

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Análise de bioinformática comparativa da sinalização da insulina no diabetes
mellitus e na obesidade entre *Homo sapiens* e *Canis lupus***

Gabriel Pereira Diniz Targino

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção
do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba – MG

Dezembro – 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Análise de bioinformática comparativa da sinalização da insulina no diabetes
mellitus e na obesidade entre *Homo sapiens* e *Canis lupus***

Gabriel Pereira Diniz Targino

Luciana Karen Calábria

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção
do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba – MG

Dezembro – 2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por mais esta conquista e por toda a força que tem me dado.

Aos meus queridos pais Altamir e Marilene, que foram minha inspiração e indicação ao caminho dos estudos. Agradeço sempre por acreditarem em mim e compreender minhas ausências.

A minha querida irmã Beatriz Targino, por me acompanhar e incentivar, demonstrando sempre acreditar plenamente em meu empenho e também compreendendo as minhas ausências.

A minha namorada Gabriela Carolina Marion, pelas idas e vindas, por me mostrar continente frente aos meus ideais e, principalmente, pelo apoio, desculpando minhas inquietações.

Por fim, agradeço à professora Luciana Karen Calábria pela orientação, por sempre acreditar no meu potencial e por todos os incentivos apresentados durante a realização deste trabalho, me dando a segurança e a força que precisava.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
OBJETIVO	9
METODOLOGIA	10
RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

RESUMO

A obesidade é um problema recorrente na atualidade e vem afetando não só os seres humanos, mas também os animais domésticos, como os cães. Neste estudo foi realizada uma análise comparativa da sinalização da insulina no diabetes *mellitus* e na obesidade entre *Homo sapiens* e *Canis lupus*, de maneira exploratória e descritiva, baseando-se na literatura e utilizando ferramentas de bioinformática. A partir dos dados levantados, especula-se que a sinalização da insulina em cães ocorre diferentemente do que está descrito para humanos, porque apesar dos marcadores presentes nas vias apresentarem identidade entre 85% e 100% comparando as sequências de *Homo sapiens* e *Canis lupus* para ERK (MAPK1 e MAPK2), mTOR, PI3K (PI3KR3, PI3KCB e PI3KCBR1), SOCS (SOCS3 e SOCS4), GLUT4, IKK, TNF α , INS e ADIPO, ainda assim, não há identidade para os marcadores INSR, IRS1, PI3K e JNK. Logo, os resultados levantados neste estudo apoiam e sugerem a necessidade de novas verificações, incluindo a experimental, para elucidar a via de sinalização da insulina em cães, com a participação do diabetes *mellitus* e da obesidade, visto a urgência em questão de saúde canina no Brasil e no mundo.

PALAVRAS-CHAVE: diabetes *mellitus*, cães, humanos, sobrepeso.

INTRODUÇÃO

Cada vez mais se tornam evidente os problemas de saúde relacionados ou propriamente causados pela obesidade, tanto na espécie humana quanto em outros animais domésticos. A obesidade é definida como um acúmulo de gordura em excesso ao que seria necessário para a otimização das funções corporais, sendo prejudicial à saúde e ao bem-estar do ser vivo (VEIGA, 2005). Isso vem ocorrendo como resultado da piora da base alimentar, na qual têm se priorizado o consumo de carboidratos comparado com proteínas e lipídeos, sendo muito preocupante para a espécie humana e animais domésticos.

Uma das principais causas da obesidade canina é a influência dos donos dos animais em relação às atividades diárias do animal (LINCK; QUARESMA, 2016). Porém, essa não é a única. Segundo Veiga (2005), os casos de obesidade em animais de companhia têm aumentado também em consequência da sobrecarga do fornecimento de carboidratos e gorduras, castração, sedentarismo e resistência à insulina.

A insulina reduz a glicemia pelo estímulo à absorção de glicose nos hepatócitos, nos miócitos e nos adipócitos, pela inibição de gliconeogênese hepática e pela ativação da glicogênese hepática. Ainda, a insulina ativa a glicólise, acelerando a conversão de glicose em acetil-CoA, a qual posteriormente pode ser direcionada para síntese de ácidos graxos e de proteínas (THRALL et al., 2006).

Os carboidratos são compostos orgânicos formados por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio que, assim como lipídeos e proteínas, fornecem energia e contribuem para a estrutura dos organismos (McPERSON; PINCUS, 2012). Os carboidratos complexos são digeridos em açúcares simples, principalmente em glicose, sendo que seu alto consumo leva à glicogênese no fígado e no músculo (GONZALEZ;

SILVA; CERÓN, 2006; McPERSON; PINCUS, 2012), mas também indiretamente em gordura por meio da regulação metabólica hormonal.

O desequilíbrio entre a utilização e a concentração livre de glicose resulta em hipoglicemia, de modo que a taxa de utilização excede a de produção (McPERSON; PINCUS, 2012). Por outro lado, os elevados níveis sanguíneos de glicose, levam à hiperglicemia em decorrência da secreção deficiente ou ação anormal de insulina, essas causas são características comuns em um grupo de doenças denominadas de diabetes *mellitus* (McPERSON; PINCUS, 2012).

O termo diabetes *mellitus* é a doença mais comum envolvendo o metabolismo de carboidratos (McPERSON; PINCUS, 2012), sendo descrita por uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, resultando em resistência insulínica (GONZALEZ; SILVA; CERÓN 2006). A incidência de diabetes *mellitus* é muito comum entre cães e gatos, sendo a prevalência estimada de 1 caso em 60 cães e em cada 300 gatos (GONZALEZ; SILVA; CERÓN 2006). Para a espécie canina, o diabetes *mellitus* pode decorrer também pela causa de alguns outros fatores predisponentes, como o hiperadrenocorticismo (aumento na produção de glicocorticoides), hiperprodução de glucagon e hormônio do crescimento, altos níveis de insulinas e doenças que ocasionam a resistência à insulina, sequela de febre aftosa, diestro, pancreatite crônica, estresse e por origem autoimune (GONZALEZ; SILVA; CERÓN, 2006).

O diabetes *mellitus* em cães e em humanos pode ser dividido em dois tipos, diferenciados pelo tipo de resposta à insulina diante da administração de glicose (FERREIRA et al., 2011). No tipo 1 há a destruição crônica das células β pancreáticas, por meio de mecanismos autoimunes, mediados por células como linfócitos T e macrófagos; enquanto no tipo 2 não insulínica, os índices de insulina

permanecem basais, no entanto sem resposta de insulina à administração de glicose (GONZALEZ; SILVA; CERÓN, 2006; FERREIRA et al., 2011).

Segundo VERKEST et. al (2011a), a resistência à insulina no diabetes *mellitus* tipo 2 pode não ocorrer em cães, pois diferentemente de humanos e gatos, esses animais aparentam não ser suscetíveis a falha das células beta.

OBJETIVO

Realizar uma análise comparativa da sinalização da insulina entre *Homo sapiens* e *Canis lupus* utilizando ferramentas de bioinformática.

METODOLOGIA

Este estudo se caracteriza como exploratório e descritivo, o qual foi realizado no período de abril a novembro de 2020 baseando-se em revisão bibliográfica e no uso de ferramentas de bioinformática para obtenção de dados sobre a via de sinalização da insulina e da obesidade em *Homo sapiens* e *Canis lupus*. A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Scielo, Google Scholar, PubVet e PubMed utilizando como entrada as seguintes palavras-chave: “cão”, “*Canis lupus*”, “*Homo sapiens*”, “diabetes *mellitus*”, “obesidade” e “sinalização da insulina”, e seus correspondentes em inglês. Além disso, termos foram combinados utilizando o operador booleano “AND” para compor a estratégia de busca.

Para obtenção do mapa da sinalização da insulina e do diabetes *mellitus* tipo 2 em humanos foi utilizado o banco de dados do KEGG - *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (<https://www.genome.jp/kegg/>) (KANEHISA; GOTO, 2000), restringindo a busca em “*KEGG Pathways*”. Para a busca dos dados, as entradas utilizadas foram os termos “diabetes *mellitus*” e “obesidade”, considerando o conjunto de “*KEGG orthology*”.

A construção dos alinhamentos locais, a análise de identidade e o grau de similaridade foram feitas utilizando a ferramenta BLAST - *Basic Local Alignment Search Tool* (<https://blast.ncbi.nlm.gov/Blast.cgi>) (ALTSCHUL et al., 1990), selecionando a opção “*Protein - Protein*” e seguindo como “*Non-redundant*” no tópico “*Database*”, visando checar todas as traduções não redundantes do GenBank CDS + PDB + SwissProt + PIR + PRF, excluindo amostras ambientais de projetos WGS. No tópico “*organism*” foram inseridos os códigos de *tax id* (registro taxonômico) das duas espécies

selecionadas, como *Homo sapiens* (taxid:9606) e *Canis lupus* (taxid:9615). Os dados de identidade (%) e o *E-value* foram considerados para compor a análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* é uma doença comum entre os cães e sua classificação é semelhante a utilizada na medicina humana, embora os mecanismos etiopatogênicos não sejam idênticos. A forma mais comum de diabetes *mellitus* em cães assemelha-se ao diabetes *mellitus* tipo 1 em humanos, caracterizada por hipoinsulinemia permanente, absoluta dependência de insulina exógena para o controle da glicemia e etiologia multifatorial, sendo a raça e a obesidade alguns dos fatores potenciais envolvidos na sua etiopatogenia (NELSON; REUSH, 2014).

A resistência insulínica induzida por obesidade já foi registrada em cães, mas sem progressão para o diabetes *mellitus* tipo 2 (VERKEST et al., 2012). Ainda, a adiponectina não foi associada à sensibilidade à insulina em cães obesos (VERKEST et al., 2011b). Neste sentido, a sequência primária dos marcadores do diabetes *mellitus* tipo 2 em humanos dispostos na via de sinalização do KEGG (Figura 1) foi analisada quanto a sua similaridade com a sequência descrita para *Canis lupus*, a fim de descrever uma possível via de sinalização do diabetes *mellitus* para cães considerando a obesidade e ação da insulina.

A insulina em *Canis lupus* é um hormônio polipeptídico com elevada identidade quando comparado ao de *Homo sapiens*, diferindo apenas quanto a um aminoácido (alanina em vez de treonina no terminal COOH da cadeia beta) (KWOK; CHAN; STEINER, 1983). Sendo assim, é possível prever que a insulina em cães também é secretada pelas células pancreáticas e tem como principal função a sinalização para a captação e utilização da glicose, seja na glicogênese ou na glicólise, na síntese de proteínas e na lipogênese, bem como na antilipólise, antiapoptose e na proliferação e diferenciação de células, como é visto em *Homo sapiens* (KEGG, 2020). Neste estudo,

somente os marcadores envolvidos nas vias de sinalização de insulina para captação e oxidação da glicose, e do diabetes *mellitus* tipo 2 foram investigados em *Canis lupus* a partir das cascatas encontradas no KEGG (KANEHISA; GOTO, 2000) para *Homo sapiens* (Figura 1).

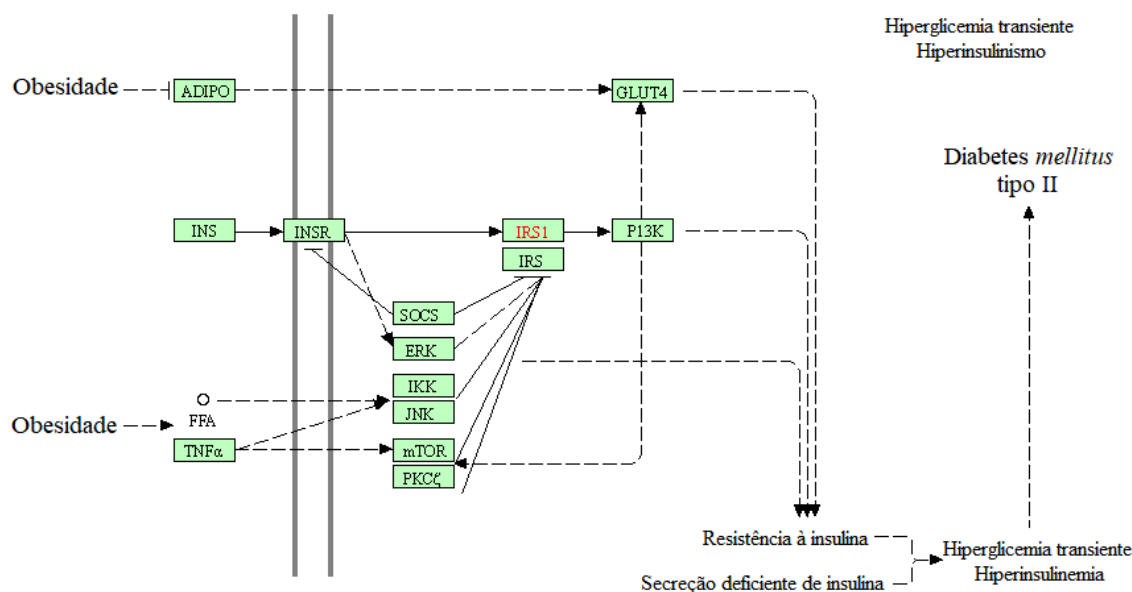


Figura 1. Via de sinalização da insulina e do diabetes *mellitus* em humanos a partir da obesidade. ADIPO, adiponectina; ERK/JNK, proteína quinase ativada por mitógeno; GLUT4, transportador de glicose tipo 4; IKK, quinase inibidora do fator nuclear kappa-B; INS, insulina; INSR, receptor de insulina; IRS, substrato do receptor de insulina; IRS1, substrato 1 do receptor de insulina; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinase; SOCS, supressor de sinalização de citocina 1; TNF α , fator de necrose tumoral alfa; mTOR, proteína alvo da rapamicina; PKC ζ , subunidade zeta da proteína quinase C.

Fonte: Adaptada de KEGG (2020).

Em humanos, a via de sinalização da insulina (Figura 1) ocorre a partir da sua ligação aos seus receptores na superfície das células de músculos e em outros tecidos (INSR), desencadeando uma modificação conformacional no seu receptor, incluindo a

autofosforilação da tirosina quinase. Esta quinase também fosforila um ou mais resíduos de tirosina em outras proteínas, os substratos -1, -2 e -3 do receptor de insulina (IRS-1, IRS-2 e IRS-3, respectivamente), levando a eventos adicionais na célula, incluindo resistência a insulina. Segundo Bevan (2001), a fosforilação permite a associação de IRS com a subunidade reguladora de fosfoinositol-3-quinase (PI3K), a qual ativa uma proteína quinase-1 e -2 dependente de fosfoinosítido (PDK1/2), ativando a via da Akt/proteína quinase B (PKB), podendo resultar na translocação de vesículas GLUT-4 do citoplasma para a membrana plasmática, permitindo a captação de glicose pela célula.

Todos os marcadores envolvidos na sinalização da insulina em *Homo sapiens* descritos até aqui foram analisados em *Canis lupus* (Tabela 1). Os dados postos na tabela 1 indicam o nome da proteína por definição, nome/sigla no KEGG, sua descrição, e-value, identidade (ID - %) e acesso no NCBI ou Uniprot, além de possível identificação em estudo realizado por Mori et al. (2009a).

De forma decrescente, os marcadores que apresentaram maior identidade comparando as sequências de *Homo sapiens* e *Canis lupus* foram ERK (MAPK1 100%; MAPK3 96,83%), mTOR (99,41%), PI3K (PI3KR3 98,7%; PI3KCB 97,29%; R1 95,59%), SOCS (SOCS3 96,89%; SOCS4 93,41%), GLUT4 (95,69%), IKK 94,47%, TNF α (90,99%), INS 88,18% e ADIPO 85,28% (Tabela 1). A sequência dos marcadores INSR, IRS1, IRS2 e JNK de *Homo sapiens* não alinharam com sequências depositadas de *Canis lupus* utilizando o Blastp. Entretanto, Mori et al. (2009) revelaram identidade para essas proteínas indicando em frequência os valores de 94% para IRS1, 97% para IRS2 e 93% para PI3K (Tabela 1).

Segundo Widmann et al. (1999) e Xu et al. (2016), as sequências das MAPK são muito conservadas em fungos, plantas e animais. Possivelmente isso justifique a identidade (100%) encontrada comparando *Homo sapiens* e *Canis lupus*.

Ainda, segundo Mori et al. (2009b), IRS-1, IRS-2 e PI3K são importantes marcadores e têm sido implicados na resistência à insulina e diabetes *mellitus*. Os principais substratos do receptor de insulina, IRS-1 e IRS-2, têm demonstrado desempenhar papéis cruciais na homeostase da glicose e no desenvolvimento de cães (WHITE, 1998), sendo que estudos de *knockout* desses genes resultaram em resistência sistêmica à insulina, intolerância à glicose e esteatose hepática (TANIGUCHI et al., 2005). Assim, pesquisas sobre esses genes podem ser úteis para o diagnóstico de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes *mellitus* em cães. Estudos futuros poderiam comparar níveis de expressão de RNAm desses marcadores com os de proteína para reforçar ainda mais essa hipótese.

Os ácidos graxos livres circulantes elevados (FFA) são observados na obesidade e induz a ativação de JNK, IKK, PKC e IRS-1 (SCHENK et al. 2008), podendo ser visto também na figura 1. O ácido graxo palmitato desempenha um papel particular na resistência à insulina, pois induz a produção de citocinas e ativa a sinalização de NF- κ B. Isso é, os FFA induzem à resistência à insulina por vários mecanismos e combinações de ácidos graxos, influenciando a sinalização da insulina e a interação de lipídios (BOUCHER; KLEINRIDDERS; KAHN, 2014).

Tabela 1. Os dados do alinhamento da sequência de marcadores da via de sinalização da insulina em *Homo sapiens* com *Canis lupus*

Proteína	Sigla KEGG	Descrição (espécie)	Evalue	ID	Acesso	Acesso ID (%) Mori et al. (2009a)
Insulina	INS	<i>insulin preproprotein (Homo sapiens)</i>	9e-74	100,00%	NP_000198.1	-
		<i>insulin precursor (Canis familiaris)</i>	2e-52	88,18%	NP_001123565.1	-
Receptor de insulina	INSR, CD220	<i>insulin receptor isoform Long preproprotein (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_000199.2	-
		-	-	-	-	-
Substrato 1 do receptor de insulina	IRS1	<i>insulin receptor substrate 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_005535.1	-
		-	-	-	-	XM543274 94%
Subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-quinase	PIK3CA	<i>chain A, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	2RD0_A	-
		-	-	-	-	AB436616 93%
Subunidade catalítica beta da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-quinase	PIK3CB	<i>phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_006210.1	-
		<i>phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform isoform 1 (Canis familiaris)</i>	0.0	97,29%	XP_022264394.1	-

Proteína	Sigla KEGG	Descrição (espécie)	Evalúe	ID	Acesso	Acesso ID (%) Mori et al. (2009a)
Subunidade catalítica delta da fosfatidilinositol-4,5-bifosfato-3-quinase	PIK3CD	<i>phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_005017.3	-
		-	-	-	-	-
Subunidade regulatória alfa da fosfoinositol-3-fosfato-quinase	PIK3R1	<i>phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_852664.1	-
		<i>phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha isoform XI (Canis familiaris)</i>	0.0	95,59%	XP_013964297.1	-
Subunidade regulatória beta da fosfoinositol-3-fosfato-quinase	PIK3R2	<i>phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit beta (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_005018.2	-
		-	-	-	-	-
Subunidade regulatória delta da fosfoinositol-3-fosfato-quinase	PIK3R3	<i>phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit gamma isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_001107644.1	-
		<i>phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit gamma isoform XI (Canis familiaris)</i>	0.0	98,70%	XP_013975046.1	-
Membro 2 da superfamília de fatores de necrose tumoral	TNF, TNFA	<i>tumor necrosis fator (Homo sapiens)</i>	2e-170	100,00%	NP_000585.2	-
		<i>tumor necrosis fator (Canis familiaris)</i>	3e-154	90,99%	NP_001003244.4	-

Proteína	Sigla KEGG	Descrição (espécie)	Evalúe	ID	Acesso	Acesso ID (%) Mori et al. (2009a)
Supressor de sinalização de citocinas 1	SOCS1, JAB	<i>suppressor of cytokine signaling 1 (Homo sapiens)</i>	5e-150	100,00%	NP_003736.1	-
		-	-	-	-	-
Supressor de sinalização de citocinas 2	SOCS2, CIS2	<i>suppressor of cytokine signaling 2 (Homo sapiens)</i>	1e-145	100,00%	NP_001257396.1	-
		-	-	-	-	-
Supressor de sinalização de citocinas 3	SOCS3, CIS3	<i>suppressor of cytokine signaling 3 (Homo sapiens)</i>	5e-162	99,56%	AAV38351.1	-
		<i>suppressor of cytokine signaling 3 (Canis familiaris)</i>	1e-157	96,89%	NP_001026801.1	-
Supressor de sinalização de citocinas 4	SOCS4	<i>suppressor of cytokine signaling 4 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_543143.1	-
		<i>suppressor of cytokine signaling 4 (Canis familiaris)</i>	0.0	93,41%	XP_013971389.1	-
Proteína quinase ativada por mitógeno 1	ERK, MAPK1	<i>chain A, mitogen-activated protein kinase 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	2Y9Q_A	-
		<i>mitogen-activated protein kinase 1 (Canis familiaris)</i>	0.0	100,00%	NP_001104270.1	-

Proteína	Sigla KEGG	Descrição (espécie)	Evalúe	ID	Acesso	Acesso ID (%) Mori et al. (2009a)
Proteína quinase ativada por mitógeno 3	ERK, MAPK3	<i>mitogen-activated protein kinase 3 isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_002737.2	-
		<i>mitogen-activated protein kinase 3 isoform 1 (Canis familiaris)</i>	0.0	96,83%	NP_001238964.1	-
Adiponectina	ACDC	<i>adiponectin precursor (Homo sapiens)</i>	3e-178	100,00%	NP_001171271.1	-
		<i>adiponectin isoform X2 (Canis familiaris)</i>	2e-145	85,28%	XP_005639771.1	-
Membro 4 da família 2 de carreador de soluto, Transportador facilitado de glicose	SLC2A4, GLUT4	<i>solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_001033.1	-
		<i>solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 (Canis familiaris)</i>	0.0	95,69%	NP_001152799.1	-
Subunidade beta da quinase inibidora do fator nuclear kappa-B	IKBKB, IKKB	<i>inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_001547.1	-
		<i>inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta isoform 1 (Canis familiaris)</i>	0.0	94,47%	XP_022259684.1	-
Proteína quinase ativada por mitógeno 8 (quinase c-Jun N-terminal)	JNK1	<i>mitogen-activated protein kinase 8 isoform alpha2 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_001310257.1	-
		-	-	-	-	-

Proteína	Sigla KEGG	Descrição (espécie)	Evalúe	ID	Acesso	Acesso ID (%) Mori et al. (2009a)
Proteína quinase ativada por mitógeno 9 (quinase c-Jun N-terminal)	JNK2	<i>mitogen-activated protein kinase 9 mitogen-activated protein kinase 9 isoform alpha2 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_001351537.1	-
		-	-	-	-	-
Proteína quinase ativada por mitógeno 10 (quinase c-Jun N-terminal)	JNK3	<i>mitogen-activated protein kinase 10 mitogen-activated protein kinase 10 isoform 1x</i>	0.0	100,00%	NP_001304998.1	-
		-	-	-	-	-
Proteína serina/treonina quinase mTOR	MTOR, FRAP, TOR	<i>serine/threonine-protein kinase mTOR (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_004949.1	-
		<i>serine/threonine-protein kinase mTOR isoform XI (Canis familiaris)</i>	0.0	99,41%	XP_005618060.1	-
Proteína quinase C tipo zeta	PRKCZ	<i>protein kinase C zeta type isoform 1 (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_002735.3	-
		-	-	-	-	-
Proteína quinase C tipo epsilon	PRKCE	<i>protein kinase C epsilon type (Homo sapiens)</i>	0.0	100,00%	NP_005391.1	-
		-	-	-	-	-

Fonte: Os autores. Tabela construída a partir de dados obtidos no Blastp/NCBI (2020).

A resistência à insulina induzida por obesidade foi relatada em cães, mas sem progressão para o diabetes *mellitus* tipo 2 (VERKEST et al., 2012). Alguns dos mecanismos etiopatogênicos responsáveis pelo desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 associado à obesidade em humanos não ocorrem em cães. Por exemplo, sensibilidade das células beta às mudanças na concentração da glicose e a primeira fase da resposta secretora de insulina são perdidas em humanos, mas o mesmo não ocorre em cães, apesar da obesidade-resistência à insulina induzida e a hipercompensação insulinêmica já terem sido descritas para estes animais (VERKEST et al., 2011a).

Quanto a adiponectina, as concentrações circulantes estão diminuídas em humanos obesos predizendo progressão para o diabetes *mellitus* tipo 2 (LI et al., 2009). No entanto, em cães a concentração de adiponectina circulante não foi menor em cães cronicamente obesos em comparação com cães magros, não estando assim associada à sensibilidade à insulina (VERKEST et al., 2011b). Além disso, embora a adiponectina não desempenhe um papel no desenvolvimento da obesidade canina, os seus receptores estão presentes nas células beta pancreáticas, exercendo papel protetor contra apoptose induzida (NELSON; REUSCH, 2014).

A proteína GLUT-4 é expressa restritamente nos adipócitos e nas células musculares, e é responsável pela captação de glicose estimulada pela insulina. A partir de levantamento bibliográfico, Barros e Nunes (2019) esquematizaram os mecanismos de resistência à insulina na obesidade, da sinalização da insulina e de ativação de transportadores GLUT-4 pela ação da insulina, revelando que a cascata de sinalização via ácidos graxos pode influenciar indiretamente a ação do GLUT-4. Além disso, o processo inflamatório induzido pela obesidade provoca a ativação de outras proteínas, como a TNF- α e JNK.

O TNF- α foi o primeiro fator derivado do tecido adiposo ligado à obesidade e à resistência à insulina observado no diabetes *mellitus* tipo 2 em humanos, exercendo influência negativa nesta sinalização. No tecido adiposo de gatos pode ocorrer de maneira similar, uma vez que níveis elevados de TNF- α foram observados em obesos (HOENIG et al. 2006).

As SOCS, por outro lado, são proteínas adaptadoras que atuam como reguladores negativos da sinalização de citocinas e do fator de crescimento, destacando a SOCS1 e SOCS3 que ligam a sinalização das citocinas à resistência à insulina. Sua expressão é aumentada na obesidade e induz a resistência à insulina por meio da inibição da atividade da tirosina quinase do IR (RUI et al., 2002).

Ainda, a mTOR é uma proteína que integra sinais intracelular e extracelular, além de servir como um regulador central do metabolismo celular, do crescimento, de proliferação e de sobrevivência. A via da mTOR é ativada durante vários processos celulares e é desregulada em doenças humanas, como o diabetes *mellitus* tipo 2 (LAPLANTE; SABATINI, 2009).

CONCLUSÃO

A partir dos dados levantados, especula-se que a sinalização da insulina e do diabetes *mellitus* tipo 2 a partir da obesidade em cães ocorre diferentemente do que está descrito em humanos, porque apesar dos marcadores presentes nas vias apresentarem identidade entre 85% e 100% comparando as sequências de *Homo sapiens* e *Canis lupus* para ERK (MAPK1 e MAPK2), mTOR, PI3K (PI3KR3, PI3KCB e PI3KCBR1), SOCS (SOCS3 e SOCS4), GLUT4, IKK, TNF α , INS e ADIPO, ainda assim, não há identidade para os marcadores INSR, IRS1, PI3K e JNK.

Logo, os resultados levantados neste estudo apoiam e sugerem a necessidade novas verificações, incluindo a experimental, para evidenciar a via de sinalização da insulina, com a participação do diabetes *mellitus* e da obesidade para cães, visto a urgência em questão de saúde canina no Brasil e no mundo.

REFERÊNCIAS

- ALTSCHUL, S. F. et al. Basic local alignment search tool. **Journal of Molecular Biology**, v. 215, n. 3, p. 403-410, 1990.
- BARROS, L. S. A.; NUNES, C. C. A influência do exercício físico na captação de glicose independente de insulina. **HU Revista**, v. 45, n. 1, p. 59-64, 2019.
- BEVAN, P. Insulin signalling. **Journal of Cell Science**, v. 114, n. 8, p. 1429-1430, 2001.
- BOUCHER, J.; KLEINRIDDER, A.; KAHN, C. R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 1, a009191, p. 1-23, 2014.
- FERREIRA, L. T. et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-188, 2011.
- GONZALEZ, F. H.; SILVA, S. C.; CERÓN, J. J. **Introdução a bioquímica clínica veterinária**. 2ª ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS, p. 153-209, 2006.
- HOENIG, M. et al. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor α in lean and obese cats. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 30, n. 4, p. 333-344, 2006.
- KANEHISA, M.; GOTO, S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. **Nucleic Acids Research**, v. 28, p. 27-30, 2000.
- KWOK, S. C.; CHAN, S. J.; STEINER, D. F. Cloning and nucleotide sequence analysis of the dog insulin gene. Coded amino acid sequence of canine preproinsulin predicts an additional C-peptide fragment. **Journal of Biological Chemistry**, v. 258, n. 4, p. 2357-2363, 1983.
- LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. mTOR signaling at a glance. **Journal of Cell Science**, v. 122, n. 20, p. 3589-3594, 2009.

- LI, S. et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 302, n. 2, p. 179-188, 2009.
- LINCK, I. M. D.; QUARESMA, C. T. O verdadeiro vilão da obesidade canina: o melhor “amigo” do cão. In: **Anais do Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 21, Cruz Alta, 2016.
- MCPHERSON, R. A.; PINCUS, M. R. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 21ª ed. Barueri: Manole, p. 215-230, 2012.
- MORI, A. et al. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 3, p. 211-226, 2009a.
- MORI, A. et al. Successful intensive insulin treatment of type 1 diabetic dogs leads to restoration of peripheral leukocyte insulin signaling gene expression and enzyme activities. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 8, p. 1017-1026, 2009b.
- NELSON, R. W.; REUSCH, C. E. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. T1-T9, 2014.
- RUI, L. et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 44, p. 42394-42398, 2002.
- SCHENK, S. et al. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 9, p. 2992-3002, 2008.
- TANIGUCHI, C. M. et al. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 3, p. 718-727, 2005.

- THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1ª ed. São Paulo: Roca, p. 403-415, 2006.
- VEIGA, A. P. M. Obesidade e diabetes *mellitus* em pequenos animais. In: **Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**, 2, Porto Alegre, 2005.
- VERKEST, K. R. et al. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 41, n. 2, p. 67-73, 2011b.
- VERKEST, K. R. et al. Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 3, p. 357-366, 2011a.
- VERKEST, K. R. et al. Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 42, n. 2, p. 103-112, 2012.
- WHITE, M. F.; YENUSH, L. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. In: **Protein modules in signal transduction**. Berlin: Springer, 1998. p. 179-208.
- WIDMANN, C. et al. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. **Physiological Reviews**, v. 79, n. 1, p. 143-180, 1999.
- XU, C. et al. The diversification of evolutionarily conserved MAPK cascades correlates with the evolution of fungal species and development of lifestyles. **Genome Biology and Evolution**, v. 9, n. 2, p. 311-322, 2017.