

Corpo Editorial

Denise V. Tambourgi

Paulo S. L. Beirão

Yara Cury

Marcos R. M. Fontes

Solange M. T. Serrano

Criação de arte e diagramação:

Centro de Desenv. Cultural - IBu

Está é a sexta edição do boletim eletrônico da SBTx. Estamos de volta com notícias, artigos e informações sobre Toxinologia.

Contribuições e sugestões ao jornal serão muito bem-vindas!

Abrços,

Denise, Beirão, Yara, Marcos e Solange

Neste volume:

- Editorial
- Comentário sobre trabalho de impacto em Toxinologia
- Apresentação de grupos de pesquisa em Toxinologia
- SBTx Jovem
- Como contribuir para o ToxInsights
- Oportunidades
- Agenda de eventos



Prezados Colegas,

Nesta nova edição do nosso boletim temos boas noticias!

A SBTx foi aceita como sociedade filiada à Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE). A noticia nos foi transmitida por Walter Araújo Zin, presidente da FeSBE, que participará do nosso congresso em novembro, no Guarujá.

A secretaria da SBTx está em novo local. Mudamos para um espaço ainda mais confortável e elegante, no 1º andar do Setor de Administração do Instituto Butantan. Denise Santiago, secretária administrativa da SBTx, ficará feliz em receber nossos associados para uma visita, na nova sede.

O processo eletivo para a definição da nova diretoria da SBTx e dos membros do conselho deliberativo está em curso. A fase de submissão das propostas já se encerrou, e as votações se iniciarão em 23/09/2013. Para votar, visite o nosso site em: www.sbtx.org.br e acesse o ícone de votação.

Estamos chegando na reta final da organização do congresso da SBTx, evento que será realizado junto ao congresso da Seção Pan Americana da IST e que também comemorará os 25 anos da fundação da SBTx. Aproveitamos para lembrar que as inscrições do congresso continuam abertas. Para mais informações, visitem a página web do nosso evento no endereço: www.jzbrasil.com/congressos/toxinologia

No presente volume do *ToxInsights*, temos a apresentação do grupo da pesquisadora do Instituto Butantan Ana M. Moura da Silva, discussão de artigo de científico por Marcos Fontes, tesoureiro da SBTx, além de notícias da SBTx Jovem e informações sobre eventos.

Boa leitura!

Abraços,

Denise, Beirão, Yara, Solange e Marcos



NOTAS DE IMPACTO

Comentário sobre o artigo, feito pelo Prof. Dr. Marcos Roberto de Mattos Fontes, Departamento de Física e Biofísica Instituto de Biociências UNESP - Campus de Botucatu.

Crystal structure of the prothrombinase complex from the venom of *Pseudonaja textilis*

Lechtenberg BC, Murray-Rust TA, Johnson DJ, Adams TE, Krishnaswamy S, Camire RM, Huntington JA

Blood. 2013 Jul 18. [Epub ahead of print]

No artigo intitulado “Crystal structure of the prothrombinase complex from the venom of *Pseudonaja textilis*” aceito recentemente para publicação no periódico BLOOD, descreve-se, pela primeira vez na literatura, a estrutura do complexo fator X (fX) e fator V (fV) do veneno de *P. textilis* obtidas por técnicas de cristalografia de proteínas. A partir destas estruturas foi criado um modelo da Pseutarina C ativa, do veneno da serpente *P. textilis*, que cliva a protrombina e, baseado nestes dados estruturais é proposto um modelo funcional para a mesma.

O complexo protrombinase, composto do fator Xa serinoprotease e o fator Va (fXa-fVa) converte protrombina para trombina por clivagem sequencial de dois sítios. A estrutura do complexo e o seu mecanismo de processamento da protrombina têm importância central para a saúde humana, desde que a geração insuficiente da trombina é a causa central da hemofilia enquanto o excesso de sua produção resulta em trombose. No sangue, os fatores X e V circulam nos estados zymogênio e pró-cofator até serem ativados no sítio do tecido danificado. As duas proteínas ativas (fXa e fVa) se ligam com grande afinidade às superfícies celulares ativas e convertem protrombina à trombina pela clivagem sequencial de dois sítios. Protrombina se liga à superfície da membrana ativada onde doa o complexo protrombinase promovendo a clivagem na posição 320 da protrombina. Este evento de clivagem e a mudança conformacional concomitante (conversão de protrombina para a forma parcialmente ativa meizotrombina) resultam em uma segunda etapa de processamento pela clivagem da ligação no resíduo Arg271 e a liberação de trombina solúvel do fragmento ancorado à membrana.

Entender como é a estrutura do complexo protrombinase humano é de importância crítica para determinação de como o processo de coagulação é regulado. Esforços prévios na cristalização da protrombinase esbarraram na dependência de uma membrana para estabilizar a formação do complexo. Para resolver este problema foram utilizadas as versões dos fV e fX do veneno da serpente marrom do leste australiano (*Australian Eastern Brown Snake – P. textilis*), onde seus componentes na forma ativa formam um complexo chamado de Pseutarina C, que é capaz de gerar trombina na ausência de membranas. Pseutarina C cliva protrombina em uma maneira sequencial, similar ao complexo protrombinase humano na presença de vesículas de fosfolípidios.



NOTAS DE IMPACTO

Neste artigo foram elucidadas as estruturas cristalográficas dos complexos entre: fV e fX do veneno de *P. textilis* e a proteína fXa ligada a um peptídeo chave de fV. A partir destas estruturas foi criado um modelo da Pseutarina C ativa. A análise das características estruturais do complexo (Pseutarina C ativa) e dos pseudo-sítios de glicosilação fVa pelas sequências disponíveis levaram os autores a sugerirem os sítios de ligações com a protrombina e o mecanismo pelo qual o processo de conversão sequencial (protrombina-trombina) acontece.

As estruturas apresentaram resoluções moderadas: 2.7Å para o complexo fXa/peptídeo EGRCK e de 3.3 Å para a estrutura do complexo fV/fX. Desta maneira, foi possível analisar o complexo em sua forma não ativa (fV/fX) e a forma ativa da interação fXa e a porção a2 (peptídeo EGRCK) da proteína fV, que é uma região de interação entre fV/fX. Baseado nestes dados estruturais foi criado um modelo teórico da Pseutarina C no estado ativado. Neste modelo, foi demonstrado que as regiões de ligação à membrana da fVa (C1 e C2) e da fXa (Gla) são coplanares, permitindo a “docagem” do complexo à superfície da membrana sem um rearranjo conformacional.

O modelo final não mostra exatamente o local onde a protrombina se liga a protrombinase, porém os autores fazem algumas hipóteses sobre esta interação. A protrombina consiste de dois domínios rígidos (regiões F1 e Pre1) e uma região “linker” não estruturada. Baseados nos dados estruturais, os autores conseguiram sugerir onde a região Pre1 da protrombina se liga à protrombinase (região entre os domínios A1 e A2) e fazem uma hipótese (menos fundamentada, segundo os autores) onde a região F1 se ligaria a protrombinase (na vizinhança do domínio C2).

Em conclusão, neste artigo, utilizando o complexo protrombinase do veneno da *Pseudonaja textilis*, os autores conseguiram superar diversas dificuldades experimentais e conseguiram mostrar pela primeira vez como é a interação fX-fV e fazer hipóteses da sua ligação com a protrombina, promovendo então um avanço considerável para o entendimento do processo de conversão protrombina-trombina.



TIMES EM DESTAQUE

Dra. Ana M. Moura da Silva e equipe – Laboratório de Imunopatologia do Instituto Butantan, São Paulo.

O Laboratório de Imunopatologia teve sua origem no Centro de Pesquisa e Formação em Imunologia da OMS, que com sede no Butantan, foi importante na formação de muitos imunologistas no Brasil. Em meados dos anos 1980, iniciamos nossos trabalhos com venenos animais, sob a supervisão do Dr. Ivan Mota, visando a caracterização de antígenos não compartilhados de venenos botrópicos. Foi no pós-doutorado, na Escola de Medicina Tropical de Liverpool, que iniciamos nossos trabalhos com as metaloproteinases de venenos de serpentes (SVMPs), sob a supervisão do Dr. R. D. G. Theakston. De volta ao Butantan, nossa equipe contou com vários alunos de graduação, pós-graduação e pós-doutores que desenvolveram importantes trabalhos sobre estrutura e função de SVMPs de *Bothrops*, principalmente da jararagina. Entre esses resultados, destacamos nossa participação na elucidação da resposta inflamatória dessa toxina e na sua interação com componentes de matriz extracelular, evidenciando a importância da ligação ao colágeno para a expressão da atividade hemorrágica. No momento, estamos desenvolvendo 3 linhas de pesquisa principais: sobre a biossíntese das SVMPs e o processamento do pró-domínio, sobre a diversidade estrutural e funcional das SVMPs em venenos botrópicos e sobre a composição, neutralização e variabilidade intraespecífica do veneno de *Bothrops atrox* do oeste do Pará. Atualmente, a equipe está formada por alunos de pós-graduação ligados ao Programa de Pós-Graduação em Toxinologia, e alunos de iniciação científica e aperfeiçoamento. Nossos projetos contam com colaborações internacionais e estão integrados em redes de pesquisa como o INCT em Toxinas e dois projetos interinstitucionais da CAPES apoiados pelo Edital “Toxinologia”. Essas colaborações permitem a formação dos estudantes em diferentes instituições e abrem possibilidades de colaborações internacionais.



Equipe das SVMPs do Laboratório de Imunopatologia: Da esquerda para a direita: Ana Moura da Silva (orientadora), Luciana Sousa (mestranda visitante - UFOPA), Isa Lima (mestranda), Juliana Bernardoni (doutoranda), Paloma Knittel (graduanda), Leijiane Sousa (mestranda), José Antônio Portes Junior (doutorando), Diana Amazonas (doutoranda), Michelle Almeida (aperfeiçoamento).



Conflito de interesse na Ciência

O Conflito de Interesse não financeiro, dentro da área científica, é um tema bastante discutido, porém poucas mudanças têm sido realizadas para tentar diminuir ou evitar seu impacto negativo na Ciência. Questões de equidade, transparência e confiança nas atribuições são levantadas quando abordamos o tema de conflito de interesse não financeiro, contudo ainda faltam estudos observacionais para avaliarem estas questões. Um estudo qualitativo sobre conflitos de interesses não financeiro, para pedidos de verba para pesquisa, foi desenvolvido na França. Neste trabalho alguns revisores, avaliadores externos e candidatos foram entrevistados. Os resultados do estudo mostraram que os conflitos de interesse não financeiros, como por exemplo a rivalidade entre disciplinas, nepotismo, preconceitos geográficos e acadêmicos, influenciam a decisão sobre os pedidos de financiamento à pesquisa. Assim, são necessárias medidas específicas para minimizar o efeito do impacto negativo dos conflitos de interesse não financeiros na alocação de recursos.

Quer saber mais?

PLoS One. 2012;7(4):e35247. doi: 10.1371/journal.pone.0035247.



sbtx.org.br / (11) 2627-9427
sbtxjovem@butantan.gov.br
www.facebook.com/pages/SBTx

Oportunidades

- Vagas para pós-doutorado no laboratório do Dr. Claudio Joazeiro - Departamento de Biologia Molecular e Celular no The Scripps Research Institute (San Diego, Califórnia). Mais informações pelo e-mail mirberba@scripps.edu.

- Pós-doutorado em Espectrometria de Massas com Bolsa da FAPESP. A data-limite para inscrições é 22 de setembro. Mais informações sobre a oportunidade pelo e-mail cramos@iqm.unicamp.br.

Aluno em Destaque

Airton Lourenço Jr.

Centro de Estudo de Animais Peçonhentos
Orientador: Dr. Rui Seabra Ferreira Jr.
<http://lattes.cnpq.br/6372927284943761>



Graduado em Ciências Biológicas e doutorando em Doenças Tropicais pela UNESP – Botucatu. Airton é especialista em Animais Peçonhentos e atua na manutenção e criação, em cativeiro, de animais peçonhentos da fauna silvestre dos quais ele obtém venenos e seus derivados para utilizar na pesquisa clínica e experimental. Estudou a ação da sazonalidade sobre as toxinas de veneno de abelhas. Atualmente, dedica-se a análise da composição do veneno de serpentes da espécie *Crotalus durissus terrificus* coletados na região de Botucatu e das modificações decorrentes ao confinamento destes animais em cativeiro. Airton possui artigos publicados em revistas científicas indexadas e apresentou seu trabalho de pesquisa em reuniões científicas nacionais e internacionais.

FIQUE LIGADO!!!

Cursos disponíveis no Congresso da SBTx / IST 2013

- Ferramentas ômicas aplicadas ao estudo de venenos.
- A Citometria de Fluxo e sua aplicabilidade na Toxinologia.
- Bioinformática estrutural aplicada ao estudo de toxinas.

Últimas vagas!

SBTx jovem no



Happy Hour com o Prof. Jorge Kalil,
Diretor do Instituto Butantan e Presidente da IUIS.
05 de novembro as 20h00.

Nosso **bate-papo** será no dia 06 de novembro das 12h as 13h.

Participe deste movimento!

BOLETIM ELETRÔNICO

Conteúdo e como contribuir com material para divulgação

Com o objetivo de criar um veículo de comunicação rápida e objetiva com seus sócios, a SBTx passou a publicar um boletim informativo que está sendo enviado a cada sócio por email desde de Setembro de 2012 – frequência trimestral.

O nosso Boletim gostaria de contar com ampla contribuição dos sócios da SBTx para compor os seguintes conteúdos:

- ✓ **Times em Destaque:** Apresentação de grupos de pesquisa em Toxinologia. Deverá conter a descrição do grupo, linhas de pesquisa e principais contribuições (máximo de 300 palavras; nomes dos componentes do grupo; foto do grupo; informações para contato). Solicitamos que os grupos enviem informações para sbtx@butantan.gov.br;
- ✓ **Notas de Impacto:** Comentário por um especialista sobre um ou dois trabalhos recentes publicados em Toxinologia (máximo de 500 palavras para cada trabalho). Solicitamos que os interessados em redigir comentários sobre publicações recentes e relevantes na área, que foram publicadas por outros pesquisadores, enviem suas propostas para sbtx@butantan.gov.br;
- ✓ Anúncios de eventos;
- ✓ Anúncios de patrocinadores.

OPORTUNIDADES

Bolsa de Pós-Doutoramento

Projeto

Dor e Analgesia: mecanismos moleculares e alvos para novos fármacos analgésicos

Este projeto tem como objetivo principal avaliar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na dor e seu controle, usando, quando pertinente, substâncias derivadas de venenos animais como ferramentas para essa caracterização. Os candidatos ao pós-doutorado devem ter experiência em ensaios *in vitro* utilizados para a avaliação desses mecanismos, como por exemplo, RT-PCR, imunohistoquímica, *western blotting*, ensaios de *patch clamp*, ensaios de adesão e invasão, aplicados a cultura de células e tecido neuronal. Experiência previa em ensaios comportamentais de avaliação de dor, será considerado como diferencial.

Os interessados devem enviar, até o dia 11 de outubro de 2013, *curriculum vitae*, nomes de três referências e uma carta descrevendo realizações e o interesse na pesquisa para a Dra. Yara Cury (yara.cury@butantan.gov.br), cc. paula.melcop@butantan.gov.br.

As Bolsas de Pós-Doutorado incluem:

- a) Mensalidades: valor R\$ 5.908,80.(± USD 2600.00)
- b) Reserva Técnica (15% do valor anual de mensalidades)
- c) Auxílio Instalação:

Bolsistas que precisem se mudar para a cidade onde se localiza a Instituição Sede da pesquisa podem solicitar o benefício de Auxílio Instalação, composto por:

- Uma (1) mensalidade adicional, a ser paga juntamente com a primeira mensalidade da bolsa;
- Despesas de transporte, quando houver deslocamento por distância superior a 350 km.



AGENDA DE EVENTOS

CONGRESSOS E CURSOS INTERNACIONAIS

Venoms 2013

September 24-26, 2013

St Hilda's College

Oxford, UK

www.lpmhealthcare.com/Venoms2013/venomshome.htm

Venomics: Drug Discovery From Nature's Deadliest

November 4, 2013

New York Academy of Sciences, New York

<http://www.nyas.org/events/Detail.aspx?cid=5c35d287-6fd2-4880-9fb8-11bd43c2f855>

3rd Annual Conference of the Toxinological Society of India and 1st International Conference on "Biology of Natural Toxins"

December 19-21, 2013

BITS Pilani K K Birla Goa Campus

Goa, India

www.tsicon2013.org/

Clinical Toxinology Short Course

March 31 - April 5, 2014

Adelaide, Australia

http://www.toxinology.org/toxdept_courses_int1.html

Asia-Pacific Section IST Congress

June 14-18, 2014

Changsha, China

<http://www.ap-ist.org/index.html>

XI Congress of the Pan-American Section of
the International Society on Toxinology

XII Congress of the Brazilian
Society of Toxinology

*Envenomation by poisonous
animals: a neglected disease*

November 3-8, 2013

Casa Grande Hotel
Guarujá - SP - Brazil



<http://www.jzbrasil.com/congressos/toxinologia>