

Atividade Antimalárica de Análogos da Angiotensina II - Série i-(i+3) [Asp-Xaa-Yaa-Lys].

Mayra Chamliam¹ (PG), Luiz Henrique Rodrigues Ferreira¹ (IC), Ceres Miranda Maciel² (PG), Margareth Lara Capurro² (PQ), Antonio Miranda³ (PQ), Vani Xavier de Oliveira Junior^{1,*} (PQ)

¹Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)-UFABC, ²Departamento de Parasitologia (ICB)-USP, ³Departamento de Biofísica - UNIFESP

*vani.junior@ufabc.edu.br

Palavras Chave: Angiotensina, Peptídeos, Malária, Esporozoítas

Introdução

A malária é uma doença infecciosa potencialmente grave, causada por parasitas (protozoários do gênero *Plasmodium*) que são transmitidos de uma pessoa para outra pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles*. O principal problema no combate à malária tem sido o surgimento de cepas de parasitas resistentes às drogas usadas convencionalmente, como a cloroquina e a mefloquina. Nesse sentido, sintetizamos, pelo método da fase sólida, peptídeos naturais que estivessem no sistema circulatório humano e que não apresentassem efeitos colaterais relevantes ao paciente. Os resultados revelaram que a angiotensina II (All) apresenta um efeito inibitório significativo no desenvolvimento de *plasmodium gallinaceum* em *aedes aegypti*¹. Essa descoberta abriu um novo e promissor rumo no tratamento e na prevenção dessa doença. Com o propósito de melhorar essa atividade, sintetizamos 14 análogos da All, nos quais introduzimos dois resíduos de aminoácidos (Asp e Lys), perfazendo peptídeos de estrutura enrijecida, com a formação de pontes de lactama i-(i+3) e seus respectivos análogos lineares. A formação dessas pontes tende a estabilizar a conformação em β -hairpin, propiciando uma dobra na estrutura da molécula que, reconhecidamente, melhora a ação de peptídeos antimicrobianos no rompimento das membranas lipídicas.

Resultados e Discussão

Os resultados sugerem que a conformação assumida pelos análogos VC-17 e VC-19, que

apresentam a ponte de lactama na região N-terminal, propicia uma melhor penetração do peptídeo na membrana do esporozoíta. Por outro lado, obtivemos resultados interessantes com os análogos lineares (VC-26 e VC-28) que apresentam, na região C-terminal, a introdução de resíduos de aminoácidos carregados.

Tabela 1. Atividade (*in vitro*) dos principais análogos da All, na membrana dos esporozoítas

Nome	Sequência	% Atividade
VC-17	D-D-R-K-V-Y-I-H-P-F	67
VC-19	D-D-R-V-K-Y-I-H-P-F	74
VC-26	D-R-V-Y-D-I-H-K-P-F	73
VC-28	D-R-V-Y-I-D-H-P-K-F	67

Porcentagem de esporozoítas fluorescentes em microscopia de fluorescência, após 1 hora de incubação.

Conclusões

Desta forma, verificamos que: a localização da lactama é de suma importância para a atividade biológica dos análogos de All; e que podemos aumentar a ação antimalárica com a inserção de resíduos de aminoácidos carregados. Essa nova linha de pesquisa, voltada ao combate da malária, é de grande relevância científica, pois apresenta a utilização de um peptídeo que, apesar de não apresentar atividade antimicrobiana e hemolítica, é específico na ação lítica sobre a membrana do esporozoíta da malária.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq, FAPESP e UFABC.

¹ Maciel, C.; Oliveira, V.X.Jr.; Fázio M.A.; Nacif R.P.; Miranda, A.; Pimenta, P.F.P. e Capurro, M.L. *Plos One*. 2008, 3, e3296.