

Abordará a relação dessa atividade com a associação a membranas, bem como a caracterização das espécies radicalares intermediárias e das espécies excitadas geradas como produto final das reações. O estudo da atividade peroxidática de citocromo c também envolverá o desenvolvimento de biossensores e a caracterização dessa atividade peroxidática quanto a parâmetros cinéticos. Além de produtores de espécies pró-oxidantes, os citocromos serão também estudados como alvo das mesmas, nesse sentido será investigada a relação entre as alterações produzidas nos citocromos e sua participação no fenômeno de apoptose. Futuramente, os estudos serão estendidos a citocromo c modificado quimicamente e modificado por mutações sítio-dirigidas, bem como a outros citocromos respiratórios, especialmente citocromo c-oxidase.

099

### Estudo de materiais biocompatíveis: biocerâmicas e biovidros

Norberto Aranha

Instituto de Química de Araraquara  
Universidade Estadual Paulista (Unesp)  
Processo 1996/11263-5  
Vigência: 1/7/1997 a 31/12/2000

Um dos grandes avanços da medicina nas últimas décadas foi a possibilidade de reparar e/ou substituir partes do corpo humano por materiais pré-fabricados. Atualmente não se pode imaginar a medicina moderna sem utilizar materiais como metais, polímeros, carbono vítreo, biovidros em implantes. A pesquisa desses novos materiais tem aumentado nos últimos anos devido à sua grande importância no campo da ciência, na tentativa de torná-los cada vez mais biocompatíveis. Podemos dividir os biomateriais basicamente em dois grupos: primeiramente, temos os materiais biocompatíveis que constituirão o corpo da prótese, ou seja, darão a forma e a resistência mecânica desejadas. O segundo grupo, denominado de materiais bioativos, tem como finalidade interagir com o ambiente ao redor da prótese, caso, por exemplo, dos filmes de hidroxiapatita, permitindo desse modo a formação de tecido humano sobre a prótese, evitando a rejeição por parte do organismo. Nesse contexto, nosso trabalho destina-se ao estudo e desenvolvimento de biocerâmicas e biovidros e, em uma segunda etapa, à produção de filmes bioativos para recobrimento de próteses utilizadas em implantes. Portanto, as etapas a serem desenvolvidas serão: 1) síntese de biocerâmicas e biovidros por meio do processo de fusão, testando diferentes composições; 2) caracterização desses materiais por diferentes técnicas; 3) estudo de filmes finos bioativos, testando algumas rotas de produção existentes para escolher a mais adequada; e 4) testes de biocompatibilidade mediante medidas de bioatividade.

100

### Investigação da relação entre estrutura e função em fosfolipase lisina 49

Richard John Ward

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 1996/11165-3  
Vigência: 1/9/1997 a 31/8/2001

As fosfolipases A2 (PLA2) catalisam a hidrólise de pontes ácido-éster na posição sn-2 dos fosfolipídeos, liberando ácidos graxos e lisofosfolipídeos. Esses produtos de hidrólise servem como substratos para a produção de ácido aracadônico e têm um padrão na regulação da resposta inflamatória e agregação de plaquetas. Tais funções regulatórias fazem com que as PLA2 sejam um alvo em potencial para a intervenção química no tratamento de doenças como artrite. Nesse sentido, o entendimento das interações proteína/lipídeo é essencial para o desenvolvimento de novos medicamentos. As PLA2 apresentam um alto grau de homologia, no nível de sequência de aminoácidos, e as comparações das diferentes sequências de aminoácidos revelaram que os resíduos envolvidos no sítio ativo são conservados. O resíduo Asp49 mostrou estar envolvido na ligação de cálcio, o que serve como um cofator na catálise e, na ausência deste íon, as PLA2s são inativas. Varias PLA2 foram isoladas a partir de venenos de serpentes *Bothrops* que perderam ou apresentam atividade catalítica extremamente baixa, e as sequências de aminoácidos dessas PLA2s revelaram que o Asp49 está substituído por uma lisina. A consequência dessa substituição é a perda da capacidade de ligação do cofator Ca<sup>2+</sup>, o que leva à ausência de atividade catalítica. Apesar de não apresentar atividade enzimática, a interação da PLA2-Lys49 com lipossomos de composição lipídica variada provoca uma liberação rápida do conteúdo aquoso dos lipossomos. Este processo é independente de íons cálcio e ocorre sem hidrólise fosfolipídica detectável. Utilizando a BthTxI de *Bothrops jararacussu* como um sistema-modelo, pretendemos investigar as bases estruturais do mecanismo que resulta em dano à membrana por PLA2-Lys49, combinando técnicas de biologia molecular e espectralfluorimetria. O sistema de expressão de BthTxI em *E. coli*, bem como o protocolo de purificação da proteína recombinante encontram-se estabelecidos. No presente projeto, pretendemos empregar mutagenese sítio-dirigida para gerar mutações pontuais na BthTxI. Após a obtenção de proteínas mutantes purificadas, os efeitos causados pelas mudanças na estrutura e na função da proteína serão avaliados utilizando-se diferentes técnicas de fluorescência. Bicamadas lipídicas artificiais foram muito usadas em estudos de interações entre proteínas e membranas. Lipossomas apresentam um modelo de membrana com as vantagens da simplicidade de preparação, facilidade para variar a composição de membrana e flexibilidade

em termos de uso. Historicamente, o estudo das interações de PLA2 com lipídios empregou bicamadas lipídicas não hidrolisáveis e inibidores de catálise. As PLA2-Lys49 oferecem a possibilidade de estudar a interação da PLA2 com lipídeos naturais, sem os problemas associados com hidrólise e esgotamento das bicamadas.

## BIOLOGIA GERAL

101

### Conservação de anfíbios brasileiros: especial enfoque para a Mata Atlântica

Luís Felipe de Toledo Ramos Pereira  
Instituto de Biologia  
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
Processo 2008/50325-5  
Vigência: 1/7/2008 a 30/6/2010

Principalmente na última década, um grande movimento da comunidade científica está alertando para a crítica situação de ameaça pela qual os anfíbios vêm passando. Após terem identificado declínios em diversas partes do globo, as prioridades atuais seriam o entendimento das causas do declínio e a proposição de planos de ação para a conservação dos anfíbios. Todavia, o Brasil ainda carece de muitos dados para podermos propor planos de ação eficazes, principalmente pela falta de conhecimento de diversos aspectos, como história natural, zoogeografia, fontes de declínio e taxonomia de diversas espécies. Demonstrando isso, cerca de 90 espécies do Brasil encontram-se na lista oficial de espécies ameaçadas ou estão no apêndice de dados deficientes (isto é, carentes de dados). Assim, o presente projeto visa aprofundar nosso conhecimento nessas quatro áreas (história natural, taxonomia, entendimento das ameaças e zoogeografia) que podem contribuir para a elucidação do *status* de conservação de espécies deficientes em dados, aumentar o banco de dados sobre espécies ameaçadas, que poderão subsidiar projetos de ação conservacionista no futuro. Para tanto, diversas expedições serão realizadas em áreas-chave (isto é, com alta probabilidade de se registrar as espécies foco), estudos taxonômicos serão realizados a partir de material depositado em coleções, serão gerados dados para um aprofundamento sobre a situação do comércio ilegal de anfíbios no Brasil, sobre o grau de contaminação de algumas populações pelo fungo quitrídio (responsável por declínio em diversas partes do mundo) e novas ferramentas para a análise do *status* de conservação dos anfíbios serão propostas.

## BIOQUÍMICA

102

### Estudos celulares e bioquímicos da enzima glutaminase e sua relação com o câncer

Sandra Martha Gomes Dias  
Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS)  
Associação Brasileira de Tecnologia de Luz Síncrotron (ABTLuS)  
Ministério da Ciência e Tecnologia  
Processo 2009/10875-9  
Vigência: 1/2/2010 a 31/1/2014

Um tema que tem ganhado destaque em biologia do câncer trata do fato de que muitos dos genes até então caracterizados como sendo responsáveis pelo controle dos processos de crescimento, divisão celular, adesão, não invasividade e morte programada estão também envolvidos no controle do metabolismo celular. A proliferação celular requer nutrientes, energia e atividade biossintética de maneira a duplicar todos os componentes macromoleculares necessários para a divisão. Dessa maneira, enquanto o metabolismo de células quiescentes se concentra nos processos de fosforilação oxidativa, células tumorais apresentam superativação das vias glicolíticas, mesmo na presença de oxigênio (efeito Warburg), de biossíntese de novo de lipídeos e anaplerose dependente de glutamina. Células tumorais são ávidas consumidoras de glutamina e seu metabolismo, conhecido como glutaminólise, envolve a enzima glutaminase e aparenta ser essencial para a transformação neoplástica, uma vez que sua inibição diminui a proliferação das células tumorais. Muito já é sabido sobre o envolvimento dos fatores de transcrição myc, HIF-1 e a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR na superestimulação das enzimas da via de glicólise e no processo de truncamento do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA). No entanto, o entendimento das vias de sinalização que levam à ativação da enzima glutaminase ainda é pouco explorado. Nesse contexto, o presente projeto se propõe ao estudo da importância funcional das diferentes isoformas da enzima glutaminase, a busca e a caracterização bioquímica e estrutural de seus potenciais parceiros de interação e o entendimento das cascatas de sinalização que promovem sua ativação celular.

103

### Biologia molecular do sistema olfativo em mamíferos: estudo da detecção de odores e sua representação neural no cérebro

Fábio Papes  
Instituto de Biologia  
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
Processo 2009/00473-0  
Vigência: 1/6/2009 a 31/5/2013

Uma propriedade fundamental do sistema nervoso em todas as espécies animais é a transformação dos estímulos sensoriais em atividade neural, levando subsequentemente à geração de mudanças comportamentais e endócrinas em resposta à estimulação inicial. Nas úl-