

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2008/04371-5
Vigência: 1/10/2008 a 30/9/2012

A pesquisa na área de produtos naturais relacionada com a descoberta de micromoléculas com atividade biológica está fundamentada no estudo fitoquímico monitorado por bioensaios simples, rápidos, seletivos e baratos, conduzindo à diferenciação racional entre os produtos bioativos e inativos. Simultaneamente, os extratos devem ser avaliados por triagem química, usando técnicas acopladas como LC/MS, LC/MS e LC/NMR. Essa triagem proporciona ampla informação estrutural, levando em muitos casos à identificação dos compostos. Isso permite a distinção entre os compostos conhecidos (derreplicação) e as novas moléculas, diretamente do extrato bruto, evitando, assim, o isolamento dos constituintes conhecidos. As substâncias ativas podem ser submetidas posteriormente a bioensaios mais específicos e as inativas podem ser testadas em bioensaios preliminares para outros tipos de atividade. O interesse pelo desenvolvimento de técnicas rápidas e eficazes na descoberta de substâncias potenciais que possam ser utilizadas no tratamento de diversas doenças tem aumentado sobremaneira nos últimos anos. Esse interesse vem aliado ao desenvolvimento de tecnologias de High Throughput Screening (HTS) (ensaios de alta eficiência), associados à química combinatoria, à biotecnologia, aos estudos genômicos e ao desenvolvimento de novos ensaios. A modernização dos ensaios permitiu a utilização de enzimas, receptores, DNA entre outros alvos para a avaliação rápida de grande quantidade de amostras. A identificação de novos candidatos a fármacos que se liguem especificamente a alvos biológicos é uma etapa crucial no processo de triagem de novos fármacos. Um método rápido e eficiente para realizar essa triagem consiste em passar as substâncias de interesse através de uma superfície na qual uma biomolécula (proteína, receptor ou enzima) esteja imobilizada. De modo geral, as substâncias que possuem maior afinidade pela biomolécula permanecem mais tempo retidas, eluindo mais tardiamente, sendo, portanto, os melhores inibidores. A imobilização da enzima tem mostrado diversas vantagens nos estudos enzimáticos *on line* sobre ensaios enzimáticos em solução que incluem a necessidade de pequenos volumes de amostra, o aumento de tempo de vida e a estabilidade da enzima e sua reutilização. Neste projeto, biorreatores enzimáticos serão preparados, utilizando enzimas de parasitas de doenças tropicais e da acetilcolinesterase para serem utilizados nos estudos de triagem e na identificação de inibidores seletivos, além de estudos sobre o mecanismo de ação dos inibidores. Ademais, o trabalho fitoquímico será guiado por bioensaios simples na busca por substâncias com potencial atividade antioxidante, antifúngica, antineoplásica e com ação inibitória sobre acetilcolinesterase.

470

Explorando a biodiversidade brasileira para a obtenção de produtos naturais “não naturais”

Luciana Gonzaga de Oliveira
Instituto de Química
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Processo 2008/00605-1
Vigência: 1/7/2008 a 30/6/2011

Os avanços recentes nas técnicas de biologia molecular combinados ao entendimento do funcionamento modular das policetideossintases têm impulsionado uma nova linha de pesquisas voltada para a descoberta de “novos” produtos naturais por biossíntese combinatorial. Agregada a esses avanços, encontra-se a importância natural dos compostos do tipo policetídeos, altamente relevantes para a indústria farmacêutica. Os policetídeos são produzidos naturalmente por enzimas conhecidas como policetideossintases (PKSs). A classe das PKSs do tipo I, as policetideossintases modulares, é de particular interesse. Sabe-se que existe uma correspondência direta entre a sequência do módulo no gene parental que produz essas enzimas e o produto final obtido. Portanto, modificações cuidadosas das unidades de DNA do gene parental que codifica os diversos módulos podem resultar em modificações da PKS modular e consequentemente do policetídeo resultante, os quais podem reter propriedades importantes do policetídeo não modificado e também apresentar propriedades amplificadas. Neste projeto, é proposta a exploração da rica biodiversidade natural brasileira, em especial bactérias do grupo dos actinomicetos, para a obtenção de produtos naturais e principalmente de produtos naturais “não naturais” originados por biossíntese combinatorial, uma importante ferramenta biotecnológica que pode impulsionar a descoberta de novas drogas.

471

Avaliação de parâmetros e produção de materiais de referência de sangue, tecido muscular e vísceras de peixe para controle ecotoxicológico

Cassiana Seimi Nomura
Centro de Ciências Naturais e Humanas
Universidade Federal do ABC (UFABC)
Processo 2007/56504-6
Vigência: 1/5/2008 a 30/4/2012

Organismos marinhos, como os peixes, vêm sendo intensamente utilizados como bioindicadores de contaminação para a avaliação de risco ecológico. Elementos potencialmente cancerígenos como As, Cd, Hg e Pb nesse tipo de amostra são utilizados como biomarcadores, fornecendo importantes informações na avaliação do risco à saúde humana. Esse tipo de análise pode ser feita por

meio do uso de diversas técnicas espectroanalíticas e eletroanalíticas. Embora muitas das análises sejam realizadas com frequência, a emissão de resultados incorretos não é incomum e isso se deve principalmente à complexidade da matriz e à grande variedade de materiais que são rotineiramente analisados. Isso se torna ainda mais evidente, quando se trata de análises de elementos em concentrações baixas que requerem técnicas de elevada sensibilidade. Uma forma de garantir a qualidade dos resultados analíticos nessas condições é utilizar materiais de referência para construir a curva analítica de calibração do instrumento e, principalmente, para avaliar a exatidão do método proposto. Nesse contexto, o presente projeto de pesquisa visa avaliar parâmetros na produção de material de referência de tecido muscular e vísceras de peixe contendo baixas concentrações de As, Cd, Cu, Hg e Pb. Os principais fatores avaliados serão a distribuição do tamanho das partículas, a estabilidade do material, a homogeneidade, a massa mínima apropriada e a sua relação com a precisão e a exatidão dos resultados analíticos. As técnicas que serão utilizadas para esses estudos são a amostragem direta de sólidos em espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (SS GFAAS), a espectrometria de emissão óptica com plasma induzido por laser (LIBS) e a análise por ativação neutrônica instrumental (INAA). O projeto contará com a colaboração de pesquisadores de diversas instituições, a saber: IQ-USP, Cena-USP, Cetesb, Embrapa-São Carlos e DQ-UFSCar.

472 **Obtenção de análogos estruturais do ácido pimaradienoico por meio do processo de biotransformação fúngica e estudo do efeito desses metabólitos sobre a atividade da enzima TcDHODH e sobre a contração da musculatura lisa vas**

Sérgio Ricardo Ambrósio

Pró-reitoria Adjunta de Pesquisa e Pós-graduação

Universidade de Franca (Unifran)

Processo 2007/54762-8

Vigência: 1/2/2008 a 31/1/2012

O presente trabalho tem como objetivo geral obter análogos estruturais do ácido pimaradienoico, utilizando-se para isso processos de biotransformação fúngica. Os diterpenos isolados e identificados serão então avaliados sobre a capacidade inibitória da enzima TcDHODH e da contração da musculatura lisa da artéria aorta de ratos, com o intuito de selecionar novos compostos mais ativos que o ácido pimaradienoico, para, em uma etapa posterior, ao desenvolvimento desse projeto, serem avaliados com relação aos seus potenciais anti-hipertensivo e tripanocida. O enquadramento desta proposta no Programa Biota-FAPESP, subprograma BIOprospecTA, pode

vir a contribuir complementando as investigações que se encontram em andamento pelos grupos que compõem a rede. Neste projeto propõe-se disponibilizar os derivados do ácido pimaradienoico para serem avaliados nos bioensaios da rede, bem como disponibilizar os ensaios de inibição da artéria aorta de ratos, da enzima TcDHODH e do processo de biotransformação para outras substâncias bioativas fornecidas pelos grupos da rede BIOprospecTA. A colaboração com os grupos da rede propiciará maiores chances de obtenção de resultados satisfatórios, dada a disponibilidade da realização de diferentes ensaios com os derivados isolados.

473 **Prospecção de óleos essenciais de espécies brasileiras cultiváveis com atividade contra patógenos da cavidade bucal**

Antonio Eduardo Miller Crotti

Pró-Reitoria Adjunta de Pesquisa e Pós-graduação

Universidade de Franca (Unifran)

Processo 20007/54241-8

Vigência: 1/10/2008 a 30/9/2012

O biofilme dental é tido como o fator de maior importância na etiologia das doenças bucais, sendo considerado o responsável pelas cáries e gengivites. A formação desse biofilme pode ser controlada por meio da manutenção da higiene bucal, que pode ser realizada de maneira eficiente via métodos mecânicos (escovação). Agentes quimioterapêuticos têm sido utilizados como coadjuvantes da remoção mecânica do biofilme dental, sendo que muitos desses agentes são obtidos de fontes naturais com atividade antimicrobiana. Dentre essas substâncias, encontram-se os óleos essenciais, que são misturas complexas voláteis geralmente compostas por terpenoides (principalmente monoterpenos e diterpenos) e fenilpropanoides. Além da vantagem de serem extraídos com relativa facilidade, muitos óleos essenciais podem ser provenientes de espécies herbáceas e arbustivas de pequeno porte, que são de propagação relativamente rápida. O presente projeto tem como objetivo a extração, a avaliação da atividade antimicrobiana frente a patógenos da cavidade bucal e a identificação dos constituintes químicos dos óleos essenciais de plantas brasileiras cultiváveis, com o foco inicial em dez espécies (*Alternanthera brasiliana*, *Arrabidaea chica*, *Artemisia camphorata*, *Coreopsis lanceolata*, *Cynoglossum amabile*, *Eclipta alba*, *Lepidium virginianum*, *Stachytarpheta cayennensis*, *Senna occidentalis* e *Tropaeolum majus*). O projeto visa à prospecção de óleos essenciais com potencial para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos destinados à manutenção da higiene bucal, visto que no Brasil a saúde bucal representa um problema social e de saúde pública cada vez mais preocupante.