



A turma do desmanche

Identificados no núcleo das células compartimentos que desfazem proteínas

CARLOS FIORAVANTI

Durante os 4 anos em que trabalhou na Escola de Medicina da Universidade Harvard, em Boston, Estados Unidos, e, mais tarde, como professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto, Marcelo Damário Gomes mergulhou em uma linha de pesquisa que mostrou que o núcleo celular – e não só o citoplasma, a porção da célula que envolve o núcleo – abriga compartimentos responsáveis pela destruição de proteínas que não deram certo ou já cumpriram seu papel, antes que levem o organismo ao caos. Com trabalhos como esse, Gomes construiu uma trajetória pessoal que conciliou a exploração de espaços científicos e existenciais, ora ínfimos, ora amplos, e lhe permitiu contribuir tanto para o refinamento da imagem do núcleo celular quanto para o sonho de uma viagem tripulada a Marte.

O empenho desse e de outros grupos de pesquisa desfaz a imagem mais conhecida do núcleo como o território exclusivo dos cromossomos, as longas estruturas de proteínas e de DNA, cujas seqüências, os genes, regulam a produção de proteínas que formam os organismos. Não está por lá apenas o nucléolo, uma central de produção de um dos tipos da molécula de RNA que permite a produção de proteínas. Estão por lá também pelo menos dez outros compartimentos – ou organelas. Gomes desco-

briu um deles, o *fand*. Apresentado em fevereiro na *Molecular Biology of the Cell*, o *fand*, curiosamente, limita-se por si mesmo, sem uma membrana externa como a que separa o núcleo do citoplasma. Nos *fands* encontram-se as proteínas chamadas ubiquitinas que, em conjunto com outras, desfazem as que não servem mais ao organismo. “É uma linha de desmontagem”, compara Gomes, ao explorar a trilha aberta há 3 séculos pelo naturalista, astrônomo e arquiteto inglês Robert Hooke, o primeiro a observar uma célula sob um rudimentar microscópio.

“Nada está parado no núcleo”, assegura. Proteínas que chegam ou saem a todo momento controlam a divisão dos cromossomos, a qualidade e a recombinação dos genes e a formação de outras células – em síntese, a continuidade ou o fim dos seres vivos. Seis anos atrás uma equipe da Universidade de Lisboa havia identificado o primeiro desses compartimentos do núcleo com proteínas que eliminam outras proteínas, chamado de clastossoma e ocupado por proteínas específicas. Até então subestruturas semelhantes haviam sido encontradas apenas no citoplasma, que envolve o núcleo e outros compartimentos da célula.

Conduzido sob o olhar, as recomendações e os palpites de Alfred Lewis Goldberg, um bioquímico norte-americano que há 2 décadas descobriu um dos mecanismos essenciais de destruição seletiva de proteínas, o



Primeira imagem: desenho das células de cortiça vistas por Hooke e publicadas em 1664 no livro *Micrographia*

trabalho conjunto de Gomes e de dois médicos – o norte-americano Stewart Harris Lecker e o inglês Thomas Jagoe – ecoou também em outros campos. Em paralelo a um grupo de uma indústria farmacêutica que chegou aos mesmos resultados de modo independente, eles identificaram a enzima atrogina 1, que liga as ubiquitinas às proteínas do músculo, levando à perda da massa muscular, comum em alguns tipos de câncer, doenças renais, diabetes e mesmo quando o braço ou a perna permanecem engessados durante semanas. Em 2001, quando esse trabalho saiu em uma revista científica, Goldberg e sua equipe já haviam ganho um prêmio da Nasa, a agência espacial norte-americana, por terem mostrado a origem de um problema cuja solução poderia facilitar os almeçados vôos tripulados para Marte, que tomam 1 ano para ir e outro para voltar. “Por causa da ausência de gravidade no espaço”, conta Gomes, “um astronauta perde 5% da massa muscular por semana”.

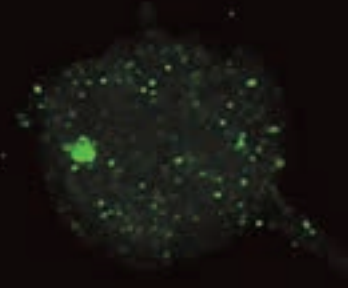
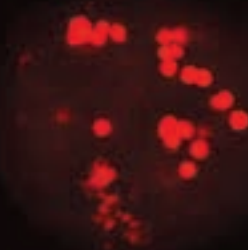
Os estudos sobre esses mecanismos de degradação de proteínas se intensificaram especialmente depois de 2004, quando dois cientistas de Israel e um dos Estados Unidos compartilharam o Prêmio Nobel de Química por terem evidenciado o papel da ubiquitina na destruição seletiva de proteínas de plantas e de animais. Chamado de proteossoma, esse mecanismo de limpeza só entra em ação

ao identificar proteínas que carregam pelo menos quatro ubiquitinas encadeadas. As ubiquitinas, assim chamadas por serem ubíquas ou onipresentes, funcionam como etiquetas que marcam quem deve morrer (uma animação sobre esse mecanismo, intitulada *Beijo da morte*, encontra-se em nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/animation.html). Gomes já havia saído de Harvard quando soube que Goldberg, um dos fortes candidatos ao Nobel por ter ajudado a identificar a ubiquitina, não estava entre os escolhidos.

Ubiquitina e genes - Formadas no citoplasma, as ubiquitinas espalham-se e circulam o tempo todo por todas as células dotadas de núcleo, como a maioria das que formam o corpo humano, com exceção das hemáceas, as células vermelhas do sangue. Algumas ubiquitinas que atravessam a membrana do núcleo se convertem em personagens-chave da limpeza do organismo ao formarem o *fand*. “O proteossoma só reconhece as proteínas que ganharam uma cadeia de pelo menos quatro ubiquitinas”, diz Gomes. Mas as ubiquitinas não representam apenas o carrasco que leva pela mão os condenados à morte a uma espécie de triturador. São também essenciais no controle dos genes e das próprias células. Segundo Gomes, proteínas conhecidas como fatores de transcrição suicida, que

Limpeza contínua

O núcleo celular
abriga pelo menos
dois tipos de
compartimentos
especializados
na destruição seletiva
de proteínas:
os clastossomas
(ao lado, em
vermelho) e os fands
(à direita, mancha
verde maior),
cada um com grupos
específicos de
proteínas



FOTOS ADRIANA OLIVEIRA MANFIOLLI/FMRP-USP

regulam a atividade dos genes, só funcionam depois de ganharem ubiquitinas. “Essa é uma forma de assegurar que os fatores de transcrição terão uma vida curta e serão destruídos depois de cumprirem seu papel apenas uma vez”, diz ele. “Tudo no interior da célula é extremamente regulado.”

A interação entre ubiquitina e proteassoma, o conjunto de proteínas que limpam o organismo do que não serve mais, explica um pouco melhor o desenvolvimento de doenças causadas pelo acúmulo de proteínas malformadas. É o caso, lembra Gomes, da coréia de Huntington, que se agrava à medida que se acumulam os resíduos que o proteassoma não consegue nem reconhecer nem desfazer. Em um artigo de revisão publicado em fevereiro deste ano na *Cellular & Molecular Biology Letters*, Halina Ostrowska, bióloga da Universidade de Bialystok, Polônia, mostra como esse mecanismo, por estar ligado à degradação da maioria das proteínas intracelulares, incluindo as que controlam a multiplicação e a morte das células, representa também um valioso alvo para novos medicamentos contra câncer e doenças inflamatórias. Parece uma possibilidade real: em menos de 10 anos o trabalho de Goldberg e de outros pioneiros nessa área levou ao desenvolvimento de um composto conhecido como Bortezomib, aprovado em 2005 para uso contra mielomas múltiplos.

A história pessoal de Gomes guarda semelhanças com seus objetos de estudo. Impulsionado pelo pai, descendente das primeiras famílias de espanhóis e portugueses que espantaram os índios coroados, derrubaram as matas a machado e iniciaram o plantio de café no noroeste

paulista, Gomes deixou Penápolis, uma cidade que este ano completará cem anos, ao terminar o antigo colegial. Estudou em Londrina, no Paraná, e depois na cidade de São Paulo, mas não se aquietou. O senso atávico de explorador ibérico o levou em seguida ao mais antigo e um dos mais ambiciosos centros de pesquisa biomédica dos Estados Unidos, a Escola de Medicina da Universidade Harvard, em Boston, uma metrópole de quase 5 milhões de habitantes.

Labirintos ubíquos - Gomes voltou de Harvard em abril de 2003 ao lado da mulher, Munira Baqui, então grávida de 3 meses de Olivia, rumo a outros espaços: instalaram-se em Ribeirão Preto, interior paulista, ele como professor recém-contratado, ela como pós-doutora na USP. Gomes, ainda hoje um dos poucos no Brasil a estudar os mecanismos de funcionamento da ubiquitina, novamente não se aquietou nem se recusou a navegar em mares desconhecidos. Aos poucos cercou-se de jovens pesquisadores como Adriana Oliveira Manfiolli, Sami Yokoo e Felipe Roberti Teixeira, que conduziram o trabalho que levou à identificação dos reservatórios de proteínas conjugadas à ubiquitina no núcleo celular, e de outros mais experientes como Eduardo Brandt de Oliveira, bioquímico que ajudou a planejar e a interpretar os experimentos, e Roy Edward Larson, à frente de dois microscópios confocais. Eles sabem que trabalham em uma área de pesquisa extremamente competitiva, ainda mais depois do Nobel de 2004, e labiríntica: conhecemos não mais de uma dúzia das 500 a mil enzimas que regulam a atividade da ubiquitina. ■