

Estudo teórico comparativo de propriedades eletrônicas e conformacionais entre diferentes fragmentos de miotoxinas.

Antônio J. N. Fernandes^{1,2*} (PG), Maria C. dos Santos³ (PQ), Antônio F. C. Alcântara⁴ (PQ)

¹Laboratório de Bioinformática, CAM, UFAM; ²Departamento de Biologia, CSTB, UEA; ³Departamento de Biologia Parasitologia, ICB, UFAM; ⁴Departamento de Química, ICEx, UFMG (*ajfernandes@uea.edu.br)

Palavras Chave: *Crotalus*, miotoxinas, OMf's Teóricos.

Introdução

Miotoxinas pertencem a um pequeno grupo de toxinas presentes em peçonhas de serpentes do gênero *Crotalus*. Esses polipeptídeos apresentam sequência primária entre 38 a 43 resíduos de aminoácidos e, apesar de apresentarem entre si um alinhamento superior a 70% de homologia estrutural, podem apresentar diferentes atividades biológicas. Como características em comum, essas miotoxinas induzem efeitos mionecróticos. A miotoxina A e seus fragmentos contendo os resíduos 1-16, 7-22 e 25-42 induzem necrose no músculo esquelético de camundongos. No caso das miotoxinas I e II, isoladas de *C. v. concolor*, induzem lesões musculares na dose de 15 µg/g de peso animal. Essa indução a lesões musculares tem sido atribuída a ação despolarizante das miotoxinas sobre estruturas do canal de Na⁺, interferindo na permeabilidade celular das membranas. A crotamina leu(19) de *C. d. terrificus* é uma toxina fortemente básica (pI 9,51-9,73), onde efeitos tempo e dose-dependentes sugerem um mecanismo de atividade analgésica semelhante ao verificado para opióides, sendo 500 vezes mais potente, sobre base molecular, do que a morfina. As miotoxinas crotamina leu(19), crotamina ile(19), miotoxina a, chain a, miotoxina 4, miotoxina ii, miotoxina a5, peptídeo c, miotoxina 3, cam toxina, miotoxina i, miotoxina 2, miotoxina a1 apresentam diferentes atividades biológicas. No entanto, essas miotoxinas podem apresentar a sequência KICLPP, VICLPP e KICTPP para o fragmento contendo os resíduos 16 a 21.

A fim de investigar efeitos estruturais que possam ser relacionados a diferenças de atividades dessas miotoxinas, neste trabalho foram realizadas otimizações de geometria e cálculos de propriedades químicas dos fragmentos 16-21. Esses cálculos foram realizados em nível HF/32-1G* com efeito do solvente (água) pelo método SCRF empregando o programa GaussianW03[®] e alinhamento desses fragmentos pelo bando de dados ClustalW[®].

Resultados e Discussão

A análise dos orbitais moleculares dos três fragmentos mostra uma similaridade entre si quando são comparados os valores tanto de população orbital

quanto de energia de seus orbitais HOMO. No entanto, os valores de população orbital e de energia do orbital LUMO desses fragmentos apresentam variações significativas.

O mapa de superfície do orbital HOMO desses fragmentos (Figura 1) mostra uma similaridade entre os três fragmentos, com contribuição significativa do enxofre da cisteína 18. Nessa figura, as geometrias otimizadas desses fragmentos mostram-se como conformações diferentes, proporcionando especificidades em suas interações intramoleculares e intermoleculares.

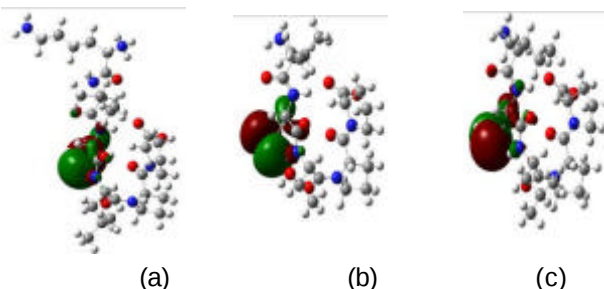


Figura 1. Mapa de superfície dos fragmentos (a) KICLPP, (b) VICLPP e (c) KICTPP, por cálculos HF/3-21G*// HF/3-21G* onde foi considerado o efeito da água como solvente por SCRF.

Conclusões

Pelos resultados teóricos obtidos, os três fragmentos apresentam propriedades eletrônicas diferentes somente no orbital LUMO, sugerindo que suas diferentes atividades biológicas podem ser relacionadas com suas propriedades eletrofílicas. Além disso, as geometrias otimizadas desses fragmentos são diferentes, não apresentando as mesmas especificidades em suas interações intra e intermoleculares que possam ser relacionadas com suas atividades biológicas.

Agradecimentos

UEA e FAPESP.

¹ M. Gonçalves, J.; Vieira, L. G.; *An. Acad. Bras. Ciênc.*, **1950**; 22,141.

² Dos-Santos, M. C.; Tese de Doutorado; USP, São Paulo, **1993**;72.

³ Fernandes, A. J. N.; Dissertação de Mestrado; UFAM, Manaus, 2004.

⁴ Du, O.; Wei, D.; Chou, K. C.; *Peptides*, **2003**, 24 1863–1869

⁵ Hoge, A. R.; Romano, S. A; *Mem. Inst. Butantan*, **1972**, 36,109.

⁶ Bjarnason, J.; Fox, J. W.; *J. Toxicol. Toxin Reviews*, **1988/89**, 7, 121.

⁷ Nicastro, G.; Franzoni, L.; De Chiara, C.; Mancin, A. C.; Giglio, J. R.; Spisni, A.; *Eur. J. Biochem.* 2003, 270, 1969.

⁸ Duarte, H.A.; *Quim. Nova*, **2001**, 24, 501