

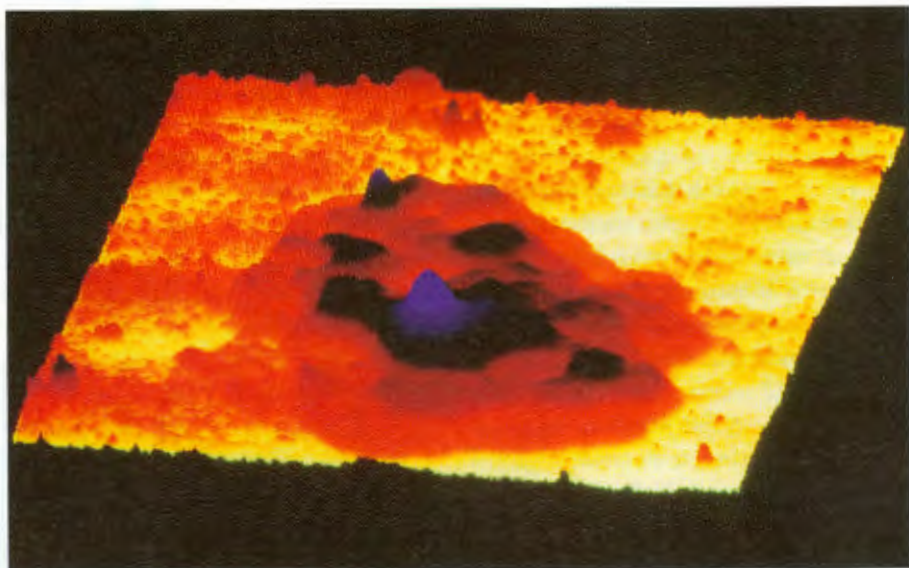
Decifrando organismos vivos

A estrutura das proteínas dos genes será analisada por 15 laboratórios

Os pesquisadores brasileiros já dominam as técnicas de seqüenciamento de genes e os diferentes projetos genoma da FAPESP geraram um grande volume de informações. Agora, a análise da estrutura tridimensional das proteínas expressas pelos genes é próximo passo na compreensão do funcionamento dos organismos vivos e a FAPESP acaba de lançar o Projeto Genoma Estrutural em parceria com o Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer.

O projeto prevê o investimento de US\$ 3,5 milhões, durante quatro anos. Os recursos serão distribuídos por uma rede de 15 laboratórios do Estado de São Paulo para o financiamento de insumos e equipamentos. O bioquímico Rogério Meneghini, diretor do Centro de Biologia Molecular Estrutural do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron, em Campinas, será o coordenador do projeto. "Cada vez mais se faz biologia em laboratórios de luz síncrotron. É uma tendência no mundo todo", disse Meneghini.

O Projeto Genoma Estrutural prevê o estudo das proteínas cujas seqüências foram geradas num determinado projeto genoma. "A princípio, pensamos em utilizar apenas genes expressos no projeto Genoma Humano do Câncer por serem extremamente relevantes", disse Meneghini, que também é um dos idealizadores do projeto. "Agora estamos pensando em estudar o genoma estrutural da *Xylella fastidiosa*. Além de interessante, permite que se chegue à etapa de cristalização de



Proteína cristalizada: a análise de sua estrutura tridimensional é o próximo desafio

maneira mais rápida do que no caso das proteínas humanas", completa. O Instituto Ludwig fornecerá as seqüências geradas no Genoma Câncer e já armazenadas em seu banco de genes ou outras a serem geradas no futuro. A idéia é escolher 50 ou 100 genes e fazer o chamado *High Throughput Protein Structure Determination*: expressão, síntese *in vitro*, purificação, cristalização e resolução da estrutura da proteína em escala relativamente alta. Esse processo, partindo do genoma e chegando à estrutura, tem sido chamado de genoma estrutural.

Análise minuciosa - Ao contrário dos outros projetos genoma, em que as primeiras seqüências começaram a ser geradas logo na primeira semana, o genoma estrutural é mais minucioso. "Se chegarmos a dez estruturas tridimensionais relevantes, estaremos fazendo uma contribuição significativa para a área de estrutura de proteínas", diz Meneghini. Ele explica que chegar a uma estrutura é um processo extremamente elaborado, exigindo atravessar todos os gargalos

do percurso que vai da expressão até a resolução da estrutura.

O conhecimento da estrutura das proteínas propicia a compreensão da sua função nas células. Com base nisso, o genoma estrutural também possibilita que sejam desenhadas moléculas que venham a inibir a atividade da proteína, quando desejado. As doenças, principalmente aquelas causadas por vírus, bactérias e protozoários, estão relacionadas com a ação das proteínas. Daí o interesse dos laboratórios e da indústria farmacêutica pelo conhecimento da estrutura dessas proteínas, o que permitirá desenhar drogas mais específicas para o tratamento dessas doenças. Um dos componentes do coquetel usado por pacientes portadores do HIV, por exemplo, é uma molécula desenhada a partir da estrutura tridimensional da protease do HIV. Essa molécula se liga à protease, inibindo-a. Chama-se isso de *drug design*.

Workshop com especialistas - Pesquisadores interessados em participar do projeto e cientistas que já tra-

balham na área em centros de pesquisa do Brasil e do exterior se reuniram, no dia 13 de junho, no *workshop* de apresentação do projeto no auditório da Fundação. Os cientistas Roberto Poljak, do Centro de Pesquisas Avançadas em Biotecnologia da Universidade de Maryland, EUA, Christina Redfield, do Centro para Ciências Moleculares de Oxford, Inglaterra, e William Studier, do Departamento de Biologia do Laboratório Nacional Brookhaven, EUA, que participaram do encontro, farão parte do comitê de acompanhamento do projeto. “Vimos conhecer o projeto brasileiro, trocar informações, sugerir e avaliar”, disse Poljak.

Christina Redfield lidera um grupo de cinco pesquisadores num dos maiores centros de NMR (Ressonância Nuclear Magnética) do mundo. Lá, a análise se concentra na dinâmica da estrutura em solução e na forma como ela interage com as moléculas em seu meio natural. “O que gostei na idéia deste *workshop* foi a diversidade de áreas. Apesar de trabalharem de maneira diferente no mesmo problema, cristalógrafos e cientistas envolvidos com NMR acabam competindo. Não trocam colaborações. Parece-me que aqui a idéia é uma união para o progresso do trabalho”, disse Redfield.



Meneghini: em busca de 10 estruturas tridimensionais relevantes



Poljak: Pesquisando a função dos genes órfãos



Christina: aposta na união para o progresso do trabalho



Studier: recursos do instituto nacional de saúde

O cristalógrafo argentino Roberto Poljak começou seu projeto nos EUA com genes órfãos, ou seja, aqueles sem função conhecida. “Nosso objetivo era contribuir com idéias sobre qual a função desses genes”, disse.

O biólogo, biofísico e bioquímico William Studier explora em sua rotina de pesquisas estudos de clo-

FOTOS: MIGUEL BOYANAN

nagem, purificação, cristalização e expressão das proteínas. “O Laboratório Nacional Brookhaven ainda não está trabalhando com uma proteína em particular. Primeiro estamos nos armando de capacidade”, disse Studier, cujo projeto piloto, de estudo sobre levedura, começou há dois anos. “Temos uma comunidade de pesquisa na área bastante grande. Além disso, a levedura é um eucariote e tem muitos genes similares aos humanos.” Até o final deste ano o laboratório de Studier deixará de ser financiado pelo Departamento de Energia dos EUA e passará para o orçamento do Instituto Nacional de Saúde. Animado com o que leu sobre os projetos genoma da FAPESP nas revistas científicas internacionais, Studier acha que o importante é dividir experiências para que o Brasil possa formular um bom programa. Na opinião dele, os projetos genoma precisam de coordenação

para que os grupos espalhados pelo mundo não percam tempo realizando as mesmas atividades. “A comunidade científica precisa se comunicar. Não é o caso de conseguir vantagem para produzir drogas. Isso a gente deixa para a indústria farmacêutica. O importante é conseguir informações básicas para usufruto de todos”, diz.

A história das proteínas

O primeiro trabalho elucidando a estrutura dimensional de uma proteína, a mioglobina, foi publicado por John Kendrew, no final da década de 40. Depois, o australiano Max Perutz, trabalhando na Inglaterra, ganhou, na década de 60, o prêmio Nobel por descobrir a estrutura da hemoglobina. A téc-

nica usada para descobrir a estrutura da proteína é a cristalografia. Obtém-se uma solução pura de proteína e tenta-se a cristalização. Até hoje a cristalização é vista como uma arte. Os cientistas brincam que quando há amor pelo cristal ele cresce melhor. A dificuldade é que trata-se de grande quantidade

de moléculas de proteínas organizadas numa estrutura cristalina complexa. Por outro lado, a espectroscopia de ressonância nuclear magnética é um outro método de estudo de proteínas que não requer a cristalização. Vantajoso por possibilitar o estudo em soluções, este método entretanto ainda é limitado pelo tamanho das proteínas que estão ao seu alcance.