

Trinta novas moléculas são descobertas em veneno de serpentes

Trinta novas moléculas - algumas com potencial ação farmacológica - foram descobertas no Instituto Butantan durante uma pesquisa que mapeou o conjunto de peptídeos existente no veneno de três espécies de serpentes do gênero *Bothrops*, entre elas a jararaca.

“O objetivo do trabalho era descrever a complexidade do peptidoma, ou conjunto de peptídeos, presente no veneno das espécies *B. jararaca*, *B. cotiara* e *B. fonsecai*”, contou Solange Maria de Toledo Serrano, coordenadora da pesquisa.

Os resultados do estudo, considerado o mais profundo já realizado sobre peptidomas de venenos de serpentes, foram divulgados em [artigo](#) publicado na edição de novembro da revista *Molecular & Cellular Proteomics*.

Foram sequenciados 44 peptídeos, dos quais 30 ainda eram desconhecidos. Entre as novas moléculas, pelo menos quatro já testadas apresentaram atividade de potenciação da bradicinina e inibição da atividade da enzima conversora de angiotensina, substâncias envolvidas no controle da pressão arterial.

O primeiro peptídeo potenciador de bradicinina isolado no veneno da jararaca ainda nos anos 1960 deu origem a toda uma classe de medicamentos anti-hipertensivos à qual pertence, por exemplo, o Captopril.

Para a pesquisadora, que estuda enzimas proteolíticas de venenos há algum tempo, foi importante utilizar abordagens de espectrometria de massas e bioinformática para mapear e descrever os pontos de clivagens - nas toxinas que sofrem a ação enzimática, principalmente de metaloproteínases, quando a “homeostase” do veneno é quebrada durante o processamento dos venenos para análise.

As análises foram realizadas no [Centro de Toxinologia Aplicada](#) (CAT), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPIDs) da Fapesp, durante o pós-doutorado de Alexandre Keiji Tashima, atualmente professor do Departamento de Ciências Exatas e da Terra da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), campus Diadema.

Para identificar os peptídeos presentes nas amostras de veneno das três espécies *Bothrops*, o primeiro passo foi separá-los das proteínas (que são moléculas maiores), contou Tashima.

“Separamos a fração proteica da fração peptídica, que juntas correspondem à maior parte das substâncias presentes na secreção, por um processo chamado extração em fase sólida”, disse.

Em seguida, a fração peptídica foi analisada com a ajuda de um espectrômetro de massas, aparelho que mede a razão massa/carga das moléculas ionizadas para obter informações de massa das moléculas intactas e de seus fragmentos.

“A grande dificuldade, no caso do peptidoma de venenos, é a falta de banco de dados que permita fazer a identificação das cadeias de aminoácidos de forma automática. Em grande parte dos casos é preciso fazer o sequenciamento manual”, explicou Tashima.

Segundo Serrano, essa é a razão pela qual o conhecimento sobre os proteomas de venenos avança de maneira bem mais rápida que o conhecimento sobre os peptidomas. O grupo da pesquisadora já havia investigado o conjunto de proteínas produzidas por essas três espécies em estudos anteriores.

“Os venenos de serpentes são ricas fontes de peptídeos biologicamente ativos, no entanto, devido ao baixo número de sequências depositadas em bancos de dados, o avanço na descoberta de novas moléculas tem ocorrido de maneira lenta. Isso é ainda mais crítico para espécies raras, como a *B. cotiara* e a *B. fonsecai*, ambas consideradas sob risco de extinção e sobre as quais há poucos trabalhos publicados na literatura”, comentou a pesquisadora.

RESULTADOS INESPERADOS

Ao fazer o sequenciamento das cadeias polipeptídicas, os pesquisadores se surpreenderam ao perceber que o peptidoma das amostras de veneno fresco era bem menos complexo do que o presente em amostras de veneno liofilizado.

“Quando o veneno é submetido às condições de laboratório, enzimas proteolíticas naturalmente presentes na secreção entram em ação e começam a degradar as proteínas, dando origem a mais peptídeos”, explicou Tashima.

Os cientistas compararam três tipos de amostra: veneno fresco colhido na presença de inibidores de enzimas proteolíticas, veneno liofilizado diluído em uma solução com inibidores de enzimas proteolíticas e veneno liofilizado diluído em solução ácida. Esta última foi a que apresentou o maior número de fragmentos de proteínas, ou seja, sofreu maior degradação.

“Não esperávamos observar uma degradação tão forte das proteínas. Agora, será preciso estudar o impacto disso, por exemplo, na produção de soros antiofídicos, que normalmente é feita com veneno liofilizado”, afirmou Tashima.

As serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por cerca de 90% dos acidentes ofídicos que ocorrem no país, contou o pesquisador. A grande maioria dos casos envolve a jararaca, comum no país inteiro. Já a *B. cotiara* está presente apenas nas regiões de mata araucária e a *B. fonsecai*, na Mata Atlântica.

Para Hugo Aguirre Armelin, coordenador do CAT-CEPID, a pesquisa revela as vantagens da abordagem proteômica para o estudo dos venenos. “O apoio da FAPESP está terminando este ano, mas deixou um laboratório equipado com espectrômetro de última geração que nos permite fazer análises detalhadas de estruturas tão complexas como a dos venenos de serpentes. Além disso, permitiu formar recursos humanos qualificados”, disse.

Acesse o artigo completo [aqui](#).

Fonte: Agência Fapesp, por Karina Toledo