

BIOLOGIA

A proteína da hibernação

Frutas: perspectivas de amadurecimento controlado e perdas reduzidas à medida que avançam os estudos com as *Pumps*

Plantas e animais têm mecanismos semelhantes de resistência ao frio

SUZEL TUNES

Questionando conceitos preestabelecidos, o médico Aníbal Vercesi, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), aprofundou-se na bioquímica e descobriu em plantas um tipo de proteína que se acreditava pertencer só a animais. Seu trabalho pode abrir caminho para o cultivo de plantas tropicais transgênicas resistentes ao frio, pois, nos animais, a proteína desacopladora ou UcP (*uncoupling protein*) está ligada à hibernação – o sono letárgico em que sobrevivem sob temperaturas muito baixas. É por causa da UcP que o urso polar consegue manter a temperatura corporal perto de 37 graus Celsius (°C) enquanto hiberna. Ratos mantidos de uma a duas semanas sob temperaturas de 5°C a 10°C também aumentam a produção dessa proteína.

A UcP é produzida no tecido adiposo marrom, gordura que os mamíferos têm no dorso do pescoço ao

nascer e que, na maioria, inclusive o ser humano, desaparece aos poucos. Na década de 70, descobriu-se que a função da UcP é produzir calor (termogênese) e concluiu-se que seria uma aquisição evolutiva dos mamíferos como adaptação ao frio.

No início dos anos 90, ao estudar a respiração e a conversão de energia em células vegetais, Vercesi encontrou semelhanças nas respirações celulares da batata e do tecido adiposo marrom dos mamíferos. “Como a batata é originária dos Andes, portanto adaptada ao frio, imaginei que fosse uma espécie de urso dos vegetais”, conta o pesquisador. Seu achado contrariava conhecimentos sedimentados, mas Vercesi confirmou que o vegetal continha uma proteína igual à UcP. Depois, o grupo da Unicamp identificou a proteína em tomate, milho, banana, manga, abacaxi, pêssego, laranja, mamão, maçã, abacate e morango.

Ceticismo - Com a colaboração de Hernan Chaimovich e Iolanda Cucovia, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP), a proteína vegetal foi testada *in vitro* e funcionou de modo semelhante à UcP. A equipe decidiu enviar um trabalho para a revista *Nature*

que lhe dedicou uma página em 1995, mas o ceticismo era grande. “Nos congressos de fisiologia de plantas, eu era convidado a participar principalmente para receber críticas”, lembra Vercesi.

Finalmente, o isolamento, em plantas, de genes que codificam a proteína desacopladora – realizado pelo Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) da Unicamp – confirmou a teoria. De uns anos para cá, pesquisadores japoneses identificaram a proteína no arroz, alemães a encontraram na flor da batata e os australianos em frutas. Hoje, genomas seqüenciados de vegetais reforçam a existência da proteína, chamada de *Pump*, sigla de *plant uncoupling mitochondrial protein* – proteína desacopladora mitocondrial de plantas.

É desacopladora por sua capacidade de dissociar dois processos celulares: respiração e fosforilação oxidativa – que é a formação de moléculas de ATP (adenina trifosfato), forma de energia química da célula. A ATP provém da oxidação, processo que ocorre dentro da mitocôndria, organela celular que funciona como estação conversora de energia.

Uma aplicação potencial da *Pump* é o controle do amadurecimento de

frutos, que reduziria perdas. Outra é a produção de plantas alteradas geneticamente para resistir a baixas temperaturas. A equipe do CBMEG já conseguiu produzir variedades transgênicas de tabaco (*Nicotiana tabacum*) que superexpressam a *Pump* e crescem mais rapidamente que as plantas normais.

Vercesi estuda o papel da *Pump* em frutos como o tomate, que pode ilustrar facilmente, pela cor, os passos do amadurecimento. Em cada passo, isolou-se a *Pump* e comprovou-se que sua atividade aumenta à medida que o tomate amadurece. “Parece que a explosão no consumo de oxigênio que ocorre numa fase do amadurecimento coincide com o aumento da expressão da proteína”, diz ele.

Esse estudo mostrou que, como a UcP nos animais, a *Pump* precisa de ácidos graxos livres para ser ativada. Enquanto o animal hiberna, além de fornecer substratos para a respiração, os ácidos graxos ativam a UcP.

“Por isso é que o urso engorda na primavera e no verão”, diz Vercesi. “Ele precisa de uma reserva de gordura, que será consumida para gerar calor no inverno.” Com o tomate não foi diferente: quando se adicionou albumina de soro bovino (BSA) para reduzir o estoque de ácidos graxos livres, a albumina funcionou como inibidora da *Pump*.

O grupo descobriu formas diferentes da *Pump*, assim como já se identificaram cinco variantes da UcP animal – a UcP1, a UcP2 constatada em tecido adiposo branco, a UcP3 em tecido muscular e as UcPs 4 e 5 no cérebro. Em vez de desencadear a termogênese, as variantes teriam papéis reguladores.

Gordos e magros - “A UcP2 do tecido adiposo branco explicaria por que



FOTOS MIGUEL BOYVAN

Vercesi e folhas de tabaco: as maiores, transgênicas, superexpressam a *Pump*

duas pessoas com a mesma ingestão calórica engordam em proporções bem diferentes”, comenta Vercesi. “A pessoa que engorda menos expressa mais a proteína.”

Por meio de comparações, facilitadas pelo seqüenciamento de genomas vegetais, agora se sabe que podem existir pelo menos quatro tipos de *Pump*. A equipe da Unicamp descobriu três delas na cana-de-açúcar, uma delas similar à UcP4 do cérebro. E aparecem em quantidades diferentes nos órgãos da cana e em idades distintas de cada órgão – sinal de que exercem papéis importantes no desenvolvimento. “Os estudos indicam que a *Pump* não é funcionalmente semelhante à UcP1, responsável pela termogênese”, conta Vercesi. “A *Pump* teria mais semelhanças com

as variantes 2 e 4 e sua função primordial seria promover uma regulação do metabolismo energético.”

Nos animais, a UcP1 ativada pelo frio torna a respiração celular até 50 vezes mais rápida e promove queima acelerada de gordura. Já as *Pumps* podem não ter atividade tão grande. “Batatas mantidas em câmaras frias apresentaram aumento de respiração celular, sem aumento significativo de temperatura”, relata o pesquisador. Uma das hipóteses é que a *Pump* estimularia a respiração, diminuindo a concentração de oxigênio e, portanto, promovendo uma defesa contra o estresse oxidativo.

A equipe da Unicamp testa a resistência ao estresse oxidativo em plantas de tabaco alteradas geneticamente, que superexpressam a *Pump*. Folhas normais e transgênicas foram expostas a diferentes concentrações de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) – água oxigenada. As transgênicas mostraram-se mais resistentes a essa agressão, pois têm taxas menores de degradação da clorofila e mantêm a cor por mais tempo.

Os organismos só sobrevivem quando vencem a luta contra o estresse oxidativo. Uma das principais funções do fruto é permitir a transmissão do genoma para a geração subsequente, mas o DNA – ácido desoxirribonucléico, portador do código genético – é sensível ao estresse oxidativo. “Durante o amadurecimento e a senescência, a proteína desacopladora deve ser importante para impedir a formação de radicais livres e preservar a informação genética intacta”, diz Vercesi.

Esse seria um dos mecanismos celulares de defesa contra as substâncias, como o cálcio, que estimulam a geração de espécies reativas de oxigênio. Tal poder antioxidante poderia ser manipulado para transformar as proteínas desacopladoras em conservantes naturais de alimentos ou futuros agentes para o combate de doenças degenerativas. ●

O PROJETO

Metabolismo de Oxigênio e Cálcio e suas Relações com Vida e Morte Celular

MODALIDADE

Projeto temático

COORDENADOR

ANÍBAL EUGÊNIO VERCESI – Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

INVESTIMENTOS

R\$ 217.377,05 mais US\$ 366.158,88