

Estudo sobre a atividade biológica da melitina e apamina

Study on biological activity of melitin and apamin

Estudio de la actividad biológica de la melitina y la apamina

Recebido: 06/03/2023 | Revisado: 21/03/2023 | Aceitado: 22/03/2023 | Publicado: 27/03/2023

Rhaysa Akemi Takeda Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6889-3148>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: rhaysaakemi@outlook.com

Luciana Bill Mikito Kottwitz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8053-6504>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: lukottwitz@yahoo.com.br

Resumo

O veneno de abelhas do gênero *Appis*, chamada Apitoxina, é um complexo de substâncias bioativas, das quais demonstrou-se diversos benefícios e aplicações quanto às atividades biológicas. Dentre essas substâncias está a melitina, que corresponde a 50% do peso seco total do veneno, sendo a toxina mais ativa do complexo. A literatura aplica fortemente à melitina uma atividade hemolítica, ação anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana e ainda ação antitumoral. E também a apamina, considerada a menor neurotoxina conhecida, age nas membranas pós-sinápticas do sistema nervoso central e periférico, bloqueando a transmissão de determinados impulsos inibitórios. Ambas as substâncias demonstraram atividades biológicas com potencial de aplicação em saúde, portanto o presente trabalho teve como objetivo reunir estudos previamente publicados e expor as discussões e resultados obtidos acerca da pesquisa dessas duas substâncias.

Palavras-chave: Abelhas; Apitoxina; Substâncias bioativas.

Abstract

The venom of bees of the genus *Appis*, called Apitoxin, is a complex of bioactive substances, which has shown several benefits and applications in terms of biological activities. Among these bioactive substances is melittin, which corresponds to 50% of the total dry weight of the venom, being the most active toxin in the complex. Literature strongly applies to melittin a hemolytic activity, anti-inflammatory, antifungal, antibacterial and antitumor action. Also apamin, considered the smallest known neurotoxin, acts on the postsynaptic membranes of the central and peripheral nervous system, blocking the transmission of certain inhibitory impulses. Both substances demonstrated biological activities with potential for application in health, so the present work aimed to gather previously published studies and present the discussions and results obtained regarding the research of these two substances.

Keywords: Bees; Apitoxin; Bioactive substances.

Resumen

El veneno de las abejas del género *Appis*, denominado Apitoxina, es un complejo de sustancias bioactivas, que ha mostrado diversos beneficios y aplicaciones en cuanto a actividades biológicas. Entre estas sustancias bioactivas se encuentra la melitina, que corresponde al 50% del peso seco total del veneno, siendo la toxina más activa del complejo. La literatura aplica fuertemente a la melitina una actividad hemolítica, antiinflamatoria, antifúngica, antibacteriana y antitumoral. También la apamina, considerada la neurotoxina más pequeña conocida, actúa sobre las membranas postsinápticas del sistema nervioso central y periférico, bloqueando la transmisión de ciertos impulsos inhibidores. Ambas sustancias demostraron actividades biológicas con potencial de aplicación en salud, por lo que el presente trabajo tuvo como objetivo recopilar estudios publicados anteriormente y presentar las discusiones y resultados obtenidos con respecto a la investigación de estas dos sustancias.

Palabras clave: Abejas; Apitoxina; Sustancias bioactivas.

1. Introdução

Os produtos apícolas caracterizam-se como uma das mais importantes contribuições para desenvolvimento da civilização, favorecendo tanto economicamente como nos benefícios provenientes dos produtos das abelhas. Além do mel, produto apícola mais amplamente comercializado como alimento, por ser um carboidrato complexo e desempenhar diversos benefícios ao organismo, o veneno das abelhas-com-ferrão têm ganhado atenção por desempenhar atividades biológicas com

potencial em aplicação na saúde (Abrantes, 2015).

A apitoxina, veneno utilizado como defesa pelas abelhas *Apis Mellifera* é uma substância líquida transparente, com cheiro característico, apresenta um amargor, caracterizada como uma substância complexa, sendo constituída majoritariamente pela melitina, composto proteico que representa cerca de 50% do peso seco do veneno e apresenta atividades biológicas comprovadas, sendo largamente citada sua atividade hemolítica (Terra, 2006).

A apamina, substância constituinte da apitoxina, representa cerca de 2% do peso seco da apitoxina é considerada a menor neurotoxina conhecida, é uma molécula estável que age bloqueando inibidores da ação pós-sináptica. Ambas as substâncias, melitina e apamina, apresentam atividades biológicas comprovadas (Picoli et al, 2017). Dessa forma, faz-se necessário um estudo sobre as atividades biológicas promovidas por essas duas substâncias e possível aplicação em saúde.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão narrativa que visou buscar uma visão abrangente por meio de trabalhos previamente publicados sobre a atividade biológica da apamina e melitina, bem como suas características e potenciais aplicações em saúde. Para a construção da metodologia e guia para realização do trabalho, foi utilizado como referência Green, Johnson & Adams (2006). Essa revisão sintetiza e expõe, em termos narrativos, informações acerca do assunto com base no corpo da literatura de pesquisa científica. Os descritores utilizados para pesquisa de artigos foram: “Apitoxina; atividade biológica da apitoxina; melitina; apamina, biological activity of melitin; melitin; apamin; apitoxin”. Os indexados foram agregados pelo dispositivo de busca AND para separar um termo do outro e foram excluídos os artigos que, apesar de mencionarem apitoxina, melitina ou apamina, não traziam informações sobre suas atividades biológicas e/ou suas estruturas.

Os dados foram coletados no período de março a outubro de 2022 nas bases de dados nacional e internacional reconhecidas e referenciadas, tais como ScienceDirect, Scielo e Pubmed, e repositório de universidades para utilização de teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso sem limite temporal e de idioma. Buscou-se incluir todos os artigos que estivessem na íntegra apitoxina, melitina e apamina, para construção do referencial teórico e síntese dos resultados obtidos de estudos realizados com as substâncias, sendo esses artigos tanto revisões bibliográficas quanto estudos experimentais.

3. Resultados e Discussão

Tendo como primordial objetivo a defesa da colmeia contra predadores, as abelhas *Apis mellifera* apresentam o veneno nomeado como apitoxina. É uma substância constituída por uma complexidade de aminoácidos, enzimas e peptídeos, apresentando também em pequena escala carboidratos e lipídeos. Tendo sua maior parte proteica representada pela melitina (Dantas et al., 2013).

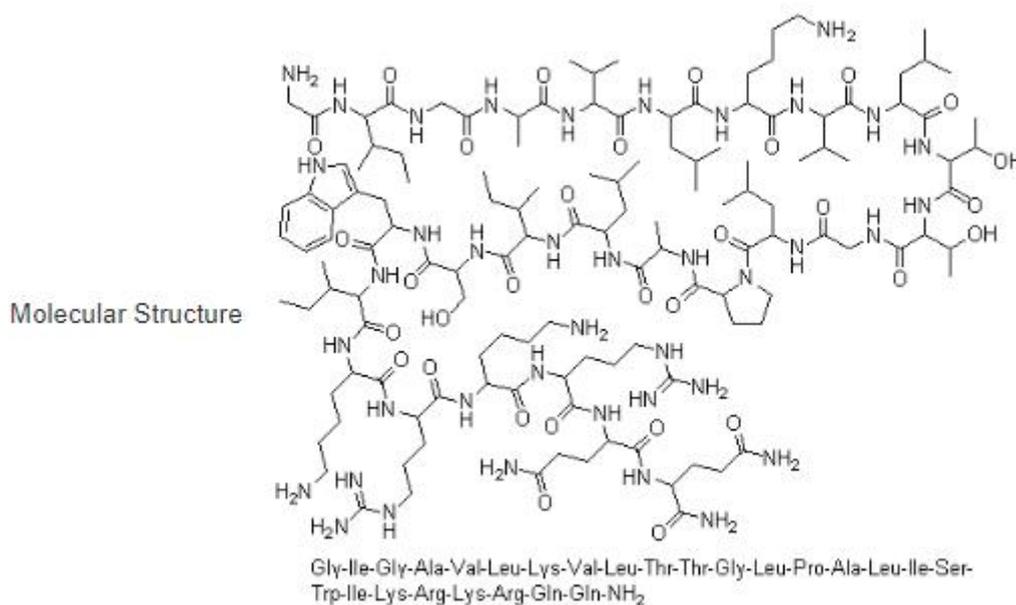
A apitoxina é uma substância líquida, transparente, de odor característico e com gosto amargo, tendo seu pH em torno de 4,5 a 5,5. Apresenta-se solúvel em água e insolúvel em álcool, e é constituída por diversos compostos voláteis que podem se perder durante a coleta. Como ação do veneno, a apitoxina induz a dor instantânea e pela presença das enzimas fosfolipase A2 e hialuronidase, têm capacidade de penetrar facilmente os tecidos e causar danos aos glóbulos vermelhos (Abrantes, 2015). Uma vez que o veneno seja um composto complexo constituído por diversas substâncias, desconhece-se até então todas as interações realizadas pelas substâncias componentes (Mourelle, 2011).

Constituindo cerca de 50% do peso total do veneno está o complexo proteico nomeado como melitina. A melitina é uma molécula composta por 26 aminoácidos (Figura 1), tratando-se de uma proteína com alto potencial anti-inflamatório, representando-se como a toxina mais ativa do veneno. Sua atividade biológica mais característica é a atividade hemolítica, não restringindo sua ação lítica à células animais, como também a substância apresenta capacidade antimicrobiana (Picoli et al, 2017). A melitina pode se apresentar de forma mono e tetramérica e a ligação dela a fosfolipídeos depende de seu estado de

associação e da concentração do meio. Até então, não foi observada interação entre a melitina monomérica e os fosfolipídeos livres, no entanto a melitina tetramérica é capaz de se ligar a lipídeos livres para formar micelas mistas (Briganti, 2010).

A associação da melitina com a enzima fosfolipase A2, presente também na apitoxina, desencadeia reações de quebra de membranas celular e mitocondrial, comprometendo a fosforilação oxidativa e a cadeia respiratória, causando danos teciduais (Souza, 2008). A melitina atua nas membranas celulares formando este evento favorece a inserção da molécula na membrana, causando uma desestabilização e consequente morte celular (Medeiros, 2015).

Figura 1 - Estrutura molecular da melitina e seus 26 aminoácidos.



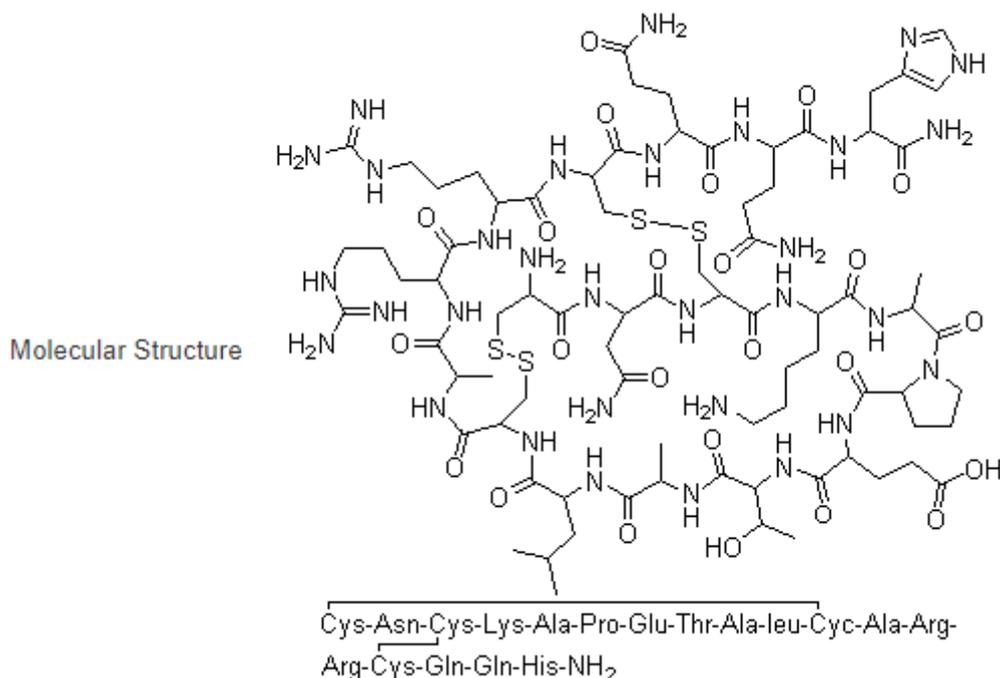
Fonte: Extraído de <https://www.chemblink.com/products/20449-79-0.htm>.

Na Figura 1 observa-se os 26 aminoácidos presentes na estrutura molecular da melitina, possuindo a fórmula molecular C₁₃₁H₂₂₉N₃₉O₃₁ e peso molecular de 2846, caracterizando-se como a toxina mais ativa na apitoxina, por ser uma molécula instável, a forma como a melitina se agrupa pode variar influenciando diretamente sua toxicidade (Picoli, 2016).

Dentre os peptídeos que compõe a complexidade da apitoxina, está a apamina (Figura 2), com 18 aminoácidos, é a menor neurotoxina conhecida. Demonstra uma ação nas membranas pós-sinápticas do sistema nervoso central e periférico, bloqueando impulsos inibitórios (Teixeira, Picoli & Fischer, 2016).

É uma molécula estável, excepcionalmente rígida devido às suas duas ligações dissulfeto e pontes de hidrogênio entre os aminoácidos (Habermman, 1984). Foi descrito por Schmid-Antomarchi et al (1985) que no cérebro de ratos há uma substância endógena equivalente a apamina que interage com os canais de potássio dependentes de cálcio. Quando administrada, a apamina atravessa a barreira hematoencefálica e induz hiperexcitabilidade (Habermman, 1972).

Figura 2 - Estrutura molecular da apamina e seus 18 aminoácidos.



Fonte: Extraído de <https://www.chemblink.com/products/24345-16-2.htm>

Na Figura 2 observa-se os 18 aminoácidos presentes na apamina, sendo a apamina um octadecapeptídeo, com peso molecular de 2039 e fórmula $C_{79}H_{131}N_{31}O_{24}S_4$ (Habermman, 1984).

A busca pelo desenvolvimento de novos fármacos a partir de substâncias naturais, fez com que a comunidade científica desenrolasse diversos estudos baseados na aplicação de melitina e apamina com potencial uso terapêutico. Picoli et al (2018) promoveram um estudo da aplicação de melitina e apamina, tanto isoladas como sua associação, frente ao herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e vírus da diarreia bovina (BVDV), objetivando observar as atividades virucida e antiviral. As concentrações testadas de apamina isolada não apresentaram resultados satisfatórios, no entanto, sua associação com a melitina promoveu a amplificação da resposta frente ao BVDV. A melitina por sua vez apresentou resultados satisfatórios na resposta frente aos dois vírus estudados, porém também se mostrou citotóxica para células MDBK.

Medeiros (2015) testou a atividade antitumoral da melitina associada a um sistema particulado a base de quitosana frente células tumorais de mama, realizando testes *in vivo* e *in vitro*. A melitina foi bastante ativa frente as linhagens tumorais de mama humana (MCF-7) e de mama murina (4T1), diminuindo a viabilidade celular de ambas as linhagens nos testes *in vitro*. Já nos testes *in vivo*, os grupos tratados com a melitina e a associação completa observou-se muitos infiltrados inflamatórios e diminuição representativa de células neoplásicas, e principalmente nos grupos tratados com melitina livre, observou-se reaparecimento de células adiposas e musculares. A diminuição de células neoplásicas no grupo tratado com melitina livre demonstra uma atividade anti-tumoral proveniente dessa substância.

Pereira et al (2016) testaram a atividade leishmanicida da melitina realizando testes *in vitro*. Os resultados demonstraram uma atividade da melitina purificada frente promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania (L.) infantum*, demonstrando também uma atividade frente a amastigotas intracelulares por meio do efeito imunomodulador dos macrófagos.

Teixeira et al., (2016) testaram a citotoxicidade frente a macrófagos da linhagem J774, porém não foi possível estabelecer uma concentração citotóxica de 50% utilizando ensaio MTT. Esses resultados corroboram com o trabalho publicado por Zhou et al (2013) que testaram a citotoxicidade da melitina e apamina frente ao crescimento de células hepáticas humanas

(L02) e indução de apoptose de carcinoma hepatocelular (HepG2). Os resultados não demonstraram nenhum efeito citotóxico da apamina sobre as células L02, porém apresentou que a melitina e apamina podem ser capazes de inibir o crescimento de células HepG2, indicando uma possível aplicação dessas duas substâncias no tratamento de câncer de fígado.

Dale et al., (2006) observaram que o pré-tratamento para hiperalgia inflamatória com apamina anulou completamente o efeito da hemopressina. Hugues et al., (1981) estudaram a interação da apamina, em pequenas quantidades, com canais de Ca^{2+} dependentes e K^{+} em células de neuroblastoma, onde os resultados mostraram que a apamina em pequenas concentrações é capaz de bloquear de forma seletiva esses canais.

Picoli et al (2017) testaram o potencial inibidor e de destruição da formação de biofilme da *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. A melitina demonstrou-se capaz de destruir os biofilmes dos micro-organismos testados e também foi eficaz em sua atividade antibacteriana.

Pereira (2017) testou a apitoxina, própolis e melitina frente a virulência da *Staphylococcus aureus* observando um alto potencial antibacteriano nas concentrações utilizadas de apitoxina e melitina, dando destaque para a melitina, que por ser um peptídeo catiônico, não está sujeito a muitos dos mecanismos de resistência. Pereira (no prelo) testou a atividade antibacteriana da melitina e associada com oxalicina frente a *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) e observou que a melitina apresenta uma atividade antibacteriana eficaz frente ao MRSA.

Lima (2022) observou que a melitina mostrou uma alta atividade frente à *Escherichia coli* uropatogênica, demonstrando um alto poder bactericida.

Costa (2017) avaliou o potencial citotóxico da melitina e outros peptídeos frente a células tumorais e saudáveis. Observou-se também se a melitina possui estabilidade e seletividade para células cancerígenas. O peptídeo obtido da melitina livre e associado com sítio de clivagem e DLA demonstraram ser bem ativos frente às células cancerígenas (MCF-7) e tóxicos para as células não-tumorais (HaCAT). Nos ensaios realizados, a melitina apresentou alta estabilidade o que não era o esperado, visando que a melitina é considerada uma molécula instável.

Berreta (2015) avaliou o potencial citotóxico, genotóxico e mutagênico da melitina *in vitro*, a qual observou que altas concentrações de melitina podem causar danos ao DNA das células e até mesmo levar a morte celular, mostrando-se como um composto que potencialmente pode causar lesão celular em células saudáveis se estiver em alta concentração. Porém, também demonstrou atividades biológicas capazes de promover seu potencial aplicação terapêutica na saúde, tais como ação anti-inflamatória, antimicrobiana, cicatrizante e citotóxicas.

4. Considerações Finais

Pelos estudos apresentados é possível observar a diversidade das atividades biológicas da melitina e apamina e, desta forma, uma vasta possibilidade de aplicações. A melitina, no entanto, é a substância que mais possui estudos, por ser o composto proteico presente em maior quantidade na apitoxina, também se torna o composto de mais fácil obtenção e isolamento. Entre os desafios citados pelos autores dos estudos revisados é que a melitina se comporta como uma molécula instável, modificando sua estrutura de acordo com o meio em que se encontra.

No que diz respeito a apamina, a quantidade de trabalhos encontrados é consideravelmente menor, apesar de ter registros na literatura desde os anos 80, porém ainda é uma substância pouco estudada, tanto isolada como em associações.

Considerando o potencial destas duas substâncias, sugere-se a ampliação de pesquisas quanto à atividade da apamina, bem como estudos voltados a avaliação da atuação isolada e principalmente em conjunto das duas moléculas *in vitro* e *in vivo*, de maneira a verificar a possibilidade de sinergismo em seus benefícios, uma vez que apresentam expectativas promissoras para utilização em diversas finalidades terapêuticas.

O principal objetivo de uma revisão bibliográfica narrativa é trazer informações de diversas fontes de forma agrupada

para mais facilidade na leitura e discussão. Como podemos observar, a revisão traz as mais variadas aplicações da melitina e apamina, mostrando serem dois compostos que apresentam diversas atividades biológicas. A melitina, no entanto, é a substância que mais possui estudos, por ser o composto proteico presente em maior quantidade na apitoxina, também torna-se o composto de mais fácil obtenção e isolamento. No que diz respeito a apamina, a quantidade de trabalhos encontrados foi consideravelmente menor, apesar de ter registros acadêmicos desde os anos 80, ainda é uma substância pouco estudada, tanto isolada como em associações.

A melitina apresentou características citotóxicas citado por autores como Berreta (2015), mostrando-se como um composto que potencialmente pode causar lesão celular em células saudáveis se estiver em alta concentração. Porém, também demonstrou atividades biológicas capazes de promover seu potencial aplicação terapêutica na saúde, tais como ação anti-inflamatória, antimicrobiana, cicatrizante e citotóxicas. Um dos desafios citados pelos autores dos estudos revisados é que a melitina se comporta como uma molécula instável, modificando sua estrutura de acordo com o meio em que se encontra.

Referente à apamina, sendo a menor neurotoxina conhecida e estar em menor quantidade na apitoxina, os estudos são mais voltados à sua ação frente aos canais de Ca^{2+} dependente e K^+ , como estudaram os autores Hugues, Romey, Duval, Vincent & Lazdunski (1981).

Referências

- Abrantes, A. F. (2015). *Avaliação da qualidade da Apitoxina de Apis mellifera e sua estabilidade na formulação de uso tópico*. 73 f. (Dissertação de Mestrado Profissional), Programa de Pós-graduação em Sistemas Agroindustriais, Centro de Ciências e Tecnologia Agroalimentar, Universidade Federal de Campina Grande.
- Berreta, M. P. (2015). *Avaliação do potencial citotóxico, genotóxico e mutagênico da melitina em cultura de células*. 43 f. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro, 2015
- Briganti, E. R. P. P. L. D. B., L. (2010). *Estrutura e função de peptídeos policatiônicos de Apis mellifera*. 34 f. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro, 2010.
- Costa, M. N. (2017) *Síntese e avaliação de bioconjugados antitumorais com estabilidade e seletividade melhoradas*. 73 f. (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Instituto de Química, Câmpus de Araraquara da Universidade Estadual Paulista.
- Dale, C. S., Pagano, R. L., Rioli, V., Giorgi, R., & Ferro, E. S. (2006). Participação de canais de potássio periféricos na antinocicepção induzida pela hemopressina. In *Resumos do 38º Congresso de Farmacologia e Terapêutica experimental*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Farmacologia Terapêutica Experimental.
- Dantas, C. G., Nunes, T. L. G. M., Nunes, T. L. G. M., Gomes, M. Z., & Gramacho, K. P. (2013). Apitoxina: coleta, composição química, propriedades biológicas e atividades terapêuticas. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, 4(2), 127-150.
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of chiropractic medicine*, 5(3), 101-117.
- Habermann, E. (1984). Apamin. *Pharmacology & therapeutics*, 25(2), 255-270.
- Habermann, E. (1972). Bee and Wasp Venoms: The biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science*, 177(4046), 314-322.
- Hugues, M., Romey, G., Duval, D., Vincent, J. P., & Lazdunski, M. (1982). Apamin as a selective blocker of the calcium-dependent potassium channel in neuroblastoma cells: voltage-clamp and biochemical characterization of the toxin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(4), 1308-1312. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.4.1308>
- Lima, G. W. (2022) *Peptídeos antimicrobianos derivados de toxina de artrópodes como potenciais fármacos contra bactérias multirresistentes: Eficácia in vivo e in vitro, toxicidade e formulação farmacêutica*. 187 f. (Tese de Doutorado), Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Minas Gerais.
- Medeiros, K. A. (2015) *Desenvolvimento de nanopartículas de quitosana contendo o peptídeo citolítico melitina para o tratamento in vitro e in vivo de células tumorais de mama*. 170 f. (Tese de Doutorado), Programa de Pós-graduação em Biologia Animal, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília.
- Mourelle, Danilo. (2011) *Estudos sobre atividade nociceptiva/antinociceptiva de peptídeos isolados do veneno bruto de abelha Apis mellifera*. 42 f. (Trabalho de conclusão de curso), Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro.
- Pereira, A. F. M. (2017) *Ação da própolis, apitoxina e melitina de Apis mellifera e suas influências nos fatores de virulência de Staphylococcus aureus*. 67 f. (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
- Pereira, A. F. M. (no prelo) *Atividade antibacteriana e mecanismos de ação da melitina e sua associação com oxacilina frente ao Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA)*. 56 f. (Tese de Doutorado), Programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

- Pereira, A. V., Barros, G. D., Pinto, E. G., Tempone, A. G., Orsi, R. D. O., Santos, L. D. D., ... & Barraviera, B. (2016). Melittin induces in vitro death of Leishmania (Leishmania) infantum by triggering the cellular innate immune response. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 22.
- Picoli, T. (2016) *Prospecção de atividades biológicas da apamina e melitina*. 109 f. (Tese de Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.
- Picoli, T., Peter, C. M., Vargas, G. D., Hübner, S. O., Lima, M. D., & Fischer, G. (2018). Potencial antiviral e virucida da melitina e apamina contra herpesvírus bovino tipo 1 e vírus da diarreia viral bovina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38, 595-604.
- Picoli, T., Peter, C. M., Zani, J. L., Waller, S. B., Lopes, M. G., Boesche, K. N., & Fischer, G. (2017). Melittin and its potential in the destruction and inhibition of the biofilm formation by Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa isolated from bovine milk. *Microbial Pathogenesis*, 112, 57-62.
- Picoli, T., Pich, C. S., Lopes, M. G., Teixeira, A. G., & Fischer, G. (2016). Sensibilidade De Linhagens Celulares Frente À Melitina Isolada De Veneno De Abelha. *Science and Animal Health*, 4(2), 101-116.
- Schmid-Antomarchi, H., Renaud, J. F., Romey, G., Hugues, M., Schmid, A., & Lazdunski, M. (1985). The all-or-none role of innervation in expression of apamin receptor and of apamin-sensitive Ca²⁺-activated K⁺ channel in mammalian skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(7), 2188-2191.
- Souza, M. L. (2008) *Modelagem por homologia de estruturas proteicas do veneno de Apis mellifera*. 72 f. (Trabalho de conclusão de curso), Bacharelado em Informática Biomédica, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
- Teixeira, G. A., Picoli T. & Fischer, G. (2016, setembro) Citotoxicidade da apamina sobre macrófagos da linhagem J774. *In Anais do XXV Congresso de iniciação científica UFPEL*, Pelotas, Rio Grande do Sul.
- Terra, R. M. S. (2006) *Análise conformacional da melitina por dinâmica molecular e caracterização dos efeitos do peptídeo na função plaquetária*. 74 f. (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul, Universidade Estadual do Rio Grande do Sul.
- Zhou, J., Qi, Y., Diao, Q., Wu, L., Du, X., Li, Y., & Sun, L. (2013). Cytotoxicity of melittin and apamin in human hepatic L02 and HepG2 cells in vitro. *Toxin Reviews*, 32(4), 60-67.