(1993-1996). His PhD was about the crystallographic structure of CDK2 (De Azevedo Jr. et al., 1996). His current position is coordinator of the Structural Biochemistry Laboratory at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). His research interests are interdisciplinary with two major emphases: molecular simulations and protein-ligand interactions. He published over 190 scientific papers about protein structures and computer models to assess intermolecular interactions involving biomolecules and potential ligands (H-index: 37, RG Index > 41.0). These publications have over 4900 citations in the Web of Science (Publons h-index: 37), more than 5600 citations in the Scopus (h-index: 41), and over 7100 citations in the Google Scholar (h-index: 44).

**PROUD**  
to be  
a **Springer Author**

Read a free  
preview!



<https://www.facebook.com/azevedolab.net/>

The screenshot shows the Facebook profile page for 'azevedolab.net'. At the top, there is a navigation bar with the Facebook logo and login fields for 'Email ou telefone' and 'Senha', with an 'Entrar' button and a link for 'Esqueceu a conta?'. Below this is a left-hand navigation menu with options: 'Página inicial', 'Sobre', 'Fotos', 'Website', 'Vídeos', 'Publicações', and 'Comunidade'. The main content area features a 'Fotos' section with a large schematic flowchart titled 'Schematic Flowchart for Application of Bioinformatics Tools to Discover Drugs Against COVID-19'. The flowchart details a process starting from 'Protein Structures of SARS-CoV-2' and 'Selection of Targets of SARS-CoV-2', moving through 'Machine Learning' (involving IC50 and 3D Structures), 'Molecular Docking', 'Virtual Screening' (using ZINC database), and 'Selection of the Best Hits (Potential New Drugs Against COVID-19)'. It also references 'Protein-Ligand Binding Affinity Databases' and 'MOAD'. Below the flowchart are three smaller images: a book cover 'TOP DOWNLOADED PAPER 2019-2019' by Walter Filgueira de Azevedo, Jr., a 'CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN' book cover, and a movie poster for 'ALIEN'. To the right of the main content, there are sections for 'Azevedolab' (Ciência, tecnologia e engenharia em Porto Alegre, Rio Grande do Sul), 'Comunidade' (97 pessoas curtiram isso, 97 pessoas estão seguindo isso), and 'Sobre' (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) (5,61 km), 90619-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Como chegar, +55-53535555, azevedolab.net, Ciência, tecnologia e engenharia).

Waiting for static.xx.fbcdn.net...

Harrington DJ, Adachi K, Royer WE Jr. The high resolution crystal structure of deoxyhemoglobin S. *J Mol Biol.* 1997;272(3):398–407.