

Análise conformacional por cálculos teóricos de sítios hidrofílicos da dermaseptina, peptídeo isolado de *Phyllomedusa distincta*.

Carolina Torres Leite¹ (IC), Rodrigo Moreira Verly¹ (PG), Cléria M. Moraes¹ (PQ), Antônio Flávio de Carvalho Alcântara^{1*} (PQ), Marcelo P. Bemquerer² (PQ) e Dorila Piló-Veloso^{1*} (PQ)

¹Depto de Química, ICEx; ²Depto de Bioquímica e Imunologia, ICB, UFMG *dorila@zeus.qui.ufmg.br

Palavras Chave: *Phyllomedusa distincta*, dermaseptina, análise conformacional de peptídeos

Introdução

O peptídeo dermaseptina (DDK, 1) foi isolado das glândulas da espécie *Phyllomedusa distincta*¹, anuro encontrado na Mata Atlântica brasileira. DDK contém trinta e três resíduos de aminoácidos e apresenta um amplo espectro de atividades contra alguns microorganismos patogênicos². Entretanto, a literatura não registra estudos sobre o mecanismo de ação biológica desse peptídeo.

GLWSK IKAAG KEAAK AAKA AGKAA LNAVS EAV

Figura 1. Sequência peptídica do DDK.

A análise conformacional de peptídeos pode fornecer informações importantes sobre os seus mecanismos de ação biológica. Neste sentido, fez-se a análise conformacional de 1. Na tentativa de melhor simular o efeito do meio na análise conformacional de 1, foi considerada a presença de uma molécula de água na otimização de geometria do seu fragmento de maior hidrofília. Para tanto, foram realizados cálculos computacionais empregando os métodos de mecânica molecular (MMFF94) e semi-empírico (PM3) do fragmento de 1 contendo nove resíduos de aminoácido e que apresenta maior propriedade de hidrofília. Esse fragmento foi escolhido de acordo com consulta a diversos bancos de dados de previsão de hidrofília.

Resultados e Discussão

A consulta aos bancos de dados de previsão de hidrofília foi realizada empregando os métodos OMH, Kyte-Doolittle, Abraham-Leo, Bull-Breese, Guy, Miyazawa, Roseman, Welling, HPLC Parker, HPLC pH 7.5 Cowan, Chothia, Eisenberg, Hopp-Woods, Manavalan, Black, Fauchere, Janin, Rao-Argos, Wolfenden, HPLC Wilson, HPLC pH 3.4 Cowan, Modibilidade de Rf e Rose. A partir da consulta, as previsões de hidrofília de 1 foram V29 (57%), I6 (26%), K5 (22%), A25 (9%) e G22 (4%).

A partir desses resultados, foram realizados cálculos de otimização de geometria do fragmento de maior hidrofília (A25-L26-N27-A28-V29-S30-E31-A32-V33) pelos métodos MMFF94 e PM3. A Figura 2a mostra a geometria otimizada do fragmento A25-V33 de

menor energia ($\Delta H_f = -611,03$ kcal/mol), para estrutura no estado gasoso e ionizada. A investigação do efeito da água na análise conformacional desse fragmento foi realizada pela adição da molécula de água próximo ao resíduo V29, com otimização de geometria usando cálculos PM3. Após cálculos de otimização de geometria de 17 sistemas com adições em posições aleatórias de moléculas de água, foram comparadas as suas energias com o valor de $\Delta H_f = -664,46$ kcal/mol, correspondendo à soma das energias do fragmento A25-V33 e da água ($\Delta H_f = -611,03$ e $-53,43$ kcal/mol, respectivamente). A Figura 2b mostra a geometria otimizada do sistema fragmento A25-V33 + água de menor energia ($\Delta H_f = -673,01$ kcal/mol), com energia de estabilização de 8,55 kcal/mol.

Comparando-se as geometrias de ambas as estruturas (2a e 2b) não se observa alteração significativa entre estas duas conformações.

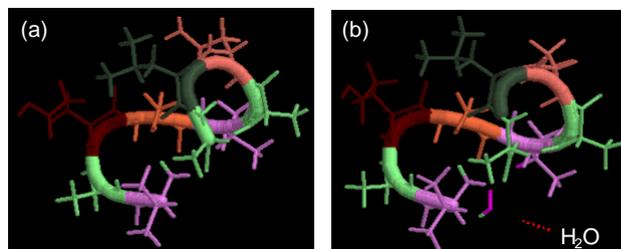


Figura 2. Geometrias otimizadas (PM3) de: (a) fragmento A25-V33 e (b) fragmento A25-V33 + H₂O.

Conclusões

Este trabalho permitiu a identificação de um forte sítio hidrofílico (V29) na estrutura do DDK, caracterizado pela diminuição da energia de formação do fragmento com a adição de água em todas as estruturas calculadas. Porém, a água não influencia significativamente a análise conformacional do DDK, pelo menos, na região do resíduo V29.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, FAPEAM.

¹ Batista, C. V. F. *Peptides* **1999**, *20*, 679-686.

² Brand, G. D. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 049332-49340