

Estudo da relação entre conformação e toxicidade no sulfato de condroitina supersulfatado

Pablo Ricardo Arantes², Cláudia Lemelle Fernandes¹, Marcelo A. Lima³, Eduardo H.C. Farias³, Hugo Verli^{1,2}

¹Centro de Biotecnologia, UFRGS, RS, Brasil, ²Faculdade de Farmácia, UFRGS, RS, Brasil, ³Departamento de Bioquímica, Unifesp, SP, Brasil

Sulfato de condroitina (CS) é um glicosaminoglicano composto por unidades dissacarídicas de GalNAc e GlcA. É encontrado em duas formas específicas de ligação glicosídica ($\beta 1 \rightarrow 3$ e $\beta 1 \rightarrow 4$), podendo ser sulfatado nas posições 4 e 6 do GalNAc e na posição 2 do GlcA. CS é encontrado contribuindo para a resistência à tensão na cartilagem, tendões, ligamentos e paredes da aorta. Por outro lado, sua forma supersulfatada (OSCS) foi identificada como contaminante de heparinas, sendo relatada como causa de mortes em pacientes. Essa sulfatação química e específica no OSCS, nas posições 2 e 3 do GlcA e 4 e 6 do GalNAc, cria novas formas moleculares e, possivelmente, estados conformacionais, originando novos arcabouços para interação com receptores específicos, de forma patológica. Nesse contexto o presente trabalho tem por objetivo obter a caracterização conformacional do OSCS, incluindo padrões de sulfatação possíveis das formas biológicas do CS, como estratégia para descobrir a relação conformação-toxicidade desse contaminante da heparina. O protocolo utilizado inclui: construção de mapas de contorno para cada ligação glicosídica; simulações de dinâmica molecular empregando o pacote de programas GROMACS em solvente explícito utilizando o campo de força GROMOS96 43a1; análise das mudanças estruturais e conformacionais associadas a sulfatação e a relação destas com a toxicidade. A ligação glicosídica $\beta 1 \rightarrow 3$ no OSCS apresentou-se mais rígida quando comparada ao CS encontrado na natureza. Na ligação glicosídica $\beta 1 \rightarrow 4$ do OSCS observou-se uma flexibilidade maior daquela presente no CS encontrado na natureza. Por fim, a sulfatação química está relacionada com o aparecimento de um segundo estado conformacional, não presente nas moléculas de CS encontrados na natureza. Concluímos assim, que a sulfatação química no GlcA produz mudanças conformacionais no OSCS que podem estar relacionados com sua toxicidade como contaminante da heparina.

Palavras-chave: Sulfato de condroitina, sulfato de condroitina supersulfatado, carboidrato, dinâmica molecular.