

## **Modificação de enzimas de bactérias pode ajudar a produzir novos antibióticos**

*Pesquisador do Instituto de Ciências Biomédicas da USP analisou as reações químicas envolvidas na formação da molécula tetronasina, produzida por bactérias *Streptomyces longisporoflavus*, e busca diminuir a sua toxicidade ao modificar geneticamente as enzimas que a produzem.*

A tetronasina é uma molécula produzida por bactérias do gênero *Streptomyces* que possui atividade antimicrobiana, isto é, pode ser utilizada contra algumas bactérias e protozoários. No entanto, não é utilizada clinicamente por ser tóxica às células humanas. Um estudo conduzido no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), [publicado](#) na *Nature Catalysis*, analisou como essa molécula de estrutura complexa é produzida pela bactéria. Com sequenciamento genético, os pesquisadores descobriram os genes envolvidos na produção das enzimas que sintetizam a molécula e, usando biologia molecular e estrutural, conseguiram produzir essas enzimas e entender como elas funcionam. A partir disso, é possível modificá-las para que produzam moléculas menos tóxicas, que possam ser utilizadas para desenvolver novos fármacos.

A pesquisa na área estrutural é parte do doutorado de Fernanda Cristina Rodrigues de Paiva, orientada pelo professor Marcio Vinicius Bertacine Dias, do Departamento de Microbiologia do ICB-USP. Atualmente, a aluna está realizando doutorado sanduíche na University of Groningen, na Holanda, dando continuidade ao trabalho. O estudo foi financiado pela FAPESP, CNPq e Capes, e teve colaboração da Universidade de Cambridge, do Reino Unido.

“Nosso grupo colaborador identifica a bactéria produtora de determinado composto e os genes responsáveis pela produção – nesse caso, o *Streptomyces longisporoflavus*, que produz a tetronasina. Em nosso laboratório, nós verificamos a estrutura das enzimas produtoras usando biocristalografia, obtendo uma visão tridimensional de como elas são e como elas funcionam”, explica o pesquisador.

A tetronasina é um metabólito secundário, ou seja, não é essencial para a vida da bactéria, mas é utilizada como defesa contra outras bactérias no solo. “A molécula geralmente atua na membrana do microrganismo, causando um desequilíbrio na entrada e saída de íons”. Além disso, ela é utilizada na indústria como aditivo em rações de animais para promover o ganho de peso e matar parasitas de bovinos.

As duas enzimas estudadas envolvidas na biossíntese da tetronasina (as Diels-Alderases) fazem uma reação incomum na natureza e de muita importância na área de química orgânica, conhecida como Diels-Alder – responsável pela formação da complexa estrutura de anéis presentes na molécula. Curiosamente, essa reação foi descoberta em laboratório no século XX e rendeu o Prêmio Nobel de Química em 1950 para os pesquisadores de mesmo nome. Mas foi só por volta de 2010 que os cientistas verificaram que a natureza também era capaz de realizá-la.

Segundo o pesquisador, sabendo a estrutura molecular das enzimas, o grupo as modifica geneticamente para que aceitem outros substratos – que não são os seus naturais – e, a

partir daí, produzam novas moléculas. “Podemos alterar a forma da cavidade onde se encaixa o substrato da enzima, por exemplo, e os aminoácidos ali presentes. É uma estratégia de desenvolvimento de fármacos que vem ganhando notoriedade nos últimos anos e ainda utiliza métodos não agressivos ao meio ambiente”.

\*\*\*\*\*

## **ATENDIMENTO À IMPRENSA**

Acadêmica Agência de Comunicação

Assessoria de imprensa do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Aline Tavares – [aline@academica.iqor.br](mailto:aline@academica.iqor.br) (11) 3091-0874