

## PESQUISA COM PROTEÍNAS TÓXICAS PODE LEVAR A NOVOS MEDICAMENTOS

*BLOQUEANDO A SÍNTESE PROTÉICA, A PULCHELLINA PODE MATAR CÉLULAS*

Há tempos a humanidade faz uso de substâncias tóxicas para resolver os mais diversos problemas de saúde. Esse recurso é uma das bases do desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos médicos e depende, em grande parte, do conhecimento das estruturas moleculares dessas substâncias.

Seguindo essa lógica, pesquisadores do Instituto de Física da USP de São Carlos, o IFSC, estão analisando as propriedades de uma proteína bastante tóxica e ainda pouco estudada, a chamada pulchellina. Extraída de uma planta cujo nome científico é *Abrus pulchellus*, a pulchellina é uma proteína inativadora de ribossomos – RIP, da sigla em inglês. Pertence a um grupo de substâncias já bem conhecidas dos cientistas, as RIPs tipo II, como a ricina e a abrina (veja quadro ao lado).

A pulchellina, ao entrar em uma célula animal, tem a capacidade de desestruturar as moléculas de ácido ribonucléico, o RNA, presentes nos ribossomos, os responsáveis pela produção das proteínas.

Na verdade, ela simplesmente retira uma base nitrogenada da molécula de RNA e altera sua estrutura. Conseqüentemente, acaba impedindo a síntese de proteínas pelo ribossomo.

“Nós podemos, por exemplo, separar a parte tóxica da molécula de pulchellina e conjugá-la com um anticorpo que faça com que ela seja dirigida para uma célula específica – por exemplo, uma célula cancerígena ou tumoral, que seria eliminada. Podemos, assim, usar a pulchellina em uma imunoterapia, processo no qual ela agiria como uma imunotoxina”, explica a professora Ana Paula Ulian de Araújo, pesquisadora do CBME no IFSC.

Para estudar as proteínas e separar as partes que interessam aos pesquisadores é preciso, em primeiro lugar, disponibilizar esse material em quantidade e qualidade satisfatórias. Para isso, são usadas técnicas de DNA recombinante. Uma dessas técnicas consiste em fazer uma bactéria produzir uma determinada proteína que normalmente ela não produziria.

Os cientistas isolam o gene responsável pela seqüência protéica desejada – no caso da pulchellina, esse gene é retirado de uma célula de *Abrus pulchellus* – e o colocam dentro da bactéria, que pode ser a *Escherichia coli*, fazendo com que ela expresse (produza) a proteína.

Já existem trabalhos com a ricina que apontam para possíveis terapias contra alguns tipos de câncer, como o de próstata, por exemplo. Como a pulchellina é ainda mais tóxica do que a ricina, pode apresentar algumas vantagens se usada como imunotoxina.

Além disso, as toxinas chamadas de RIP tipo II são compostas por duas partes, ou cadeias, a tóxica e uma outra, chamada ligante, que reconhece açúcares específicos na membrana celular e se liga a eles. “Sabemos que no caso da pulchellina, ela se liga especificamente à D-galactose. Então, células que têm receptores para D-galactose na superfície podem ser reconhecidas por essa cadeia ligante. Assim, ela também pode ser uma ferramenta, um veículo para levar moléculas para dentro de células específicas. Aqui, trabalhamos com as duas cadeias da pulchellina: a tóxica e a ligante”, diz a professora Ana Paula. Com isso, a expectativa de se criar novos medicamentos com base nessa proteína é cada vez maior.



### GUERRA DE MAMONAS

Em fevereiro deste ano, uma carta contendo ricina foi encontrada no Senado dos Estados Unidos. A ricina, um veneno mortal que causa problemas respiratórios, febre e náusea, é uma proteína inativadora de ribossomos, ou RIP, sigla em inglês para ribosome-inactivating protein.

Da mesma forma que a abrina e a pulchellina, a ricina é estudada como possível substância ativa de medicamentos, mas também pode ser usada como arma química. Em 1978, durante a Guerra Fria, Georgi Markov, escritor e jornalista búlgaro que vivia em Londres, morreu após ser atacado por um homem que injetou ricina em seu organismo. Há relatos de que a substância também foi usada na Guerra Irã-Iraque, durante os anos 80.

“A ricina é extraída da mamona, *Ricinus communis*, e a abrina vem de uma planta que se chama *Abrus precatorius*. Nós trabalhamos com uma RIP chamada pulchellina, proveniente da *Abrus pulchellus*. Ela é mais tóxica que a abrina, que por sua vez é mais tóxica que a ricina”, explica a professora Ana Paula Ulian de Araújo, do IFSC.

Apesar de ser usada como arma de guerra, a alta toxicidade dessas proteínas também pode ser um fator de grande importância na produção de novos medicamentos para doenças como o câncer, uma aplicação certamente mais útil para a humanidade.



O fruto da *Abrus pulchellus*, planta da qual se extrai a proteína tóxica pulchellina

## AS MEMBRANAS CELULARES E O HIV

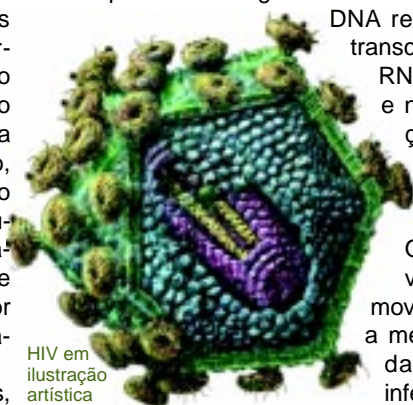
**MEDICAMENTOS PARA A AIDS DEVEM AGIR NOS PROCESSOS DE INTERAÇÃO ENTRE MOLÉCULAS DA MEMBRANA CELULAR E O HIV**

A existência dos seres vivos, como a conhecemos hoje, foi determinada ao longo da evolução pela organização de moléculas em membranas capazes de separar ambientes aquosos. Estas delimitam compartimentos e **organelas celulares**, agindo como verdadeiras barreiras entre os meios interno e externo. A importância dessas barreiras não se resume apenas à formação de compartimentos. Elas são responsáveis também pela comunicação entre os ambientes externo e interno na maioria dos processos biológicos. De fato, tanto o equilíbrio do organismo quanto o desencadeamento de doenças, são modulados pela comunicação entre as membranas celulares. Doenças como o câncer e vários tipos de infecções provocadas por microorganismos ou por vírus, são mediadas por esse sistema.

No caso da infecção por HIV – do inglês, Human Immunodeficiency Virus –, o vírus possui no seu capsídeo, ou seja, na sua estrutura externa, um tipo de molécula denominada gp-120 que tem afinidade por outra, denominada CD4, presente principalmente em um tipo de glóbulo branco, o linfócito T auxiliar, responsável pela amplificação dos processos de defesa imune do organismo. Como chaves em fechaduras, essas moléculas, gp-120 e CD4, se encaixam, promovendo a fusão do vírus com a membrana celular, e desta forma o seu material genético é liberado no **cito-**

**plasma** da célula infectada – o vírus, para se multiplicar, precisa estar dentro da célula de um outro organismo, onde assume o comando e faz com que as organelas trabalhem para ele.

O HIV é um retrovírus, o que significa que seu material genético é o RNA, ao invés do DNA. Para se replicar, o vírus deve primeiro formar uma cópia de seu material genético. Assim, o RNA viral se converte em uma molécula de DNA. Em seguida, esta migra ao núcleo celular e se incorpora ao material genético da célula infectada. A expressão dos genes contidos nesse



DNA resulta na

transcrição de

RNAs virais

e na tradução das

proteínas do

invasor.

Os RNAs virais se

movem para a membrana

da célula infectada e

dela se utilizam para

montar os envelopes dos novos retrovírus, prontos para uma nova infecção, que brotam para o meio externo levando parte da membrana celular. Esta última fase é conhecida como brotamento e é quando normalmente se observa a morte da célula infectada.

O indivíduo soro-positivo possui o sistema imune ineficiente devido à morte destas células tão importantes para a defesa do organismo. Assim, o corpo fica vulnerável, sendo um alvo fácil para

outras doenças, caracterizando a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, ou AIDS, da sigla em inglês para Acquired Immuno-deficiency Syndrome.

Todo esse processo de replicação viral é mediado por enzimas específicas. Os principais tratamentos desenvolvidos contra a AIDS se baseiam no bloqueio dessas enzimas e várias drogas foram pesquisadas e desenvolvidas para esse fim, diminuindo os níveis de infecção no organismo. No entanto, elas não são capazes de conter a doença como um todo e, para que este objetivo seja alcançado, os medicamentos a serem desenvolvidos devem agir diretamente nos processos de interação entre as moléculas existentes nas membranas, impedindo sua ligação, a fusão e a inserção do material genético do retrovírus na célula.

Assim, os pesquisadores do grupo de Biofísica Molecular e Espectroscopia do CBME, no Instituto de Física da USP de São Carlos, e vários outros grupos no mundo, aplicam técnicas físicas no estudo de interações de pequenas moléculas oriundas, principalmente, do HIV e do vírus da anemia infecciosa equina, com sistemas que imitam as membranas. Nesse tipo de estudo, procura-se também responder perguntas fundamentais para o entendimento dos mecanismos das infecções em geral, perguntas que podem acrescentar novos tijolos na construção do conhecimento que temos sobre a natureza.

Patrícia Targon Campana é pós-doutoranda no Grupo de Biofísica Molecular e Espectroscopia do IFSC e integrante do CBME

[pcampana@if.sc.usp.br](mailto:pcampana@if.sc.usp.br)

## História



Os alemães Emil Fischer e Franz Hofmeister, descobridores da ligação peptídica

O melhor jeito de explicar as macromoléculas, ou coisas menores, é através de uma equação matemática, mas este não é o nosso propósito. Logo, a melhor maneira de explicá-las, aqui, é utilizando uma analogia, ou seja, relacionando o modo como elas são ou funcionam com objetos com os quais estamos mais familiarizados.

Por exemplo, as proteínas lembram um colar de pérolas, pois são formadas por pequenas unidades, conhecidas como aminoácidos, interconectadas umas às outras pelo que chamamos de ligação peptídica. Esta ligação foi identificada simultaneamente por dois alemães, o químico Emil Fischer (1852-1919) e o fisiologista Franz Hofmeister (1850-1922) em 1902. Como existem 20 tipos de aminoácidos, teríamos que imaginar um colar mais 'fashion', onde as unidades possuiriam cores e formas diferentes – pirâmides, cubos e esferas por exemplo.

Perceba que existem proteínas diferentes porque estas podem ser compostas de seqüências diferentes. Por exemplo, uma proteína seria formada por uma seqüência pirâmide-vermelha, cubo-azul, esfera-verde, esfera-vermelha, etc, e outra por esfera-vermelha, esfera-vermelha, pirâmide-verde, esfera-azul, etc. Elas poderiam, também, ter extensões diferentes, já que o número de aminoácidos para cada proteína varia em torno de 50 e 3000.

Demos um importante passo para entender como a informação de um organismo está codificada no seu **genoma**. De modo bem simples, a seqüência de aminoácidos e o tamanho de uma proteína, dependem da seqüência e do tamanho de um gene.

Para terminar, precisamos de uma outra analogia. As proteínas não são lineares, a cadeia de aminoácidos se dobra sobre si mesma de forma especial e única, como se fosse um novelo de lã, daí chamarmos este processo de enovelamento. E esta forma especial e única, a estrutura tri-dimensional, está intimamente ligada à seqüência, de que falamos acima, e à função da proteína.

**OS PROBLEMAS NA ÁREA DA EDUCAÇÃO E AS CARÊNCIAS DA JUVENTUDE BRASILEIRA TRATADOS PELA PROFESSORA MARILIA SPOSITO, DA FEUSP**



**Do ponto de vista didático, quais são os grandes problemas dos ensinamentos fundamental e médio no Brasil?**

**Marília** – A educação básica no Brasil – fundamental e média – e em

especial o ensino público, vem sofrendo um processo de expansão nos últimos 30 anos e, na última década, acentuou-se a abertura de vagas no ensino médio. Esse processo gera novos desafios. Um deles é a necessidade de garantir a expansão da escola pública, preservando a capacidade de investimentos na formação continuada dos professores e o apoio material e físico à rede escolar; o segundo desafio diz respeito ao novo modelo de escola adequado a sua atual configuração, não mais um ensino voltado para as elites, mas uma educação para a maioria. O modelo escolar do passado não atende mais

às necessidades porque aumentou a demanda por escolaridade no país e a origem social dos alunos é mais diversificada do que em décadas anteriores.

**Em sua pesquisa sobre violência e escola, vemos que a maior parte dos jovens brasileiros trabalha mais de 40 horas por semana. Conciliar essa carga horária com os estudos já é bastante difícil e, assim, lazer e cultura praticamente não existem para esses brasileiros. Como a escola poderia educar e, ao mesmo tempo, ajudar esses jovens a ter acesso ao lazer e à produção cultural?**

**M** – Em primeiro lugar é preciso destacar que o país demanda com urgência políticas públicas para a juventude em esferas amplas e não apenas naquelas ligadas à educação escolar ou ao trabalho. O jovem tem direito ao lazer, ao mundo da cultura, às mais diversas práticas esportivas, à participação política, etc.

Uma ação integrada das políticas e a criação de novos serviços e equipamentos permitiria ao jovem vários espaços de participação e de construção da sua identidade, além da escola.

Muitas vezes a unidade escolar é o único equipamento público disponível nos bairros para os jovens, e se eles encontram nela um ambiente criativo, diversificado, compreendendo outras práticas além do ensino e aprendizagem do conhecimento sistemático, certamente a escola estará alargando suas funções e pode vir a ser uma agência educativa em sentido mais amplo.

**A divulgação de ciência ainda é precária no Brasil. Na sua opinião, há poucas iniciativas ou o público não encontra tempo para absorver esse tipo de informação? Qual seria uma boa política de incentivo à divulgação científica?**

**M** – Infelizmente, são poucas as iniciativas sérias e consistentes de divulgação cientí-

à educação formal. **Você acredita que esses jovens detêm um certo conhecimento prático de áreas ligadas às ciências naturais e biológicas? Como isso poderia ser aproveitado, por exemplo, em programas de educação ambiental?**

**M** – Certamente há um saber de senso comum que precisa efetivamente dialogar com o conhecimento científico. Esse diálogo é fecundo porque tanto pode mostrar as potencialidades de cada um desses saberes, como também seus limites. Os modelos para a escola rural tradicionalmente desconsideram os saberes e práticas das populações rurais e atribuem a essas populações, a partir de um viés urbano, somente a condição de atraso ou ignorância. A preservação do planeta e a questão ambiental são elementos fortes que podem dialogar com as culturas tradicionais e seu rico conhecimento sobre o meio.

**O que deve ser feito para efetivamente haver melhora na educação do País?**

**M** – Um amplo esforço de mobilização da sociedade que transforme a escola em um bem comum. Se a escola for uma preocupação de todos, deve ocorrer um acompanhamento da sociedade sobre o que nela ocorre. A transformação da escola brasileira não passa apenas por uma mudança curricular ou por uma melhoria dos equipamentos, embora esses sejam aspectos importantes. É preciso que a ação do Estado também se transforme e que apresente de fato vontade política: recursos e capacidade de diálogo com os vários atores envolvidos, para coletiva e democraticamente buscarem soluções.



Inauguração do Laboratório de Física do Colégio Diocesano La Salle: O CBME INFORMAÇÃO e os modelos de biomoléculas do CBME auxiliam na educação de jovens estudantes

fica. Quando essas práticas ocorrem, elas ainda não conseguem efetivamente chegar ao grande público. Este é, assim, um grande desafio que se desdobra em dois aspectos: incentivar a difusão dos conhecimentos e, ao mesmo tempo, assegurar procedimentos que façam com que essas iniciativas alcancem a maioria.

**Como a ciência, enquanto conhecimento difundido, pode diminuir a violência entre os jovens?**

**M** – Esta é uma questão de difícil resposta, pois há diversos tipos de apropriação do conhecimento científico, tanto para fins pacíficos como para a guerra. Desse modo, somente a difusão da ciência, se vier isolada de outras modalidades de ação, não é suficiente para a diminuição da violência.

**Em um de seus trabalhos, você cita uma desigualdade vivida pelos jovens do meio rural, que raramente têm acesso**

Marília Pontes Sposito, além de professora da área de Sociologia da Educação na Faculdade de Educação da USP, a FEUSP, também é membro da diretoria da Ação Educativa, uma organização não governamental que apóia projetos voltados para a educação e a juventude.

Para mais informações, acesse o site <http://www.acaoeducativa.org.br>

# O mundo é tão esquisito tem mosquito



O esporte inspira a música e a ciência. Chico Buarque de Holanda, compositor que sabe brincar com as palavras como poucos, escreveu uma de suas canções mais felizes usando como tema o seu esporte preferido. "O Futebol", de 1989, traz belos versos como este: "Parábola do homem comum, roçando o céu, um Senhor chapéu..."

A inspiração é boa. O futebol é amado não só no Brasil, mas em todo o mundo.

E quando atletas de países diferentes se enfrentam em campo, muitas vezes são necessárias adaptações por parte dos jogadores para que não tenham suas performances comprometidas por particularidades geográficas. Aí entra a ciência.

Um exemplo clássico é o de times brasileiros que, quando vão jogar em La Paz, na Bolívia, precisam passar por um período de aclimação. Isso é necessário porque a cidade está localizada a 3650m acima do nível do mar, altitude em que o ar é muito rarefeito. Com pouco oxigênio para respirar, os atletas têm menos energia durante o jogo.

Um modo de resolver esse problema é chegar à cidade aproximadamente um mês antes da partida. Com isso, seus organismos passam a produzir mais hemácias, que são as células do sangue responsáveis pelo transporte dos gases da respiração,  $O_2$  e  $CO_2$ . Com o aumento do fluxo dessas substâncias no sistema circulatório, a atuação dos jogadores é normalizada.

E como isso acontece? Basicamente, o oxigênio inspirado pelos pulmões cai na corrente sanguínea e circula por todo o

corpo, principalmente através de uma ligação química que faz com a hemoglobina, uma proteína encontrada nas hemácias.

Assim, o  $O_2$  vai dos alvéolos nos pulmões para as hemoglobinas nas hemácias e das hemácias para todas as células do corpo, onde tem início a produção de energia. Como no futebol, em que a bola passa por vários jogadores até chegar no gol.

"Para Mané,  
Para Didi para Mané,  
Mané para Didi para  
Mané para Didi,  
Para Pagão para Pelé e  
Canhotoiro."

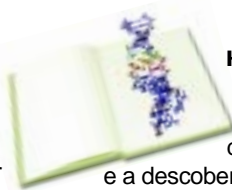
O título desta seção é baseado na poesia de Vinícius de Moraes



## Geral

### NA ESTRADA

A partir de abril, o CBME vai embarcar em uma viagem pelo estado de São Paulo e divulgar conceitos de biologia celular para a população de 34 cidades. A atividade faz parte de uma parceria com a ONG Mãe Natureza, que vai colocar um ônibus na estrada para difundir, nos municípios paulistas, as ciências biológicas e a preocupação ecológica com o meio ambiente e as águas do rio Tietê.



### HISTÓRIA DO DNA

No mês de março, Talles Henrique Gonçalves de Oliveira, aluno do curso de Licenciatura em Ciências Exatas do Instituto de Física da USP de São Carlos, concluiu seu "Texto de abordagem histórica sobre a origem e a descoberta da estrutura do DNA".

Além da versão resumida – que deve acompanhar o kit *Construindo as Moléculas da Vida: DNA e RNA*, produzido pelo CBME –, o texto completo, que faz parte do trabalho de Iniciação Científica do estudante, deve ser publicado ainda neste ano.

### TESES

Com orientação do prof. Dr. Carlos Henrique Inácio Ramos, do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron, o LNLS, o doutorando Eurípedes de Almeida Ribeiro Júnior defendeu no dia 17 de março, no Instituto de Biologia da Unicamp, a tese "Estudo do envolvimento das hélices N- e C-terminais na estabilidade e na via de envelhecimento de mioglobina".

## Glossário

**Organela celular** – Cada uma das estruturas encontradas no interior das células que, dotadas de organização própria, executam funções específicas no processo metabólico celular, como respiração (mitocôndria) e digestão (lisossomo).

**Citoplasma** – Conteúdo de uma célula envolvido pela membrana plasmática – com exceção do núcleo. Compreende organelas celulares, inclusões (como gotículas de gordura) e um fluido gelatinoso chamado hialoplasma.

**Genoma** – É o conjunto da informação genética carregada por uma célula ou organismo.

## Quadrinhos

Texto Luciano Douglas dos Santos Abel, biólogo, atua como educador no CBME e no curso de Licenciatura em Ciências Exatas do IFSC. Desenho Cecília Carolina Pinheiro e Leland Vinícius de Oliveira, alunos do curso de Licenciatura em Ciências Exatas no IFSC.



## Expediente

**CBME INFORMAÇÃO** é produzido pelo Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, um dos CEPID da Fapesp, com sede no Instituto de Física da USP de São Carlos.

Edição Neusa Fernandes dos Santos e Felipe Moron Escanhoela.

Redação e Diagramação Felipe M. Escanhoela.

Conselho Editorial Neusa F. dos Santos, Luciano Douglas dos Santos Abel e Leila Maria Beltrami.

Jornalista Responsável Felipe M. Escanhoela, MTB nº 34490.

**CBME Diretor** Glaucius Oliva. **Coordenador de Inovação** Richard Charles Garratt. **Coordenadora de Difusão** Leila Maria Beltrami.

Tel. (16) 273 9845  
(16) 273 9192

E-mail [cbme@ifsc.usp.br](mailto:cbme@ifsc.usp.br)  
<http://cbme.ifsc.usp.br>