

Avaliação Biológica dos Novos Análogos Cíclicos da Angiotensina II.

Thais Nardi S. Santana^{1*} (IC), Marcos A. Fázio² (PQ), João B. Pesquero² (PQ), Edson L. Santos³ (PQ), Claudio M. Costa-Neto⁴ (PQ), Antonio Miranda² (PQ), Vani X. Oliveira Jr¹ (PQ)

¹ Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) - UFABC, ² Departamento de Biofísica – UNIFESP, ³ Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais – UFGD, ⁴ Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina – USP/RP.

**thais.nardi@hotmail.com*

Palavras Chave: *Angiotensina II, Análogos, Ponte de Lactama*

Introdução

A angiotensina II (All) é um octapeptídeo natural, produzido no sangue como resultado de duas hidrólises enzimáticas diferentes, que ocorrem ao longo do sistema hipertensor renal¹. Para exercer sua atividade biológica, a angiotensina II liga-se, preferencialmente, ao receptor de alta afinidade AT1. O sistema renina-angiotensina é um importante regulador da pressão sanguínea, da homeostase de eletrólitos e da frequência cardíaca².

Para compreender os mecanismos moleculares responsáveis pela grande diversidade de efeitos deste hormônio, vários trabalhos vêm sendo desenvolvidos visando estabelecer a conformação ativa da molécula de angiotensina II. Substituindo-se diversos aminoácidos da All obtiveram-se muitos análogos, que agem no receptor da angiotensina. Alguns derivados são agonistas, porém menos potentes que a angiotensina e outros são agentes bloqueadores competitivos (antagonistas).

Este trabalho propõe um estudo sistemático da molécula de All, através da síntese de análogos cíclicos, enrijecidos com a introdução de pontes de lactama e de seus análogos lineares correspondentes, no intuito de se estabelecer a conformação ativa desse composto.

Resultados e Discussão

Na tentativa de estabelecer a conformação ativa da All, foram sintetizadas, em fase sólida, duas séries de análogos, as quais apresentam a introdução de ponte de lactama i-(i+2) e i-(i+3), respectivamente. Os análogos apresentaram baixa atividade agonista, em um microfisiômetro Cytosensor, quando comparados à angiotensina II, com exceção dos análogos: 1) ciclo(0-1a) [Asp⁰, endo-(Lys^{1a})]-All e 2) [Asp⁰, endo-(Lys^{1a})]-All, os quais apresentaram atividade biológica similar. Baseado no análogo 1, foram testados análogos contendo D ou L-Asp, -Glu, -Orn e -Lys como aminoácidos formadores da ponte de lactama. Esses análogos cíclicos (31 a 36) apresentaram um incremento na atividade de 20%, quando comparados ao análogo 1 e são equipotentes à All (Figura 1).

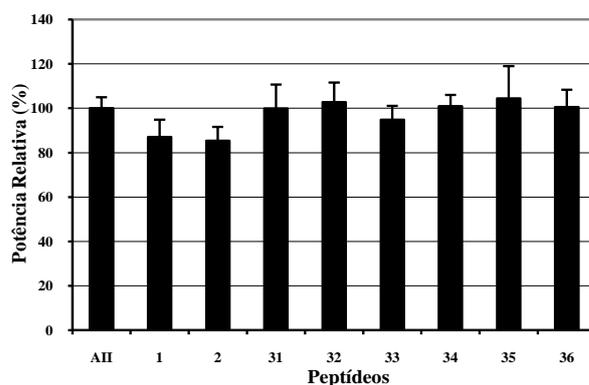


Figura 1. Resultados da atividade biológica relativa dos análogos da All, obtidos em um microfisiômetro Cytosensor, utilizando células CHO transfectadas com o receptor AT1. Os experimentos foram realizados em triplicata, na concentração de 10^{-7} M.

Conclusões

Os resultados biológicos obtidos com os análogos 1 a 16 e 17 a 30, os quais apresentam as respectivas estruturas Asp-Xaa-Lys e Asp-Xaa-Yaa-Lys, sugerem que a porção N-terminal da molécula da angiotensina II é mais susceptível à alterações que o resto da molécula, mantendo a manutenção da atividade e, que alterações na quiralidade e no tamanho das pontes de lactama podem facilitar o reconhecimento da molécula pelo receptor AT-1, incrementando a atividade biológica desses compostos.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq, FAPESP e UFABC.

¹Filipeanu, C. M.; Henning, R. H.; Nelemans, S.A. e Zeeuw, D. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* **2001**, 2, 219.

²Beaulieu, P; Lambert, C. *Cardiovascular Research* **1998**, 37, 578.