

Proteínas com rapidez

Plataforma de IA e kit de reagentes simplificam o planejamento e a produção de macromoléculas sintéticas usadas em aplicações médicas e industriais

CARLOS FIORAVANTI

A biomédica Thainá Rodrigues de Almeida segura uma delicada lâmina de gel e examina as marcas deixadas pelas proteínas que acabou de purificar, deixando-as prontas para uso. Como as alturas das marcas são diferentes, ela comenta, desconfiada, que talvez a purificação não tenha sido perfeita. Mais experiente nessa área, a médica-veterinária Iris Todeschini aproxima-se e a tranquiliza: os tamanhos distintos podem ser o resultado de um fenômeno chamado oligomerização, pelo qual estruturas menores se unem para formar uma maior, como vagões de um trem.

Fatores de crescimento da Biolinker (ao lado), já usados na produção de carne de laboratório em substituição ao soro fetal bovino. O tamanho das colunas no gel (abaixo) indica o grau de purificação das proteínas

Elas estão em um dos laboratórios da Biolinker, uma startup de biotecnologia instalada em um parque industrial de Cotia, na Região Metropolitana de São Paulo. De lá, segundo a fundadora da empresa, a bioquímica e médica-veterinária Mona Oliveira, já saíram cerca de 250 tipos de proteínas – como enzimas, anticorpos e vacinas animais – para grupos de pesquisa de empresas ou universidades de vários estados do país.

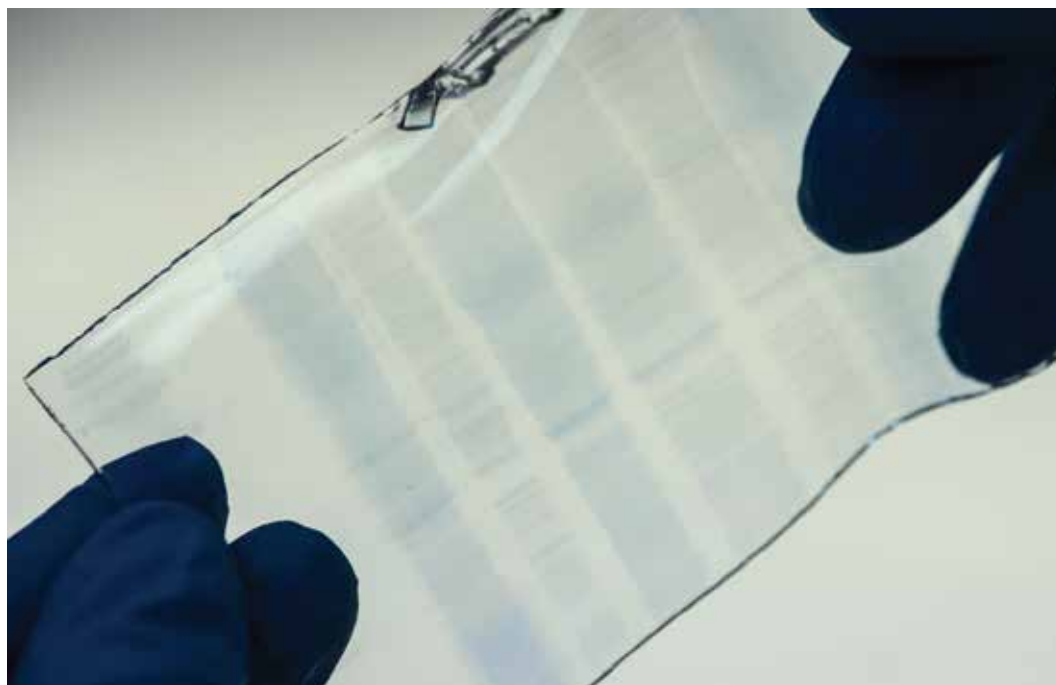
A categoria que mais dá orgulho à equipe, por causa de suas estruturas complexas, são os chamados fatores de crescimento, que induzem o desenvolvimento celular, e já são usados por produtores nacionais de carne de laboratório em substituição ao soro fetal bovino (ver Pesquisa FAPESP nº 343). Custam caro: a versão importada para pesquisa do fator de crescimento epitelial (EGF) sai de R\$ 3 mil a R\$ 8 mil por micrograma (mcg, um milionésimo de grama) e para uso médico, mais purificada, de R\$ 10 mil a R\$ 30 mil por mcg. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimula a formação de vasos sanguíneos, pode chegar a R\$ 80 mil por mcg.

A Biolinker desenvolveu um sistema de inteligência artificial (IA) que facilita o planejamento e a produção de proteínas materializado em um kit de quatro tubos com 3 centímetros (cm) de altura. O rendimento da primeira versão do kit, lançada em 2020, já com ingredientes liofilizados (em pó), era de 10 microgramas por litro (mcg/L);

na mais recente, distribuída a partir de setembro de 2025, saltou para 500 mcg/L. O sistema foi apoiado por cerca de R\$ 8 milhões de investidores privados, como o ex-CEO do iFood Fabricio Bloisi, de empresas como o Google e de órgãos públicos, como a FAPESP, a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), o Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (Sebrae) e o programa Desenvolve São Paulo.

“Reduzimos o tempo de síntese proteica de 15 dias para algumas horas”, afirma Oliveira. É um tempo próximo do executado pelos organismos vivos: as células do pâncreas produzem insulina, formada por 51 aminoácidos, e a deixam pronta para uso em duas horas.

A concorrência, porém, é grande. As poucas fabricantes nacionais de proteínas por engenharia genética – como a Biolinker, a ApexZymes, de Campinas (SP), a ByMyCell e a FastBio, ambas de Ribeirão Preto (SP), cada uma com seu próprio perfil e alvos comerciais muitas vezes sobrepostos – convivem com um mercado competitivo. Nessa área, predominam as filiais de multinacionais e as importadoras de proteínas produzidas na China, nos Estados Unidos e na Europa. Apesar disso, as perspectivas de negócio são boas: em conjunto, o mercado nacio-



nal, considerando apenas as enzimas, responde por vendas anuais próximas a US\$ 300 milhões, de acordo com levantamentos de duas empresas de consultoria, a Grand View Research e a MarkNtel Advisors, realizados em 2025.

É um mercado grande, apesar de essas macromoléculas serem estruturas minúsculas. Formadas por blocos conhecidos como aminoácidos, as proteínas são de 100 a 10 mil vezes menores que uma célula humana, formada por milhares de tipos diferentes dessa categoria de moléculas complexas. Elas medem em média 5 nanômetros (nm, 1 milionésimo do milímetro), embora as maiores cheguem a 8 nm. Enzimas como a alfa-amilase, lactase e celulase, de menor peso molecular, são essenciais para a produção de alimentos como leite sem lactose e vinhos, detergentes, papel e celulose, etanol, enquanto as de maior porte, como os anticorpos e hormônios, ajudam a salvar vidas.

Tanto o sistema de IA quanto o kit da Biolinker nasceram de processos internos, remodelados para atender a usuários externos. Financiada parcialmente pela Google, a plataforma de IA da empresa, Bioinformatic Agents for Integrated Operations (bAIO, www.baiohub.com), integra ferramentas de bioinformática, facilita a confecção de sequências de DNA ou RNA que conduzem a produção de proteínas, determina sua estrutura e interações com outras moléculas em bases públicas de dados. “Já estamos com 140 usuários inscritos”, informa

Esse e outros programas, como o AlphaFold, da Google, e o RoseTTAFold, da Universidade de Washington, ambos nos Estados Unidos, elucidam pelo computador as estruturas de proteínas, normalmente identificadas por meio de técnicas caras e demoradas, como a cristalografia de raios X e a ressonância magnética nuclear. Tais aparelhos revelaram a conformação espacial de cerca de 170 mil proteínas, uma parcela pequena diante dos estimados 200 milhões de tipos produzidos continuamente pelos organismos vivos.

Já o kit consiste em uma técnica de produção de proteínas chamada *cell-free* (livre de células), usando DNA ou RNA, enzimas e ribossomos (estruturas celulares responsáveis pela síntese proteica), dispensando as próprias células. Ainda que os ribossomos necessitem de armazenamento e transporte sob temperaturas negativas, é um método rápido e flexível, usado mundialmente desde os anos 1960.

Cada fabricante tem seus próprios ingredientes, mas o princípio é o mesmo (ver infográfico ao lado). A Biolinker produz no Brasil o kit *cell-free*, geralmente importado de multinacionais como

Thermo Fisher Scientific, GenScript, Syntheliss e Synbio Technologies por um preço médio de R\$ 5 mil.

“Para pesquisa em pequena escala, de microgramas, e para ensino, o *cell-free* é fantástico. É simples e rápido, além de permitir a produção de proteínas que seriam tóxicas para as células, como as do coronavírus”, comenta a bióloga Danielle Pedrolli, da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Araraquara, que não participou da pesquisa. “A restrição é que produz apenas uma quantidade limitada de proteínas, diferentemente da *E. coli* engenheirada, que poderia produzi-las continuamente e em quantidade maior.”

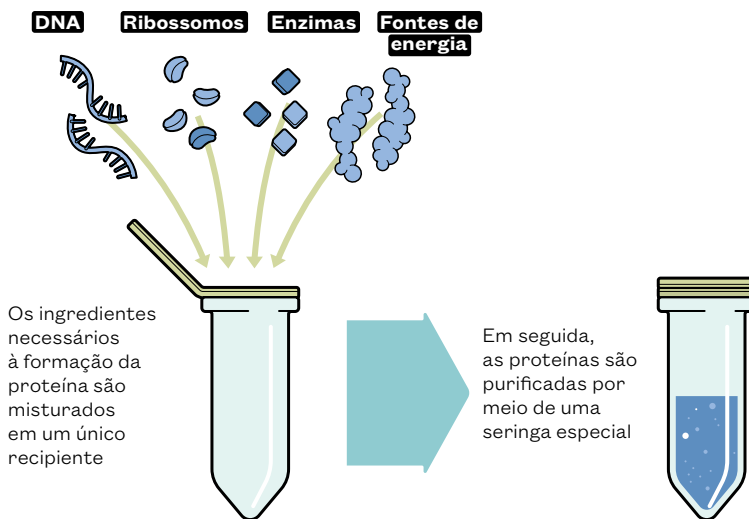
Pedrolli usou a técnica para identificar funções de moléculas específicas no interior das células e para construir sensores para vírus, permitindo sua detecção mesmo em baixas concentrações. Descritos em um artigo publicado em outubro de 2023 na *ACS Synthetic Biology*, esses sensores poderiam servir para diagnósticos médicos e detecção de contaminantes, a partir de amostras de sangue ou da água e do esgoto.

Em um estudo com o Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), o médico-veterinário Phelipe Vitale, cofundador da Biolinker, examina as interações entre os reagentes do kit em um aparelho de ressonância magnética nuclear. À medida que a pesquisa avança, ele saberá o que deve ser aprimorado para reduzir o tempo das reações. “Queremos ter o melhor *cell-free* do mundo”, almeja Oliveira.

Em outra pesquisa, que reforça essa meta, a equipe da empresa tenta produzir proteínas usan-

Basta misturar

A técnica *cell-free* simplifica a produção de proteínas



FONTE: BIOLINKER



Acima, o kit de produção rápida de proteínas. Ao lado, a proteína verde fluorescente (GFP), usada como marcador de outras proteínas

do células vegetais de espécies brasileiras. Dotada de ribossomos maiores que os das células animais, as de plantas são a princípio capazes de oferecer um rendimento maior. “Está indo bem”, resume Oliveira. Sua previsão é oferecer essa técnica comercialmente a partir de 2028. Uma empresa alemã do grupo Europa Biosite já produz proteínas usando células de tabaco pelo método *cell-free*, com um rendimento 30 vezes maior que o dos métodos tradicionais.

AMPLIAÇÃO

A Biolinker está ampliando a escala de produção. Em outro laboratório, a médica-veterinária Todeschini mostra um aparelho chamado sonicador. Com um formato semelhante a um *mixer* usado para triturar alimentos, ele gera frequências de ultrassom que rompem membranas celulares e libera as proteínas produzidas por engenharia genética em bactérias *E. coli*. “Com esse aparelho, fazíamos de 10 a 15 mililitros (mL) por vez”, ela conta. Em seguida, mostra com satisfação outro

aparelho, fechado – o homogeneizador. “Resolveu nossa vida. Faz até 10 L por hora, embora não usemos tanto, porque as empresas compram no máximo 50 mL de proteínas por vez.”

Mais do que equipamentos, o que falta nessa área é mão de obra qualificada, na visão do engenheiro químico Luismar Marques Porto, professor aposentado da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), diretor técnico da empresa de biotecnologia 4Wood Biotech e diretor executivo da consultoria Tubanharon Innovation Systems. “A formação de pessoal para trabalhar com proteínas no Brasil é precária. O ensino é muito compartimentalizado e os institutos pouco integrados.”

Ele conta que, em 2009, conseguiu um financiamento internacional para um projeto em biologia sintética, mas teve de desistir porque não conseguiu formar um grupo de pesquisa na UFSC, do qual seria o coordenador. “Em 2021, para formar a equipe da Divisão de Carne Cultivada da JBS, tive de buscar fora. Trouxe pesquisadores brasileiros que estavam nos Estados Unidos, em Singapura, na Noruega e em outros países para compor a equipe prevista no projeto”, relata. Em março de 2024, para viabilizar outros projetos, Porto deixou a JBS, que em março inaugurou em Florianópolis o JBS Biotech Innovation Center, com o propósito de produzir suplementos proteicos a partir de células semelhantes às do tecido muscular animal, para serem usados em bebidas ricas em proteínas – os *shakes* – e barras de cereais.

Para Pedrolli, não faltam especialistas. Segundo ela, tem havido um crescimento contínuo de especialistas formados no Brasil desde 2020. A Rede Brasileira de Biologia Sintética reúne cerca de 30 grupos de pesquisa espalhados por 18 instituições de todo o país, como detalhado em um artigo de 2025 na *ACS Omega*. “O que falta”, observa, “são boas ofertas de emprego para quem termina sua formação acadêmica”.

A despeito das dificuldades, a Biolinker faz planos. Para ampliar a produção e reforçar a equipe de vendas, a empresa, com 12 funcionários, conseguiu R\$ 2,5 milhões e pretende conseguir mais R\$ 13 milhões de investimento privado. Oliveira busca também parceiros globais. “Já andei pela Bélgica, Alemanha, Portugal, Arábia Saudita, Estados Unidos e Hong Kong”, ela conta. “Até o fim do ano reforçaremos nossa atividade internacional, hoje limitada à Colômbia e a Portugal.” ●

Os projetos e os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.