

Da Assessoria de Comunicação do Instituto de Física da USP:



Imagem: fotografia de uma cobra cascavel (*crotalus sul-americanos durissus terrificus* (Viperidae))

Fonte: CC0 Public Domain/ Divulgação

***Biophysical studies suggest a new structural arrangement of crotoxin
and provide insights into its toxic mechanism***

Revista *NATURE* – *Scientific Reports*

Pesquisa publicada *on line* em 03 de março de 2017.

<http://www.nature.com/articles/srep43885>

Uma pesquisa publicada no início deste mês na revista *Scientific Reports*, da *Nature*, por um grupo de pesquisadores brasileiros, forneceu um modelo estrutural detalhado da Crotoxina (CTX), uma neurotoxina encontrada em venenos de cobras cascavéis, favorecendo potenciais aplicações terapêuticas desta proteína, como: imunomoduladores, anti-inflamatórias, analgésicas, antitumorais, entre outras.

“Mecanismo de toxicidade da crotoxina revelado por estudos biofísicos”

A crotoxina (CTX) é uma neurotoxina encontrada em venenos de cobras cascavéis (*Crotalus durissus terrificus*). Este complexo proteico é um heterodímero composto de uma proteína não-toxica e não enzimática (CA) e outra proteína fosfolipase com características tóxicas (CB). Essa neurotoxina tem diversas potenciais aplicações devido a sua ação paralisante semelhante a toxina botulínica (popular *BotoxTM*), sendo proposta como medicamento para tratamento do estrabismo devido a seus efeitos serem mais duradouros do que a toxina botulínica. Além disso, aplicações como potencial agente terapêutico, anti-inflamatório e anti-tumoral também são propostas.

Em um artigo recente publicado na revista *Nature Scientific Reports* (Scientific Reports 7, Article number: 43885 (2017)), pesquisadores da UNESP, USP, UFMG e FUNED obtiveram informações sobre o mecanismo de ação da CTX, indicando quais regiões desta proteína estão envolvidas com a toxicidade. Neste trabalho a combinação de técnicas de calorimetria de titulação isotérmica (ITC), espectroscopia de fluorescência (FE), dicroísmo circular (CD), espalhamento de luz dinâmico (DLS) e espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS) permitiram a obtenção de um modelo estrutural para a CTX indicando que os triptofanos da proteína estão localizados na interface entre os domínios CA/CB enquanto a região N-terminal do domínio CB é exposta ao solvente.

Este estudo contou com participação do Prof. Cristiano Luis Pinto de Oliveira e de sua ex-aluna de mestrado, Ranata Naporano Bicev, do Departamento de Física Experimental, do Instituto de Física da USP. O Prof. Oliveira foi o responsável pelo planejamento dos experimentos de SAXS que foram realizados no equipamento de Laboratório, NANOSTARTM, presente no IFUSP; análise e modelagem avançada dos dados de espalhamento. Através desta modelagem, combinando o ajuste dos dados de SAXS, estruturas atômicas de alta resolução disponíveis para as proteínas CA e CB e informações provenientes de fluorescência, foi possível obter um modelo estrutural para a estrutura do complexo em solução. Com base nesta estrutura, importantes conclusões sobre o mecanismo de ação da proteína puderam ser obtidas.

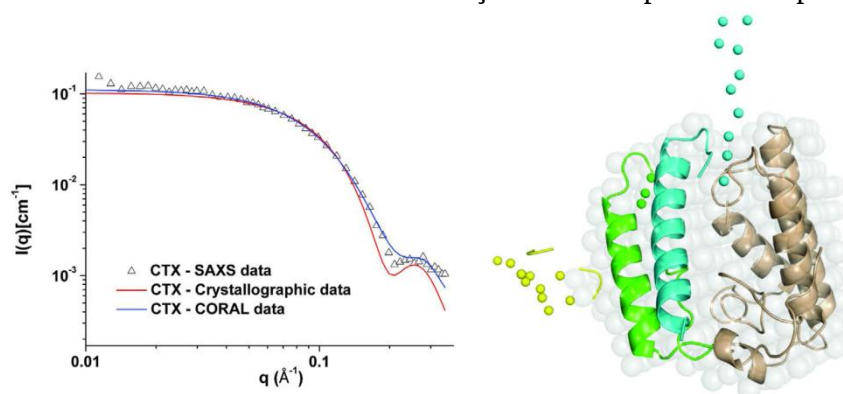


Figura 1 – Estrutura do complexo CTX obtido pela modelagem dos dados de SAXS. Esquerda: dados de SAXS (círculos) modelagem otimizada usando domínios cristalográficos (linha vermelha) e modelagem otimizada usando domínios cristalográficos e resíduos faltantes (linha azul). Direita: domínios cristalográficos (hélices), resíduos faltantes, modelados com base nos dados de SAXS (esferas solidas) e média de 20 ajustes independentes (esferas semitransparentes). (Tirado de Fernandez et al, 2017).

As informações detalhadas das estruturas terciárias e quaternárias da CTX são essenciais para a compreensão dos efeitos imuno-modulatório, anti-inflamatório e analgésicos da CTX. Além disso, esse complexo proteico possui ações anti-tumorais bem como pode inibir o crescimento de tumores, toxicidade contra células tumorais e indução de apoptose e informações estruturais que são muito importantes para o *design* de novos agentes terapêuticos.

Contato :

Departamento de Física Experimental do Instituto de Física da USP

Prof. Cristiano Luis Pinto de Oliveira

E-mail: crislpo@if.usp.br

Telefone: (011) 3091-7164

Referencia:

Fernandes, C. A. H.; Pazin, W. M.; Dreyer, T. R.; Bicev, R. N.; Cavalcante, W. L. G.; Fortes-Dias, C. L.; Ito, A. S.; Oliveira, C. L. P.; Fernandez, R. M.; Fontes, M. R. M., Biophysical studies suggest a new structural arrangement of crotoxin and provide insights into its toxic mechanism. Scientific Reports 2017, 7, 43885.