



Origami molecular

Estruturas que só surgem na forma enovelada de proteínas podem ser essenciais para o seu reconhecimento por enzimas

Depois de verificar que durante a divisão celular a proteína alfa-tubulina é alterada pela enzima proteína quinase C, a biomédica Deborah Schechtman, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP), queria detalhar como isso acontece. Faltava encontrar o ponto em que as duas moléculas se encaixam como as peças de um quebra-cabeça. Embora as proteínas existam nas células em complexos novos, é na sua composição linear que se costuma procurar o encaixe com as quinases. É como se fosse um fio de contas, em que cada cor representaria um aminoácido diferente. Sem encontrar sinais do encaixe, Deborah teve uma inspiração: telefonou para o biólogo Paulo Oliveira, do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), e pediu que ele verificasse a estrutura tridimensional. Não demorou para que o especialista em modelagem molecular telefonasse com a notícia: havia encontrado.

“Quando a proteína se enovela, o que estava distante na estrutura linear pode ficar próximo”, explica Deborah, que classifica o achado, publicado em novembro de 2014 na revista *Science Signaling*, como uma quebra de paradigma. O editor descreve o processo como semelhante ao origami, em que as dobraduras

no papel criam a estrutura que pode ser reconhecida. É uma mudança importante para pesquisadores da área, que usam programas de bioinformática para comparar bancos de proteínas representadas por suas estruturas lineares – o tal fio de contas coloridas – para encontrar pontos de correspondência essenciais ao reconhecimento entre proteínas ou com outras substâncias. Esse método é eficaz para encontrar uma enorme diversidade de sítios de interação, mas os grupos liderados por Deborah e Oliveira estudaram modelos de cerca de mil proteínas e mostraram que encaixes estruturais também são comuns. “Precisamos agora desenvolver ferramentas de bioinformática para prever ligações tridimensionais”, conclui a pesquisadora.

Não é novidade que a estrutura tridimensional das proteínas seja essencial em sua função, mas esse fundamento não costuma ser levado em conta em estudos sobre interações entre quinases e seus substratos, em que estímulos que vêm de fora da célula provocam algum acontecimento dentro dela. No caso estudado pela pesquisadora da USP, ao acionar algum receptor na membrana, o estímulo desencadeia uma série de reações que ativam a enzima proteína quinase C. A enzima em seguida se desloca para a região da célula onde deve atuar e encon-

tra a alfa-tubulina, para a qual transfere um grupo fosfato (processo conhecido como fosforilação). É esse encontro que depende do reconhecimento tridimensional. “Demonstramos que as quinases leem braille”, brinca Deborah, numa alusão ao reconhecimento pelo tato, e não pela leitura das letras que simbolizam os aminoácidos na sequência linear.

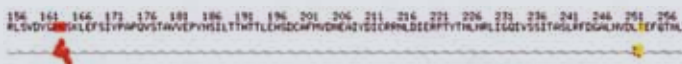
Ela imagina ver o impacto da descoberta em alguns anos, computado o ritmo das publicações científicas, mas já teve uma amostra na velocidade que apenas as redes sociais permitem. No dia seguinte à publicação do artigo, o português Pedro Beltrão, pesquisador do Instituto Europeu de Bioinformática, na Inglaterra, o divulgou em sua conta no Twitter – a rede social mais usada para esse fim (ver Pesquisa FAPESP nº 221). “A especificidade das interações domínio-peptídeo já era um problema difícil. Agora precisamos pensar em motivos ‘lineares’ 3D”, escreveu, suscitando interesse de colegas de vários países numa breve discussão. A conversa revela que a mudança não se restringe ao desafio de se pensar em três dimensões, mas também amplia o local nas proteínas onde se deve buscar esses pontos de encaixe. “Acreditava-se que as fosforilações fossem mais frequentes em áreas pouco estruturadas”, explica Deborah. Não foi o que ela e seus colegas viram.

O bom relacionamento entre quinases e proteínas é crucial na saúde humana. A atividade desregulada pode estar por trás do desenvolvimento de câncer, de processos inflamatórios e de problemas cardiovasculares, entre outras doenças. “Os moduladores de quinases representam 25% dos esforços da indústria farmacêutica”, conta Deborah. Ela acredita que entender como essas enzimas interagem

Pontos distantes que se aproximam

O enovelamento cria sequências que não existem na proteína linear

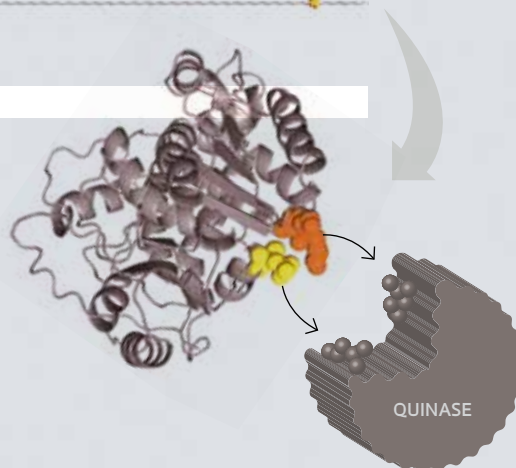
TUBULINA LINEAR



TUBULINA TRIDIMENSIONAL

A estrutura da tubulina que permite que ela seja reconhecida pela quinase só aparece na forma enovelada da proteína, dificultando a sua detecção pelos pesquisadores

FONTE DEBORAH SCHECHTMAN / IQ-USP



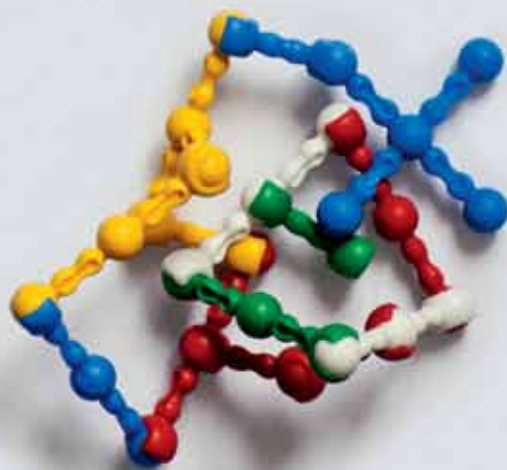
com as proteínas pode contribuir para o desenho de moduladores mais específicos do que os atuais.

“Se fizermos pesquisa básica boa, algum dia ela terá aplicação”, afirma a pesquisadora da USP, defendendo o amplo financiamento de investigação não direcionada a questões práticas. Ela também ressalta a importância da multidisciplinaridade de grupos de pesquisa e dos próprios pesquisadores. “Só dei atenção à estrutura tridimensional porque vim da bioquímica antes de chegar à biologia celular.” A parceria com Paulo Oliveira surgiu quando ambos dividiam uma sala no Instituto do Coração da USP (InCor) e deu origem ao trabalho que envolve estudantes de ambos – neste caso sobretudo as doutorandas Mariana Duarte e Darlene Pena e o mestrando Felipe Ferraz –, reunindo conhecimentos em bioquímica, biologia celular e modelagem de proteínas.

A importância da manutenção precisa da estrutura tridimensional das proteínas também foi mostrada recentemente pelo grupo liderado pelo químico Peter Wolynes e pelo físico brasileiro José Onuchic na Universidade Rice, nos Estados Unidos. Em artigo publicado em agosto de 2014 na revista *PNAS*, eles detectaram em oito famílias de proteínas indicações de que a seleção natural

exerce uma forte pressão no sentido de manter a integridade estrutural das moléculas dobradas. Eles observaram que quando uma mutação altera um aminoácido numa parte da proteína que interage com outra, esta segunda também sofre uma alteração de maneira a preservar a estrutura. Isso acontece mesmo quando se trata de trechos que estão distantes na estrutura linear da proteína. O trabalho reforça, do ponto de vista evolutivo, o papel da estrutura tridimensional no funcionamento de proteínas. ■

Maria Guimarães



Projetos

1. PKC e vias de sinalização da autorrenovação e diferenciação de células-tronco embrionárias murinas (2010/18640-8); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisadora responsável Deborah Schechtmann (USP); Investimento R\$ 412.740,16 (FAPESP).
2. Desenho racional de peptídeos inibidores específicos para proteínas cinase C: uma abordagem computacional e validação experimental (2008/52695-4); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisador responsável Paulo Sergio Lopes de Oliveira (LNBio); Investimento R\$ 90.016,12 (FAPESP).

Artigos científicos

- DUARTE, M. L. et al. Protein folding creates structure-based, noncontiguous consensus phosphorylation motifs recognized by kinases. *Science Signaling*, v. 7, n. 350, ra105, 4 nov. 2014.
- MORCOS, F. et al. Coevolutionary information, protein folding landscapes, and the thermodynamics of natural selection. *PNAS*, v. 111, n. 34, p. 12408-13, 26 ago. 2014.