

Resumo

Os canais de sódio sensíveis à voltagem são alvo de diversos tipos de toxinas, que se ligam em sítios específicos e modulam a sua função. a-toxinas de escorpião se ligam de modo dependente de potencial no sítio 3 desses canais, parcialmente formado pela alça extracelular que conecta os segmentos S3 e S4 do domínio IV, inibindo o processo de inativação rápida. Enquanto o movimento do segmento S4 do domínio IV (S4-DIV) parece ser crucial para o processo de inativação, seu papel na ativação ainda é tema de disputas. Varias evidências sugerem que esse segmento determina a dependência de potencial da ligação de toxinas do sítio 3, mas um modelo molecular quantitativo ainda não foi proposto para explicar esse efeito. Nós analisamos os efeitos da Ts3, uma a-toxina extraída do escorpião brasileiro *Tityus serrulatus*, em canais de sódio de células GH3 e em canais de músculo esquelético de rato expressos em ovócitos de *Xenopus laevis*. Observamos um aumento no componente lento do decaimento das correntes de sódio após o tratamento com a toxina, aumento este que era revertido apenas após a aplicação de potenciais muito despolarizantes. Nós calculamos que a energia de ativação para a remoção da toxina foi de 27 kJ/mol, e que o componente elétrico dessa energia foi obtido do movimento equivalente a $0,54 e_0$. Observamos que na presença da toxina os canais se recuperavam mais rápido da inativação, e que essa recuperação perdia a dependência de potencial. Após o tratamento com a Ts3 as correntes de *gating* registradas em ovócitos de *Xenopus* se tornaram mais rápidas, e uma redução de 30% da carga máxima carregada por essas correntes foi observada nessas condições. Observamos que apenas um componente do sinal de fluorescência relacionado ao movimento do S4-DIV era inibido pela toxina, e que a ligação da mesma afeta alostericamente o movimento do segmento S4 do domínio I. Com base nesses resultados propomos um modelo cinético no qual a ligação da toxina bloqueia parcialmente o movimento do segmento S4-DIV, sendo que o movimento remanescente é suficiente para permitir a ativação, embora insuficiente para permitir uma inativação normal. As implicações do modelo são: 1) não é necessário um movimento completo do S4-DIV para a ativação dos canais de sódio; 2) a ligação da Ts3 permite um pequeno movimento desse segmento, suficiente para permitir a ativação e 3) uma inativação normal só ocorre quando o segmento se move completamente.