

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ - UESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

Cistatinas

Discente: Lívia Santana Dos Santos

Orientador: Dr. Carlos Priminho Pirovani

Co-orientador: Dr. Marcio Gilberto Cardoso Costa

(Seminário Tema Livre)

As cistatinas são inibidores protéicos de cisteíno-proteases (CPs) do tipo papaína (Oliveira *et al.*, 2003). As cistatinas atuam intra e extracelularmente formando complexos com suas enzimas alvo na proteção dos tecidos do hospedeiro contra a destruição proteolítica decorrente do desbalanço da atividade de CPs do hospedeiro, de bactérias, vírus e patógenos em geral (Grzonka *et al.*, 2001). Os modelos da atividade inibitória descrevem três regiões de interação entre as cistatinas e as CPs: (i) Um ou dois resíduos de Gly perto da região amino-terminal; (ii) Região central conservada caracterizadora do sítio ativo Gln-X-Val-X-Gly (QXVXG); (iii) Um resíduo de triptofano (W) na segunda alça perto da região carboxi-terminal, com a possibilidade de que outras regiões contribuam com a atividade (Habib & Fazili, 2007). A análise de diversos genomas procariotos e eucariotos evidencia eventos de evolução da superfamília das cistatinas, os quais levaram à diferenciação das cistatinas em quatro famílias: (i) as estefinas, proteínas desprovidas de pontes de dissulfeto; (ii) as cistatinas típicas na qual estão agrupadas as proteínas que apresentam duas pontes de dissulfeto e peso molecular variando entre 11 e 13 kDa; (iii) os quinogênios constituídos por glicoproteínas de alto peso molecular e; (iv) as fitocistatinas, as quais são encontradas apenas em plantas, possuem uma estrutura diferenciada e não possuem pontes de dissulfeto (Margis *et al.*, 1998; Vidal, 2003; Kordis & Turk, 2008). A família 1 (estefinas) é composta por dois membros (estefina A e B) as quais são encontradas no citosol, podem atuar contra as CPs externas e internamente promovendo uma interação inibitória com as catepsinas liberadas pelos lisossomos (Turk & Turk, 2008). A família 2 (cistatinas típicas) inclui proteínas de atuação extracelular e/ou transcelular. Nesta família está a mais bem estudada cistatina, a cistatina C humana descrita pela primeira vez em 1961 como constituinte da urina de pacientes com falhas renais e que, atualmente, seus níveis são utilizados como marcador endógeno da função renal. A cistatina C humana é expressa no pâncreas, pulmão, rins, intestino, placenta, vesículas seminais e na cavidade oral onde também pode ser utilizada como sinalizador de patologias (Odden *et al.*, 2010). A Família 3 (quinogênios) pode também ser denominada de cistatinas intravasculares visto que seus representantes são encontrados no plasma sanguíneo e em secreções de mamíferos. Esta família mostra uma organização estrutural mais complexa, resultante de duplicações gênicas, atuam como fator de conversão e/ou ativação nos processos de coagulação sanguínea (Nakahata *et al.*, 2009). A família 4 (fitocistatinas) se caracteriza por apresentar uma sequência LARFAV, possuem uma atividade inibitória bifuncional contra papaína e leguminas. As fitocistatinas têm sido identificadas em diversas espécies vegetais, tanto em monocotiledôneas quanto em dicotiledôneas e constituem uma família formada por mais de 80 membros oriundos de um mesmo ramo evolutivo (Habib & Fazili, 2007). As cistatinas possuem várias funções endógenas como a regulação dos processos de maturação e germinação das

sementes, a regulação da morte celular programada e funções de defesa contra herbivoria, atividade antifúngica, e em resposta a estresse biótico e abiótico (Benchabane *et al.*, 2010).

O potencial biotecnológico atribuído às cistatinas é imenso. A análise do proteoma salivar permite utilizar os níveis de cistatina como marcadores para a detecção de doenças locais e sistêmicas relacionadas à cavidade oral, bem como na detecção de processos patológicos como o câncer de mama, fibrosarcoma, melanoma, câncer ovariano, disfunções renais entre outros (Scarano *et al.*, 2010; Magdolen *et al.*, 2002). Os níveis de cistatina estão envolvidos na modulação do sistema imune e nas atividades antivirais e antibactericida. O uso de cistatinas pode impedir a poliomielite causada por poliovírus. Outros processos patológicos como inflamações, infecções, osteoporose, câncer, gengivite e periodontite também podem ser tratados com o uso de cistatinas (Antunes, 2002). A utilização das cistatinas como ferramenta biotecnológica tem sido foco de diversos trabalhos nos quais os genes que codificam inibidores de proteases oriundos de vários organismos são expressos em plantas, em sua maioria visando à proteção contra o ataque de insetos e/ou fitopatógenos. As interações entre cistatinas e cisteíno-proteases são parte integral do processo de defesa de diversos organismos e por isso podem ser consideradas ferramentas poderosas para aplicações biotecnológicas em estudos visando o melhoramento genético de organismos, bem como na obtenção de patentes utilizando estas proteínas nas suas mais diversas áreas de atuação. (Oliveira *et al.*, 2003).

Referências:

- ANTUNES, T. M. S. **Permeability of rice cystatin across caco-2 cells**. Masters Dissertation, Portuguese Catholic University. Portugal. 2002.
- BENCHABANE, M.; SCHLUTER, U.; VOTER, J.; GOULET, M. MICHAUD, D. **Plant cystatins**. *Biochimie*. 3365: 1-10. 2010.
- GRZONKA, Z.; JANKOWSKA, E.; KASPRZYKOWSKI, F.; KASPRZYKOWSKA, R.; LANKIEWICZ, L.; WICZK, W.; WIECZERZAK, E.; CIARKOWSKI, J.; DRABIK, P.; JANOWSKI, R.; KOZAK, M.; JASKOLSKI, M.; GRUBB, A. **Structural studies of cysteine proteases and their inhibitors**. *Acta Biochimica Polonica*. 48 (1): 1 – 20. 2001.
- HABIB, H.; FAZILI, K. M. **Plant protease inhibitors: a defense strategy in plants**. *Biotechnology and Molecular Biology*. 2 (3): 068-085. 2007.
- KORDIS, D.; TURK, V. **Phylogenomic analysis of the cystatin superfamily in eukaryotes and prokaryotes**. *BMC Evolutionary Biology*. 9:266. 1-22. 2009.
- MAGDOLEN, U.; KROL, J.; SATO, S.; MUELLER, M. M.; SPERL, S.; KRUGER, A.; SCHMITT, M.; MAGDOLEN, V. **Natural inhibitors of tumor-associated proteases**. *Radiol. Oncol*. 36 (2): 131-143. 2002.
- MARGIS, R.; REIS, E. M.; VILLERET, V. **Structural and Phylogenetic Relationships among Plant and Animal Cystatins**. *Archives of Biochemistry and Biophysic*. 359 (1): 24-30. 1998.
- NAKAHATA, A. M.; OLIVA, M. L. V.; OKAMOTO, O. K. **Qual a importância das peptidases em câncer?** *Revista Einstein*. 7(2): 237-242. 2009.
- ODDEN, M. C.; TAGER, I. B.; GANSEVOORT, R. T.; BAKKER, S. J. L.; KATZ, R.; FRIED, L. F.; NEWMAN, A. B.; CANADA, R. B.; HARRIS, T.; SARNAK, M. J.; SISCOVICK, D.; SHLIPAK, M. G. **Age and cystatin C in healthy adults: a collaborative study**. *Nephrol. Dial Transplant*. 25: 463-469. 2010.
- OLIVEIRA, A. S.; XAVIER-FILHO, J. SALES, M. P. **Cysteine proteinases and cystatins**. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 46 (1): 91-104. 2003.
- SCARANO, E.; FIORITA, A.; PICCIOTTI, P. M.; PASSALI, G. C.; CALÓ, L.; CABRAS, T.; INZITARI, R.; FANALI, C.; MESSANA, I.; CASTAGNOLA, M.; PALUDETTI, G. **Proteomics of saliva: personal experience**. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 30: 125-130. 2010.
- TURK, V.; TURK, B. **Lysosomal cysteine proteases and their protein inhibitors: recent developments**. *Acta Chim. Slov*. 55: 727-738. 2008.
- VIDAL, M. S.; **Potencial Biotecnológico das Cistatinas**. Documento 109. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Embrapa – Algodão. Campina Grande – PB. 1-27. 2003.