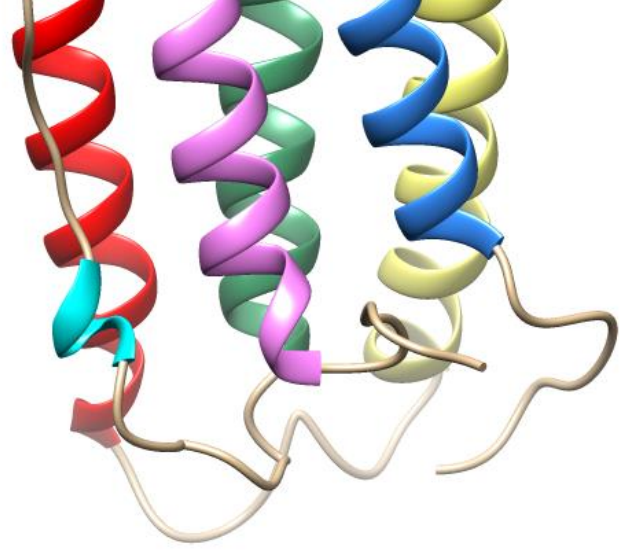


Giovana Roberta Salado
Renato Massaharu Hassunuma
Michele Janegitz Acorci Valério
Patrícia Carvalho Garcia
Sandra Heloísa Nunes Messias

Imunologia

Volume 1: Interferons





Imunologia

Volume 1: Interferons

Giovana Roberta Salado

Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, campus Bauru

Renato Massaharu Hassunuma

Professor Titular da Universidade
Paulista - UNIP, campus Bauru

Michele Janegitz Acorci Valério

Professora 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

1ª edição - 2019
Bauru/SP

Conselho Editorial:

BIOMÉDICO ANDRÉ LUIZ VENTURA SÁVIO

Doutor em Ciências Biológicas (Genética) – Instituto de Biociência de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

BIOMÉDICA TALITA MENDES OLIVEIRA VENTURA

Mestra em Ciências – área de concentração: Estomatologia e Biologia Oral – Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo

Capa, folha de rosto, ficha catalográfica, agradecimentos, sumário e contracapa:

Figura desenvolvida a partir do arquivo 1ITF.pdb referente ao interferon alfa-2A humano, determinada por técnica ressonância nuclear magnética em solução, desenvolvida no software Chimera 1.13.1.

Design:

Giovana Roberta Salado e Renato Massaharu Hassunuma

CIP – Brasil. Catalogação na Publicação

S1594i

Imunologia – Volume 1: Interferons /
Giovana Roberta Salado, Renato
Massaharu Hassunuma, Michele Janegitz
Acorci Valério, Patrícia Carvalho Garcia e
Sandra Heloísa Nunes Messias. - Bauru:
Canal6, 2019.

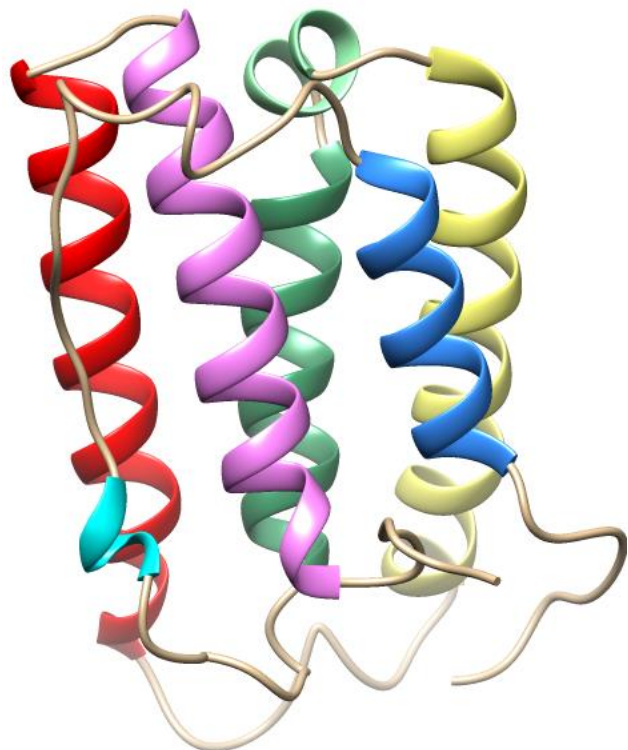
Inclui bibliografia

42 f. : il. color.

ISBN 978-85-7917-533-6

1. Imunologia. 2. Biologia computacional.
3. Interferons. I. Salado, Giovana Roberta,
II. Hassunuma, Renato Massaharu. III.
Acorci-Valério, Michele Janegitz, IV.
Garcia, Patrícia Carvalho. V. Messias,
Sandra Heloísa Nunes. VI. Título

CDU: 612.017



Agradecimentos

Pelo apoio no desenvolvimento deste livro digital e em projetos do Curso de Biomedicina da UNIP – Bauru agradecemos:

Prof. Aziz Kalaf Filho,
Diretor da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru,

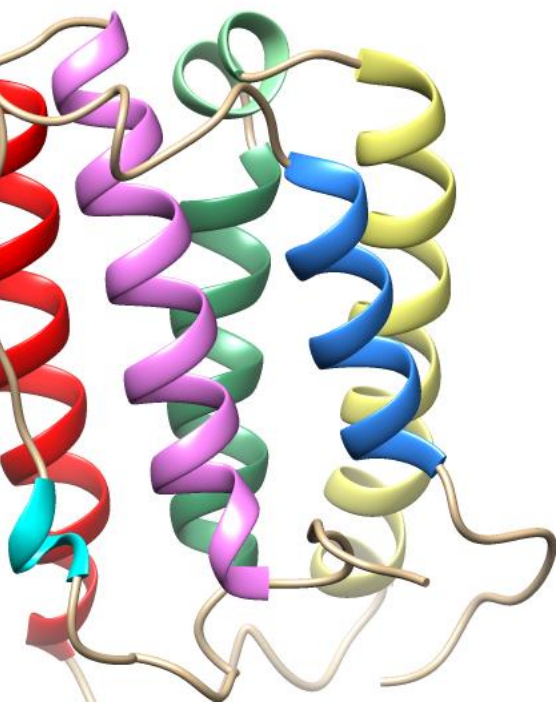
Prof. Dr. Paschoal Laércio Armonia,
Diretor do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista - UNIP

Biomédico André Luiz Ventura Sávio
Doutor em Ciências Biológicas (Genética) – Instituto de Biociência de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Biomédica Talita Mendes Oliveira Ventura
Mestra em Ciências – área de concentração: Estomatologia e Biologia Oral – Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo

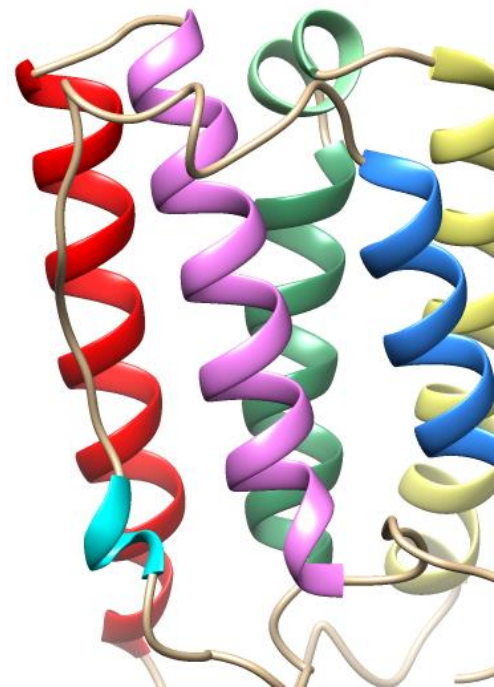
E a todos que diretamente ou indiretamente colaboraram com este livro,

Giovana Roberta Salado
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma
Prof. Dra. Michele Janegitz Acorci Valério
Prof. Dra. Patrícia Carvalho Garcia
Profa. Dra. Sandra Heloísa Nunes Messias



Sumário

1	Introdução	06
2	Interferons	07
3	Interferons alfa	11
3.1	Interferon alfa 2a	13
4	Interferon beta	17
4.1	Interferon beta 1a	19
5	Interferon ômega	24
5.1	Interferon ômega 1	26
6	Interferon gama	30
6.1	Dímero de interferon gama	32
7	Interferons lambda	36
7.1	Interferon lambda 1	38



1 Introdução

Este livro teve como objetivo principal realizar uma análise estrutural dos principais tipos de interferons humanos. Nem todos os tipos de interferons foram abordados neste livro, sendo escolhidos apenas aqueles que estavam depositados no site *Protein Data Bank (PDB)* e/ou aqueles que consideramos de nosso interesse biológico.

Os arquivos PDB que podem ser obtidos gratuitamente no site *Protein Data Bank* (Disponível em: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Os códigos apresentados (PDBids) referem-se aos arquivos PDB utilizados para produzir as imagens.

A partir da seleção dos arquivos PDB, foi utilizado o software *RasMol 2.7.4.2* para o desenvolvimento de scripts que forneceram as imagens presentes no livro. Este programa computacional pode ser obtido gratuitamente no site *Home Page for RasMol and OpenRasMol* (Disponível em: <http://www.openrasmol.org/>).

Este programa computacional permite a utilização de diferentes comandos interativos por meio da Janela *RasMol Command Line*. Mais informações sobre os comandos utilizados neste programa podem ser encontrados no Manual do RasMol (Disponível em: <http://www.csb.yale.edu/userguides/graphics/rasmol/rasmol.pdf>).

2 Interferons

Os interferons são proteínas regulatórias da resposta imunológica, que são chamadas de citocinas. Essas citocinas são produzidas em resposta à infecção por um vírus em uma grande variedade de células, compondo a primeira linha de defesa contra a infecção viral em mamíferos (Sen, 2001; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014).

Foram descobertos em 1957, por Alick Isaacs e Jean Lindenmann em experimentos com o vírus influenza em galinhas. Estes pesquisadores observaram proteínas que desempenhavam atividades antivirais, como a interferência da replicação viral. Por esse motivo, essas proteínas foram chamadas **interferons (IFNs)** (Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004; Samuel, 2001).

Os IFNs constituem uma família multigênica de diferentes proteínas que desempenham funções variadas (Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004; Samuel, 2001). Fazem parte da família de citocinas helicoidais de classe II, devido a sua estrutura (Karpusas, Nolte, Benton, Meier, Lipscomb, Goelz, 1997; Pestka, Krause, Sarkar, Walter, Shi, Fisher, 2004). Existem três grupos IFNs de acordo com suas características estruturais, receptores utilizados e suas atividades biológicas (Donnelly, Kotenko, 2010).

Os **interferons do tipo I ou interferons virais (IFNs-I)** são sintetizados pela maioria das células em resposta direta à uma infecção viral (Goodbourn, Didcock, Randall, 2000; Samuel, 2001), devido à presença do RNA viral de fita dupla na célula infectada (Murphy, Travers, Walport, 2010; Parham, 2011; Abbas, Lichtman, Pillai, 2012). São estáveis em pH ácido e desempenham um papel antiviral, antiproliferativo e imunoregulatório, agindo por meio dos receptores de interferon alfa/beta-1 e -2 (INFAR-1 e INFAR-2), além de promoverem a expressão de proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I. Estes IFNs possuem em sua estrutura secundária cinco alfa-hélices conectadas por *loops* (Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014). Nesse grupo, estão incluídos o interferon alfa (IFN- α), beta (IFN- β) (Klaus, Gesell, Labhardt, 1997; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004) e ômega (IFN- ω) (Samuel, 2001).

Os **interferons do tipo II** ou **interferons imunes** são sintetizados em resposta a estímulos mitogênicos e antigênicos, sendo produzidos por células específicas do sistema imune, como os linfócitos T e *Natural Killer* (NK) e agindo por meio dos receptores de interferon gama-1 e -2 (IFNGR-1 e IFNGR-2). Além de também promoverem a expressão de MHC de classe I, são os únicos interferons capazes de induzir a expressão de MHC de classe II (Goodbourn, Didcock, Randall, 2000; Samuel, 2001). Nessa classe, estão incluídos os interferons gama (IFNs- γ) (Klaus, Gesell, Labhardt, 1997).

Os **interferons do tipo III** desempenham atividades semelhantes às dos IFN-I, como a regulação da expressão de MHC de classe I, sendo produzidos em resposta à algumas infecções virais (Ank, West, Bartholdy, Eriksson, Thomsen, Paludan, 2006; Donnelly, Kotenko, 2010). Exercem suas funções por meio do receptor de interferon lambda-1 (IFN λ R-1) em complexo com a subunidade beta do receptor de interleucina 10 (IL-10R2) (Donnelly, Kotenko, 2010). Neste grupo estão os interferons λ (lambda), que também podem ser denominados interleucinas 28/29 (Ank, West, Bartholdy, Eriksson, Thomsen, Paludan, 2006; Donnelly, Kotenko, 2010).

Referências

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. Imunologia celular e molecular. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Capítulo 3, Imunidade inata; p. 82-5.

Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol* [Internet]. 2006 [citado 2018 ago. 07];80(09):4501–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472004/pdf/2396-05.pdf>.

Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. [Internet]. 2014 [citado 2018 ago. 05];6(68):428-40. Disponível em: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29530.pdf>.

Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* [Internet]. 2004 [citado 2018 jul. 13];22(4):243–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621727>.

Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-Lambda: A new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 2010 [citado 2018 ago. 05];30(8):555-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925029/pdf/jir.2010.0078.pdf>.

Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* [Internet]. 2000 [citado jul. 16];81:2341-64. Disponível em: <https://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-81-10-2341#tab2>.

Karpusas M, Nolte M, Benton CB, Meier W, Lipscomb W, Goelz S. The crystal structure of human interferon β at 2.2-Å resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997 [citado 2018 ago 05];94(22):11813–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23607/>.

Klaus W, Gesell B, Labhardt A. The three-dimensional high resolution structure of human interferon alpha-2a determined by heteronuclear NMR spectroscopy in solution. *J Mol Biol* [Internet]. 1997 [citado em 2018 ago. 05]; 274(4):661-75. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283697913966?via%3Dihub>.

Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed;2010. Capítulo 2, Imunidade inata; p. 94-7.

Parham P. *O sistema imune*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. Capítulo 2, Imunidade inata; p. 45-65.

Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2004 [citado 2018 ago. 06]; 22:929-79. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2001 [citado 2018 ago 24];14(04)778-809. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89003/>.

Sen GC. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol* [Internet]. 2001 [citado 2018 ago. 05]; 55:255–81. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.micro.55.1.255?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

3 Interferons Alfa (IFN- α)

Os **interferons α (IFNs- α)** correspondem a um grupo de mais de 14 glicoproteínas semelhantes, que atuam como citocinas, pertencentes à classe de IFNs-I (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

Várias células podem produzir IFNs- α , mas principalmente leucócitos e células dendríticas plasmocitoides. Estas células medeiam o início da resposta imune inata, induzindo a célula à um estado antiviral, aumentando a expressão de MHC classe I e ativando os linfócitos NK. (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Murphy, Travers, Walport, 2010; Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001).

Os IFNs- α são sintetizados por diversos genes pertencentes ao cromossomo 9 e, por isso, possuem muitas variantes, que se diferenciam uma das outras por uma variação de até 35 aminoácidos de um total de 165 (IFN α 2) ou 166 (havendo inúmeras variantes) (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; von Gabain, Lundgren, Ohlsson, Holmgren, Josephsson, Alkan, 1990; Klaus, Gesell, Labhardt, 1997; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

A similaridade entre essas variantes esta na faixa de 73 a 99% de seus aminoácidos (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Murphy, Travers, Walport, 2010; Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

Existem também algumas subvariantes, que diferem entre si por apenas um ou dois aminoácidos de suas cadeias (von Gabain, Lundgren, Ohlsson, Holmgren, Josephsson, Alkan, 1990; Klaus, Gesell, Labhardt, 1997).

Os IFNs- α podem ser usados como fármacos em imunoterapias contra diversos tipos de câncer (como, por exemplo, leucemia mieloide crônica, leucemia de células pilosas, melanoma maligno, entre outros) e hepatites B e C, por meio de fármacos produzidos a partir de técnicas de DNA recombinante (Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

Referências

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. *Imunologia celular e molecular*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Capítulo 3, Imunidade inata; p. 82-5.

Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* [Internet]. 2004 [citado 2018 jul. 13];22(4):243–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621727>.

Klaus W, Gesell B, Labhardt A. The three-dimensional high resolution structure of human interferon alpha-2a determined by heteronuclear NMR spectroscopy in solution. *J Mol Biol* [Internet]. 1997 [citado em 2018 ago. 14]; 274(4):661-75. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283697913966?via%3Dihub>.

Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. Capítulo 2, Imunidade inata; p. 94-5.

Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical immunology*. 10ª ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2001. p. Chapter 10, Cytokines; 159-61.

von Gabain A, Lundgren E, Ohlsson M, Holmgren E, Josephsson S, Alkan S. Three human interferon-a2 subvariants disclose structural and functional differences. *Eur J Biochem* [Internet]. 1990 [citado 2018 ago. 09];190:257-61. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1990.tb15570.x?sid=nlm%3Apubmed>.

3.1 Interferon Alfa 2a

Código PDB: 1ITF

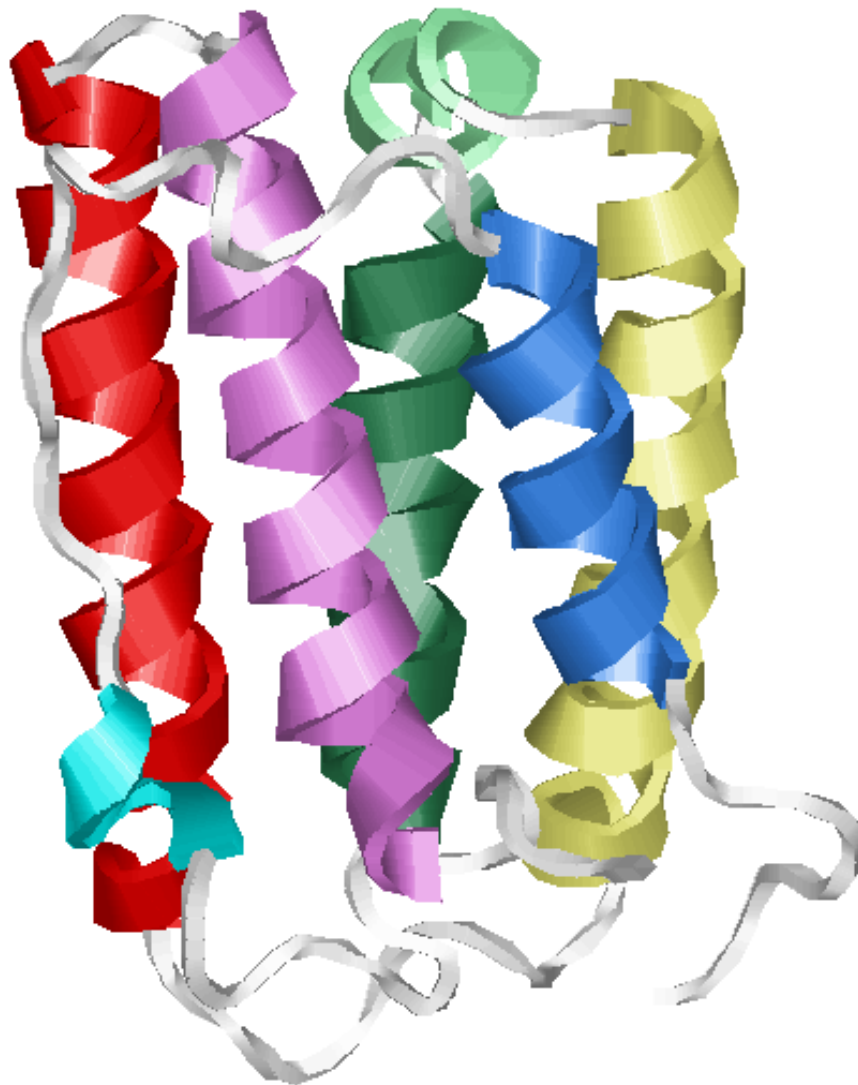
O **interferon alfa 2a (IFN- α 2a)** corresponde a uma subvariante do IFN α 2 (von Gabain, Lundgren, Ohlsson, Holmgren, Josephsson, Alkan, 1990; Klaus, Gesell, Labhardt, 1997). Esta molécula, em sua forma funcional, se apresenta como um monômero, sendo constituída por uma única cadeia de 165 aminoácidos, com cinco alfa-hélices em sua estrutura secundária, nomeadas de A à E (Samuel, 2001).

A **hélice A** é constituída pelos resíduos 10-21, a **hélice B** pelos resíduos 53-68, a **hélice C** pelos resíduos 78-100, a **hélice D** pelos resíduos 110-132, e a **hélice E** pelos resíduos 137-157. Além dessas hélices principais, temos duas outras hélices curtas nomeadas **hélice B'** (composta pelos resíduos 70-75) e **hélice 3₁₀** (composta pelos resíduos 40-44). (Klaus, Gesell, Labhardt, 1997; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

Na figura 1, observa-se o IFN- α 2a humano, desenvolvido a partir do arquivo 1ITF.pdb. A molécula é apresentada no modo *Cartoons*. A hélice A é apresentada em azul celeste (*skyblue*), a hélice 3₁₀ em ciano (*cyan*), a hélice B em verde azulado (*greenblue*), a hélice B' em verde matiz (*greentint*), a hélice C em amarelo matiz (*yellowtint*), a hélice D em vermelho (*red*) e a hélice E em violeta (*violet*).

O quadro 1, exhibe o script desenvolvido para o software Rasmol 2.7.4.2 na produção da figura.

Figura 1 – Interferon alfa 2a



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Hélice A	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Hélice 3 ₁₀	Ciano (<i>cyan</i>)	
Hélice B	Verde azulado (<i>greenblue</i>)	
Hélice B'	Verde matiz (<i>greentint</i>)	
Hélice C	Amarelo matiz (<i>yellowtint</i>)	
Hélice D	Vermelho (<i>red</i>)	
Hélice E	Violeta (<i>violet</i>)	

Quadro 1 - Script desenvolvido para o interferon alfa 2a

```
load 1itf.pdb
wireframe off
select *a/1
cartoons
colour white
select 10-21
colour skyblue
select 40-43
colour cyan
select 53-68
colour greenblue
select 70-75
colour greentint
select 78-100
colour yellowtint
select 110-132
colour red
select 137-157
colour violet
rotate x 40
rotate y 60
rotate z 40
translate y 5
zoom 140
background white
```

Referências

Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. Growth Factors [Internet]. 2004 [citado 2018 jul. 13];22(4):243–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621727>.

Klaus W, Gesell B, Labhardt A. The three-dimensional high resolution structure of human interferon alpha-2a determined by heteronuclear NMR spectroscopy in solution. J Mol Biol [Internet]. 1997 [citado em 2018 ago. 14]; 274(4):661-75. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283697913966?via%3Dihub>.

Samuel CE. Antiviral actions of interferons. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2001 [citado 2018 ago 24];14(04)778-809. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89003/>.

von Gabain A, Lundgren E, Ohlsson M, Holmgren E, Josephsson S, Alkan S. Three human interferon-a2 subvariants disclose structural and functional differences. Eur J Biochem [Internet]. 1990 [citado 2018 ago. 09];190:257-61. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1990.tb15570.x?sid=nlm%3Apubmed>.

4 Interferon Beta

O **interferon β (IFN- β)** consiste em uma única proteína, naturalmente glicosilada, classificada como citocina pertencente à classe de interferons tipo I (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014; Murphy, Travers, Walport, 2010; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

Pode ser produzido por diferentes células não leucocitárias, principalmente por fibroblastos, em resposta à infecção viral (Goodbourn, Didcock, Randall, 2000; Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001).

É sintetizado por um único gene, localizado no cromossomo 9, sendo formado por uma cadeia de 166 aminoácidos totais (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004; Goodbourn, Didcock, Randall, 2000).

Assim como os IFNs- α , o IFN- β atua como mediador da resposta imune inata, estimulador da expressão de MHC classe I, ativador das células NK e indutor de atividades antivirais na célula alvo (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Murphy, Travers, Walport, 2010; Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001).

O IFN- β , como fármaco, é usado principalmente para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla (Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004), agindo como antagonista para ação e síntese dos interferons gama que são considerados citotóxicos sobre os oligodendrócitos, evitando e/ou amenizando a quantidade de surtos e consequentemente aumentando a qualidade de vida destes pacientes (Ransohoff, Devajyothi, Estes, Babcock, Rudick, Frohman, 1991).

Referências

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. *Imunologia celular e molecular*. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Capítulo 3, Imunidade inata; p. 82-5.

Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. [Internet]. 2014 [citado 2018 ago. 05];6(68):428-40. Disponível em: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29530.pdf>.

Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors*. [Internet]. 2004 [citado 2018 jul. 13];22(4):243–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621727>.

Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* [Internet]. 2000 [citado jul. 16];81:2341-64. Disponível em: <https://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-81-10-2341#tab2>.

Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 7^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. Capítulo 2, Imunidade inata; p. 94-7.

Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical immunology*. 10^a ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2001. p. Chapter 10, Cytokines; 159-61.

Ransohoff RM, Devajyothi C, Estes ML, Babcock G, Rudick RA, Frohman EM et al. Interferon beta specifically inhibits interferon gama induced class II major histocompatibility complex gene transcription in a human astrocytoma cell line. *J Neuroimmunol*. [Internet]. 1991 [citado 2019 jan. 03];33:103-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1906070>.

4.1 Interferon Beta 1a

Código PDB: 1AU1

O **interferon beta 1a (IFN- β 1a)** é um dímero assimétrico, formado pelos monômeros A e B (Samuel, 2001). O **monômero A** é constituído por uma cadeia de 166 aminoácidos e apresenta cinco alfa-hélices: 1) hélice A constituída pelos resíduos 03-23; 2) hélice B pelos resíduos 52-70; 3) hélice C pelos resíduos 81-108; 4) hélice D pelos resíduos 119-135; e 5) hélice E pelos resíduos 139-162. O **monômero B** difere pouco do monômero A pela presença de seis resíduos a mais em sua hélice D (resíduos 113-135) (Karpusas, Nolte, Benton, Meier, Lipscomb, Goelz, 1997).

Os monômeros são unidos por um **íon zinco**, com a participação do resíduo de histidina 121 (his121) do monômero A e dos resíduos de histidina 93 (his93) e histidina 97 (his97) do monômero B. Cada monômero possui um **radical de carboidrato**: o monômero A apresenta uma 6-deoxi- α -D-glicose e seis moléculas de β -D-glicose ligadas em cadeia e o monômero B uma 6-deoxi- α -D-glicose e uma molécula de β -D-glicose (Karpusas, Nolte, Benton, Meier, Lipscomb, Goelz, 1997).

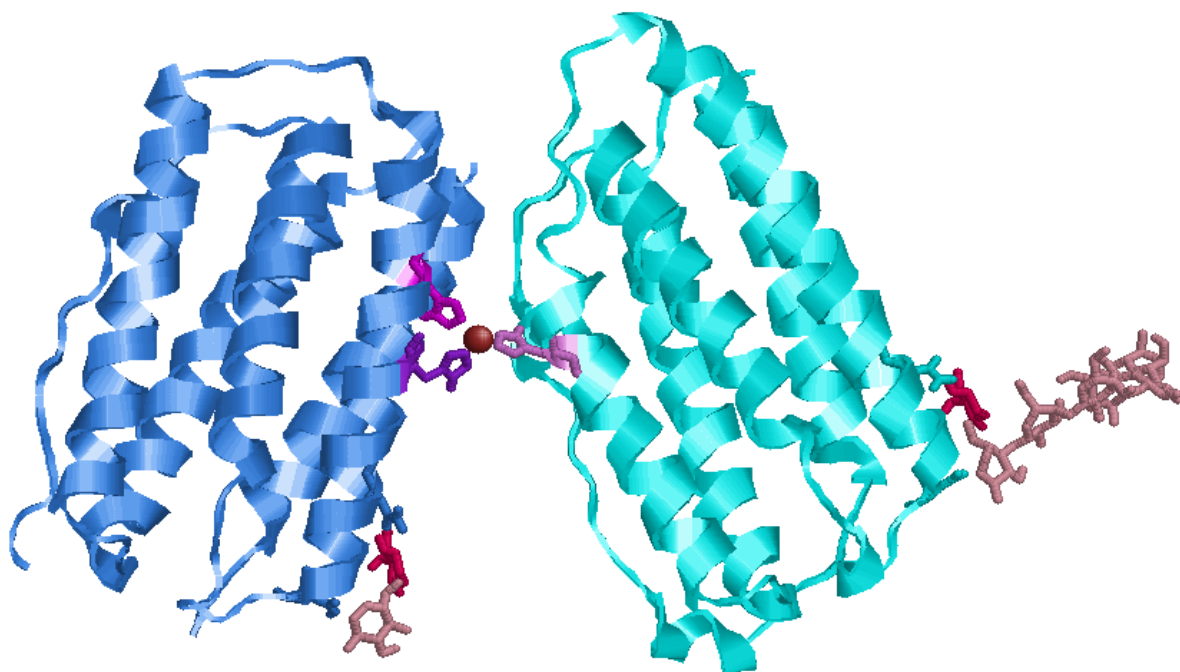
Na figura 2, observa-se o **IFN- β glicosilado**, desenvolvido a partir do arquivo 1AU1.pdb. Esta molécula corresponde à forma do IFN- β 1a humano glicosilado produzido a partir de células do ovário de hamster chinês. Esse interferon possui sequência de aminoácidos e teor de carboidratos idêntico ao IFN- β natural humano (Runkel, Meier, Pepinsky, Karpusas, Whitty, Kimball, 1998; Tilbery, Felipe, Moreira, Mendes, França, 2000), apresentando desempenho dez vezes maior, quando comparado à forma não glicosilada (Karpusas, Nolte, Benton, Meier, Lipscomb, Goelz, 1997; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014).








O dímero é observado no modo *Cartoons* em vista posterior. Os monômeros A e B são apresentados respectivamente em ciano (*cyan*) e em azul celeste (*skyblue*). O íon zinco é apresentado no modo *Spacefil* e cor no padrão CPK. Os resíduos his93, his97 e his121 estão representados no modo *Wireframe 80* em roxo (*purple*), magenta (*magenta*) e violeta (*violet*), respectivamente.

Os radicais de carboidrato estão representados no modo *Wireframe 80*: 6-deoxi- α -D-glicose em rosa quente (*hotpink*) e β -D-glicose em rosa matiz (*pinktint*).

O quadro 2, exibe o script desenvolvido para o software Rasmol 2.7.4.2 na produção da figura.

Figura 2 – Interferon beta 1a



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Monômero A	Ciano (<i>cyan</i>)	
Monômero B	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Íon zinco	Marron (<i>brown</i>)	
His93	Púrpura (<i>purple</i>)	
His97	Magenta (<i>magenta</i>)	
His121	Violeta (<i>violet</i>)	
6-deoxi- α -D-glicose	Rosa quente (<i>hotpink</i>)	
β -D-glicose	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	

Quadro 2 - Script desenvolvido para o interferon beta 1a

```
load 1au1.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
colour cyan
select *b
cartoons
colour skyblue
select zn
spacefill
colour cpk
select 121a
wireframe 80
colour violet
select 93b
wireframe 80
colour purple
select 97b
wireframe 80
colour magenta
select 80a, 86a, 80b, 86b
wireframe 80
select bgc*a, bgc*b
wireframe 80
colour pinktint
select 169a, 168b
wireframe 80
colour hotpink
rotate y -125
rotate z 125
translate y 2
zoom 150
background white
```

Referências

Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. [Internet]. 2014 [citado 2018 ago. 05];6(68):428-40. Disponível em: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29530.pdf>.

Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* [Internet]. 2004 [citado 2018 jul. 13];22(4):243–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621727>.

Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* [Internet]. 2000 [citado 2018 jul. 16];81:2341-64. Disponível em: <https://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-81-10-2341#tab2>.

Karpusas M, Nolte M, Benton CB, Meier W, Lipscomb W, Goelz S. The crystal structure of human interferon β at 2.2-Å resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997 [citado 2018 ago 05]; 94(22): 11813–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23607/>.

Runkel L, Meier W, Pepinsky RB, Karpusas M, Whitty A, Kimball K et al. Structural and functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human interferon-beta (IFN-beta). *Pharm Res* [Internet]. 1998 [citado 2018 jul. 28];15(4):641-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1011974512425>.

Tilbery CP, Felipe E, Moreira MA, Mendes MF, França AS. Interferon beta 1-A na esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2000 [citado 2018 jul. 28];58(2-B):452-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v58n2B/2246.pdf>.

5 Interferon Ômega

O **interferon ω (IFNs- ω)** consiste em uma única proteína, classificada como citocina pertencente à classe de interferons tipo I (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014; Murphy, Travers, Walport, 2010; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004).

É produzido primeiramente por leucócitos em resposta à infecção viral (Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001, Li, Zhao, Shao, Xie, Chang, Zhang, 2017) e, assim como os demais IFNs-I, desempenha papel antiviral, antiproliferativo e imunoregulatório (Li, Zhao, Shao, Xie, Chang, Zhang, 2017).

É sintetizado por pelo menos 5 genes em humanos, mas apenas um único gene, localizado no cromossomo 9, sintetiza uma proteína funcional. Os outros quatro genes são classificados como pseudogenes, pois são sequências nucleotídicas que não resultam em um produto funcional (Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014; Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2004; Li, Zhao, Shao, Xie, Chang, Zhang, 2017).

Por desempenhar atividades similares aos IFNs- α e IFNs- β e por não causar efeitos colaterais, o IFN- ω tem sido explorado como alternativa de tratamento para alguns tipos de câncer (como, por exemplo, carcinoma ovariano, carcinoma renal, carcinoma de células escamosas, melanoma, entre outros) e doenças virais, como a hepatite C em humanos (Horton, Hernandez, Parker, Barnhart, 1999; Li, Zhao, Shao, Xie, Chang, Zhang, 2017).

Referências

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. Imunologia celular e molecular. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Capítulo 3, Imunidade inata; p. 82-5.

Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. [Internet]. 2014 [citado 2018 ago. 28];6(68):428-40. Disponível em: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29530.pdf>.

Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* [Internet]. 2004 [citado 2018 ago. 27];22(4):243–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621727>.

Horton HM, Hernandez P, Parker SE, Barnhart KM. Antitumor effects of interferon-omega: *in vivo* therapy of human tumor xenografts in nude mice. *Cancer Res* [Internet]. 1999 [citado 2018 ago. 27]; 59(16):4064-8. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/59/16/4064>.

Li S, Zhao F, Shao J, Xie Y, Chang H, Zhang Y. Interferon-omega: Current status in clinical applications. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2017 [citado 2018 ago. 29];52:253-260. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576917303351?via%3Dihub>.

Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical immunology*. 10^a ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2001. Chapter 10, Cytokines; p. 159-61.

5.1 Interferon Ômega 1

Código PDB: 3SE4







O **interferon ômega 1 (IFN- ω 1)** é o resultado da codificação do único gene funcional em humanos (Adolf, Frühbeis, Hauptmann, Kalsner, Maurer-Fogy, Ostermann, 1991; Li, Zhao, Shao, Xie, Chang, Zhang, 2017). É um monômero constituído por uma única cadeia de 172 aminoácidos, apresentando cinco alfa-hélices principais em sua estrutura secundária, nomeadas de A à E, e duas hélices menores nomeadas de 3_{10} (Thomas, Moraga, Levin, Krutzik, Podoplelova, Trejo et al., 2012). A **hélice A** é constituída pelos resíduos 9-23, a **hélice B** pelos resíduos 52-71, a **hélice C** pelos resíduos 80-99, a **hélice D** pelos resíduos 118-137, e a **hélice E** pelos resíduos 139-158. As duas hélices 3_{10} são compostas pelos resíduos 27-32 e 47-78.

Na figura 3, observa-se o IFN- ω 1 humano, desenvolvido a partir do arquivo 3SE4.pdb. A molécula é apresentada no modo *Cartoons*. A hélice A é apresentada em vermelho alaranjado (*redorange*), a hélice B em vermelho (*red*), a hélice C em amarelo matiz (*yellowtint*), a hélice D em laranja (*orange*). a hélice E em rosa matiz (*pinktint*) e as hélices 3_{10} em rosa quente (*hotpink*).

O quadro 3, exhibe o script desenvolvido para o software Rasmol 2.7.4.2 na produção da figura.

Figura 3 – Interferon ômega 1



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Hélice A	Vermelho alaranjado (<i>redorange</i>)	
Hélice B	Vermelho (<i>red</i>)	
Hélice C	Amarelo matiz (<i>yellowtint</i>)	
Hélice D	Laranja (<i>orange</i>)	
Hélice E	Rosa matiz (<i>pinktint</i>)	
Hélices 3 ₁₀	Rosa quente (<i>hotpink</i>)	

Quadro 3 - Script desenvolvido para o interferon ômega 1

```
load 3se4.pdb
wireframe off
select *b
cartoons
select 09-23
colour redorange
select 52-71
colour red
select 80-99
colour yellowtint
select 118-137
colour orange
select 139-158
colour pinktint
select 27-32, 74-78
colour hotpink
rotate y 150
rotate z -20
zoom 250
translate x -3
background white
```

Referências

Adolf GR, Frühbeis B, Hauptmann R, Kalsner I, Maurer-Fogy I, Ostermann et al. Human interferon ω 1: isolation of the gene, expression in chinese hamster ovary cells and characterization of the recombinant protein. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 1991 [citado 2018 set. 05];1089:167-74. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167478191900046?via%3Dihub>.

Li S, Zhao F, Shao J, Xie Y, Chang H, Zhang Y. Interferon-omega: Current status in clinical applications. *Int Immunopharmacol.* [Internet]. 2017 [citado 2018 set. 06];52:253-60. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576917303351?via%3Dihub>.

Thomas C, Moraga I, Levin D, Krutzik PO, Podoplelova Y, Trejo A et al. Structural linkage between ligand discrimination and receptor activation by type I interferons. *Cell* [Internet]. 2011 [citado 2018 set. 06];146(4):621–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166218/>.

6 Interferon Gama

O **interferon γ (IFN- γ)** consiste em uma única proteína, classificada como citocina pertencente à classe de interferons tipo II (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014; Goodbourn, Didcock, Randall, 2000; Murphy, Travers, Walport, 2010). É sintetizado por um único gene, localizado no cromossomo 12, sendo formado por uma cadeia de 133 aminoácidos totais (Abbas, Lichtman, Pillai, 2012; Bandurska, Król, Myga-Nowak, 2014; Goodbourn, Didcock, Randall, 2000).

Diferentemente dos outros interferons, o IFN- γ é produzido por células específicas do sistema imune, como os linfócitos NK ativados e os linfócitos T, em resposta ao reconhecimento de células apresentadoras de antígenos (Goodbourn, Didcock, Randall, 2000; Samuel, 2001).

O IFN- γ atua como regulador das respostas imunológicas e inflamatórias, incluindo a ativação e diferenciação dos linfócitos T, linfócitos B e linfócitos *Natural Killer* (NK). É considerado também um potente ativador de células dendríticas e macrófagos, induzindo estas células a expressar MHC classe II (Miller, Maher, Young, 2009; Parslow, Stites, Terr, Imboden, 2001).

O IFN- γ , em sua forma recombinante, pode ser utilizado como um fármaco no tratamento da doença granulomatosa crônica (DGC). Também vem sendo estudado como alternativa de tratamento para uma vasta gama de doenças, incluindo neoplasias (como, por exemplo, carcinoma ovariano, carcinoma peritoneal, entre outras), hepatites B e C, tuberculose, etc. (Miller, Maher, Young, 2009).

Referências

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. *Imunologia celular e molecular*. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Capítulo 3, Imunidade inata; p. 82-5.

Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. [Internet]. 2014 [citado 2018 out. 05];6(68):428-40. Disponível em: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29530.pdf>.

Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* [Internet]. 2000 [citado 2018 out. 05];81:2341-64. Disponível em: <https://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-81-10-2341#tab2>.

Miller CHT, Maher SG, Young HA. Clinical use of interferon- γ . *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 [citado 2018 out. 10];1182:69-79. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1749-6632.2009.05069.x>.

Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 7^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. Capítulo 8, Imunidade mediada por células T; p. 359.

Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical immunology*. 10^a ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2001. Chapter 10, Cytokines; p. 159-61.

Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2001 [citado 2018 out 05];14(04)778-809. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89003/>.

6.1 Dímero de Interferon Gama

Código PDB: 1FG9

O **interferon gama (IFN- γ)** é apresentado como um dímero simétrico, formado pelos monômeros A e B, os quais são idênticos, constituídos por 6 alfa-hélices organizadas de forma paralela e nomeadas de A à F (Ealick, Cook, Vijay-Kumar, Carson, Nagabhushan, Trotta et al., 1991; Savan, Ravichandran, Collins, Sakai, Young, 2009; Thiel, le Du, Walter, D'Arcy, Chène, Fountoulakis et al., 2000). São apresentados como uma cadeia de 126 aminoácidos totais, devido a baixa densidade dos resíduos posteriores, que não aparecem no modelo apresentado (Thiel, le Du, Walter, D'Arcy, Chène, Fountoulakis et al., 2000).

Ambos os monômeros possuem hélices constituídas pelos mesmos resíduos. As **hélices A** são constituídas pelos resíduos 2-15, as **hélices B** pelos resíduos 19-36, as **hélices C** pelos resíduos 38-59, as **hélices D** pelos resíduos 63-82, as **hélices E** pelos resíduos 85-97 e as **hélices F** pelos resíduos 104-118.



A formação dos dímeros ocorre por meio de interações entre as hélices E e F de um monômero, com as hélices A, B, C e D do outro monômero, que formam uma fenda para acomodar as duas hélices do monômero vizinho (Ealick, Cook, Vijay-Kumar, Carson, Nagabhushan, Trotta et al., 1991; Savan, Ravichandran, Collins, Sakai, Young, 2009; Thiel, le Du, Walter, D'Arcy, Chène, Fountoulakis et al., 2000).

Na figura 4, observa-se o IFN- γ humano, desenvolvido a partir do arquivo 1FG9.pdb. A molécula é apresentada no modo *Cartoons*. O monômero A é apresentado em vermelho alaranjado (*redorange*), e o monômero B é apresentado em verde mar (*seagreen*).

O quadro 4, exhibe o script desenvolvido para o software Rasmol 2.7.4.2 na produção da figura.

Figura 4 – Dímero de interferon gama



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Monômero A	Vermelho alaranjado (<i>redorange</i>)	
Monômero B	Verde mar (<i>seagreen</i>)	

Quadro 4 - Script desenvolvido para o dímero de interferon gama

```
load 1fg9.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
colour redorange
select *b
cartoons
colour seagreen
rotate y -60
rotate z -20
rotate x -5
translate x 2
zoom 250
background white
```


Referências

Ealick SE, Cook WJ, Vijay-Kumar S, Carson M, Nagabhushan TL, Trotta P et al. Three-dimensional structure of recombinant human interferon- γ . *science* [Internet]. 1991 [citado 2018 out. 19];252:698-702. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/252/5006/698.long>.

Savan R, Ravichandran S, Collins JR, Sakai M, Young HA. Structural conservation of interferon gamma among vertebrates. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2009 [citado 2018 out. 19];20(2):115-24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610109000124?via%3Dihub>.

Thiel DJ, le Du MH, Walter RL, D'Arcy A, Chène C, Fountoulakis M et al. Observation of an unexpected third receptor molecule in the crystal structure of human interferon-gamma receptor complex. *Structure* [Internet]. 2000 [citado 2018 out. 19];8:927-36. Disponível em: [https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126\(00\)00184-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0969212600001842%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126(00)00184-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0969212600001842%3Fshowall%3Dtrue).

7 Interferons Lambda

Os **interferons λ (IFN- λ)** correspondem a um grupo de três proteínas semelhantes, que atuam como citocinas, pertencentes à classe de IFNs-III (Donnelly, Kotenko, 2010; Miknis, Magracheva, Li, Zdanov, Kotenko, Wlodawer, 2010).

Quase todas células nucleadas podem produzir IFNs- λ em resposta a infecções virais, destacando-se as células dendríticas. As células podem expressar os IFNs do tipo I conjuntamente com os IFNs tipo III, visto que ambos exercem funções biológicas parecidas (Ank, West, Bartholdy, Eriksson, Thomsen, Paludan, 2006; Donnelly, Kotenko, 2010).

Assim como os IFNs tipo I, o IFN- λ desempenha papel antiviral, antiproliferativo e imunoregulatório, aumentando a expressão de MHC classe I (Miknis, Magracheva, Li, Zdanov, Kotenko, Wlodawer, 2010; Witte, Witte, Sabat, Wolk, 2010).

Os IFNs- λ são sintetizados por três genes funcionais diferentes localizados no cromossomo 19, que originam o IFN- λ 1, IFN- λ 2 e IFN- λ 3. Essas proteínas também podem ser chamadas de interleucinas (IL), IL-29, IL-28A e IL-28B respectivamente, por apresentarem estrutura semelhante à família da IL-10 (Bekisz, Schmeisser, Hernandez, Goldman, Zoon, 2010; Gad, Dellgren, Hamming, Vends, Paludan, Hartmann, 2009).

Os IFNs- λ desempenham papel antiviral, inibindo infecções pelos vírus da hepatite B e C, sendo cogitados como potencial novo fármaco no tratamento destas hepatites (Donnelly, Kotenko, 2010; Miknis, Magracheva, Li, Zdanov, Kotenko, Wlodawer, 2010).

Referências

Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections *in vivo*. J Virol [Internet]. 2006 [citado 2018 nov. 27];80(09):4501–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472004/pdf/2396-05.pdf>.

Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-Lambda: A new addition to an old family. J Interferon Cytokine Res [Internet]. 2010 [citado 2018 nov. 05];30(8):555-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925029/pdf/jir.2010.0078.pdf>.

Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, Vends S, Paludan SR, Hartmann R. Interferon-lambda is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. J Biol Chem [Internet]. 2009 [citado 2018 nov. 27];284(31):20869-75. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742852/>.

Miknis Z, Magracheva E, Li W, Zdanov A, Kotenko SV, Wlodawer A. Crystal structure of human interferon- λ 1 in complex with its high-affinity receptor interferon- λ R1. J Mol Biol [Internet]. 2010 [citado 2018 nov. 26];404(4):650-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991516/>.

Witte K, Witte EE, Sabat R, Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. Cytokine Growth Factor Rev [Internet]. 2010 [citado 2018 nov. 26];21(4):237-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20655797>.

7.1 Interferon Lambda 1

Código PDB: 3OG6

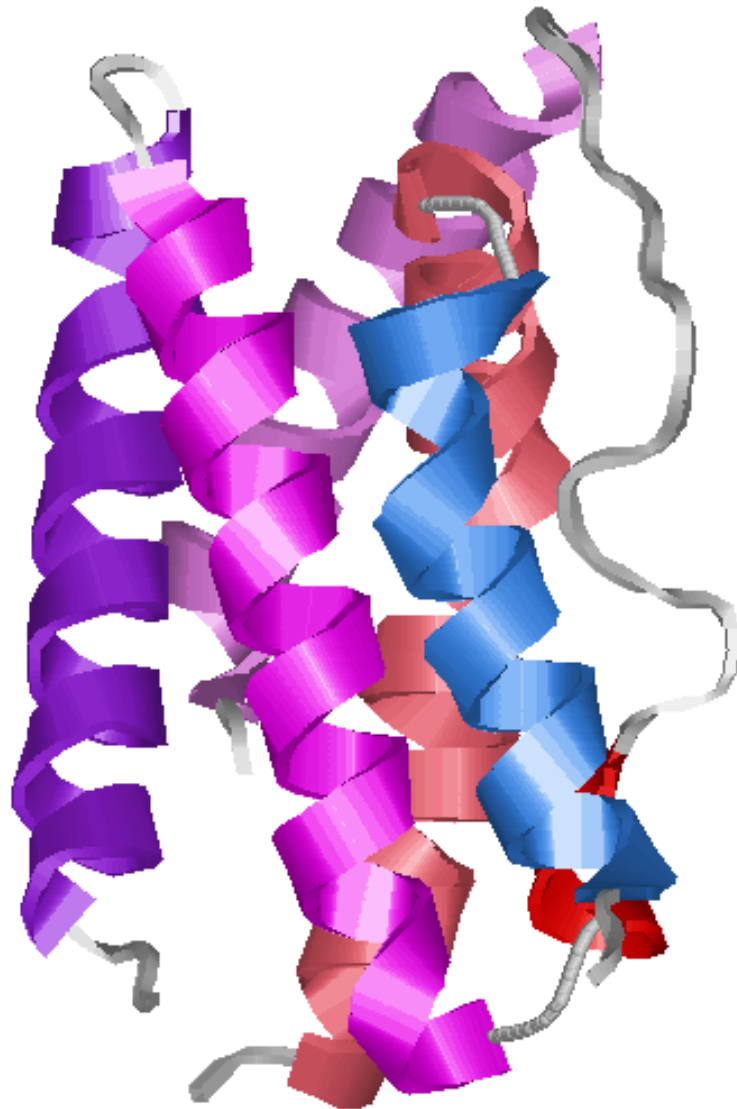
O **interferon lambda 1 (IFN- λ 1)**, também chamado de **interleucina 29 (IL-29)**, é observado estruturalmente como um monômero, constituído por uma cadeia de 170 aminoácidos que apresentam seis elementos de estrutura secundária nomeados de A à F, sendo 5 alfa-hélices, e um elemento de estrutura variável chamado de elemento B (Gad, Dellgren, Hamming, Vends, Paludan, Hartmann, 2009; Miknis, Magracheva, Li, Zdanov, Kotenko, Wlodawer, 2010; Zdanov, 2004).

A **hélice A** é constituída pelos resíduos 24-43, o **elemento B** pelos resíduos 59-62, a **hélice C** pelos resíduos 65-87, a **hélice D** pelos resíduos 91-111, a **hélice E** pelos resíduos 125-140, e a **hélice F** pelos resíduos 143-168. A hélice F se curva de modo similar às hélices encontradas em membros da família IL-10, apresentando uma estrutura semelhante às das citocinas desta família (Gad, Dellgren, Hamming, Vends, Paludan, Hartmann, 2009; Miknis, Magracheva, Li, Zdanov, Kotenko, Wlodawer, 2010).

Na figura 5, observa-se o IFN- λ 1 humano, desenvolvido a partir do arquivo 3OG6.pdb. A molécula é apresentada no modo *Cartoons*. A hélice A é apresentada em violeta (*violet*), o elemento B em vermelho (*red*), a hélice C em magenta (*magenta*), a hélice D em púrpura (*purple*), a hélice E em azul celeste (*skyblue*) e a hélice F em rosa (*pink*).

O quadro 5, exibe o script desenvolvido para o software Rasmol 2.7.4.2 na produção da figura.

Figura 5 – Interferon lambda 1



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Hélice A	Violeta (<i>violet</i>)	
Elemento B	Vermelho (<i>red</i>)	
Hélice C	Magenta (<i>magenta</i>)	
Hélice D	Púrpura (<i>purple</i>)	
Hélice E	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Hélice F	Rosa (<i>pink</i>)	

Quadro 5 - Script desenvolvido para o interferon lambda 1

```
load 3og6.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
select 24-43
colour violet
select 59-62
colour red
select 65-87
colour magenta
select 91-111
colour purple
select 125-140
colour skyblue
select 143-168
colour pink
select 63-64a, 141-142a
trace 70
colour model
rotate x -70
rotate y -20
translate x 6
translate y 13
zoom 200
background white
```

Referências

Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, Vends S, Paludan SR, Hartmann R. Interferon-lambda is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem* [Internet]. 2009 [citado 2018 nov. 29];284(31):20869-75. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742852/>.

Miknis Z, Magracheva E, Li W, Zdanov A, Kotenko SV, Wlodawer A. Crystal structure of human interferon- λ 1 in complex with its high-affinity receptor interferon- λ R1. *J Mol Biol* [Internet]. 2010 [citado 2018 nov. 29];404(4):650-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991516/>.

Zdanov, A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2004 [citado 2018 nov. 29];10(31):3873-84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15579076>.

Este livro foi desenvolvido como material de apoio para aulas de Imunologia, com o objetivo de apresentar ao aluno os diferentes tipos de interferons, que constituem proteínas importantes no processo de defesa imunológica.

Os autores utilizam recursos de programas computacionais de simulação computacional para apresentar a estrutura bioquímica de diferentes tipos de interferons.

Este material pode ser utilizado por alunos e professores como um elemento de estudo complementar em sala de aula ou como apoio no desenvolvimento de atividades práticas laboratoriais.

