

Importância dos Resíduos de Aminoácidos da Região C-terminal da Angiotensina II, para a Ação nos Esporozoítas da Malária.

Adriana F. Silva^{1*} (PG), Ceres Miranda Maciel² (PG), Margareth Lara Capurro² (PQ), Antonio Miranda³ (PQ), Vani Xavier Oliveira Junior¹ (PQ)

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

*adriana.silva@ufabc.edu.br

Palavras Chave: malária, angiotensina II, peptídeos, esporozoítas.

Introdução

A Malária é uma doença infecciosa febril e aguda, cujo agente infectante é o protozoário do gênero *Plasmodium*, sendo transmitida pelo mosquito *Anopheles*. Entre 250-500 milhões de pessoas adquirem malária anualmente, com pelo menos um milhão de casos resultando em mortes. 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.

Recentes descobertas comprovaram o efeito antimalárico de peptídeos análogos da angiotensina II (AII)¹. O presente trabalho propõe verificar a importância das cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos, na região C-terminal da angiotensina II, para a atividade biológica desses compostos, através de substituição pontual de todos os resíduos de aminoácidos por Alanina (Tabela 1).

Resultados e Discussão

Os análogos foram obtidos através da síntese de peptídeos em fase sólida, pela estratégia *t*-Boc, utilizando-se a resina clorometilada como suporte sólido. Os peptídeos foram clivados com HF anidro, purificados em RP-HPLC e caracterizados por LC/ESI-MS.

Tabela 1. Sequência dos análogos sintetizados

1	H ₂ N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-CONH ₂
2	H ₂ N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro- Ala -COOH
3	H ₂ N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His- Ala -Phe-COOH
4	H ₂ N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile- Ala -Pro-Phe-COOH
5	H ₂ N-Asp-Arg-Val-Tyr- Ala -His-Pro-Phe-COOH

Nos ensaios biológicos, a atividade lítica dos análogos foi avaliada pela inativação dos esporozoítas maduros, isolados da glândula salivar dos mosquitos *Aedes aegypti*, infectados com *Plasmodium gallinaceum* (Figura 1).

33^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Os resultados biológicos obtidos indicam que a cadeia lateral de todos os aminoácidos substituídos, com exceção do resíduo de Prolina, não são imprescindíveis para a manutenção da atividade biológica, pois apresentaram atividade lítica, similar à obtida com a angiotensina II (88%). Efeito semelhante foi obtido com o análogo 1, o qual apresenta o grupo C-terminal amidado, cuja atividade foi 67%. Por outro lado, a substituição do resíduo de Prolina apresentou um significativo decréscimo na atividade biológica desse análogo, obtendo apenas 33% de inativação dos esporozoítas.

Figura 1. Microscopia eletrônica e microscopia de fluorescência do esporozoíta.

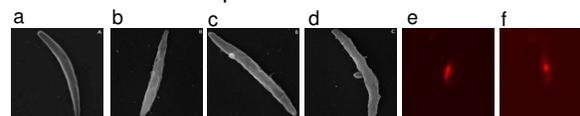


Imagem de microscopia eletrônica do esporozoíta incubado com: (a) PBS, (b) AII, (c e d) Análogo 5; microscopia de fluorescência do esporozoíta incubado com: (e) AII e (f) análogo 5.

Conclusões

Os resultados biológicos obtidos com os análogos sugerem que não existe, na ação lítica na membrana do esporozoíta, uma especificidade das cadeias laterais dos aminoácidos presentes, na região C-terminal da molécula de AII. Além disso, a diminuição da hidrofobicidade, obtida nos análogos 2 e 5, pela substituição dos resíduos de fenilalanina e isoleucina e a substituição de grupos ionizáveis, nos análogos 1 e 4, não altera, significativamente, a atividade biológica. Contudo, a substituição da prolina diminuiu a atividade do análogo 3 devido, provavelmente, à uma alteração conformacional do peptídeo.

Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES, FAPESP e UFABC

¹Maciel, C.; de Oliveira Junior, V. X.; Fazio, M. A.; Nacif-Pimenta, R.; Miranda, A.; Pimenta, P. F.; Capurro, M.L. PLoS ONE, 2008