

Revelada estrutura de proteína da bactéria da tuberculose

Resultados deste estudo internacional – que inclui investigadores portugueses – podem contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos que combatam a tuberculose

Biologia estrutural Teresa Sofia Serafim

Conhecer pormenorizadamente as proteínas de uma bactéria pode dar-nos pistas sobre alvos terapêuticos. Agora, uma equipa internacional de cientistas – que inclui investigadores portugueses – deu mais um passo no conhecimento da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que causa a tuberculose. Através de um trabalho interdisciplinar, conseguiu-se desvendar a estrutura de uma proteína dessa bactéria. Este resultado pode contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos. Por agora, uma imagem artística dessa proteína dá nas vistas ao ser a capa da revista científica *Molecular Cell*, na qual o estudo foi publicado.

Para se conhecerem a estrutura e a funcionalidade das proteínas, é preciso juntar conhecimento de várias áreas. É isso que faz uma colaboração de vários laboratórios internacionais coordenada por Filippo Mancina, da Universidade de Colúmbia, nos Estados Unidos. Dentro desse consórcio, há grupos dedicados à biologia estrutural, outros à microbiologia ou ainda quem se dedique à química.

Em Portugal, esta colaboração inclui cientistas do Instituto de Tecnologia Química e Biológica (ITQB) da Universidade Nova de Lisboa e da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Alguns estudantes de doutoramento do grupo de Margarida Archer (investigadora do ITQB e uma das autoras do artigo) até têm ido para a Universidade de Colúmbia, onde têm colaborado com a equipa de Filippo Mancina e sido treinados a nível da microscopia electrónica – uma técnica relativamente recente.

Na última edição da *Molecular Cell*, este consórcio trouxe-nos uma novi-

dade: conseguiu determinar a estrutura tridimensional da enzima (ou proteína) arabinofuranosil-transferase (AftD) e viu que essa proteína está envolvida na formação do envelope celular (que envolve a célula) da

Mycobacterium tuberculosis. Este envelope faz com que a bactéria seja pouco permeável, tornando-a mais resistente a vários antibióticos e



outros fármacos que poderiam ser usados no combate à tuberculose.

Observou-se ainda que a AftD está associada a uma outra proteína, a proteína transportadora de grupos acilo (ACP), que estará a actuar como uma reguladora da enzima AftD – embora ainda haja muito a desvendar sobre esta última. Estas observações foram feitas graças à criomicroscopia electrónica, que permitiu obter imagens com uma resolução atómica.

“Não estávamos à espera [disto] e é isso que torna a ciência interessante”, assinala Margarida Archer sobre a descoberta da associação das proteínas. “As coisas de que não estamos à espera são as mais interessantes, porque nos obrigam a investigar. No fundo, o que está ali a fazer a proteína [transportadora de grupos acilo]? Ainda não percebemos bem, por isso é que digo que as histórias nunca acabam.”

Imagem artística que ilustra os resultados deste trabalho foi a capa da revista científica *Molecular Cell*

Por agora, esta história está contada numa imagem artística na capa da *Molecular Cell*. A imagem, que representa as partes visualizadas neste trabalho, foi feita por um antigo estudante de doutoramento do ITQB, Davide Cruz, que trabalhava na área da bioinformática. Olhemos para a imagem (ao lado) e vejamos o que significam as várias partes: as bolinhas (brancas, vermelhas ou azuis) representam a membrana da célula da *Mycobacterium tuberculosis*; as hélices cor de laranja interagem com a proteína transportadora de grupos acilo (esferas cor de laranja-claro); e parte da proteína AftD está a rosa.

A 3 de Maio, um outro consórcio liderado por investigadores da Universidade de Nankai (na China) já tinha publicado um trabalho na revista científica *Protein & Cell* em que descrevia que tinha determinado a estrutura de proteínas da mesma família da AftD. Também viram que essas proteínas estavam ligadas à proteína ACP, embora não tenham identificado o papel dessa associação.

Também a lepra e a difteria

Quanto aos contributos do estudo publicado na *Molecular Cell*, Margarida Archer refere que, por um lado, permite perceber melhor as proteínas a nível atómico. Por outro, este tipo de proteínas é essencial para a virulência de bactérias como a *Mycobacterium tuberculosis* e conhecê-las abre portas para o desenvolvimento de fármacos que possam inibi-las, podendo ajudar a combater a tuberculose. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que só em 2018 tenham sido infectadas com tuberculose dez milhões de pessoas em todo o mundo.

“Se conseguirmos inibir esta proteína e, se, com isso, alterarmos a composição do envelope da *Mycobacterium tuberculosis*,

podemos torná-la mais susceptível a certos compostos e pode tentar-se desenvolver um antibiótico”, explica investigadora. Mas Margarida Archer assinala que são necessários vários estudos (por exemplo, a nível da química ou da biologia computacional) e passar por vários passos para se obterem resultados clínicos – até porque a *Mycobacterium tuberculosis* não é fácil de manipular. “O caminho é longo”, prevê.

Além da *Mycobacterium tuberculosis*, há outros agentes patogénicos, como as bactérias que causam a lepra e a difteria, que têm a proteína AftD. Portanto, os conhecimentos deste estudo podem vir a ser explorados para se combater também essas doenças.

Por agora, a equipa de Margarida Archer – em estreita relação com a colaboração liderada por Filippo Mancini – está a caracterizar enzimas da mesma família da AftD, bem como a aprofundar o conhecimento da função desta enzima e da sua “parceria” com a proteína transportadora de grupos acilo.

teresa.serafim@publico.pt



Imagem artística da proteína; e a cientista Margarida Archer