

94  
A.

## **PROPOSTA DE TRABALHO PARA O PERÍODO outubro 2024 – outubro 2026**

Proponho dedicar-me à redação dos artigos originados pelos muitos alunos de pós-graduação e pelos pós-doutores que passaram pelo laboratório.

Além disso, pretendo intensificar minha interação com o grupo do Professor Henning Ulrich.

---

O Professor Henning Uhlrich, do nosso Departamento, é um pesquisador muito ativo e reconhecido na área de receptores purinérgicos. Um dos focos de pesquisa de seu grupo é o receptor P2X7.

Desde o início de 2023 tenho participado de reuniões com o grupo do Professor com o objetivo de colaborar em seus projetos através de um enfoque estrutural. Essa interação vem ocorrendo na forma de seminários, o que já resultou na inclusão de algumas abordagens no projeto de alguns estudantes.

Segue abaixo um texto elaborado pela fusão de dois artigos de revisão recentes, com enfoque no conhecimento estrutural dos receptores purinérgicos, em particular, P2X7, bem como nas implicações funcionais dessas propriedades estruturais

### **RECEPTORES PURINÉRGICOS, FAMÍLIA P2X, RECEPTOR P2X7**

Texto extraído de

- 1. How Structural Biology Has Directly Impacted Our Understanding of P2X Receptor Function and Gating, SE Mansoor. Annette Nicke (ed.), The P2X7 Receptor: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 2510, pp. 1-29, 2022**
- 2. P2X7 Variants in Oncogenesis, A Pegoraro, E. de Marchi, E. Adinolfi. Cells 2021 10 189-205**

Receptores purinérgicos P2 são proteínas de membrana plasmática ativadas por nucleotídeos; são divididos em receptores metabotrópicos, P2Y, e ionotrópicos, P2X. Os últimos são canais iônicos ativados por ATP, permeáveis a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>, que se organizam como homo ou heterotrímeros de 7 subunidades diferentes (P2X1-7) e são expressos numa variedade de células eucaróticas. Esses receptores tem papel importante em diversos processos, tais como, ativação de plaquetas, contração de músculo liso, transmissão sináptica, nocicepção, proliferação celular e inflamação. As implicações da atividade de P2X7 em problemas inflamatórios e imunológicos, doenças neuronais, cardiovasculares e metabólicas, e câncer, tem sido descritas, o que torna essa família de receptores um alvo farmacológico importante.

---

A subunidade P2X7, possui 595 amino ácidos (aa), sendo a mais longa proteína da família, e se organiza para formar um receptor homotrimérico. Diferentes domínios formam essa estrutura, o que inclui uma região N-terminal curta intracelular (26 aa), uma grande alça extracelular (282 aa) contendo o sítio de ligação do ATP, duas hélices transmembranares (24 aa cada) e uma região C-terminal longa citoplasmática (239 aa). Esta última região existe exclusivamente em P2X7. Ela é responsável por uma atividade peculiar desse receptor: a abertura de um poro grande, não seletivo, chamado de “macroporo”, o qual é ativado quando P2X7 é submetido por um tempo longo em altas concentrações de ATP, sendo permeável a solutos aquossolúveis, como brometo de etídio, iodeto de propídio, YO-pro e amarelo de Lúifer. É aceito que a abertura do macroporo está associada com citotoxicidade.

Estruturas de receptores P2X resolvidas por cristalografia de raios X tem sido instrumentais para ajudar a definir os mecanismos moleculares da função desses receptores. Em 2009 a primeira estrutura por raios X do receptor P2X4 confirmou a estequiometria trimérica e revelou a arquitetura global do canal iônico funcional. Estudos subsequentes forneceram os detalhes moleculares para definir o sítio de ligação do ATP, o sítio de ligação de antagonista, e o sítio de ligação de um

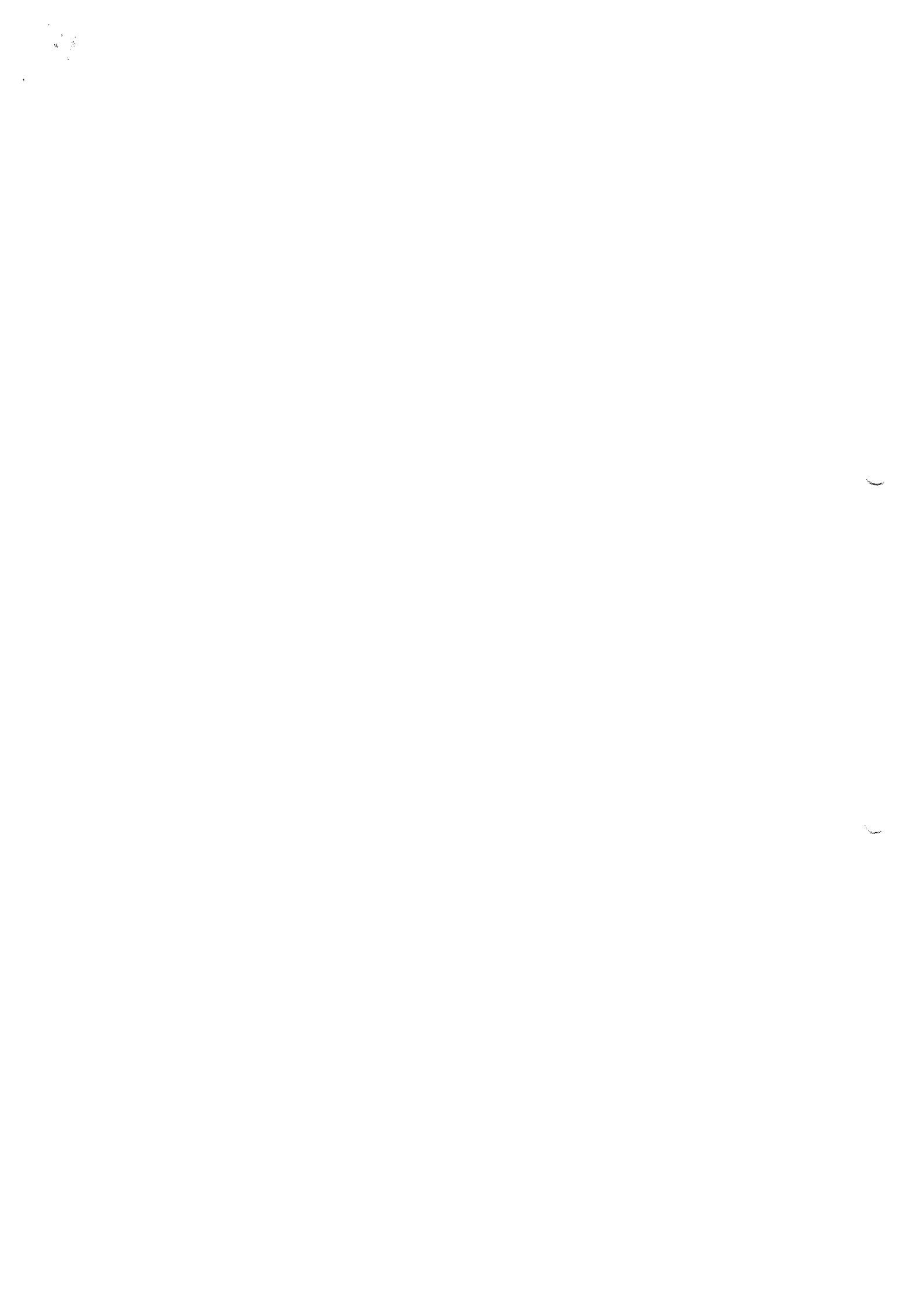
95  
2.

antagonista alostérico, bem como a arquitetura do poro em vários estados conformacionais do ciclo da passagem de íons.

Link para o currículo Lattes

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4787563J6&tokenCa ptchar=03Allukzqb91OIG0BrugpqlhajdrARTA0faHF7-RX-U fsCRfJUH6vpCKqhIftJUAFsnpL7I8o8aUhOVqVori0qRqswdD3swT20CYFcLqZ dv1II0GcXZBQb0Nc2Y6GDpcP-Aq8D9T6ThLSQw 67G3nVWpqJOGj2cRsPrCNj2vVJGNZ2PuMHjfQtJcOI5xDM He JN AG 47A7w6xSDWijQgjzHhbkkGBa2k4YD-Q9I7hclSzk66pCH1XBBJCdLtPVDKHxJslzTcUei6vP34R6TouOmZtuC7k2IWwlum WDetl2kmro6SJ0lr3L8eERLmY7-ixxstNe Kupg4a-mf3ocbM0lshJ5NAfdIt-nNCx7yeR3Me ZB0mVvKdmNic9aLasmvNOQPq8Xrcoc3x05fSoon-OgWsaXCFAf5VQqfntvyXQIKwU3oAx4tOH50dDY9um9hK53a4poJ-LOuhnIqewrLJKTRqh5Fr2QE5vKMMvQE0OlcjW3cuR8UkVlbSZfCJSx3MdChT25 bUGhQW8QPFWwuOICqEcHMag>

ID Lattes: 5651324326989096





Universidade de São Paulo  
**Instituto de Química**

ag  
X

OF.QBQ/662024/DBQ/07112024

São Paulo, 7 de novembro de 2024

Exmo. Sr.  
**Prof. Dr. Pedro Vitoriano de Oliveria**  
DD. Diretor do IQUSP

Senhor Diretor,

Informo que o Conselho do Departamento de Bioquímica, em sua 473ª sessão, realizada em 6/11/2024, aprovou o relatório de atividades da **Profa. Dra. Shirley Schreier** (referente ao período 2022-2024) bem como o pedido de renovação do seu Termo de Colaboração e Permissão de Uso, seguindo recomendação do parecer da Comissão de Relatórios do Departamento de Bioquímica (anexo).

Nesta oportunidade reitero-lhe os protestos de consideração.

Atenciosamente

Prof. Dr. João Carlos Setubal  
Chefe do Departamento de Bioquímica  
IQUSP





atp

INTERESSADO: Profa. Dra. Shirley Schreier

ASSUNTO: Professor Sênior - Renovação do "Termo de Colaboração e de Permissão de uso"

### PARECER

Material apresentado: A Profa. Dra. Shirley Schreier encaminhou carta pedindo a renovação de colaboração e de Permissão de uso ao Chefe do Departamento de Bioquímica, seu relatório de atividades científicas, acadêmicas e administrativas no período entre outubro de 2022 a outubro de 2024 e um plano de trabalho para outubro 2024 a setembro 2026. Sua proposta científica versa sobre os Aspectos Estruturais e Dinâmicos de Sistemas Biológicos.

Produção científica: A Profa. Dra. Shirley Schreier submeteu no período 4 artigos científicos internacionais em periódicos de qualidade, sendo 2 já aceitos para publicação. Participou como assessora e revisora de projetos e artigos. A Profa. Schreier tem mais de 5000 citações e índice  $h=38$  (Web of Science). Destacamos também o trabalho da Dra. Schreier como assessora da FAPESP, CAPES, FINEP e CNPq, além de agências internacionais. Apresentou seminários para o Departamento de Bioquímica em 2022, com o seminário em comemoração aos 50 anos do Modelo do Mosaico Fluido, além de participar regularmente nos seminários no grupo de pesquisa da Profa. Iolanda M. Cuccovia. Em sua carreira, a Profa. Dra. Shirley Schreier fez 40 apresentações em Reuniões Internacionais e 16 em Reuniões Nacionais. Apresentou 42 seminários em Instituições Internacionais e 49 em Instituições Nacionais. Orientou 16 estudantes de pós-graduação, 8 pós-doutorandos e cerca de 30 estudantes de Iniciação Científica. Publicou 141 artigos em periódicos de alto nível, 31 capítulos em livros e artigos em anais de congressos e tem 1 patente.

Projetos de Pesquisa e Captação de Recursos: Participou no período de projetos FAPESP junto com o Prof. Clóvis Nakaie, do qual é colaborador de longa data, e do NAP de fluidos complexos.

Plano para o período 10/2024 – 09/2026: A Profa. Schreier propõe continuar as colaborações científicas importantes com o grupo da Profa. Iolanda M. Cuccovia, do Departamento de Bioquímica da USP e do Prof. Clóvis R. Nakaie, do Departamento de Biofísica da UNIFESP. Propõe, ainda, dedicar-se à redação dos artigos originados pelos alunos de pós-graduação e pelos pós-doutores que passaram pelo laboratório. Além disso, pretende intensificar sua interação com o grupo do Professor Henning Ulrich, do Departamento de Bioquímica, IQUSP. Desde o início de 2023 tem participado de reuniões com o grupo do Professor Ulrich, com o objetivo de colaborar em seus projetos através de um enfoque estrutural. Essa interação vem ocorrendo na forma de seminários, o que já resultou na inclusão de algumas abordagens no projeto de alguns estudantes.

A Profa. Schreier, é membro titular da Academia Brasileira de Ciências e conta entre as suas premiações e títulos o Prêmio Rheinboldt-Hauptmann (Instituto de Química da USP), a Ordem nacional do mérito científico - classe comendador (Presidência da República), o Prêmio CAPES-SCOPUS em Bioquímica pelo número de publicações, citações e formação de alunos, CAPES

Diante da qualidade, intensidade e destaque das atividades de pesquisa da profa. Schreier em suas atividades de pesquisa, dentro da instituição, a comissão recomenda a aprovação do relatório de atividades apresentado e do pedido de renovação do "Termo de Colaboração e de Permissão de uso".

São Paulo, 23 de outubro de 2024

  
Prof. Dr. Alexander Henning Ulrich

  
Profa. Dra. Alicia J. Kowaltowski

  
Profa. Dra. Bettina Malnic

  
Profa. Dra. Marisa Helena G. de Medeiros

  
Prof. Dr. Colepicolo Neto

Encaminhar-se para Ass. Acadêmica para  
distribuição junto ao Conselho.

SP. 08/11/24



Fábio Batista da Silva  
Secretário de Depto. de Ensino III  
N.º Funcional: 2007319