

ENGANANDO O CITOCROMO P450BM3: CATÁLISE DE VÁRIAS TRANSFORMAÇÕES DE SUBSTRATOS NÃO NATIVOS USANDO MOLÉCULAS-TRAÍDOEIRAS



Joshua K.
Stanfield



Kazuto Suzuki



Kai Yonemura



Talita
Malewschik



Osami Shoji

O artigo selecionado para capa nesta edição é do grupo de pesquisa do Prof. Osami Shoji da Universidade de Nagóia. A arte da capa ilustra uma perspectiva diferente das moléculas-traídoeiras que não foi retratada no resumo gráfico. O fenômeno de “chuva de cristais” pode ser observado, quando cristais de sementes do P450BM3 em complexo com a molécula-traídoeira AbiAtrp são usados para estimular a microcristalização do P450BM3. Em conjunto com o estilo artístico japonês, o fenômeno descrito acima foi capturado. Veja o artigo na íntegra em <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170747>.

Qual é a principal contribuição deste artigo?

Este artigo de revisão relata todos os principais desenvolvimentos de nosso laboratório e colaboradores no campo de pesquisa usando “moléculas-traídoeiras”, a qual começou em 2007 com a primeira descoberta até seu desenvolvimento e, finalmente, suas diversas aplicações. O objetivo é dar ao leitor uma introdução detalhada e abrangente a esta nova abordagem: a alteração da seletividade de reação de enzimas do tipo selvagem com diferentes substratos, sem a necessidade de técnica de mutagênese. O foco principal desta revisão é colocado nas moléculas-traídoeiras para o citocromo P450BM3, e sua evolução de primeira a terceira, e atual, geração.

Como foi idealizada a arte da capa?

Até recentemente, as moléculas-traídoeiras só têm sido usadas para induzir a atividade catalítica do P450BM3 para a oxidação de substratos não nativos. Durante o doutorado de Joshua K. Stanfield, no entanto, foi descoberta uma nova molécula-traídoeira com a propriedade única de estimular, fortemente, a cristalização do P450BM3. A arte da capa ilustra este novo uso para moléculas-traídoeiras, retratando a formação de microcristais na presença do P450BM3 com AbiAtrp, a molécula-traídoeira em questão, que pode ser comparada a uma “tempestade/chuva de cristais”. No canto superior direito, Fūjin, o deus japonês do vento, pode ser visto segurando um pequeno bastão com AbiAtrp anexado em sua ponta. Em cima do seu Fūtai (saco de vento) está impresso o “falso” Kanji para ácido abiético (lê-se abi-echin-san). Das nuvens, uma enxurrada de microcristais do P450BM3 é derramada. À esquerda, Raijin, o deus japonês do trovão, dispara raios de seu tridente diretamente na chuva de cristais. Ele é cercado por Unryū (tradução: dragão nas nuvens), e juntos representam a sincrotron japonês SPring-8. O fundo retrata um jardim tradicional japonês inspirado em Kenrokuen em Kanazawa. Uma vez que a pesquisa apresentada nesta revisão foi em grande parte realizada no Japão, esta arte da capa representa uma boa oportunidade para divulgar a famosa mitologia japonesa para a comunidade brasileira.

Como a ideia desta revisão surgiu?

Dentro das capacidades limitadas do nosso grupo de pesquisa, nos esforçamos para tornar nossa pesquisa o mais acessível possível, e, portanto, publicamos artigos em inglês, japonês, e até em alemão. A motivação para este artigo de revisão veio de meu aluno de doutorado Joshua K. Stanfield, que acredita firmemente que o princípio fundamental da boa comunicação científica é torná-la disponível no idioma materno do maior número possível de pessoas. Infelizmente, este é um aspecto da pesquisa que está sendo cada vez mais negligenciado, pois é mais fácil e econômico publicar artigos apenas em inglês. Por isso, Joshua elogia revistas como a Química Nova, pois oferecem uma plataforma para artigos científicos e revisões em outros idiomas. Além disso, um dos hobbies do meu aluno Joshua é aprender novas línguas e recentemente começou a estudar português. Como a nossa pesquisa sobre moléculas-traídoeiras ainda não foi publicada em português, ele decidiu compor uma extensa revisão neste idioma. Por acaso, na mesma época, Talita Malewschik, uma estudante brasileira dos EUA, estava em um programa de intercâmbio de pesquisa em nosso laboratório, e ofereceu sua inestimável ajuda na elaboração desta revisão. É nosso objetivo que, ao escrever esta revisão, alcançaremos um novo público e despertaremos seu interesse nesta área de engenharia não invasiva de proteínas. Além disso, esperamos que portas se abram para futuras colaborações frutíferas.

Quais são as perspectivas futuras para a linha de pesquisa?

Moléculas-traídoeiras representam um novo tipo de método de engenharia de proteínas, no qual a enzima é modificada indiretamente pela adição de substratos miméticos (moléculas-traídoeiras), os quais enganam a enzima para que reaja com substratos não nativos. Moléculas-traídoeiras constituem uma ferramenta poderosa, pois possuem a capacidade de alterar a seletividade da enzima do tipo selvagem para o substrato de forma não invasiva, sem a necessidade de aplicar a laboriosa técnica de mutagênese. Mostramos que moléculas-traídoeiras podem: aumentar a atividade enzimática, alterar a seletividade do substrato, alterar a enantioseletividade, estimular a formação de cristais de proteína, ser usadas *in vivo* em biocatálise com células inteiras, e também em conjunto com métodos mais invasivos de engenharia proteica, como, por exemplo, a mutagênese. Esperamos que o desenvolvimento adicional de moléculas-traídoeiras melhore todas as aplicações relatadas, podendo até mesmo levar à descoberta de novas aplicações. Embora sistemas de moléculas-traídoeiras tenham sido desenvolvidos apenas para um número limitado de enzimas até o momento, acreditamos que existam mais enzimas que podem ser compatíveis com este tipo de abordagem.