

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

VITOR LUCAS ARAÚJO CAVALCANTE MARTINS

***AVALIAÇÃO IN SÍLICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO CAUSADO POR HPV
E SUA INTERAÇÃO COM A PROTEÍNA P53***

Juazeiro do Norte – CE
2023

VITOR LUCAS ARAÚJO CAVALCANTE MARTINS

**AVALIAÇÃO *IN SÍLICO* DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO CAUSADO POR HPV
E SUA INTERAÇÃO COM A PROTEÍNA P53**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Plínio Bezerra Palácio

Juazeiro do Norte – CE
2023

VITOR LUCAS ARAÚJO CAVALCANTE MARTINS

**AVALIAÇÃO *IN SÍLICO* DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO CAUSADO POR HPV
E SUA INTERAÇÃO COM A PROTEÍNA P53**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Plínio Bezerra Palácio

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof: Me. Plínio Bezerra Palácio
Orientador

Prof(a): Ma. Priscilla Ramos Freitas
Examinador 1

Prof: Me. José Walber Gonçalves Castro
Examinador 2

*“Dedico este trabalho aos 3 pilares de
minha vida, minha mãe, minha avó e meu
tio”*

AGRADECIMENTOS

Sempre fui um pouco relutante ao sentimento de agradecer, pois fazia uma conexão a uma pseudociência sustentada por coachees. Hoje vejo que esse sentimento vai muito além disso. Eu agradeço por sentir, por sentir muito ou de menos, agradeço por tocar o teclado pelo qual digito e senti-lo em meus dedos, agradeço pelo vento que bate em meu rosto e sinto em minha pele, a respiração dela que adentra meu ouvido, e até mesmo pela garganta inflamada que sinto a dor nesse exato momento. Eu agradeço a todos que me ajudaram a chegar aqui, não falo “aqui” me referindo a conclusão de uma graduação, que por mais importante que seja, é uma graduação, me refiro ao presente momento que digito este texto, e por todos que escrevi e escreverei. Agradeço a minha mãe (Cícera Maria), pelo qual amor que sinto é imensurável e descrever com palavras me parece pequeno demais. Agradeço a minha irmã (Maynara Glécia), que também amo. Agradeço a minha avó (Terezinha Laurentino), uma mulher tão forte e boa ao mesmo tempo, se um dia eu for metade do que você é, terei conquistado a vida. Agradeço ao meu tio (Francisco Araújo), você é tudo o que eu precisei, amo você. Agradeço ao meu orientador (Plínio Bezerra) por toda sua boa vontade em me guiar por esse processo, você é uma pessoa incrível. Agradeço a mulher que me ajuda a escrever isso nesse momento e corrigiu comigo esse trabalho mais cedo, mesmo que ela esteja dormindo e não saiba que escrevo agora, Letícia Zayanne, você me faz querer ser melhor, e eu agradeço você genuinamente por isso, eu amo você. Por fim, agradeço as experiências e sentimentos, e que elas nunca me faltem.

Como diria Sêneca: Mantenha-se forte. Mantenha-se bem.

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO CAUSADO POR HPV E SUA INTERAÇÃO COM A PROTEÍNA P53

Vitor Lucas Araújo Cavalcante Martins¹; Plínio Bezerra Palácio².

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é descrever em nível molecular a interação da proteína P53 e E6 viral com a carcinogênese causada pelo PapilomaVírus Humano no câncer de colo de útero através de métodos de docking molecular, assim havendo uma elucidação do mecanismo fisiopatológico da interação. A metodologia empregada é a avaliação *in silico* proteína-proteína. Foi utilizado o *Protein Data Bank* (PDB) para o download das estruturas cristalizadas, com a designação de 5AOL referente a proteína P53 com 3-bromo-5-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina ligada e 6SJA que se refere a oncoproteína E6 em complexo com motivo IRF3 LxxLL. O docking entre as proteínas utilizou-se o servidor ClusPro e escolhido a hidrofobicidade molecular como parâmetro de pesquisa, onde os 10 melhores clusters foram analisados. Os resultados encontrados mostraram uma alta interação molecular entre as proteínas, onde o primeiro cluster mostrou ter um maior nível de interação possuindo o maior número de aminoácidos na ligação com baixa energia livre comparado aos demais resultados. Foi possível observar que a diferença percentual entre o primeiro cluster e o segundo é de 0,83% em suas energias livres, diferença irrelevante levado em consideração que do primeiro cluster para o segundo houve uma queda de 26,6% no número de aminoácidos. Conclui-se que o Cluspro é um meio eficaz de entendimento molecular entre proteína-proteína, mostrando valores de energia livre e quantidade de aminoácidos em cada conformação, possuindo melhores resultados nos primeiros clusters. A interação destas proteínas precisa de mais aprofundamento em simulações de dinâmica molecular e teses laboratoriais.

Palavras-chave: Proteína P53. Docking Molecular. Cluspro.

IN SILICO EVALUATION OF CERVICAL CANCER CAUSED BY HPV AND ITS INTERACTION WITH P53 PROTEIN

ABSTRACT

The objective of this work is to describe at the molecular level the interaction of P53 and E6 viral protein with the carcinogenesis caused by HPV in cervical cancer through molecular docking methods, thus having an elucidation of the pathophysiological mechanism of interaction. The methodology employed is in silico protein-protein evaluation. The Protein Data Bank (PDB) was used to download the crystallized structures, with the designation 5AOL referring to P53 protein with 3-bromo-5-(trifluoromethyl)benzene-1,2-diamine attached and 6SJA referring to oncoprotein E6 in complex with IRF3 LxxLL motif. The docking between the proteins used the ClusPro server and molecular hydrophobicity was chosen as the search parameter, where the 10 best clusters were analyzed. The results found showed a high molecular interaction between the proteins, where the first cluster showed to have a higher level of interaction possessing the highest number of amino acids in the bond with low free energy compared to the other results. It was possible to observe that the percentage difference between the first cluster and the second one is 0.83% in their free energies, an irrelevant difference taking into consideration that from the first cluster to the second one there was a 26.6% decrease in the number of amino acids. We conclude that Cluspro is an effective mean

¹Discente do curso de Biomedicina, vitorlucas1917@hotmail.com, Centro universitário Leão Sampaio.

²Docente do curso de Biomedicina, pliniobezer@leaosampaio.edu.br, Centro universitário Leão Sampaio.

of protein-protein molecular understanding, showing values of free energy and amount of amino acids in each conformation, with better results in the first clusters. The interaction of these proteins needs further study in molecular dynamics simulations and laboratory thesis.

Keywords: Protein P53. Docking Molecular. Cluspro.

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é uma doença ocasionada em 99% dos casos pelo papilomavírus humano (HPV), sendo esse o 4º câncer mais comum no mundo em mulheres. Sendo essa uma doença que com alta taxa de morbimortalidade feminina, sendo seu diagnóstico fundamental nos estágios iniciais para um melhor prognóstico e tratamento menos invasivo (SILVA; GUIMARÃES; TRINDADE, 2023).

No entanto, mesmo com o desenvolvimento de vacinas, em 2017 a OMS - Organização Mundial de Saúde mostrou que o câncer de colo de útero possui uma disparidade nas taxas de mortes se comparados países de alta renda, com aqueles de média e baixa renda, indicando que 85% das mortes por câncer de colo de útero acontecem em países considerados de baixa e média renda (SIMÕES, 2019).

As lesões causadas por HPV são divididas de 2 formas distintas, lesões clínicas e lesões subclínicas, em que na forma clínica da infecção apresentam lesões genitais e no ânus em formas de verrugas, geralmente assintomáticas, e na subclínica podem apresentar lesões não visíveis ao olho nu, podendo causar HPV de baixo e alto risco vindo a desenvolver câncer (BRASIL, 2022).

Existem cerca de 200 tipos diferentes de HPV identificados, dos quais seus genótipos são diferenciados e alguns possuem mais facilidades para produzirem manifestações malignas, como os genótipos 16, 18, já os tipos 6 e 11 estão ligados a lesões de menores riscos (CONFESSOR, 2020).

Dessa forma, o Câncer de Colo de Útero (CCU) representa a terceira maior taxa de morte em mulheres por câncer no Brasil, sendo mais incidente na faixa etária de 25 a 64 anos, e a quarta maior taxa de mortes por câncer no mundo, com cerca de 311 mil mortes anuais (ALMEIDA, 2021).

O caráter oncogênico do HPV nos subtipos 16 e 18 se dá pela integração que ocorre entre o DNA do vírus e as células hospedeiras, fazendo com que ocorra uma desregulação das oncoproteínas E6 e E7. A oncoproteína E6 por sua vez irá agir na proteína P53, causando modificações em sua estrutura e em sua atividade ao alterar enzimas responsáveis na formação da proteína (CAETANO; SILVA; SOUZA, 2021).

A proteína P53 é codificada pelo Gene tp53 e está diretamente ligada aos diversos tipos de câncer que se tem conhecimento. A fase G1 do ciclo celular é o momento em que a proteína p53 começará reparos na molécula de DNA em casos de defeitos, uma vez que não seja possível tal reparo, inicia-se o processo de apoptose celular através do gene BAX, que é pró-apoptótico. (GUEDES et al., 2022).

A bioinformática tem como função a produção de informação de seres vivos como vírus, bactérias, fungos e outros através de sua sequência de código genético, dessa forma ela também consegue atuar em proteínas, carboidratos e lipídeos. Ela funciona a partir da decodificação desses códigos genéticos, que aplicadas corretamente podem ajudar no desenvolvimento de soluções no tratamento de doenças (SILVA, 2022).

Com a utilização da bioinformática é possível a análise de dados bioquímicos, genéticos e de biologia molecular a partir de computação. Um exemplo de seu uso seria na utilização de ferramentas para estudo de mecanismos evolutivos a partir da homologia de genes, assim como o estudo farmacológico de medicamentos com vias de transdução bioquímicos e também os mecanismos de interação referentes a proteínas (SOUZA, 2015).

O docking molecular é caracterizado por ser um processo da bioinformática *in silico* que atua na análise de dados entre proteína-ligante ou proteína-proteína. Esse método estuda a interação que ocorre entre essas moléculas pela medida de energia livre disponível no sítio ligante a ser estudado (VERLI, 2014).

Docking molecular é realizado por métodos computacionais que são responsáveis por estimar a afinidade de ligação entre moléculas e seu sítio alvo pela orientação geométrica e espaço tridimensional a partir de seu comportamento em nível atômico. Com essa informação possuída e também de onde se encontra o sítio de ligação de forma posterior ao encaixe, faz com que ocorra uma maior taxa de eficácia no encaixe (RODRIGUEZ, 2019).

A origem do câncer do colo de útero tem fundamental importância na expressão da proteína P53, uma vez que a mesma é responsável por ser uma das barreiras entre o vírus até o acometimento do câncer.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo a análise *in silico* que possibilitará a identificação desse mecanismo. Portanto, este estudo sobre o mecanismo de interação entre o vírus e a P53 irão fazer com que ocorra aperfeiçoamentos na condução e tratamento de pacientes com HPV, podendo impedir o desenvolvimento tumoral.

2 METODOLOGIA

2.1 DOWNLOAD DE ESTRUTURAS

Neste trabalho foi realizado o docking de estruturas tridimensionais das proteínas P53 e E6 viral do vírus HPV. Para isso, então foi feito o download das duas estruturas de cristal através do *Protein Data Bank* (PDB), com a designação de 5AOL referente a proteína P53 com 3-bromo-5-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina ligada e 6SJA que refere a oncoproteína E6 viral em complexo com motivo IRF3 LxxLL.

2.2 CLUSPRO

Após o download das estruturas, então foi utilizado o ClusPro, um servidor de docking proteína-proteína, onde não há o favorecimento de uma única conformação específica pois o servidor não permite adicionar dados pelo usuário, como as coordenadas específicas. No tipo de servidor foi escolhido em CPU, pois há o processamento de imagens e de cálculos de dimerização e energia livre. Na entrada de receptor foi adicionado a proteína p53 com ID de 5AOL e na entrada de ligante foi adicionada a proteína viral E6 com ID de 6SJA.

Dessa forma, o ClusPro oferece uma série de estruturas de complexo proteico, sendo as principais definidas como número de Cluster, Membros o Lowest Energy. Assim, o Cluster é o grupo de estruturas achados na ligação, membros é as estruturas individuais dentro de um cluster que sejam semelhantes em relação suas conformações e Lowest Energy é a energia do complexo com menor energia dentro desse cluster (SAMPAIO; CHAVES; MARTINS, 2021).

O Cluspro funciona por 3 etapas distintas, sendo a primeira etapa o encaixe do corpo rígido com a utilização da abordagem de correlação FFT, que é a Transformação Rápida de Fourier. A segunda etapa consiste em um agrupamento das estruturas formadas para encontrar aqueles com os maiores clusters, estes que representam os complexos mais prováveis. A terceira etapa do ClusPro se dá pelo processo de refinamento das estruturas selecionadas. (KOZAKOV et al, 2013).

Após o processamento do teste realizado o servidor fornecerá arquivos referentes aos graus de afinidade entre as moléculas, como por exemplo força de *Van Der Walls* e as interações hidrofóbicas e interações eletrostáticas(KOZAKOV, et al, 2017). As interações hidrofóbicas foi utilizada como método para discussão neste trabalho por causa de poder de processamento.

No processamento das proteínas, foi escolhido que o servidor fornecesse os 30 melhores clusters, no entanto, para o melhor funcionamento do trabalho foi escolhido apenas os 10 melhores de acordo com o número de aminoácidos e de energia livre de cada.

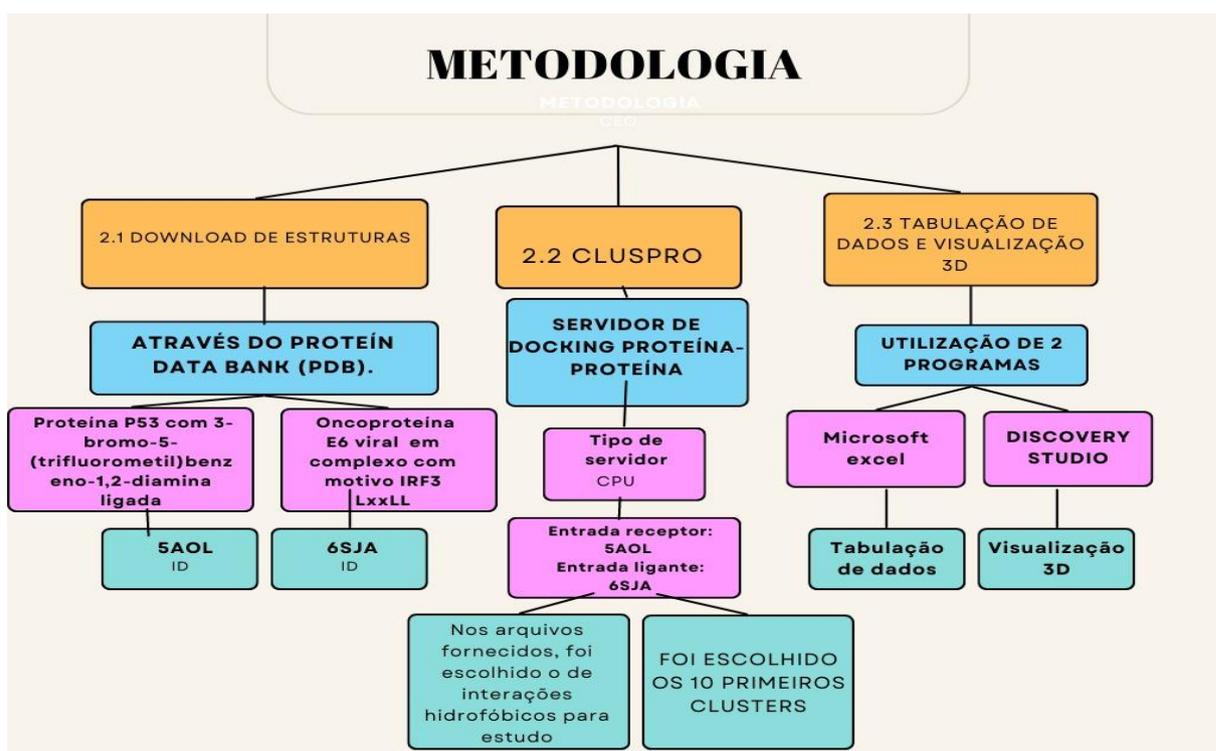
A utilização de apenas 10 clusters se dá pois o ClusPro apresenta melhor resultados em proteínas de corpo rígido, sendo capaz de resolver 51,7% dos alvos rígidos, 31,8 para intermediários e 17,6 para alvos flexíveis dentre os primeiros 10, com a tendência de aumento na taxa de eficácia se comparado aos 30 melhores (DESTA, et al, 2020).

2.3 TABULAÇÃO DE DADOS E VISUALIZAÇÃO 3D

Ao final, foi usado o programa do *Microsoft Excel* para a tabulação de dados comparativos, como os valores de aminoácidos em cada cluster e também os valores entre os clusters, a representatividade que no caso será o centro da ligação e o valor de energia livre gerado por essa ligação, com a formação gráfica de representação. Outro programa utilizado foi o *Discovery Studio*, que fornece a visão 3D da conformação geométrica em cada cluster, sendo possível observar a quantidade de átomos necessários na ligação.

2.4 FLUXOGRAMA

Fluxograma 1. Fluxograma apresentando metodologia do trabalho em 3 etapas.



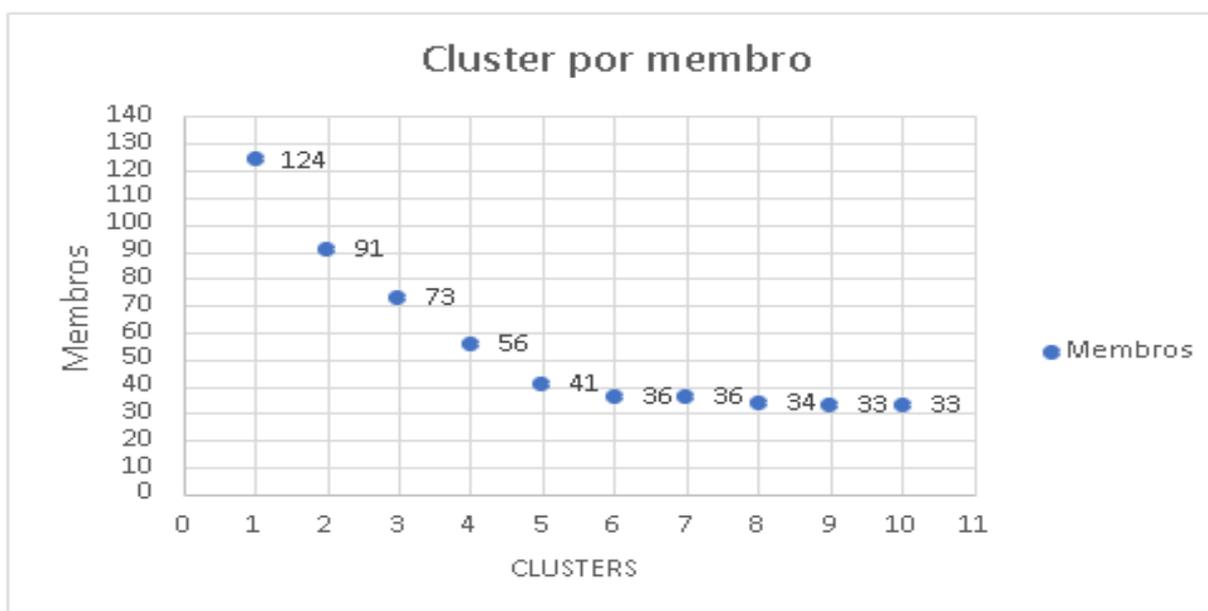
Fonte: Autoria própria (2023).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A discussão do trabalho se dá pelo entendimento de que a primeira conformação gerada pelo ClusPro pode ser considerada como a melhor, pois possui uma maior quantidade de aminoácidos (Membros) com o menor valor de energia livre possível (DESTA, et al, 2020), fazendo com que as forças intermoleculares sejam melhores usadas para a ligação, e a que este trabalho se retém para estudo é em relação ao grau de interações hidrofóbicas entre as moléculas, onde as demais conformações ou clusters não possuem grande diferença nesse valor, mesmo com uma menor quantidade de aminoácidos na sua ligação.

Na imagem abaixo há uma comparação gráfica entre os 10 primeiros clusters gerado pelo Cluspro.

Gráfico 1: Número de membros nos 10 melhores clusters.



Fonte: Autor próprio (2023).

Cada conformação espacial gerada é automaticamente calculada pelo programa para a busca da melhor conformação com o menor valor de energia livre, com a diminuição dos aminoácidos de uma conformação para a outra em busca de uma melhor energia livre.

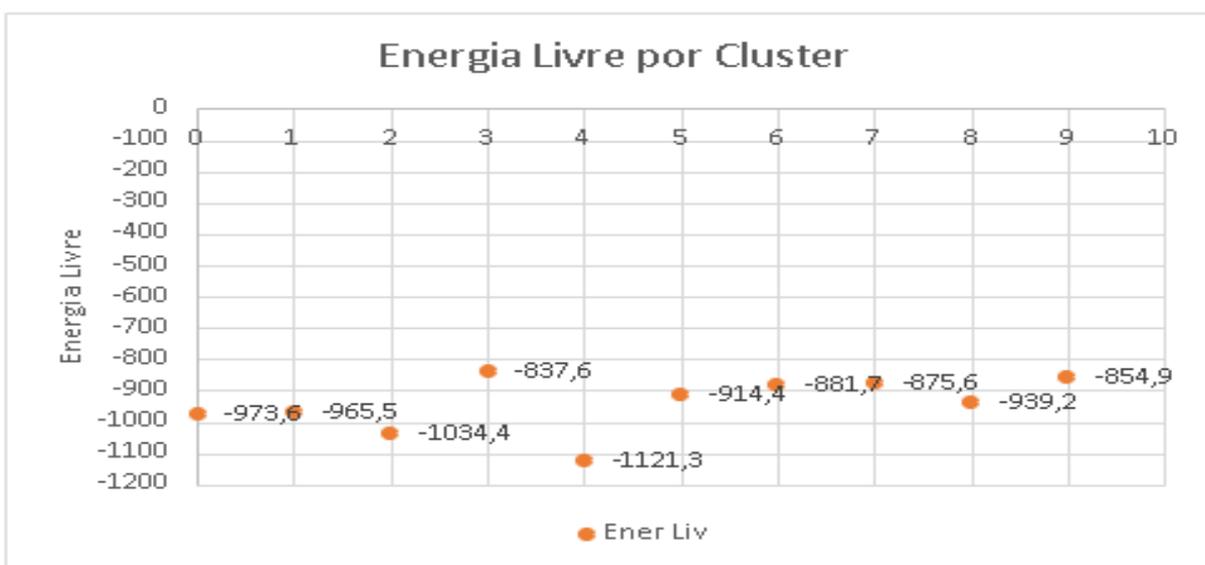
No gráfico acima nos mostra uma diminuição significativa nos números de aminoácidos de uma para a outra, do primeiro cluster para o segundo houve uma diminuição de 26,6% destes aminoácidos que fazem a ligação. Já para a segunda conformação para a terceira, houve uma

diminuição de 19,7% no número de aminoácidos, o que mostra que da primeira conformação para a terceira, houve uma queda de 41,1% nos números de aminoácidos que o ClusPro usou para sua conformação.

É importante salientar que quanto maior o número de membros melhor será a ligação se o valor de energia livre for condizente com o mesmo, não havendo grandes alterações se o número de membros diminuir (SHARMA; KUMAR; RAWAL, 2022).

A importância destes valores se dá pelo valor de energia livre em cada cluster, ou seja, em cada conformação possível. O gráfico abaixo traz os valores de energia livre pelas 10 melhores conformações retiradas a partir do ClusPro.

Gráfico 2: Energia livre gerada em cada conformação com o número de membros por cluster.



Fonte: Autoria própria (2023).

Nesse gráfico é possível observar os valores de energia livre em cada conformação, sendo considerado quanto menor esse valor, mais adequada é a conformação, levando em consideração o número de aminoácidos necessários para que ela aconteça. Os valores aqui indicados são referentes ao centro da ligação, sendo descartado os valores de menor energia em cada cluster.

Aqui então é possível observar que a diferença percentual entre o primeiro cluster e o segundo foi de 0,83% em suas energias livres, uma diferença irrelevante se levarmos em consideração que do primeiro cluster para o segundo houve uma diminuição de 26,6% no número de aminoácidos de uma ligação para a outra.

Já a diferença percentual entre o primeiro e o terceiro cluster foi de 6,2%, que comparado a diminuição de 41,1% no número de aminoácidos entre uma à outra, faz com que essa diferença nos valores de energia livre seja algo ínfimo comparado a perca no número de membros das ligações.

Entre os 10 melhores clusters, aquele que apresentou o menor valor de energia livre foi o cluster de número 5, apresentando um valor de energia livre de -1121,3, no entanto, o mesmo possui apenas 41 aminoácidos em sua ligação, 1/3 do total de aminoácidos do primeiro cluster.

Dessa forma, observa-se que os valores apresentados pelos demais clusters e suas respectivas energias livres tendem a aumentar se levarmos em consideração o número de aminoácidos apresentados por cada uma, levando a acreditar que a primeira conformação seja aquela com o melhor resultado obtido.

Quadro 1. Elementos gerados pelo Cluspro.

Cluster 0	Centro	124 membros	-973,6 E.L
Cluster 1	Centro	91 membros	-965,5 E.L
Cluster2	Centro	73 membros	-1034,4 E.L
Cluster 3	Centro	56 membros	-837,6 E.L
Cluster 4	Centro	41 membros	-1121,3 E.L
Cluster 5	Centro	36 membros	-864 E.L
Cluster 6	Centro	36 membros	-881,7 E.L
Cluster 7	Centro	34 membros	-875,6 E.L
Cluster 8	Centro	33 membros	-939,2 E.L
Cluster 9	Centro	33 membros	-854,9 E.L

Cluster 1: 26,6% menos aminoácidos e 0,83% variação de energia livre
 Cluster 2: 41,1% menos aminoácidos e 6,2% de variação de energia livre
 Cluster 3: 54,8% menos aminoácidos e 13,9% variação de energia livre
 Cluster 4: 66,9% menos aminoácidos e 15,1% variação de energia livre
 Cluster 5: 70,9% menos aminoácidos e 11,2% variação de energia livre
 Cluster 6: 70,9% menos aminoácidos e 9,43% de variação de energia livre
 Cluster 7: 72,5% menos aminoácidos e 10,0% de variação de energia livre
 Cluster 8: 73,3% menos aminoácidos e 3,53% de variação de energia livre
 Cluster 9: 73,3% menos aminoácidos e 12,1% de variação de energia livre

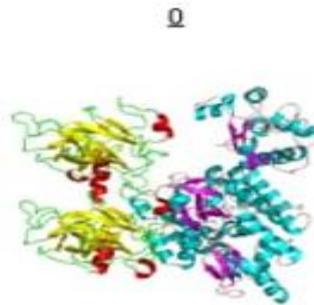
Fonte: Autoria própria (2023).

O ClusPro demonstra um maior número de modelos de alta qualidade em suas 5 e 10 melhores previsões, em comparação com os principais métodos de ancoragem flexível. Esses resultados indicam que, considerando que o desempenho do ClusPro depende significativamente da magnitude da mudança conformacional entre as proteínas componentes

cristalizadas separadamente e suas formas ligadas, a abordagem de corpo rígido é adequada para uma parte significativa das interações proteicas. (DESTA, et al, 2020)

Com os resultados acima que demonstram que o ClusPro tem sua melhor eficácia em seus primeiros clusters, mostrando que a interação entre a proteína P53 e a E6 viral tem sua melhor ligação no primeiro cluster.

Quadro 2: Cluster 0. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53.

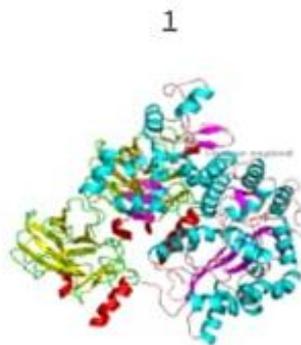


Membros: 124

Energia livre: 973,6

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 3: Cluster 1. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53.

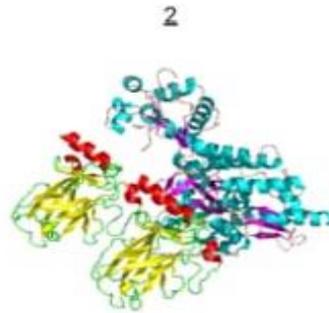


Membros: 91

Energia livre: -965,5

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 4: Cluster 2. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53.

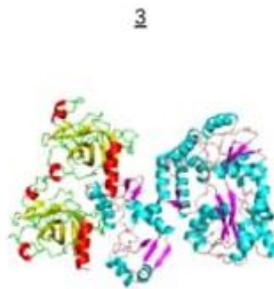


Membros: 73

Energia Livre: -1034,4

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 5: Cluster 3. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53.

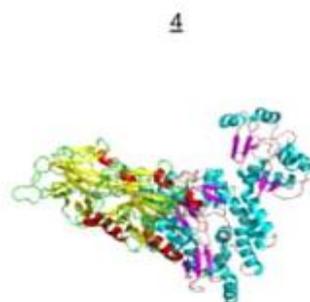


Membros: 56 membros

Energia Livre: -837,6

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 6: Cluster 4. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53.

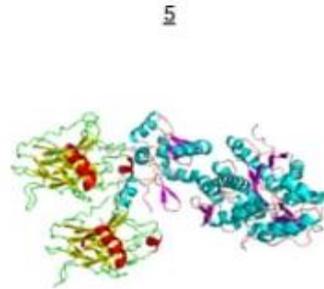


Membros: 41

Energia Livre: -1121,3

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 7: Cluster 5. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53.

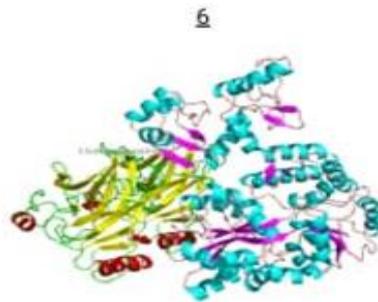


Membros: 36

Energia Livre: -864

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 8: Cluster 6. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53

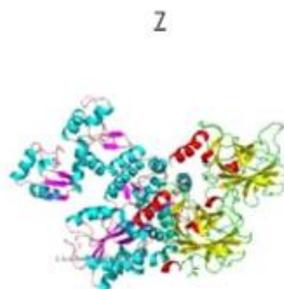


Membros: 36

Energia Livre: -881,7

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 9: Cluster 7. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53



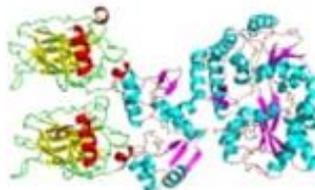
Membros: 34

Energia Livre: -875,6

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 10: Cluster 8. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53

8



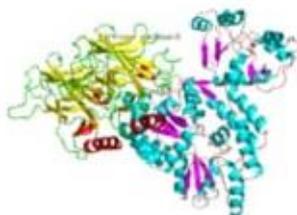
Membros: 33

Energia Livre: -939,2

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 12: Cluster 9. Em amarelo oncoproteína viral E6, em azul proteína P53

9



Membros: 33

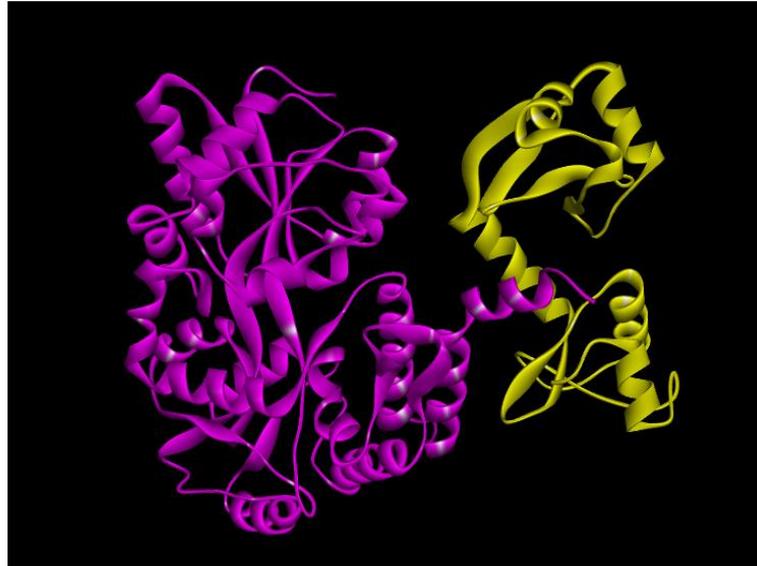
Energia Livre: -854,9

Fonte: Autoria própria (2023).

O método utilizado pelo Cluspro dá a visualização da interação que ocorre entre as proteínas em seus 10 primeiros clusters, sendo evidenciado que o primeiro, ou o intitulado cluster 0 possui o maior número de aminoácidos em sua ligação, fornecendo melhores ligações intermoleculares, mantendo um baixo valor de energia livre se comparado aos demais, podendo ser observado no gráfico 1.

Não foi possível a visualização do diagrama 2D da ligação, que inicialmente seria visto através do Discovery Studio. A impossibilidade de sua visualização se dá pela quantidade de átomos presentes na proteína ligante, que é de 1413 átomos, no entanto, o programa permite a visualização em apenas 1000 átomos de seu ligante.

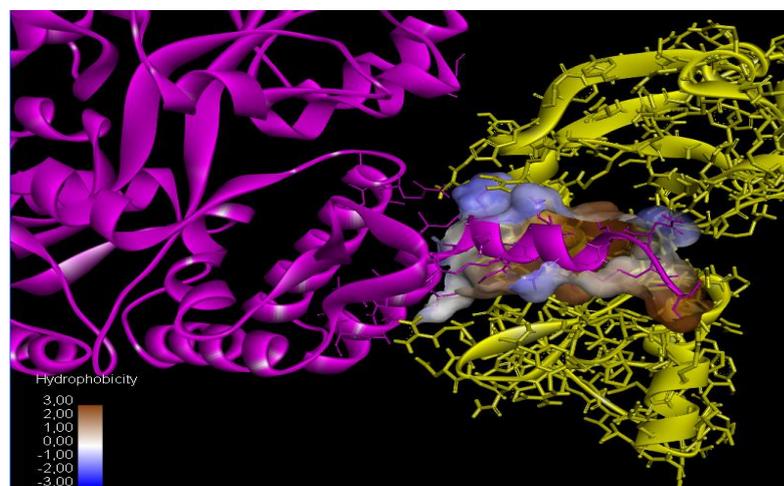
Figura 1: Ligação entre as proteínas. Em rosa proteína P53, em amarelo oncoproteína E6 viral



A imagem acima é referente ao primeiro cluster gerado pelo Cluspro, ou Cluster0. Devido as melhores condições impostas a essa conformação, ela quem mostra a interação com maior grau de afinidade.

Em condições normais, a E6 viral ativa o processo de autofosforilação quando forma um complexo com a proteína P53, degradando a proteína. Dessa forma, o menor valor de energia livre no complexo formado serve como um fator importante na ativação da função biológico de uma determinada proteína (KHARISMA et al, 2020).

Figura 2: Grau de hidrofobicidade entre as proteínas. Ligação proteína-proteína. P53 em roxo e E6 viral em amarelo. Demonstra grau de hidrofobicidade no sítio de ligação.



É possível perceber que a ligação entre essas moléculas possui uma taxa de hidrofília entre elas, já que no sítio de ligação os valores tendem a ficar neutro a hidrofílicos, variando entre 0,00 a -2,00. A ligação tende a ficar hidrofóbica ao se distanciar do sítio ativo da ligação. A análise foi feita apenas para o parâmetro de hidrofobia, pois demonstra ser mais eficiente, demonstrando ter uma maior estabilidade energética das moléculas

Quando há hidrofília em um sítio de ligação, é possível observar a existência de grupos polares, como os de amina (-NH₂), de carbonila (-C=O) e também grupos de hidroxila (-OH). Dessa forma, estes grupos são responsáveis por dar origem a ligações de hidrogênio, e também pela interação elétrica com moléculas polares.

4 CONCLUSÃO

Com o estudo aqui apresentado, há um maior entendimento entre a interação molecular da proteína P53 e a oncoproteína viral E6, visando a compreensão do mecanismo carcinogênico e fazendo com que seja possível a melhoria do entendimento dessa relação, possibilitando estudos que possam bloquear essa relação.

É possível identificar que a partir do ClusPro a primeira conformação gerada é possivelmente a melhor para estudos que visem a inibição molecular da interação, por possuir o maior número de membros com baixo valor de energia livre, sendo irrelevantes valores menores em outras conformações por possuírem menos membros em sua ligação.

Devido ao grau de hidrofobia na ligação, esperasse que outros ligantes hidrofílicos se liguem bem a região de contato para a inibição da ação da oncoproteína E6.

No entanto, os resultados aqui mostrados possuem a necessidade de seu aprofundamento com a utilização de outras técnicas, como, por exemplo, a realização de simulações de dinâmica molecular e de teses laboratoriais *in vitro*

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. M. C. et al. Principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero, com ênfase para o Papilomavírus humano (HPV): um estudo de revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e19810111634, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **HPV**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>.

CAETANO, J. DE A.; SILVA, L. G. D.; SOUZA, P. G. V. D. Análise de bioinformática do sequenciamento de DNA de oncoproteínas e sua relação com a imunopatogênese dos subtipos de HPV 16 e 18. **NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v. 11, n. 21, 2021.

CONFESSOR, M. V. A. **Fisiopatologia das Doenças: Dos Aspectos Moleculares do Câncer de Colo do Útero às Novas Perspectivas dos Biomarcadores da Doença de Alzheimer**. [s.l.] Editora Appris, 2020.

DESTA, I. T. et al. Performance and Its Limits in Rigid Body Protein-Protein Docking. **Structure**, v. 28, n. 9, p. 1071-1081, 2020.

GUEDES, V. R. et al. Avaliação da expressão imunoistoquímica da proteína P53 no adenocarcinoma colorretal - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 1, p. 47-49, 2019.

KOZAKOV, D. et al. How good is automated protein docking? **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 81, n. 12, p. 2159-2166, 2013.

KOZAKOV, D. et al. The ClusPro web server for protein-protein docking. **Nature Protocols**, v. 12, n. 2, p. 255-278, 12 jan. 2017.

RODRIGUES, L. M. S. **Estudos de Docking molecular de derivados tiazóis com a BSA e como potenciais intercaladores de DNA e inibidores da topoisomerase II**. 2019. Monografia (Licenciatura em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Serra Talhada, 2019.

SAMPAIO, J. V.; CHAVES, B.; MARTINS DA SILVA, J. **PREDIÇÃO IN SILICO DE NOVO MODO DE INTERAÇÃO ENTRE FIBRONECTINA E VLA-4**. [s.l.: s.n.].

Silva. C. B. da; Guimarães A. P. A.; Trindade E. L. da. Perfil citopatológico dos exames preventivos do câncer de colo de útero realizados no estado do Pará no período de 2017 a 2020. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 1, p. e11672, 31 jan. 2023.

SILVA, F. M. **Conhecimento, cooperação tecnológica e desenvolvimento de tecnologias protegidas por patentes no segmento da bioinformática**. 2022. Tese (Mestrado em Administração) - Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2022.

SIMÕES, L. P. e GERSON, Z. J. “Vírus HPV e o desenvolvimento de Câncer do Colo de Útero -Uma revisão bibliográfica” **Revista Uningá**, v. 56, n. 1, p. 98-107, 2019.

SOUZA, R. L. **Aplicação da técnica de ancoragem molecular na otimização do fármaco hipoglicemiante metformina**. 2015. Monografia (Bacharel em Farmácia). Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Tocantins, 2015.

SHARMA, P.; KUMAR, K.; RAWAL, K. An In-Silico Approach for Analysing the interplay of Hepatitis B viral X protein with Human Adaptin protein. **Journal of Research in Pharmacy**, v. 26, n. 3, 22 mar. 2022.

VERLI, Hugo. **Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular**. 2014.

KHARISMA, V. D. et al. Molecular simulation: The potency of conserved region on E6 HPV-16 as a binding target of black tea compounds against cervical cancer. **Biochemical and Cellular Archives**, v. 20, p. 2795–2802, 2020.