



Dentro da Célula



U.S. DEPARTMENT OF
HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Institute of General Medical Sciences

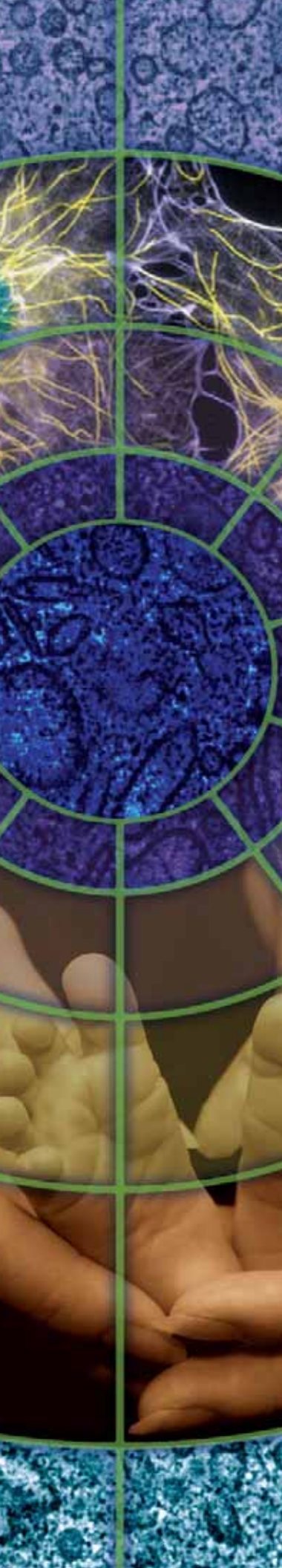


Traduzido e Adaptado
www.casadasciencias.org
Setembro de 2009

O que é o NIGMS?

O National Institute of General Medical Sciences

(NIGMS) promove a investigação biomédica básica ao nível de genes, proteínas e células. Também financia estudos acerca de processos fundamentais, designadamente associados à comunicação entre células, à utilização de energia pelos nossos organismos e ao modo como reagimos a medicamentos. Os resultados deste tipo de investigação incrementam a nossa compreensão da vida e servem de base ao diagnóstico, ao tratamento e à prevenção de doenças. Os programas de formação em investigação do Instituto preparam a próxima geração de cientistas biomédicos e o NIGMS tem programas que visam estimular minorias sub-representadas nas ciências biomédicas e comportamentais a seguir carreiras na investigação. O NIGMS promoveu a investigação da maioria dos cientistas mencionados neste caderno.



Dentro da Célula

U.S. DEPARTMENT OF
HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Institute of General Medical Sciences

NIH Publication No. 05-1051
Revised September 2005
<http://www.nigms.nih.gov>

Traduzido e Adaptado
www.casadasciencias.org
Setembro de 2009



Índice

| | |
|---|-----------|
| PREFÁCIO: A METRÓPOLE MICROSCÓPICA DENTRO DE TI | 4 |
| CAPÍTULO 1: A CÉLULA: GUIA DO PROPRIETÁRIO | 6 |
| Núcleo: O Cérebro da Célula | 7 |
| Membrana Celular: Especialista em Compartimentar e Comunicar | 8 |
| O Retículo Endoplasmático: Costureiro de Proteínas e Fábrica de Lípidos | 8 |
| Golgi: Centros de Acabamento, Empacotamento e Expedição | 10 |
| Lisossomas: Centros de Reciclagem e Camiões de Lixo | 10 |
| Mitocôndrias: Centrais de Energia da Célula | 11 |
| Citoesqueleto: O Esqueleto da Célula... e Muito Mais | 12 |
| A Visita Termina Aqui | 14 |
| Ferramentas entusiasmantes para estudar as células | 14 |
| <i>Controvérsias em Ciência</i> | 18 |
| CAPÍTULO 2: O ABC DA CÉLULA | 20 |
| Sentes-te Com Força? | 20 |
| Proteínas: Uma Prioridade | 21 |
| Hora de Ponta na Célula | 26 |
| <i>A Marca da Morte</i> | 30 |
| CAPÍTULO 3: NO TRABALHO: ESPECIALIDADES CELULARES | 32 |
| Competente Para o Trabalho | 33 |
| Células Estaminais – Tudo em Um | 34 |
| Tu Tens Fibra(s)! – (nervosas) | 37 |
| Nutrindo os Óvulos Bebés | 39 |
| A Ciência dos Sentidos | 40 |
| Células em Movimento | 42 |
| <i>Ciência em Grande</i> | 44 |
| CAPÍTULO 4: REPRODUÇÃO CELULAR: DIVIDIR PARA MULTIPLICAR | 46 |
| As Duas Faces da Divisão Celular | 47 |
| O Ciclo Celular | 48 |
| Mitose: Vamos Dividir-nos! | 50 |
| Meiose: Sexo, Hereditariedade, e Sobrevivência | 52 |
| <i>Porque Não És Assim Tão Parecido Com Os Teus Pais?</i> | 58 |
| CAPÍTULO 5: O ÚLTIMO CAPÍTULO: ENVELHECIMENTO CELULAR E MORTE | 60 |
| O Envelhecimento: Um Mundo de Teorias | 61 |
| Roubando Oxigénio | 62 |
| Danos, Sim. Mas Envelhecimento? | 63 |
| Telómeros: Relógios Celulares | 64 |
| As Células Que Nunca Morrem Podem Matar-te | 66 |
| Morte de Uma Célula | 67 |
| Apoptose e Mitose: A Vida em Equilíbrio | 68 |
| Vendo-nos Livres dos Elementos Perturbadores | 70 |
| <i>Biologia Celular: a Ciência da Vida</i> | 72 |
| GLOSSÁRIO | 74 |

A Metrópole Microscópica Dentro de Ti

Neste preciso momento, a electricidade crepita no teu cérebro, assassinos vorazes percorrem as tuas veias, substancias químicas corrosivas, fervilham da tua cabeça aos pés. Na verdade, todo o teu corpo é como uma central eléctrica, fábrica de produtos químicos, rede de transportes, estrutura de comunicações, unidade de desintoxicação, hospital e campo de batalha, tudo num só. Os trabalhadores de cada uma destas indústrias são as tuas células.

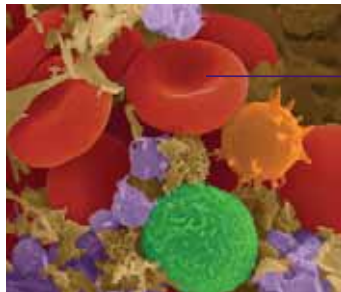
As células são as mais pequenas formas de vida – as unidades funcionais e estruturais de todos os seres vivos. O teu corpo contém triliões de células, organizadas em mais de 200 tipos principais.

Num determinado momento, cada célula executa milhares de tarefas. Algumas destas tarefas são de tal modo essenciais à vida que são realizadas por praticamente todas as células. Outras tarefas são realizadas apenas por células altamente especializadas, como revestir o interior do corpo (células epiteliais), evitar que o corpo se desfaça como gelatina (células ósseas), eliminar substâncias tóxicas (células do fígado) ou permitir aprender e recordar (células do cérebro). As células têm também que produzir produtos que o teu corpo necessita tais como suor, saliva, enzimas, hormonas e anticorpos.

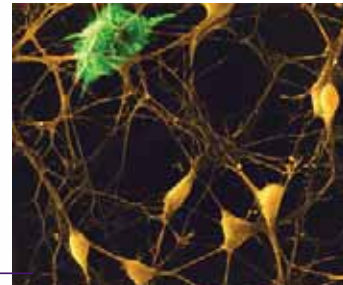
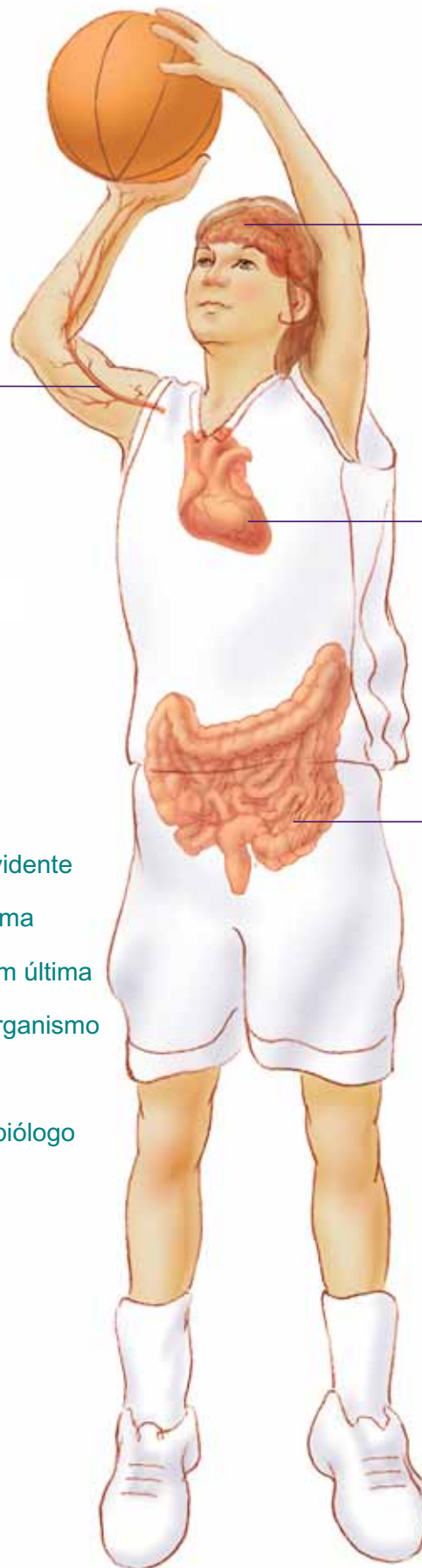
No **Capítulo 1, “A Célula: guia do proprietário”**, vamos explorar algumas estruturas básicas que permitem às células levar a efeito as suas tarefas e algumas metodologias usadas pelos cientistas para estudar as células. No **Capítulo 2, “O ABC da Célula”**, vamos centrar-nos nas funções partilhadas por praticamente todas as células: produzir combustível e proteínas, transportar materiais e eliminar os resíduos. No **Capítulo 3, “No trabalho: especialidades celulares”**, vamos aprender como as células se especializam para conseguir executar as suas tarefas específicas. Nos **Capítulos 4 “Reprodução Celular Dividir para Multiplicar” e 5, “O último capítulo: envelhecimento celular e morte”**, vamos descobrir como as células se reproduzem, envelhecem e morrem.

Muita da investigação descrita nesta publicação é efectuada por biólogos celulares em universidades e outras instituições do país, financeiramente suportadas por impostos dos Estados Unidos, especialmente atribuídos pelo National Institute of General Medical Sciences (NIGMS), que está integrado no the National Institutes of Health. O NIGMS está particularmente interessado na Biologia Celular porque o conhecimento íntimo do seu funcionamento está na base da compreensão da saúde e da doença.

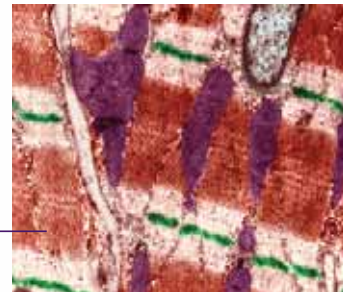
Embora os cientistas aprendam mais sobre as células e as suas funções no nosso corpo a cada dia que passa, este campo de conhecimento constitui, ainda, uma fronteira excitante com territórios desconhecidos e questões não resolvidas. Talvez, tu, um dia venhas a contribuir para responder a algumas destas questões.



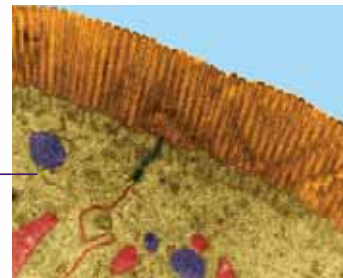
Células do sangue



Células nervosas



Células do músculo cardíaco



Células do intestino delgado

“Há muito tempo que se tornou evidente que a chave para qualquer problema biológico tem de ser procurada, em última instância, na célula; pois todo o organismo vivo é, ou foi, uma célula.”

E.B. Wilson (1856-1939) famoso biólogo celular

◀ O teu corpo contém muitos tipos diferentes de células, cada um especializado numa tarefa específica. As células vermelhas do sangue (glóbulos vermelhos) transportam o oxigénio necessário à vida para todas as partes do corpo, as células brancas do sangue (glóbulos brancos) matam os agentes infecciosos invasores, as células do intestino lançam produtos químicos que desagregam os alimentos de modo que os nutrientes possam ser absorvidos, as células nervosas emitem mensagens químicas e eléctricas que permitem o pensamento e o movimento e as células do coração bombeiam constantemente sangue tornando possível a vida propriamente dita.

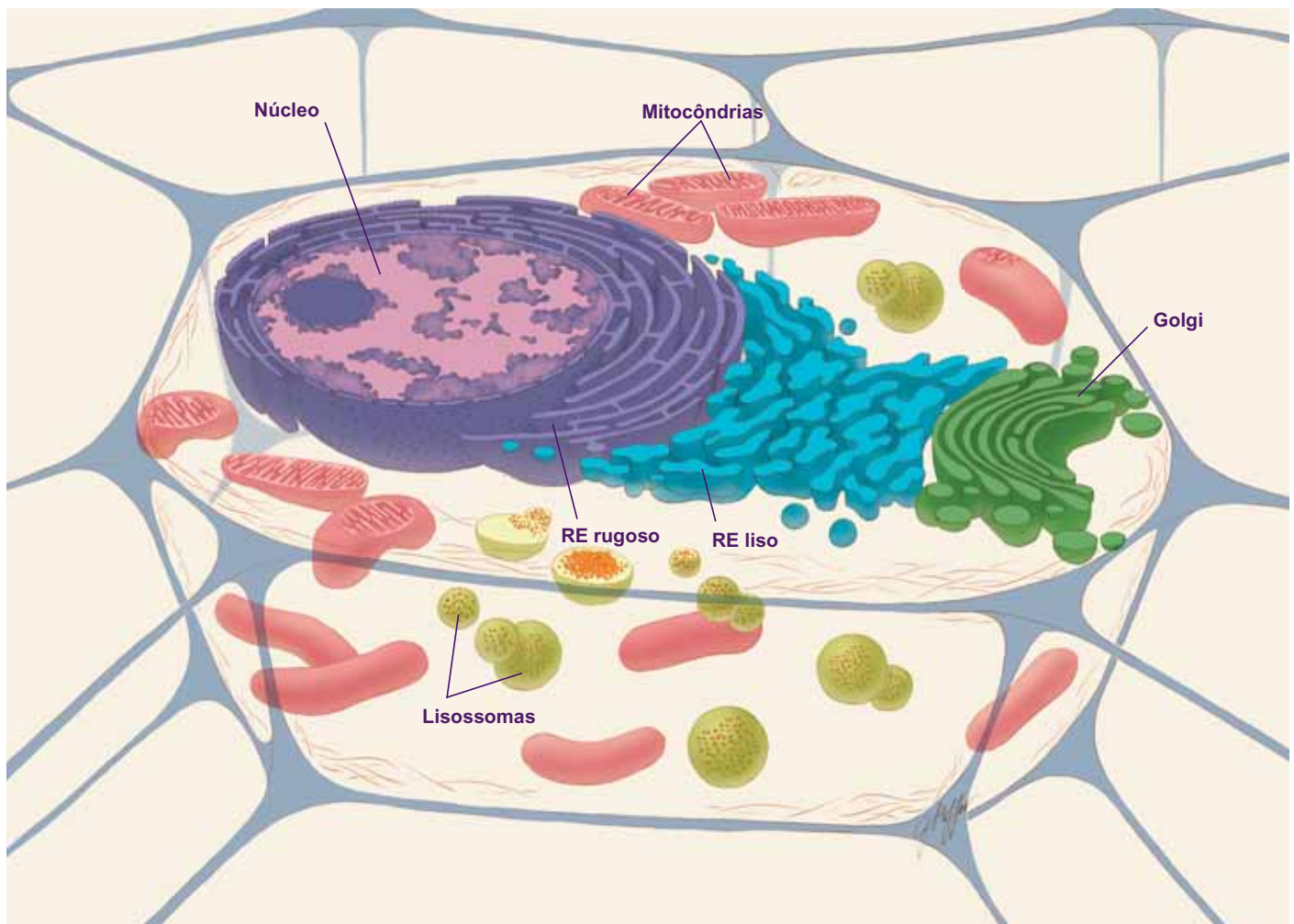
A Célula: Guia do Proprietário

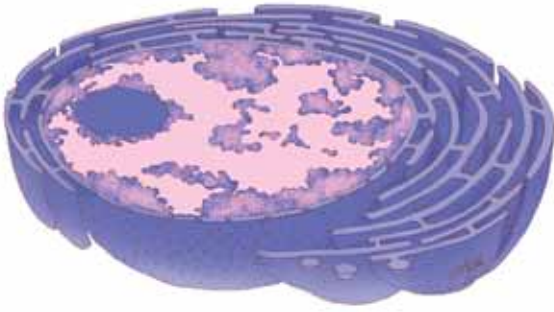
Bem-vindo! Esperamos que esta transformação não seja assustadora! Encolheste um tamanho cerca de 3 milhões de vezes mais pequeno do que o teu tamanho normal. Tens agora cerca de 0,5 **micrómetros** de altura (um micrómetro é cerca da 1/1000 de um milímetro). Mas não te preocupes, pois voltarás ao teu tamanho inicial antes de terminares este capítulo.

Nesta escala, uma célula humana de dimensões médias parece tão larga, alta e longa como um campo de futebol. Contudo, do teu ponto de observação,

não consegues vislumbrar toda a sua extensão. A vista é obstruída por uma mistura de moléculas, fibras e estruturas celulares variadas chamadas **organelos**. Os organelos, tal como os **órgãos** do corpo, têm, cada um, uma função biológica a cumprir.

Agora que os teus olhos já se habituaram à obscuridade, vamos explorar em primeira-mão e de perto, o mundo assombroso dentro de uma célula.



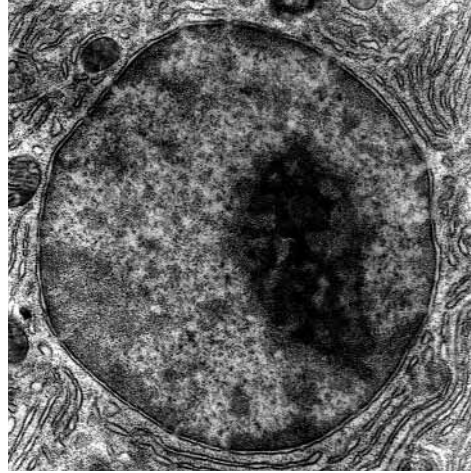


Núcleo: O Cérebro da Célula

Olha para baixo. Notas uma curvatura ligeira? Estás sobre uma estrutura aproximadamente esférica com cerca de 15 m de diâmetro. É o **núcleo** – basicamente o cérebro da célula.

O núcleo é o organelo mais proeminente e pode ocupar até 10% do espaço interior da célula. Contém o equivalente à “matéria cinzenta” da célula – o seu material genético ou **DNA**. Sob a forma de genes, cada um em conjunto com moléculas auxiliares, o DNA determina a identidade da célula, gere as suas atividades e constitui o “livro de receitas” oficial para as **proteínas** do corpo.

Agora avança – salta. É um pouco elástico, não é? Isso é porque o núcleo está rodeado por duas **membranas** maleáveis sendo o conjunto das duas conhecido por **invólucro nuclear**. Normalmente o invólucro nuclear está

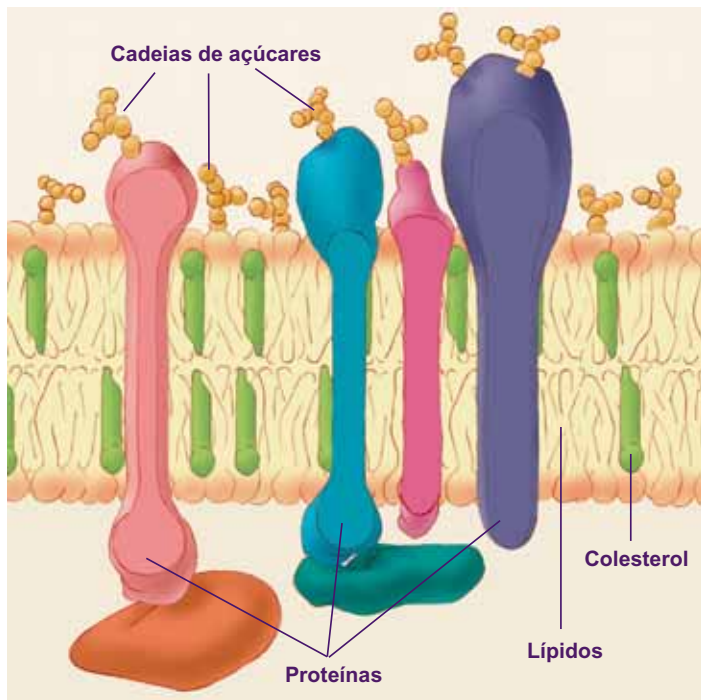


perfurado por aberturas octogonais com cerca de 2,5 centímetros (nesta escala) com bordos levantados. Estas aberturas, os **poros nucleares**, permitem a entrada e saída de mensageiros químicos do núcleo. Contudo, nós eliminámos os poros nucleares desta área do núcleo, não vás torcer um tornozelo num deles.

Se excluirmos o núcleo, o resto do interior da célula é conhecido por **citoplasma**.

| CÉLULAS EUCARIÓTICAS | CÉLULAS PROCARIÓTICAS |
|---|--|
| As células de organismos “complexos”, incluindo todas as plantas e animais | Organismos “simples”, incluindo bactérias e cianobactérias |
| Contêm um núcleo e muito outros organelos, cada um rodeado por uma membrana (o núcleo e a mitocôndria possuem duas membranas) | Não possuem núcleo ou outros organelos rodeados por membranas. |
| Podem especializar-se em determinadas funções tais como absorver os nutrientes dos alimentos ou transmitir impulsos nervosos; grupos de células podem formar grandes órgãos multicelulares e organismos | Usualmente existem como células individuais e idênticas |
| Muitas células animais medem cerca de 10-30 micrómetros e muitas células vegetais 10-100 micrómetros de diâmetro | Muitas medem 1-10 micrómetros de diâmetro |

Praticamente todas as formas de vida pertencem a uma de duas categorias: **eucariotas** ou **procariotas**



▲ A membrana que rodeia a célula é feita de proteínas e lipídios. Dependendo da localização da membrana e função no corpo, os lipídios podem constituir 20 a 80 % da membrana sendo o restante constituído por proteínas. O **colesterol**, que não se encontra nas células vegetais, é um tipo de lípido que contribui para a rigidez das membranas.

Membrana Celular: Especialista Em Compartmentar e Comunicar

Podes não te recordar mas atravessaste uma membrana para chegar até aqui. Cada célula está contida numa membrana pontuada por passagens especiais, canais e bombas. Estes dispositivos deixam entrar - ou forçam a saída – de moléculas seleccionadas. O seu objectivo é proteger cuidadosamente o ambiente interno da célula que consiste num caldo espesso (chamado **citossol**) de sais, nutrientes e proteínas que representa cerca de 50 % do volume da célula (sendo resto representado pelos organelos).

A membrana periférica da célula é constituída por uma mistura de proteínas e **lipídios** (gorduras). Os lipídios conferem flexibilidade às membranas. As proteínas transmitem mensagens químicas para a célula e também monitorizam e mantêm o ambiente químico da célula. No lado exterior da membrana existem cadeias de moléculas de açúcares que se ligam a algumas proteínas e lipídios que auxiliam cada tipo de célula a realizar a sua tarefa. Se tentasses saltar na superfície exterior da célula como fizeste com o invólucro do núcleo verificarias que todas estas moléculas de açúcares e proteínas protuberantes tornavam essa tarefa complicada (e pegajosa).

O Retículo Endoplasmático: Costureiro de Proteínas e Fábrica de Lipídios

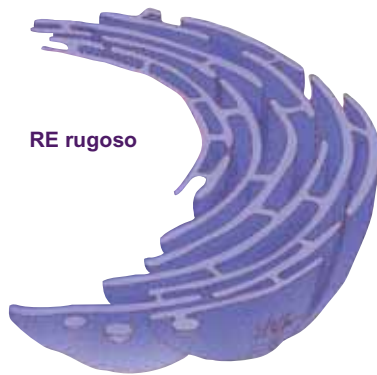
Se espreitares pelo lado do núcleo notarás grupos de sacos enormes e interligados que se juntam uns aos outros. Cada saco tem apenas alguns centímetros de diâmetro mas o seu comprimento pode estender-se por 30 metros ou mais. Esta rede de sacos, o **retículo endoplasmático** (RE), pode ocupar frequentemente mais de 10% do volume total da célula.

Se observares mais de perto, verificas que os sacos estão cobertos por protuberâncias arredondadas com cerca de 5 cm de largura. Estas protuberâncias, denominadas **ribossomas**, são máquinas moleculares sofisticadas constituídas por mais de 70 proteínas e 4 cadeias de **RNA**, uma molécula aparentada com o DNA. Os ribossomas têm uma tarefa fundamental: construir as proteínas da célula. Sem ribossomas, não existiria a vida tal como a conhecemos.

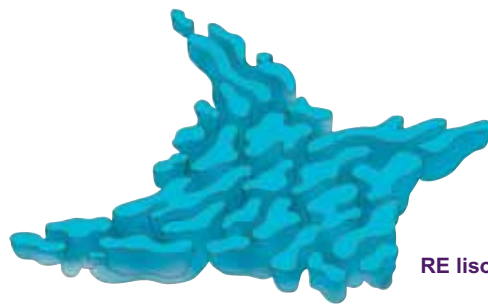
Para construir uma proteína, os ribossomas vão juntando, um a um, blocos químicos de construção. À medida que as novas cadeias proteicas se vão desenrolando a partir dos ribossomas, dirigem-se directamente para o interior do RE. Aí, há **enzimas** que diligentemente revestem as proteínas com cadeias especializadas de açúcares.

Agora, vai trepando a partir do núcleo pelo RE. À medida que te afastas do núcleo verificas que o número de ribossomas diminui. Tem cuidado! Os ribossomas serviam de bons pontos de apoio para as mãos e os pés. À medida que os ribossomas se vão tornado mais escassos até desaparecerem podes escorregar pelo ER liso e não consegues voltar a trepar.

Para além de possuir poucos ribossomas o ER liso tem uma forma e função diferentes do ER rugoso, carregado de ribossomas. Um labirinto de túbulos ramificados, o ER liso, é especializado na produção de lipídios, contendo também enzimas que destroem substâncias prejudiciais. Muitos tipos de células não possuem ER liso



RE rugoso



RE liso

- ▲ O retículo endoplasmático existe em dois tipos: o RE rugoso está coberto de ribossomas e processa as proteínas recém produzidas; o RE liso é especializado na produção de lípidos e na destruição de moléculas tóxicas.

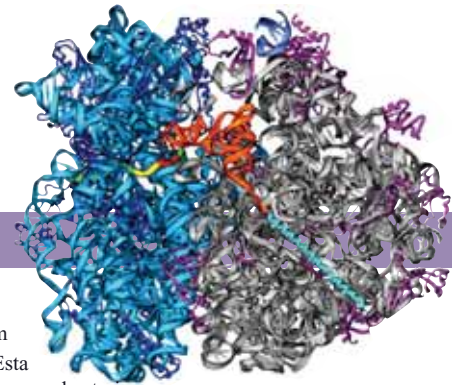


SUEJUNJI ITO

RE rugoso

mas algumas células, como as do fígado que é responsável por neutralizar toxinas, possuem RE liso abundante.

Seguidamente, observa o citosol. Vês alguns ribossomas flutuando livremente? As proteínas produzidas nestes ribossomas permanecem no citosol. Isto contrasta com as proteínas produzidas nos ribossomas do RE rugoso que são dirigidas para outros organelos ou enviadas para o exterior da célula para exercerem funções noutras partes do corpo. Alguns exemplos de proteínas que saem da célula (chamadas proteínas secretadas) são os **anticorpos**, a insulina, enzimas digestivas e muitas **hormonas**.



Rx: Bloqueadores de Ribossomas

Todos os organismos celulares, incluindo as bactérias, possuem ribossomas. Todos os ribossomas são contidos por proteínas e RNA ribossomal. Contudo, as formas precisas destas máquinas biológicas diferem em características muito específicas entre os humanos e as bactérias. Este aspecto é interessante para os investigadores que desenvolvem medicamentos que matam bactérias, chamados antibióticos, pois significa que os cientistas podem planear terapias que bloqueiam os ribossomas bacterianos (e deste modo, as próprias bactérias) sem afectar os hospedeiros humanos.

Muitos medicamentos antibióticos no mercado funcionam pela inibição dos ribossomas das bactérias que causam infecções. Contudo, muitos microorganismos desenvolveram resistência a estes medicamentos e, por isso, necessitamos urgentemente de novos antibióticos para substituir aqueles que perderam a eficácia na luta contra a doença.

Recorrendo a técnicas de imagem sofisticadas, como a cristalografia de raios-X, os investigadores conseguiram

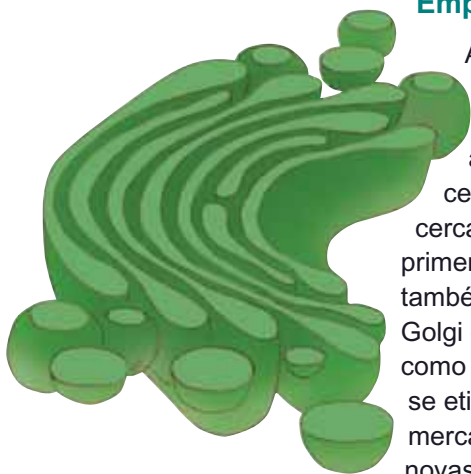
- ▶ Num feito técnico dramático, os cientistas obtiveram a primeira imagem estrutural de um ribossoma em 1999. Esta imagem mais recente capturou um ribossoma bacteriano enquanto produzia uma proteína. (uma espiral longa e rectilínea a azul mais claro). Esta imagem mostra também que, ao contrário das máquinas celulares típicas, que são constituídas por agregados de proteínas (aqui representadas por fitas vermelhas), os ribossomas são constituídos principalmente por RNA (as grandes ansas azuis e cinzentas escadeadas). Estudos mais pormenorizados das estruturas ribossómicas poderão conduzir à obtenção de medicamentos antibióticos mais aperfeiçoados.

CORTESIA DE IMAGEM DE HARRY NOLLER

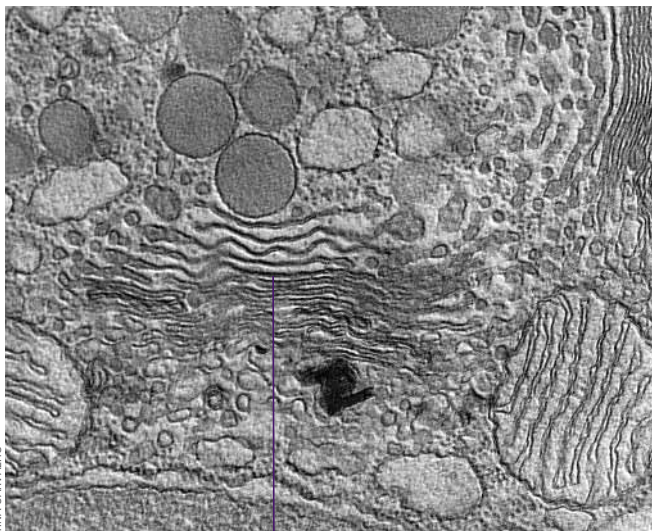
visualizar imagens moleculares dos antibióticos durante a sua ligação a um ribossoma bacteriano. O estudo pormenorizado destas imagens tridimensionais fornece aos cientistas novas ideias sobre o desenvolvimento de novas moléculas, feitas à medida, que se liguem mais fortemente aos ribossomas. Estas moléculas podem conduzir ao desenvolvimento de novos antibióticos, mais eficazes.

—Alison Davis

Golgi: Centros de Acabamento, Empacotamento e Expedição

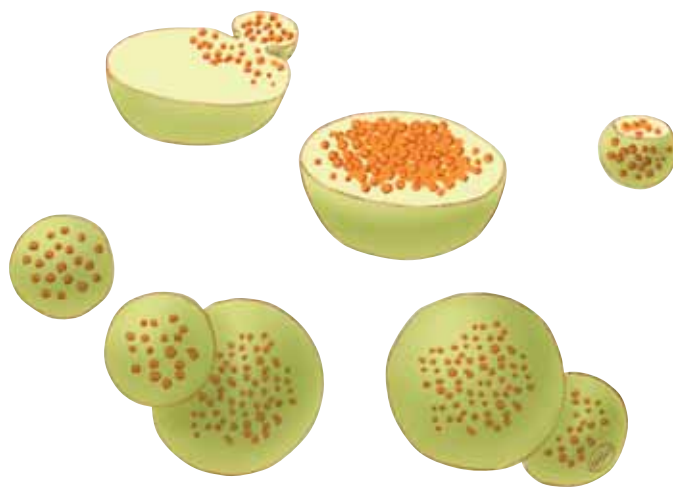


Agora vamos tentar andar um pouco pelo citosol. Notaste aquela meia-dúzia de balões achatados, cada um com alguns centímetros de diâmetro, e com cerca de 70 centímetros de comprimento? É o complexo de **Golgi**, também denominado aparelho de Golgi ou, simplesmente, Golgi. Tal como uma loja de presentes em que se etiqueta, embrulha e expede as mercadorias, o Golgi recebe do RE novas proteínas e lípidos, adiciona-lhe os acabamentos, coloca-lhes o endereço e expede-os para os seus destinos finais. Alguns dos locais a que as moléculas se destinam são os **lisossomas**.



TINA CARVALHO

Golgi



Lisossomas: Centros de Reciclagem e Camiões de Lixo

Vês aquela bolha com cerca de 3 metros de diâmetro? É um lisossoma. Vamos lá ver – acho que vais gostar disto. Talvez mais do que os outros organelos, os lisossomas podem ter um tamanho muito variado – de 13 cm a quase 1 metro de diâmetro.

Vai lá e encosta-lhe o ouvido. Ouves sibilar e gorgolejar? É o som de enzimas poderosas e ácidos desfazendo em bocados tudo o que lá vai ter dentro.

Contudo, as substâncias não se dissolvem apenas dentro do lisossoma e desaparecem para sempre. São decompostas nas suas partes componentes que são quase todas recicladas pela célula como nutrientes ou blocos de construção. Os lisossomas também funcionam como camiões de lixo que recolhem os desperdícios inúteis e lançam-nos no exterior da célula. A partir daí, o corpo possui várias maneiras de os eliminar.

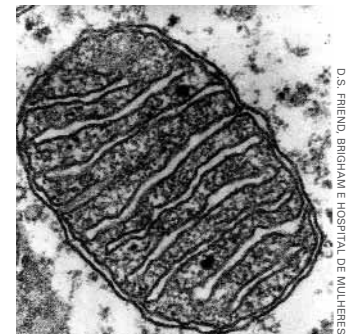
Mitocôndrias: Centrais de Energia da Célula

Pestaneja. Respira. Mexe os dedos dos pés. Estes movimentos subtis – tal como as múltiplas reacções químicas que ocorrem dentro dos organelos – necessitam de grandes quantidades de energia celular. A maior fonte de energia no teu corpo é uma pequena molécula denominada **ATP** ou adenosina-trifosfato.

O ATP é produzido em organelos chamados **mitocôndrias**. Vamos lá ver se encontramos algumas. Elas parecem salsichas, tão compridas como carrinhas de carga mas mais estreitas. Oh, ali estão algumas. À medida que nos aproximamos podes ouvir um zumbido semelhante ao ruído de uma central eléctrica. Isto não é uma coincidência. Tal como as centrais eléctricas produzem electricidade a partir de combustíveis fósseis ou barragens hidroeléctricas, as mitocôndrias convertem a energia dos alimentos em ATP.

Tal como outros organelos, as mitocôndrias estão envolvidas por uma membrana externa. Contudo, também possuem uma membrana interna. É de notar que a membrana interna é quatro ou cinco vezes maior que a membrana externa. Para caber dentro do organelo a membrana interna possui numerosas pregas e protuberâncias em forma de dedo que se prolongam para o centro do organelo. Estas dobras possuem uma importante função: aumentar imensamente a superfície disponível para a maquinaria celular que produz o ATP. Por outras palavras, as pregas aumentam enormemente a capacidade de produção de ATP das mitocôndrias.

O espaço interno das mitocôndrias, semelhante a um labirinto, está preenchido com um caldo espesso com centenas de enzimas, DNA (as mitocôndrias são os únicos organelos a possuírem o seu próprio material genético), ribossomas especiais mitocondriais e outras moléculas necessárias para activar os genes mitocondriais.

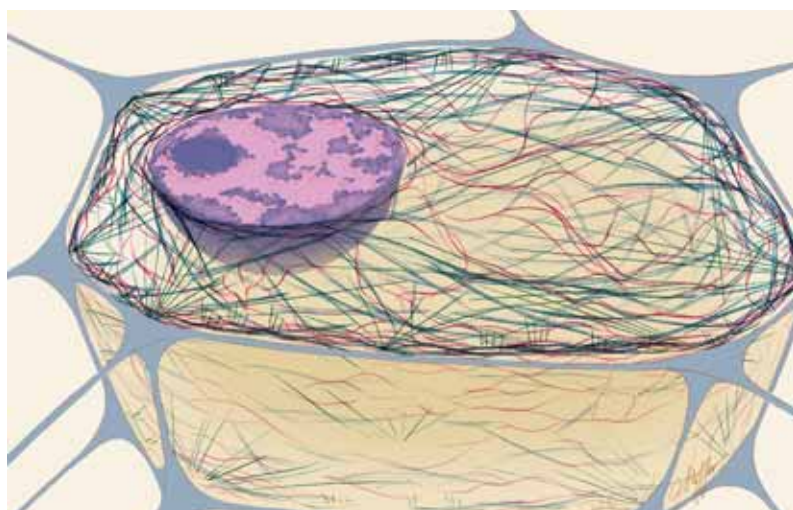


D.S. FRIEND, BRIGHAM E HOSPITAL DE MULHERES

| | TAMANHO REAL (MÉDIA) | TAMANHO PERCEBIDO QUANDO AMPLIADO 3 MILHÕES DE VEZES |
|---|--|--|
| Diâmetro celular | 30 micrómetros* | 90 metros |
| Diâmetro do núcleo | 5 micrómetros | 15 metros |
| Comprimento da mitocôndria | Tipicamente 1-2 micrómetros mas podendo atingir 7 micrómetros de comprimento | 5,5 metros |
| Diâmetro do lisossoma | 50-3000 nanómetros* | 13 centímetros a 9 metros |
| Diâmetro do ribossoma | 20-30 nanómetros | 5-7,6 centímetros |
| Largura do microtúbulo | 25 nanómetros | 7,6 centímetros |
| Largura do filamento intermediário | 10 nanómetros | 3 centímetros |
| Largura do filamento de actina | 5-9 nanómetros | 1,3-2,6 centímetros |

*Um micrómetro é 10^{-6} do metro. Um nanómetro é 10^{-9} do metro

- As três fibras do citoesqueleto – microtúbulos a azul, filamentos intermediários a vermelho e actina a verde – exercem inúmeras funções na célula



Citoesqueleto: O Esqueleto da Célula... e Muito Mais

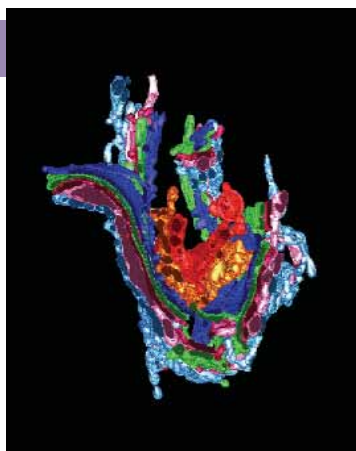
Agora, notamos aqueles tubos, cordões e varetas em que temos vindo a tropeçar. No seu conjunto denominam-se o **citoesqueleto** – o esqueleto da célula. Tal como os esqueletos ósseos que nos conferem estabilidade, o citoesqueleto confere às células a forma, resistência e capacidade de se movimentar mas executa mais funções além destas.

Pensa por um momento nas tuas próprias células. Neste momento, algumas estão a dividir-se a meio, a mover-se ou a sofrer alterações de forma. Se fores um homem, o teu esperma usa longas caudas, chamadas **flagelos**, para nadar. Se fores uma mulher,

fibras semelhantes a cabelos, chamados **cílios**, varrem os óvulos libertados dos teus ovários para o útero. Tudo isto graças ao citoesqueleto.

Como podes ver, o citoesqueleto é incrivelmente versátil. É constituído por três tipos de fibras que encolhem e esticam constantemente para ir de encontro às necessidades da célula: **microtúbulos, filamentos intermediários e filamentos de actina**. Cada tipo de filamento tem um aspecto diferente e funciona de forma diferente.

Os tubos flexíveis com cerca de 7 centímetros de largura em que acabaste de bater com a cabeça chamam-se microtúbulos. São feitos de tubulina, uma proteína forte, e são eles as traves



KATHRYN HOWELL

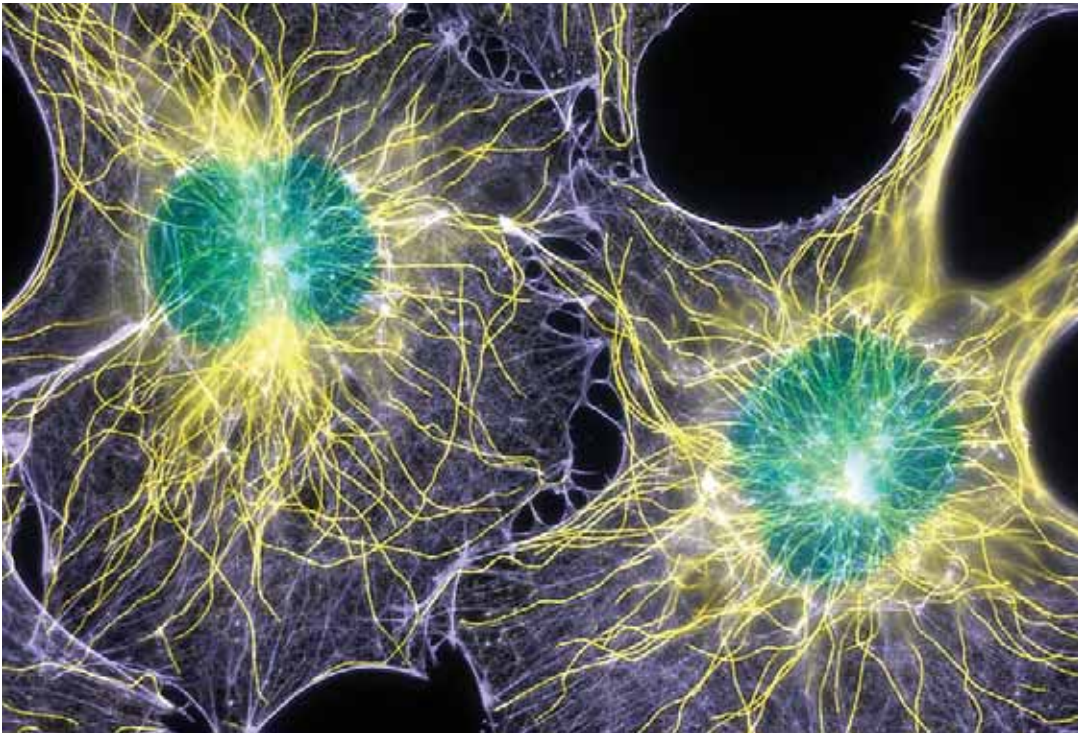
Espeleologia do Golgi: Saída por aqui, por ali mas não por qualquer lado

Os cientistas utilizam uma variedade de técnicas para estudar organelos como o retículo endoplasmático e o Golgi, conseguindo compreender mais detalhadamente estas diminutas mas complexas estruturas. Por exemplo, Kathryn Howell da Escola de Medicina da Universidade do Colorado em Denver, usa um microscópio electrónico de alta-voltagem especial, métodos rápidos de congelação e programas de modelação computacional para obter imagens realistas a três dimensões do Golgi e das vias que as proteínas usam para de lá sair.

Howell começa por submeter as células a congelação rápida, impregnação em plástico e seccionamento em cortes finos. Inclinando a platina do microscópio, pode capturar muitas imagens da mesma região da amostra. As ima-

gens são montadas em computador de modo a formar uma imagem tridimensional, chamada tomograma, do Golgi e de outros organelos. Baseando-se no tomograma, a equipa de investigação de Howell pode produzir um filme de uma viagem virtual através da célula. Podes ver um destes filmes em <http://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/extras>.

A investigação de Howell demonstra que existem várias vias para proteínas e outras moléculas saírem do Golgi. Estas descobertas são esclarecedoras pois estudos anteriores, com diferentes técnicas sugeriam a existência de uma única via de saída daquele organelo. Sem dúvida que novos capítulos desta história serão escritos, à medida que os biólogos e os investigadores de ciência dos computadores criarem ferramentas mais sofisticadas para visualizar as células. —A.D.



▲ Nestas células os filamentos de actina aparecem a roxo claro, os microtúbulos a amarelo e os núcleos a azul esverdeado. Esta imagem, que foi colorida digitalmente, ganhou o primeiro lugar no Nikon Small World Competition, 2003.

mestras que edificam o citoesqueleto. Eles executam a tarefa árdua de separar os **cromossomas** duplicados quando as células produzem cópias de si próprias e servem de fortes carris por onde circulam inúmeras moléculas e materiais de um lado para o outro. Eles também mantêm o RE e o Golgi arrumados em pilhas e constituem o componente principal dos flagelos e dos cílios.

Agora agarra uma daquelas cordas com 2,5 centímetros de espessura. Sim, podes baloiçar nela pois não se quebra. Estes fios, chamados filamentos intermediários, têm a particularidade de variar bastante de acordo com a sua localização e função no corpo. Por exemplo, alguns filamentos intermediários formam revestimentos rígidos tais como as unhas, cabelo, e a camada exterior da pele (e ainda as garras e escamas dos animais). Outros encontram-se nas células nervosas, células dos músculos, do coração e órgãos internos. Em cada um destes **tecidos**, os filamentos são feitos de diferentes proteínas.

Assim, se os médicos analisarem os filamentos intermédios dos tumores poderão determinar a origem e possíveis tratamentos para certos tipos de cancro.

Vês um feixe de varetas longas perto do limite da célula? Podes tocar-lhes mas não tentes dobrá-las pois quebram-se facilmente. Estas varetas, ligeiramente mais finas do que os filamentos intermédios, são os filamentos de actina. São constituídos por duas cadeias da proteína actina enroladas uma na outra. Embora os filamentos de actina sejam as fibras do citoesqueleto mais frágeis, são também as mais versáteis em termos de forma. Podem juntar-se em feixes, formar teias ou até geles tridimensionais. Estas fibras encolhem ou aumentam de comprimento para permitir às células movimentar-se ou mudar de forma. Juntamente com uma proteína associada chamada miosina, os filamentos de actina tornam possíveis as contracções musculares necessárias para tudo, desde a actividade desportiva até ao batimento automático do teu coração.

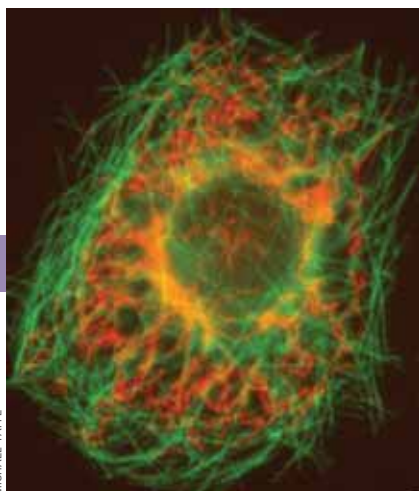
A Visita Termina Aqui

Conseguiste visualizar uma boa porção da célula num curto período de tempo. Contudo, esta visita apenas abrangeu os pontos mais relevantes. Ocorrem muitos outros processos fascinantes dentro das células. Cada dia que passa os biólogos aprendem mais mas muito fica por explicar.

Agora vais voltar ao teu tamanho normal. Não deverás experimentar efeitos secundários da miniaturização excepto, talvez, espero eu, um ligeiro formigueiro causado pelo novo conhecimento e por um entusiasmo crescente pelo que os cientistas sabem – e pelo que ainda não sabem – acerca das células.

Ferramentas Entusiasmantes Para Estudar as Células

Os biólogos celulares adorariam fazer como tu fizeste – encolher e realmente ver, tocar e ouvir as células a trabalhar no seu interior. Uma vez que isso é impossível, desenvolveram uma colecção crescente de abordagens para estudar o interior das células a partir do exterior. Entre eles estão a bioquímica, a análise física, a microscopia, a análise computacional e a genética molecular. Usando estas técnicas, os investigadores podem inventariar exaustivamente as peças moleculares que constituem as células, espreitar a comunicação celular e espiar as células enquanto estas se adaptam a ambientes em mudança. Em conjunto, estas abordagens fornecem detalhes realistas acerca do modo como as células funcionam em conjunto nos órgãos e tecidos do corpo. Vamos começar por discutir os instrumentos tradicionais desta actividade – os microscópios – e aflorar as novas fronteiras dos pontos quânticos e da **biologia computacional**.



MICHAEL YAFFE

▲ Nesta célula da mosca do vinagre as mitocôndrias (a vermelho) formam uma rede através da célula. Os microtúbulos estão marcados a verde.

Moldando as Mitocôndrias

Cientistas como Michael P. Yaffe da Universidade da Califórnia em San Diego, estudam a forma da mitocôndria e como ela muda ao longo da vida da célula. Para abordar este problema de investigação, Yaffe usa organismos simples – tais como leveduras ou células da mosca do vinagre – os quais, tal como as tuas próprias células, possuem membranas, núcleo e outros organelos. Esta semelhança faz com que estes organismos sejam modelos importantes para compreender a biologia humana.

O trabalho de Yaffe ajudou a alterar a descrição clássica dos livros de texto das mitocôndrias com forma de feijões. Recorrendo a microscopia avançada, Yaffe e outros desenvolveram muitas formas diferentes das mitocôndrias desde as formas clássicas de feijões, até compridas cobras e estruturas em forma de rede, pensando-se que todas elas

estão em constante alteração. Os investigadores estão a descobrir que as diferentes formas das mitocôndrias acompanham alterações nas necessidades das células como por exemplo durante a maturação das células em crescimento ou na resposta das células a doenças.

Muitos cientistas acreditam que as mitocôndrias – que têm capacidade de se dividir autonomamente, possuem o seu próprio genoma e a sua própria maquinaria de síntese proteica e assemelham-se aos procariontes em muitos aspectos – são descendentes de microorganismos com afinidade para o oxigénio que foram incorporados em células primitivas. Este acontecimento histórico fundou as bases do desenvolvimento de formas de vida avançadas como as plantas e os animais. —A.D.

Microscópios ópticos: As primeiras janelas para as células

Os cientistas observaram pela primeira vez as células recorrendo a microscópios ópticos tradicionais. Na verdade, foi Robert Hooke (1635-1703) quem pela primeira vez cunhou o termo “célula” ao observar um fino corte de cortiça ao microscópio. Ele escolheu a palavra célula para descrever os pequenos compartimentos em forma de caixa das células vegetais porque lhe faziam lembrar as celas dos mosteiros.

Gradualmente, os cientistas aperfeiçoaram as técnicas de polimento do vidro para obter lentes e desenvolveram produtos químicos que coravam selectivamente constituintes celulares de modo a serem mais facilmente observados. Em finais dos anos 1800 os biólogos já tinham identificado alguns dos organelos de maiores dimensões (núcleo, mitocôndrias e Golgi).

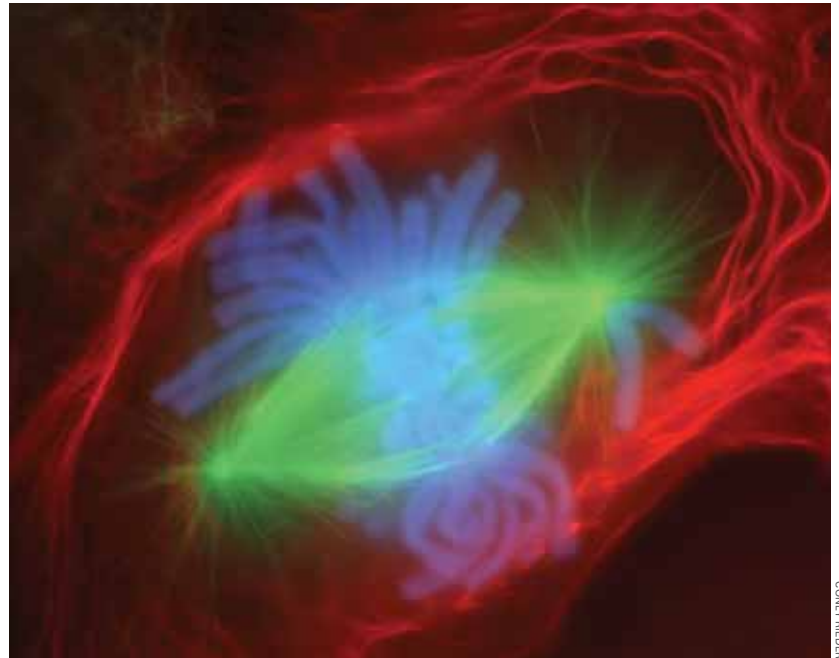
Recorrendo a microscópios ópticos de alta tecnologia e marcadores moleculares fluorescentes, os investigadores podem, actualmente, observar os processos biológicos em tempo real. Os cientistas começam por ligar quimicamente um corante fluorescente ou uma proteína a uma molécula de interesse. A fluorescência colorida permite aos cientistas

localizar as moléculas em células vivas e acompanhar processos – tais como movimento das células, divisão e infecção – que envolvem as moléculas.



◀ Robert Hooke, o cientista britânico que cunhou a palavra “célula” usou provavelmente este microscópio quando preparou a sua *Micrographia*. Publicada em 1665, a *Micrographia* foi o primeiro livro a descrever observações feitas por um microscópio. Foi um “best-seller”.

CORTESIA DE IMAGEM DO NATIONAL MUSEUM OF HEALTH AND MEDICINE, ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY, WASHINGTON, DC



CONNY VINEBERG

▲ Esta explosão colorida de fogo de artifício é uma célula em divisão de pulmão de tritão vista ao microscópio óptico e corada com corantes fluorescentes: cromossomas a azul, filamentos intermediários a vermelho, e fibras do fuso (microtúbulos em feixe para a divisão celular) a verde

Os marcadores fluorescentes estão disponíveis em muitas cores incluindo vermelho brilhante, magenta, amarelo, verde e azul. Usando um conjunto destes marcadores simultaneamente, os investigadores podem marcar múltiplas estruturas dentro da célula e seguir vários processos ao mesmo tempo. O resultado, multicolorido, permite uma excelente percepção das células vivas – e é uma forma espantosa de arte celular.

Microscópios Electrónicos: os mais poderosos de todos

Nos anos 1930 os cientistas desenvolveram um novo tipo de microscópio, um **microscópio electrónico** que permitia ver para além do que alguma vez alguém tinha sonhado que fosse possível. O conceito revolucionário na base desta máquina proveio da percepção que os físicos tinham acerca da natureza dos electrões.

Tal como o nome implica, o microscópio electrónico não assenta no uso da luz mas de electrões. Os microscópios aceleram os electrões no vácuo, disparam-nos por meio de um canhão de electrões e focam-nos por meio de magnetos em forma de

rodas. À medida que os electrões bombardeiam a amostra, são absorvidos ou desviados pelas diferentes partes das células formando uma imagem que é detectada num ecrã.

Embora os microscópios electrónicos permitam aos cientistas ver objectos centenas de vezes menores do que é possível observar ao microscópio óptico, eles têm uma desvantagem importante: não podem ser utilizados para estudar células vivas. Os tecidos biológicos não sobrevivem aos produtos químicos agressivos desta tecnologia, ao vácuo mortífero e ao poderoso feixe de electrões.

Os microscópios electrónicos estão disponíveis em duas variantes: transmissão e varrimento. Alguns microscópios electrónicos de transmissão podem ampliar objectos até um milhão de vezes permitindo aos cientistas ver **vírus** e até mesmo algumas moléculas maiores. Contudo, para obter este nível de resolução, as amostras têm de ser cortadas em fatias tão finas que apenas se obtêm imagens bidimensionais. As fotografias

obtidas por microscópios electrónicos de transmissão são tipicamente a preto e branco.

Os microscópios electrónicos de varrimento não podem ampliar as amostras tão poderosamente como os microscópios electrónicos de transmissão mas permitem aos cientistas estudar as características das superfícies, por vezes complexas, de amostras de maiores dimensões. Esta característica permite visualizar as superfícies tridimensionais de células intactas, superfícies de materiais, organismos microscópicos e insectos. Por vezes os cientistas utilizam programas informáticos de desenho para realçar, com cores, partes destas imagens.

Estudando moléculas individuais: ligando os pontos quânticos

Quer utilizem microscópios, métodos genéticos ou qualquer outra técnica para observar moléculas específicas, tipicamente os cientistas colocam uma marca em todas as moléculas de um determinado tipo e depois estudam-nas como um conjunto. É mais ou menos como tentar compreender uma determinada profissão – por exemplo, ensino, arquitectura ou medicina – colocando uma etiqueta em todos os trabalhadores dessa profissão e observá-los a todos simultaneamente. Embora estas estratégias globais tenham contribuído muito para o nosso conhecimento, muitos cientistas desejam observar as moléculas individualmente, em tempo real – o equivalente a seguir cada professor individualmente através da sua rotina diária.

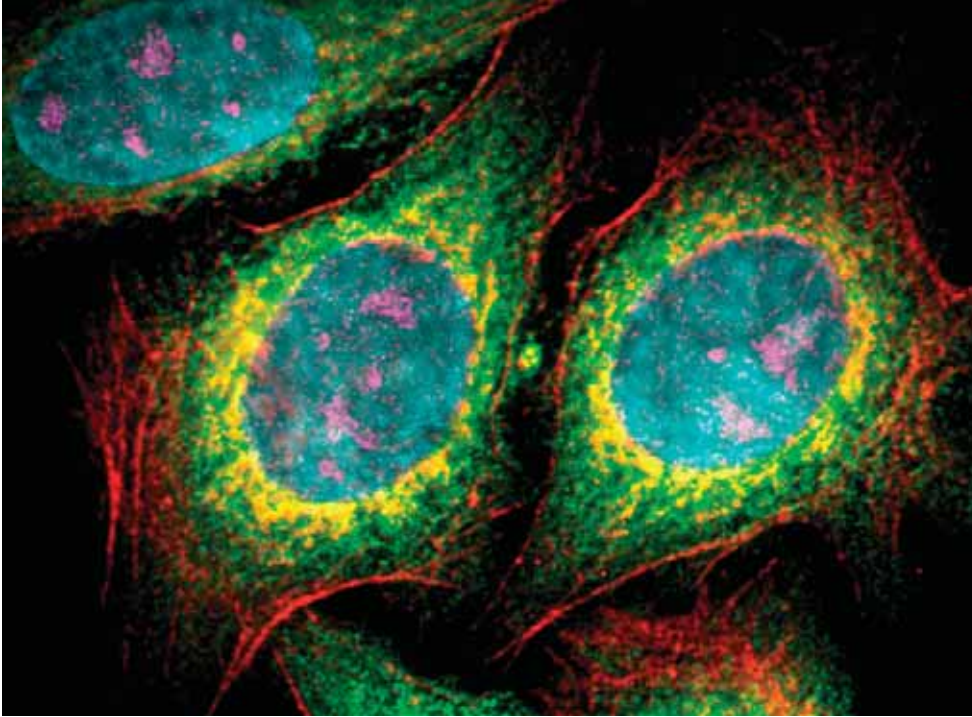
Actualmente novas técnicas começam a permitir fazer exactamente isso. Uma tecnologia, denominada pontos quânticos, usa cristais microscópicos semicondutores para marcar proteínas e genes específicos. Os cristais, cada um com diâmetro inferior um milhão de vezes a 2 centímetros, irradiam cores brilhantes quando expostos a radiação ultravioleta. Pontos diferindo ligeiramente de tamanho, brilham com diferentes cores fluorescentes – os pontos maiores brilham de vermelho enquanto que os pontos mais pequenos possuem um brilho azul existindo, pelo meio, toda uma paleta de cores. Os investigadores podem criar até 40 000 marcadores diferentes misturando pontos quânticos de diferentes cores e intensidades, tal como um artista mistura as cores. Para além de estarem disponíveis numa vasta gama de cores, os pontos são mais brilhantes e mais versáteis do que os corantes fluorescentes tradicionais. Podem ser usados para visualizar moléculas individuais ou, tal como as técnicas de marcação mais antigas, para visualizar todas as moléculas de um determinado tipo.

Os pontos quânticos prometem um avanço, não só na biologia celular mas num conjunto de outras áreas. Um dia, esta tecnologia poderá per-



TINA CARVALHO

▲ O microscópio electrónico de varrimento permite aos cientistas observarem a superfície das amostras a três dimensões.



QUANTUM DOT CORP., HAYWARD, CA

◀ Corantes chamados pontos quânticos podem revelar simultaneamente os pormenores de muitas estruturas celulares. Aqui, o núcleo está a azul, uma proteína específica no interior do núcleo a rosa, as mitocôndrias aparecem a amarelo, os microtúbulos estão a verde e os filamentos de actina a vermelho. Um dia esta técnica poderá ser usada no diagnóstico rápido de doenças, testes de DNA ou análise de amostras biológicas.

mitir aos médicos analisar rapidamente milhares de genes e proteínas dos doentes de cancro e adequar o tratamento ao perfil molecular de cada doente. Estes pontos brilhantes poderão contribuir para melhoramentos na velocidade, rigor e custos de testes de diagnóstico de tudo desde testes para infecção com VIH até alergias. Além disso, uma vez combinados com medicamentos, os pontos quânticos podem dirigir a dose certa de uma substância química directamente para um determinado tipo de célula.

Os computadores clarificam a complexidade

Vamos supor que estás esfomeado e és apanhado no meio de uma tempestade. Se perderes tempo a comer antes de procurar abrigo, corres o perigo de morrer gelado mas se não comeres podes não tem forças suficientes para escapares à tempestade. Isto é análogo às decisões que as células têm de tomar todos os dias para sobreviver.

Durante anos os cientistas observaram, um de cada vez, os comportamentos das células, tal como a resposta ao frio ou à fome. E mesmo assim, tiveram de explorar peça por peça, descortinando laboriosamente as funções específicas de certas

moléculas. Com esta abordagem era difícil ou mesmo impossível estudar as contribuições relativas e a inter-relação entre genes que partilham a responsabilidade por certos comportamentos da célula, como por exemplo, os 100 ou mais genes envolvidos na regulação da pressão arterial.

Actualmente, com o uso de computadores, os cientistas podem examinar, simultaneamente, muitos factores envolvidos nos comportamentos e nas decisões das células. O campo da biologia computacional emergiu com o advento de computadores poderosos. Por exemplo, a sequenciação dos 3,2 milhares de milhão de pares de bases do genoma humano, que foi concluída em 2003, só foi possível graças a computadores avançados, capazes de enfrentar este desafio.

Hoje em dia, equipamentos avançados e um manancial de dados biológicos provenientes dos projectos de sequenciação de genomas e outras tecnologias estão a abrir inúmeras oportunidades de investigação em análise computacional e modelação. Assim como os microscópios e as técnicas bioquímicas revolucionaram a biologia celular há séculos, os computadores prometem, neste novo século, avanços de impacto equivalente nesta ciência.

Controvérsias em Ciência

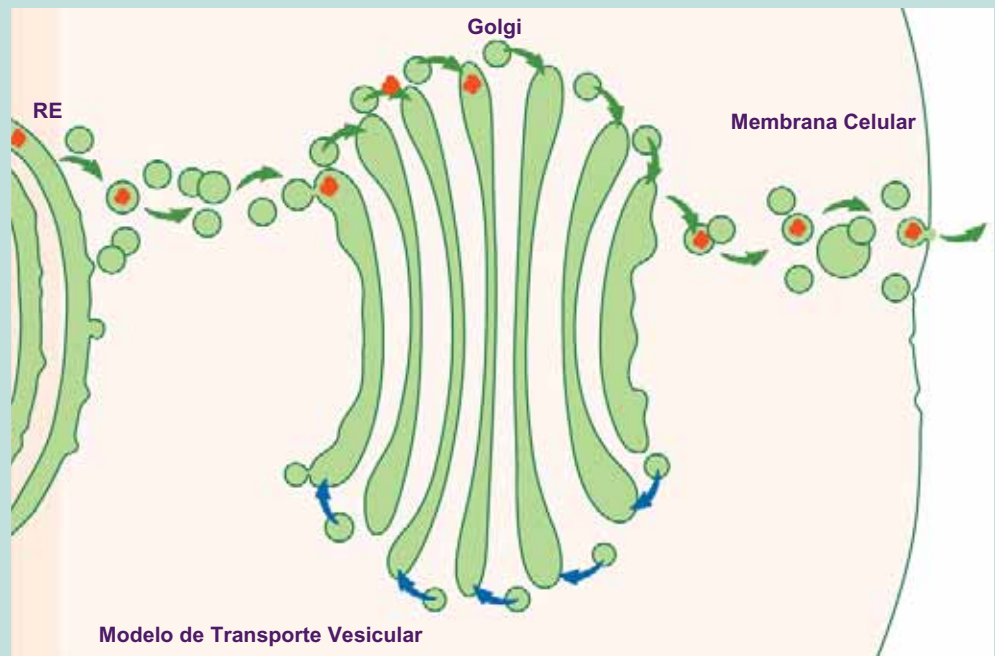
Uma vantagem da ciência é que te permite questionar o teu trabalho.

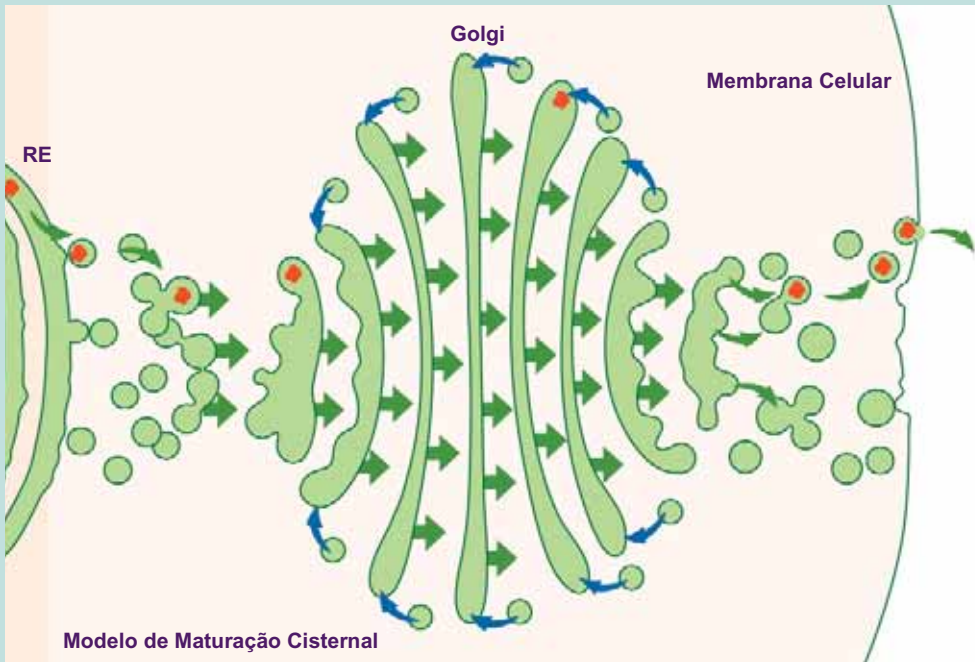
Para adquirir novas informações os cientistas colocam inúmeras questões. Frequentemente as respostas conduzem a mais questões. Este ciclo interminável não só alimenta a curiosidade como conduz a descobertas importantes e, por vezes, inesperadas. Por vezes, os cientistas que estudam o mesmo assunto mas usando diferentes abordagens experimentais, chegam a diferentes conclusões.

Considera, por exemplo, o Golgi. Pensas que não é um assunto controverso? Os detalhes sobre o modo como este organelo se forma dentro da célula dividiu os investigadores em dois campos de batalha.

Num dos lados do debate está Graham Warren da Yale University School of Medicine em New Haven, Connecticut que argumenta que o Golgi é uma estrutura arquitectónica que não pode ser construída de raiz. Ele acredita que novas proteínas são empacotadas no RE e enviadas para uma estrutura pré-existente com diferentes compartimentos (Golgi) para posterior processamento. Este modelo é chamado modelo de transporte vesicular.

- ▶ Nas células vivas os materiais movem-se para a frente (setas verdes) e para trás (setas azuis) em cada extremidade do Golgi. Para maior simplicidade ilustrou-se o movimento para a frente apenas na parte superior e o movimento para trás apenas na parte inferior do esquema do Golgi.





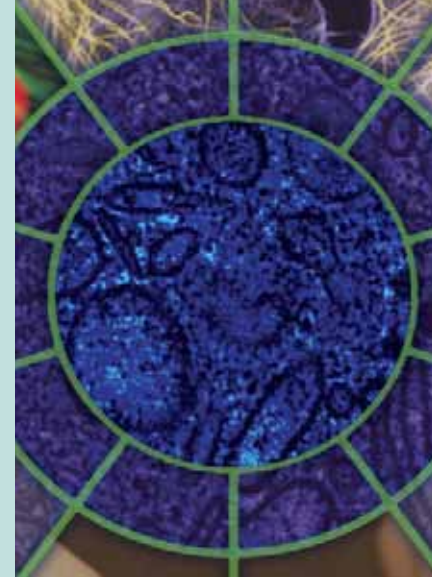
Modelo de Maturação Cisternal

Do outro lado do debate está Jennifer Lippincott-Schwartz do National Institute of Child Health and Human Development (parte do National Institutes of Health) em Bethesda, Maryland. Ela defende que o Golgi se constrói a si mesmo de raiz. De acordo com a sua teoria, pacotes de enzimas e proteínas novas com origem no RE, fundem-se para formar o Golgi. À medida que as proteínas são processadas e adquirem a forma matura, originam o próximo compartimento do Golgi. Este modelo denomina-se modelo de progressão ou maturação cisternal. Podes ver animações dos dois diferentes modelos em <http://publications.nigms.gov/insidethecell>.

Novos dados intrigantes sugerem que talvez nenhum dos modelos esteja completamente correcto. O mais provável é que isto conduza á concepção de outro modelo. Podes não perceber para que serve esta polémica mas

as diferentes teorias sobre o Golgi implicam diferentes modos do funcionamento da célula.

A compreensão destes mecanismos celulares básicos, como por exemplo o modo de funcionamento do Golgi, pode ter em última análise, um impacto profundo no desenvolvimento de métodos para diagnosticar, tratar e prevenir doenças que envolvam estes processos.



Comprendeste?

O que são células e porque é importante estudá-las?

Faz a lista de cinco organelos diferentes e descreve o que fazem.

Nomeia três técnicas que os cientistas usam para estudar células.

Quais são as diferenças entre células procarióticas e eucarióticas?

O ABC da Célula

As células são os actores principais de todas as coisas vivas, e claro, também no nosso corpo detêm os principais papéis. Viajam no sangue, formam com outras células órgãos e tecidos, ajudam a ajustarmo-nos às variações ambientais, e tantas outras tarefas importantes. Longe de serem estruturas estáticas, as células estão constantemente a trabalhar, a mudar, a enviar ou a responder a estímulos químicos, até a corrigir os seus próprios erros sempre que possível – tudo para manter o nosso corpo saudável e em forma.

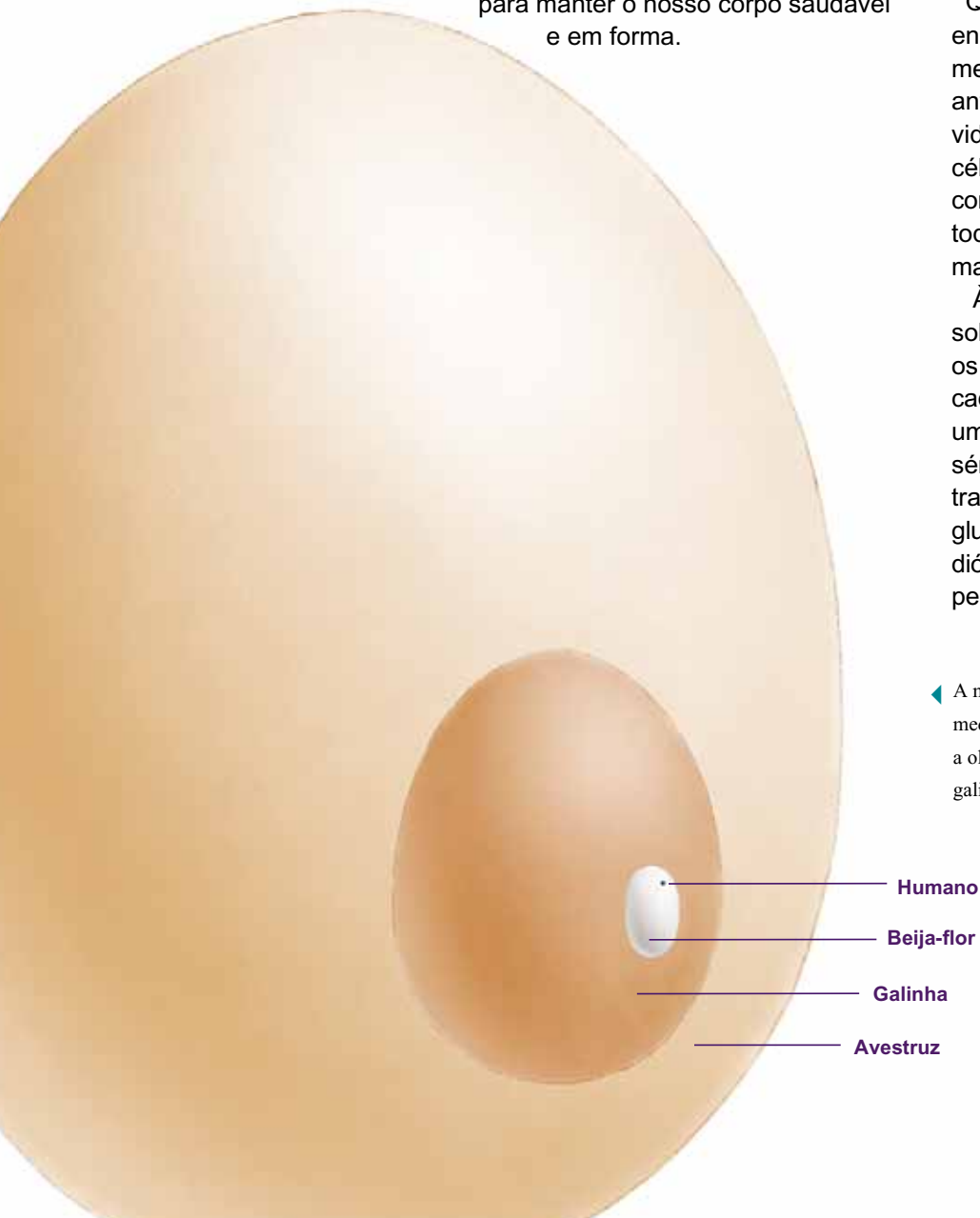
Esta actividade frenética das células desenrola-se de uma forma de tal modo intrincada e precisa que quase desafia a nossa imaginação. Neste capítulo vamos salientar algumas das funções celulares básicas mais importantes que as células têm em comum: transformar energia, fabricar proteínas, transportar materiais e verem-se livres dos desperdícios.

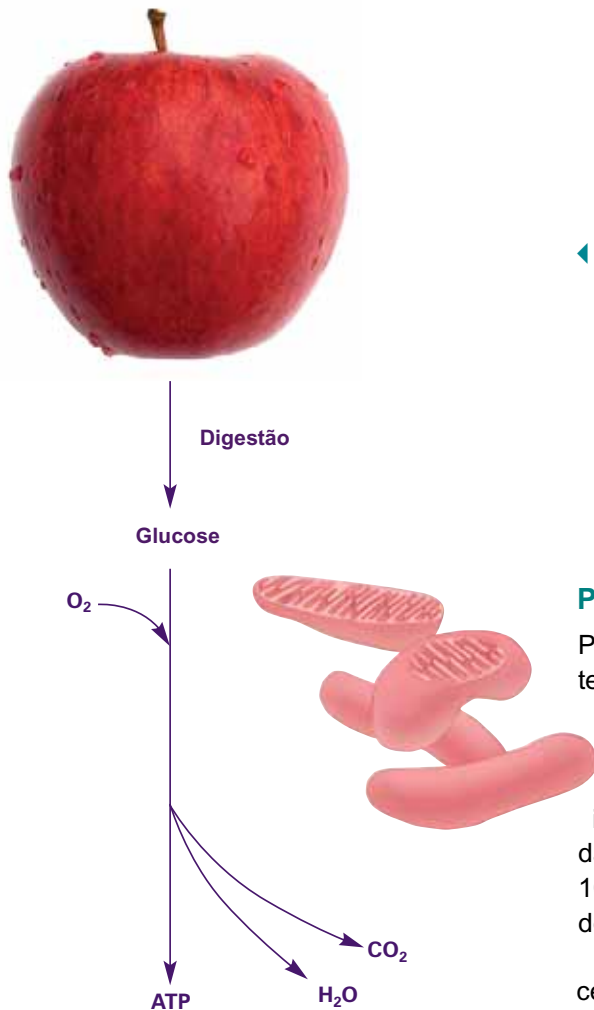
Sentes-te Com Força?

Quando pensas em alimentos, proteínas, e energia, o que te vem logo à ideia é seguramente a refeição rápida que engoliste à pressa antes de sair a correr para a tua próxima actividade. Contudo, enquanto te moves, as tuas células estão a transformar os alimentos em combustível (ATP, neste caso) necessário para todas as tarefas celulares de crescimento e manutenção.

À medida que o teu aparelho digestivo actua sobre uma maçã ou uma sanduíche de fiambre, os alimentos vão sendo fragmentados em partes cada vez mais pequenas, incluindo moléculas de um açúcar chamado glucose. Através de uma série de reacções químicas, as mitocôndrias transferem energia, em pequenas doses, da glucose para o ATP. No final, tudo o que resta é dióxido de carbono e água, que são descartados pelas células.

◀ A maior célula humana (em volume) é o ovo. O ovo humano mede 150 micrómetros de diâmetro e só poderás observá-lo a olho nu com muita dificuldade. Compara com um ovo de galinha...ou de avestruz!





◀ A energia dos alimentos que comemos é convertida pelas mitocôndrias em ATP. As células usam o ATP para promover reacções químicas. Por exemplo, as células musculares convertem a energia do ATP em trabalho físico, permitindo levantar pesos, correr, ou simplesmente mover os globos oculares para um lado e para o outro.

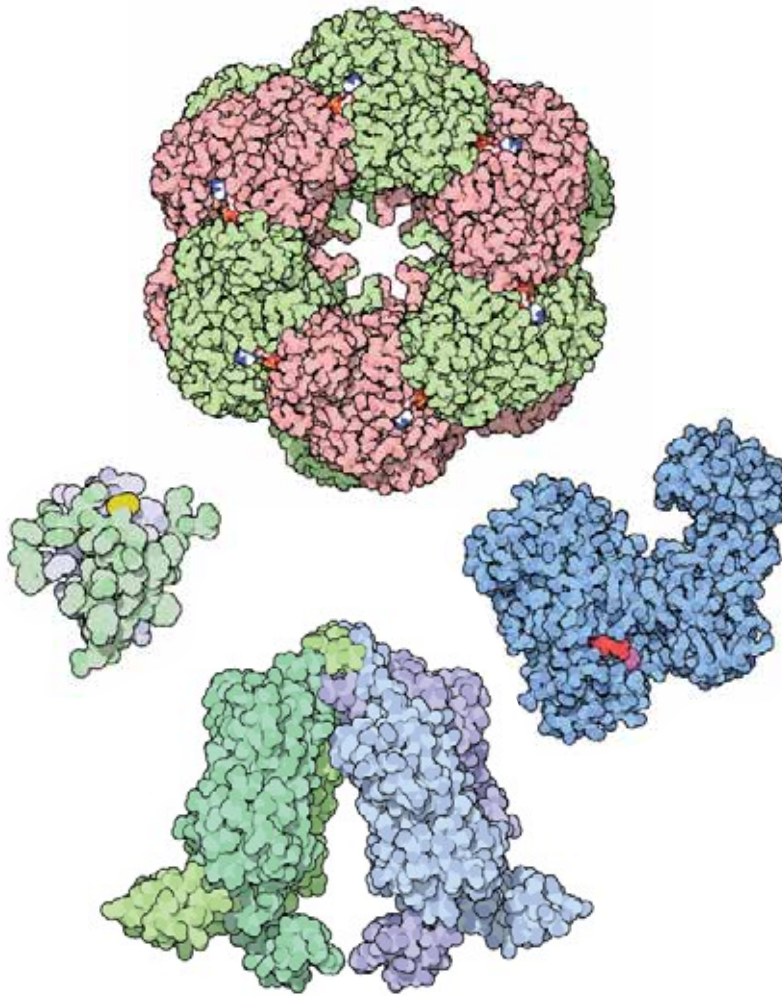
Proteínas: Uma Prioridade

Para além do combustível necessário para te manteres em movimento, para poderes comer, pensar e até dormir, as células produzem outros tipos de materiais importantes, como as proteínas. Os investigadores estimam que cada uma das nossas células contenha cerca de 10 mil milhões de moléculas de proteínas de cerca de 10 000 variedades diferentes. Seguramente os principais operários da célula, as proteínas são responsáveis por uma ampla gama de tarefas, como por exemplo o transporte de oxigénio no sangue (uma proteína chamada hemoglobina), a digestão dos alimentos (enzimas como a amilase, a pepsina, a lactase), a defesa do nosso corpo contra organismos invasores (anticorpos), o aumento da velocidade das reacções químicas no nosso corpo (outra vez as enzimas – nem todas servem para ajudar na digestão dos alimentos). Proteínas especialmente concebidas conferem até elasticidade à tua pele (elastina), e dureza ao teu cabelo e unhas (queratina).

Este processo é extremamente eficiente. As células convertem quase 50 % da energia armazenada na glucose em ATP. A energia remanescente é libertada e usada para manter quente o nosso corpo. Este rendimento contrasta com o de um automóvel típico, que não converte mais do que 20 % da energia contida no combustível em trabalho útil.

O ATP armazena energia nas suas ligações químicas. Quando uma dessas ligações é quebrada, libertando um grupo químico chamado fosfato, liberta-se energia.

O ATP é produzido abundantemente, e possivelmente utilizado em todos os tipos de células. Uma célula típica contém cerca de mil milhões de moléculas de ATP num dado momento. Em muitos tipos de células, todo este ATP é usado e renovado em cada 1 a 2 minutos!



▲ As proteínas têm funções muito diversas nas células, e como tal apresentam uma grande diversidade de formas e tamanhos.

CORTESIA DE IMAGEM DE DAVID S. GOODSSELL

A produção de proteínas inicia-se no centro de comando da célula, o núcleo. Os teus genes, que são feitos de DNA, contêm as instruções necessárias para sintetizar as proteínas do teu corpo, se bem que muitos outros factores – como a tua dieta, os teus níveis de actividade física, e o ambiente – também podem afectar quando e como o teu corpo vai utilizar esses genes.

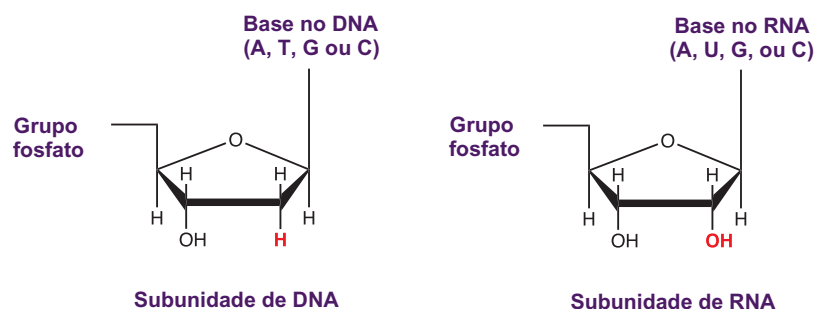
Ler a informação genética

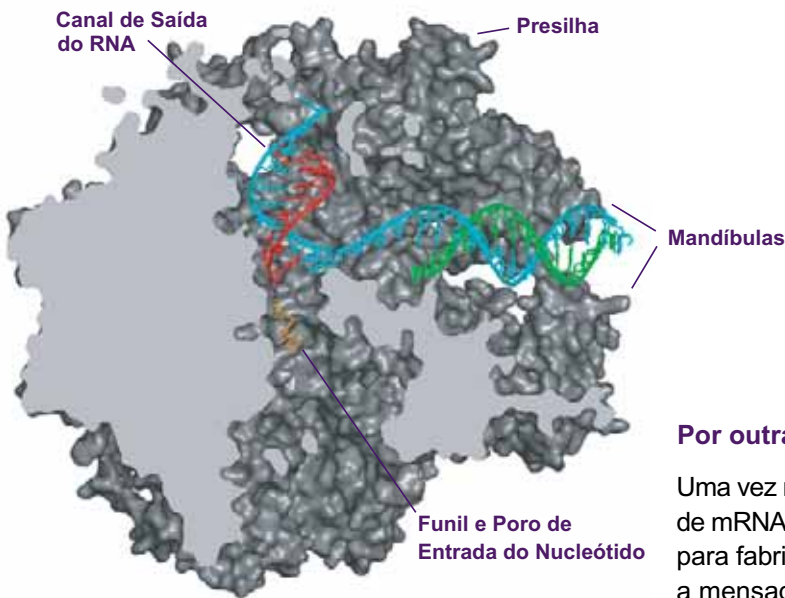
O primeiro passo para a síntese de proteínas é a leitura da informação genética contida no teu DNA. Este processo é denominado **transcrição**. No interior do núcleo celular, onde o teu DNA se encontra alojado em segurança nos cromossomas, existem autênticas máquinas miniaturizadas chamadas **RNA polimerases**. Compostas por cerca de uma dezena de pequenas proteínas diferentes, estas máquinas moleculares primeiro afastam as duas cadeias de DNA uma da outra, e em seguida transcrevem a informação contida no DNA para uma outra molécula aparentada chamada RNA.

Os investigadores têm utilizado uma técnica chamada de cristalografia de raios-X para ajudar a desvendar o modo como a transcrição ocorre. A título de exemplo, Roger Kornberg da Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford, na Califórnia, usou esta ferramenta para obter uma imagem detalhada, tridimensional, da RNA polimerase. A imagem sugere que a RNA polimerase usa um par de “mandíbulas” para prender o DNA, uma “presilha” para segurá-lo firmemente no lugar, um “poro” por onde entram componentes do RNA, e um canal de saída, para que a molécula concluída de RNA se possa libertar da enzima.

Moléculas auxiliares cortam o RNA, religam fragmentos, executam modificações químicas, de modo a obter o produto final: moléculas de RNA mensageiro (mRNA) do tamanho certo, e correctamente processadas. Moléculas de mRNA maduras transportam a informação genética

► As unidades que constituem o DNA e o RNA diferem apenas ligeiramente.





▲ A própria estrutura molecular da RNA polimerase sugere como o DNA (azul e verde) é lido, e como é sintetizada a cadeia complementar de RNA (vermelho, com o nucleótido seguinte em laranja).

CORTESIA DE IMAGEM DE ROGER KORNBURG

até ao citoplasma, onde são utilizadas como instruções para fazer proteínas.

Proteínas especializadas e pequenas moléculas de RNA conduzem o mRNA para fora do núcleo através dos poros do invólucro nuclear. Uma série de reacções químicas que consomem ATP promove este processo de exportação do mRNA para o citoplasma.

Por outras palavras, por favor

Uma vez no citoplasma da célula, cada molécula de mRNA funciona como uma espécie de modelo para fabricar um só tipo de proteínas. Contudo, a mensagem contida numa única molécula de mRNA pode ser usada sucessivas vezes para criar milhares de proteínas idênticas.

Este processo, denominado **tradução**, é realizado pelos ribossomas. Estes movem-se ao longo do mRNA lendo as suas instruções, que são uma sequência de unidades que, em grupos de três, codificam especificamente para cada um dos elementos estruturais das proteínas, denominados aminoácidos. Os ribossomas lêem as unidades do mRNA sequencialmente, e unem os **aminoácidos** correspondentes na ordem correcta.

Os aminoácidos chegam aos ribossomas através de umas moléculas “casamenteiras”, denominadas RNAs de transferência (tRNAs). As moléculas de tRNA têm uma forma de L. Uma das extremidades

RNA: uma molécula de muitos talentos

O RNA já não serve só para fazer proteínas. Nos últimos anos, os cientistas descobriram novas funções para esta molécula, que era preponderantemente considerada apenas como intermediária entre a síntese de proteínas e os genes. Não que o RNA tenha desenvolvido de repente quaisquer novos talentos. Todas essas funções perderam provavelmente desde há milhões de anos, mas só agora os investigadores as têm vindo a descobrir.

Em especial, certos tipos de pequenos RNAs parecem ser críticos para a realização de importantes trabalhos no interior das células. Para além de ajudarem na síntese de proteínas, estas pequenas moléculas de RNA ajudam as células a crescer e a dividir-se, a orientar a formação de órgãos e tecidos, a alterar a mensagem de genes, ou a controlar a própria actividade dos genes (normalmente conhecida por “expressão génica”), que é a chave do modo como as células se diferenciam em tantos tipos celulares diferentes no nosso corpo.

Uma das descobertas mais intrigantes foi a do RNA de interferência (RNAi), um mecanismo que as células usam

para silenciar genes quando os respectivos produtos já não são necessários. O silenciamento ocorre quando pequenas moléculas de RNA se ligam a segmentos do mRNA, impedindo a respectiva tradução (ver texto).

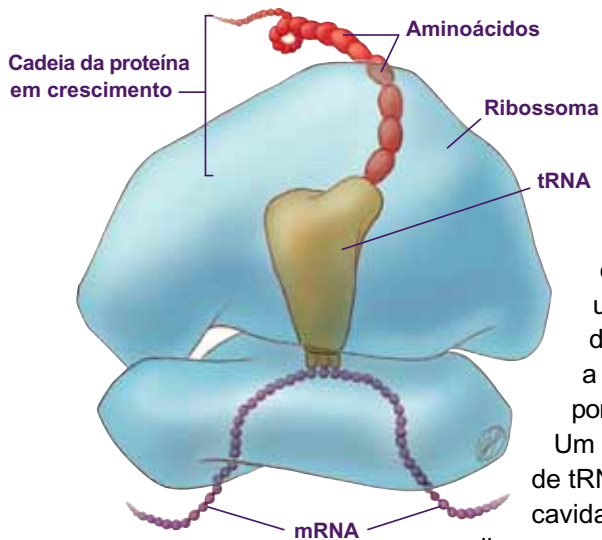
Os investigadores encontraram RNAi em acção em quase todos os organismos vivos examinados. Até já descobriram que mecanismos deficientes de RNAi podem contribuir para certas doenças. Gregory Hannon do Cold Spring Harbor Laboratory em Long Island, Nova Iorque, usando moscas do vinagre, descobriu uma ligação entre RNAi e uma doença chamada síndrome do X frágil, que é uma das formas hereditárias mais comuns de deficiência mental.

Os cientistas também acreditam que o RNAi é promissor para novas formas de terapia. Por exemplo, em testes laboratoriais, os cientistas conseguiram recentemente inactivar o HIV, o vírus causador da SIDA, com uma arma molecular baseada no RNAi. Se a técnica funcionar igualmente bem no Homem, isso poderia levar a um tipo de drogas anti-SIDA inteiramente novo.



ALISA Z. MACHALEK

▲ O RNA de interferência foi inicialmente descoberto por investigadores intrigados com o aparecimento inesperado de certas cores em pétalas de petúnia. Sabe-se hoje que este fenómeno, que talvez venha até a ser usado para tratar certas doenças, ocorre em quase todos os seres vivos.



▲ Os ribossomas fabricam as proteínas com base em instruções do mRNA. Cada ribossoma lê o mRNA, recruta moléculas de tRNA para obter os aminoácidos, e junta-os na ordem correcta.

da molécula encaixa com uma sequência de três unidades do mRNA, enquanto a outra extremidade transporta o aminoácido apropriado. Um de cada vez, cada molécula de tRNA encaixa no mRNA numa cavidade do ribossoma onde este liga os aminoácidos na ordem correcta.

Uma cadeia de aminoácidos completa pode variar em tamanho desde umas poucas dezenas até vários milhares de aminoácidos. Algumas proteínas são constituídas por uma única cadeia de aminoácidos. Outras, particularmente grandes moléculas proteicas, são constituídas por duas ou mais cadeias. A tradução consome muita energia, mas dá-se muito rapidamente. Nas bactérias, por exemplo, os ribossomas conseguem ligar 20 aminoácidos por segundo.

Algumas sequências de três unidades na mensagem do mRNA podem interromper imediatamente a síntese de proteínas. A leitura

de um desses sinais de terminação indica aos ribossomas que a nova proteína já possui todos os aminoácidos de que necessita, e que portanto a tradução deve acabar.

Por essa altura, a maioria das proteínas produzidas pelos ribossomas livres da célula, presentes no citosol, estará essencialmente completa. As proteínas permanecerão no citosol, onde executam as respectivas funções, tais como transmitir mensagens químicas.

Um final doce

Esta história muda de figura para as proteínas produzidas pelos ribossomas no retículo endoplasmático rugoso (RER). No interior do RER, certas enzimas adicionam cadeias especializadas de açúcares (que são **hidratos de carbono**) às moléculas de proteínas, num processo conhecido por **glicosilação**. Em seguida as proteínas atravessam o Golgi, onde as cadeias de açúcares podem ser cortadas ou modificadas de modo a se obter o produto



Origami de Proteínas

As proteínas existem em praticamente todas as formas imagináveis, cada uma contendo um sofisticado conjunto de curvas e dobras que lhes permitem realizar o seu trabalho. A forma tridimensional das proteínas é assim crucial para a respectiva função. Proteínas malformadas têm vindo a ser implicadas em diversas doenças, incluindo as doenças de Alzheimer, de Huntington, de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (a doença de Lou Gehrig), e fibrose quística.

Contudo, as proteínas nem sempre conseguem concretizar correctamente as suas dobras acrobáticas por si próprias. Às vezes outras moléculas vêm ajudá-las nessa tarefa. Essas moléculas, que também são proteínas, são conhecidas por chaperones moleculares. Estes trabalham incansavelmente para evitar interacções moleculares inadequadas, promovendo as adequadas.

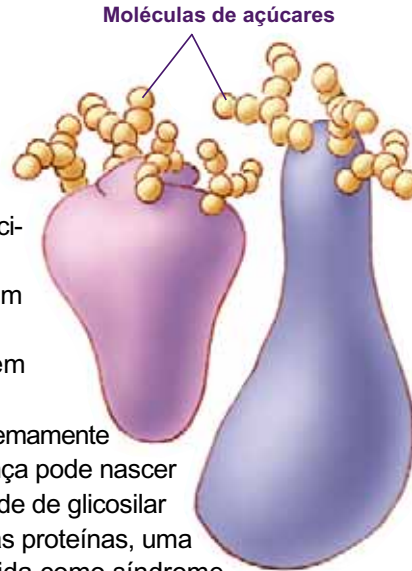
final. Ao contrário dos genes e das proteínas, os hidratos de carbono não são produzidos a partir de um molde genético. Em consequência disso, os hidratos de carbono são mais difíceis de estudar, porque os investigadores não conseguem determinar facilmente as sequências ou o arranjo dos seus componentes. Os cientistas estão só agora a começar a reconhecer o importante papel dos hidratos de carbono em muitos processos celulares.

Por exemplo, sem os hidratos de carbono que existem na superfície de um ovo fecundado, este nunca se implantaria no útero, e portanto nunca se desenvolveria num bebé; ou, sem os açúcares adesivos de certas células do sistema imunológico, estas passariam por um corte na tua mão sem parar para combater infecções. Ou ainda, são açúcares ligados a lípidos presentes na superfície dos glóbulos vermelhos que definem o grupo sanguíneo (A, B, AB ou O). Os hidratos de carbono até ajudam as proteínas a adquirir

a conformação correcta, a especificar para onde devem ir, ou com que outras moléculas devem interagir.

Em casos extremamente raros, uma criança pode nascer sem a capacidade de glicosilar correctamente as proteínas, uma doença conhecida como síndrome das glicoproteínas deficientes em hidratos de carbono. Como se pode imaginar, esta condição afecta todas as partes do corpo, provocando sintomas como deficiência mental, anomalias neurológicas e problemas digestivos.

A glicosilação das proteínas, portanto, é muito mais do que ornamentar com açúcares. É, pelo contrário, essencial para tornar as proteínas prontas para a acção.



▲ Cerca de metade das proteínas humanas possuem cadeias de açúcares que são cruciais para o funcionamento dessas proteínas.

Os chaperones são tão importantes, que alguns investigadores acreditam que fornecê-los às células, pode um dia ajudar a tratar problemas de saúde muito sérios causados pela existência de proteínas malformadas.

Claro que também ajudaria se os cientistas conhecessem todas as regras que regem o dobramento correcto das proteínas. Mas tudo acontece tão rápido – pequenas moléculas proteicas podem adquirir a conformação correcta apenas em alguns milionésimos de segundo – que os cientistas têm tido muitas dificuldades em compreender o processo em detalhe.

Vijay Pande, um investigador da Universidade de Stanford, decidiu potenciar as capacidades dos computadores com a ajuda do público. Os computadores estão vocacionadas para a simulação de processos biológicos mas, com um só computador pessoal seria necessário um século para simular o percurso completo de dobragem de uma só proteína. Pande iniciou um projecto chamado Folding @ Home, um tipo

de projecto conhecido como de computação distribuída, e em que qualquer pessoa que quiser pode fazer download de um protector de ecrã que efectua cálculos de dobramento da proteína, quando o computador não está a ser usado. Folding @ Home é modelado de forma análoga ao projecto chamado SETI @ Home, que é usado para pesquisa de inteligência extraterrestre.

Pande recrutou dezenas de milhares de proprietários de computadores pessoais com ligação à internet. Cada computador inactivo tinha uma tarefa diferente, para ajudar a simular o processo de dobragem de uma proteína-teste a várias temperaturas diferentes. Com tantos computadores a trabalhar, a simulação completou-se em apenas alguns dias. Os cientistas usaram os dados recolhidos a partir dos protectores de ecrã para construir uma previsão cronológica do processo de dobragem da proteína, a qual foi depois confirmada no laboratório. Podes saber mais sobre este projecto em <http://folding.stanford.edu>.

Hora de Ponta na Célula

Para chegar ao destino, uma proteína recém-criada deve abrir caminho através do citossol, ultrapassar obstáculos, tais como organelos, fibras do citoesqueleto, ou um sem fim de diferentes tipos de moléculas. Felizmente, a célula tem um sistema muito bem organizado para conduzir as proteínas até aos locais onde elas são mais necessárias.

Taxis vesiculares

Talvez o maior desafio seja o obstáculo colocado pelas membranas. É essencialmente uma questão de “água e azeite não se misturam”. O citossol da célula, o interior dos organelos, e muitas proteínas, são solúveis em água, mas o interior das

membranas é como uma gordura – não se mistura com a água. Então como será que as proteínas solúveis em água, e destinadas aos lisossomas, ao RE ou ao Golgi atravessam as membranas que rodeiam estes organelos, para neles entrarem? Na verdade a célula transporta estas moléculas em vesículas, que são como que “bolhinhas” com uma membrana à volta; assim as células basicamente resolveram o problema eliminando-o. As proteínas transportadas nessas **vesículas** na verdade nunca chegam a ter que atravessar membrana nenhuma.

Vejamos, por exemplo, a viagem de proteínas do RE para o Golgi. Uma pequena porção de membrana do RE é repuxada para fora, de modo a envolver proteínas do interior do RE, e formando assim uma vesícula, que terá um revestimento

Vesículas Veneradas



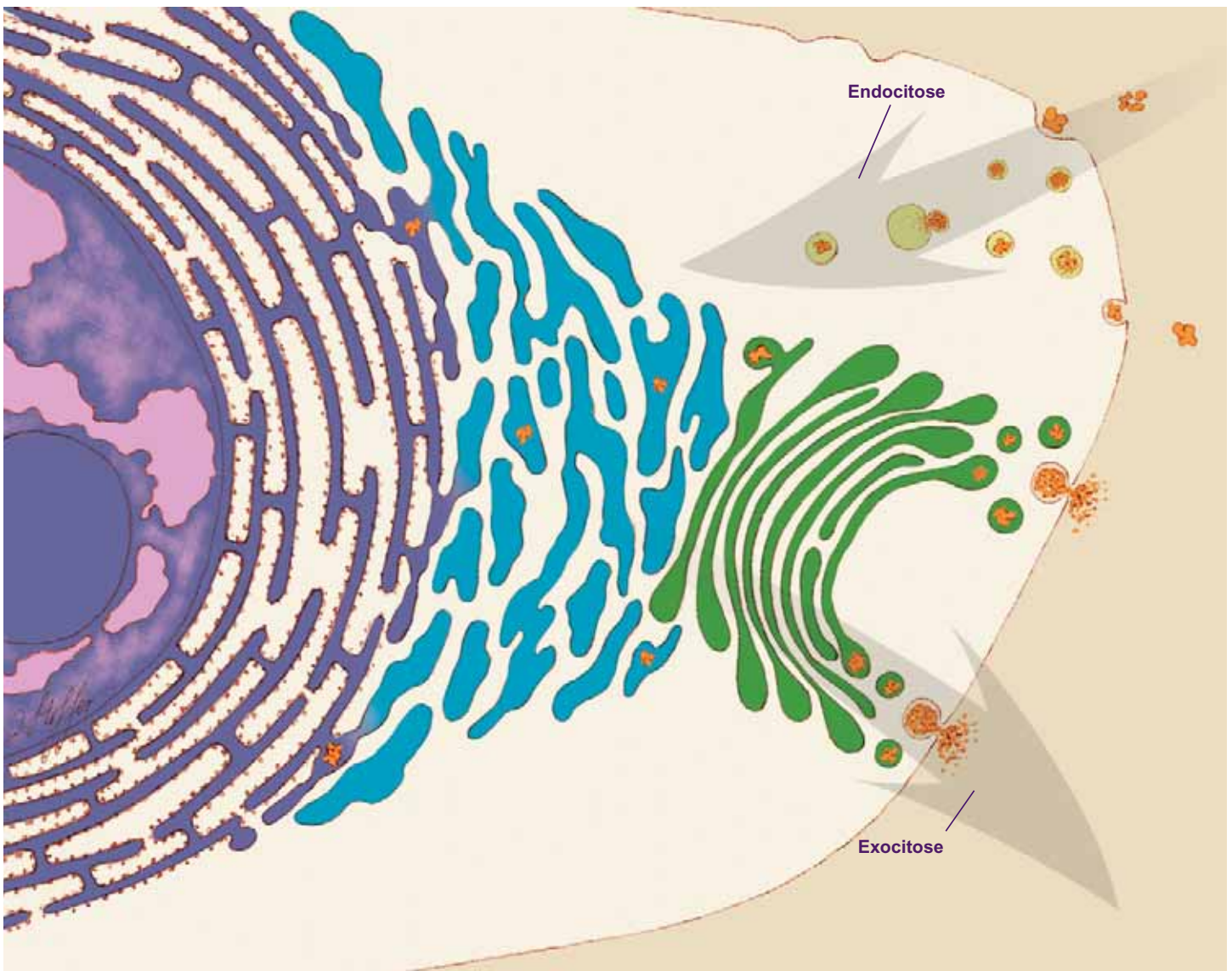
James Rothman e Randy Schekman partilharam um prestigiado prémio nos Estados Unidos da América, por terem descrito um tipo de vesículas especializadas, chamadas vesículas secretoras. Estes cientistas descobriram que as células utilizam as vesículas secretoras para organizar as suas actividades e para comunicarem com o ambiente que as rodeia.

Como estes cientistas fizeram a sua descoberta é uma história interessante por si só. Apesar do ceticismo dos seus pares, Rothman e Schekman prosseguiram com um método de trabalho que não era bem aceite pela comu-

◀ Uma técnica concebida para estudos de investigação fundamental sobre secreção celular é hoje utilizada para produzir inúmeros produtos farmacêuticos.

nidade científica: usaram células de leveduras geneticamente alteradas para estudar a secreção celular. Trabalhando independentemente, estes investigadores descreveram em detalhe como as células usam vesículas para direccionar proteínas e outras moléculas para os seus respectivos destinos.

A pesquisa fundamental de James Rothman e Randy Schekman ensinou-nos que as vesículas são cruciais para a sobrevivência celular. O transporte vesicular está na base de inúmeros processos celulares, como a secreção de insulina, que controla os níveis de açúcar no sangue, a comunicação entre células do sistema nervoso, ou o desenvolvimento adequado dos órgãos. Este trabalho também ajudou os cientistas a aprender a utilizar as leveduras como fábricas de proteínas. Hoje em dia, leveduras geneticamente modificadas produzem muitos produtos importantes, incluindo aproximadamente um quarto dos fornecimentos mundiais de insulina, bem como um ingrediente chave das vacinas contra a hepatite B.



molecular especial. Esta vesícula viaja então até ao Golgi. Locais de atracagem estrategicamente posicionados permitem que as vesículas contactem, e se fundam, com a membrana do Golgi, libertando os respectivos conteúdos no interior do organelo. O mesmo processo ocorre no transporte de proteínas do Golgi para os lisossomas ou para a superfície celular.

As células também utilizam o sistema de vesículas para transportar nutrientes e outros materiais para o seu interior, um processo conhecido por **endocitose**. Os glóbulos brancos, por exemplo, recorrem à endocitose para combater infecções.

Capturam bactérias inteiras, envolvendo-as em grandes vesículas. Estas vesículas fundem-se então com lisossomas, que digerem a célula bacteriana em constituintes que a célula possa utilizar.

A endocitose ocorre continuamente, e é responsável pela renovação completa da membrana celular em cada 30 minutos. Então como é que as células não diminuem de tamanho? Porque existe o processo inverso ao da endocitose, chamado **exocitose**, que o compensa. As células utilizam este processo para eliminar desperdícios e para renovar a membrana perdida por endocitose.

Motores Moleculares

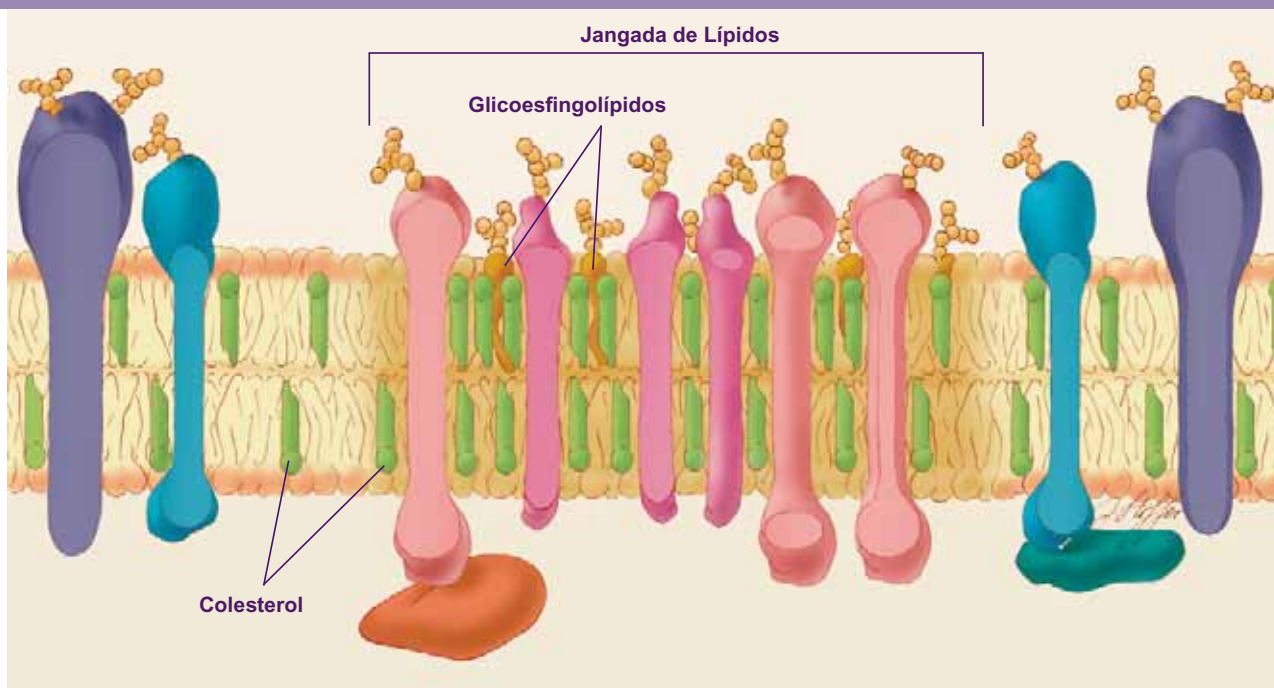
As vesículas contudo não se movem des-norteadas pela célula. Tal como muitos outros materiais no interior da célula, incluindo alguns organelos, as vesículas são frequentemente carregadas por pequenos motores moleculares ao longo de trilhos formados por elementos do citoesqueleto. O teu corpo utiliza motores moleculares para conseguir fazer uma data de coisas – copiar o DNA (e corrigi-lo quando ocorre uma gralha), produzir ATP e proteínas, bem como pôr as moléculas nos seus respectivos sítios para que o nosso corpo se desenvolva correctamente.

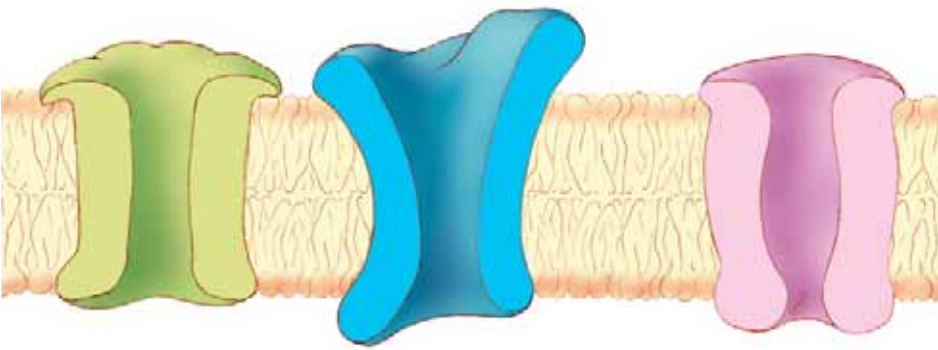
Nestes últimos anos, os cientistas descobriram que o trabalho de todos os motores moleculares examinados até hoje se baseia em dois ingredientes: uma fonte de energia (geralmente ATP) e reacções químicas.

Ronald Vale, da Universidade da Califórnia em S. Francisco, descobriu que os motores moleculares funcionam como o cair das peças de um dominó postas em fila. Reacções químicas, impulsionadas pelo ATP, provocam pequenas alterações na forma de certas partes das proteínas do motor, que, por seu turno, induzem alterações da forma de outras partes do motor, tendo como resultado um movimento do motor ao longo do seu trilho.

Minúsculos túneis

Enquanto as vesículas são ideais para lidar com grandes moléculas ou com materiais volumosos, as células têm outras maneiras para transportar pequenas moléculas, como água e iões, através das membranas. Estas moléculas viajam através de proteínas em forma de canal que atravessam as membranas de um lado ao outro.





◀ Os seres vivos usam uma grande diversidade de proteínas de membrana para transportar íons e pequenas moléculas através das membranas biológicas.

As **proteínas de canal** constituem uma família de proteínas que funcionam nas membranas celulares. Transportam íons, como o íon sódio e o íon potássio, que são críticos para muitos processos biológicos, tais como os batimentos do coração, impulsos nervosos, digestão, ou libertação de insulina. Infelizmente, as proteínas de canal são difíceis de estudar porque não podem ser facilmente isoladas a partir das membranas num estado funcional.

Ainda assim, com novas e mais poderosas técnicas laboratoriais, às quais não pode faltar uma boa dose de tenacidade, os investigadores têm vindo a descobrir novos

e fascinantes dados sobre as proteínas das membranas. Um exemplo é o do cientista Roderick MacKinnon, da Universidade de Rockefeller em Nova Iorque, que conseguiu mostrar o aspecto de um canal de potássio ao nível atómico. Este trabalho revelou o modo como estes canais controlam a passagem de íons específicos, como permitem a passagem de íons só numa das direcções, e como é que abrem e fecham dependendo das condições. Cinco anos após as suas descobertas, em 2003, MacKinnon foi agraciado com o Prémio Nobel.

Misteriosas Jangadas nas Membranas

Pode imaginar-se uma membrana biológica como uma camada muito fina de gelatina cravejada com pedacinhos de frutas cristalizadas. A parte da gelatina são os lípidos, e a das frutas, são proteínas que flutuam livremente na membrana. É claro que as membranas celulares são muito mais complexas do que isso. Dependendo do tipo de organelo e da sua localização no organismo, as proteínas (e, em menor extensão, também os lípidos) podem variar amplamente em tipo e quantidade. Esta variação permite que diferentes processos possam ser efectuados em cada tipo de membrana.

Até há pouco tempo, os cientistas pensavam que lípidos e proteínas se moviam independentemente uns dos outros nas membranas. Contudo, novos dados indicam que algumas proteínas tendem a agrupar-se, como se, na analogia da gelatina, todos os pedaços de pêssigo e pêra formassem um grupo unido, enquanto os pedaços de ananás se manteriam flutuando isoladamente.

Os investigadores devem muito do que sabem sobre membranas à construção de membranas artificiais no laboratório. Nas membranas artificiais, diferentes

lípidos posicionam-se uns em relação aos outros com base nas respectivas propriedades físicas, formando pequenas ilhas chamadas jangadas de lípidos. Estas jangadas têm uma maior concentração de determinados lípidos especializados, denominados glicoesfingolípidos, e de colesterol, comparativamente aos lípidos do resto das membranas. As jangadas também se distinguem por uma variedade de diferentes proteínas. Certos tipos de proteínas acumulam-se nas jangadas, enquanto outros permanecem maioritariamente fora delas. A grande questão é saber se estas jangadas encontradas nas membranas artificiais existem de facto nas células.

Com recurso a métodos laboratoriais e técnicas de imagiologia avançadas, alguns investigadores chegaram à conclusão que, de facto, as jangadas de membrana se formam nas células vivas, embora possam ser pequenos e transitórios. Apesar de permanecer controverso, muitos cientistas acreditam que as jangadas de membrana possam servir como centros de comunicação, recrutando proteínas que precisam de se unir para transmitir um sinal. Os investigadores têm também vindo a relacionar as jangadas de membrana com uma panóplia de doenças como a SIDA, a doença de Alzheimer, antrax e aterosclerose.—A.Z.M.

A Marca da Morte

À medida que as células adquirem e transformam aquilo que precisam, como nutrientes, RNA, proteínas, e energia, é evidente que algo terá que acontecer no que toca à gestão do espaço.

Uma das formas que as células têm para se verem livres das proteínas que já não precisam é colocar-lhes uma “etiqueta da morte”. Esta etiqueta, chamada **ubiquitina**, é reconhecida por uma máquina celular de tratamento de resíduos, o **proteassoma**, que começa a digerir as proteínas etiquetadas.

Os investigadores já há muito tempo que sabiam da existência da ubiquitina. Contudo, recentemente, têm vindo a descobrir que as células usam o sistema de destruição baseado na ubiquitina para muito mais do que simplesmente descartar proteínas indesejadas. Parece que as células refinam muitos processos cruciais recorrendo ao sistema ubiquitina-proteassoma.

Um exemplo é o **ciclo celular**, uma sequência de fases recorrente que a célula sofre, e que culmina na divisão celular. Enzimas específicas controlam a entrada da célula em cada uma das fases do ciclo. Quando uma fase se completa, as respectivas enzimas associadas são etiquetadas com ubiquitina e mastigadas pelo proteassoma. Quando tal acontece, a célula sabe que deve passar para a fase seguinte do ciclo. (Para saber mais, ver *O Ciclo Celular* no Capítulo 4)

Os cientistas também têm vindo a descobrir que a ubiquitina parece participar em muitos outros processos celulares, incluindo o controlo do trânsito celular, reparação do DNA, génese de organelos, respostas celulares ao stress, regulação do sistema imunitário,



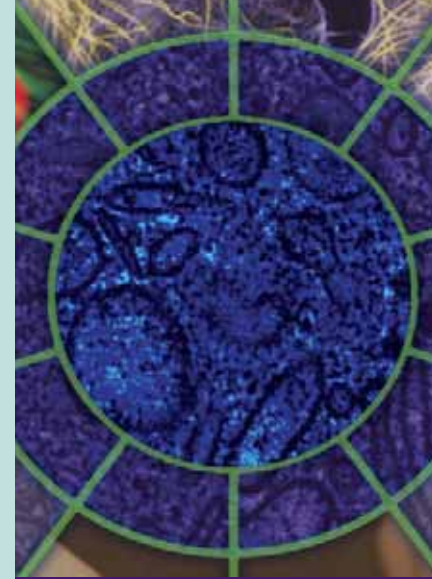
▲ Trabalhos de investigação fundamental sobre o proteassoma levaram à descoberta de um fármaco para o tratamento de mieloma múltiplo, uma forma letal de cancro de células do sangue que tem origem na medula óssea.

e memória de longo termo. Originalmente, a ubiquitina foi assim chamada porque foi encontrada em todos os organismos superiores. Era ubíqua portanto, ou seja, presente em todo o lado. Sabemos hoje contudo, que a importância da ubiquitina vai muito para além do que o nome deixa transparecer.

A importância da ubiquitina e do proteassoma foi reconhecida com o Prémio Nobel da Química de 2004. Três investigadores, Irwin Rose da Universidade da Califórnia, e Aaron Ciechanover e Avram

Hershko do Technion - Instituto de Tecnologia de Israel, partilharam o prémio pela descoberta do processo de degradação de proteínas mediado pela ubiquitina. Ao anunciar o prémio, a Real Academia das Ciências da Suécia salientou que o cancro do colo do útero e a fibrose quística são exemplos de doenças provocadas por uma degradação defeituosa de proteínas.

A investigação fundamental sobre o proteassoma já conduziu à descoberta de um novo e importante fármaco anti-cancerígeno. Cientistas liderados por Alfred Goldberg, da Harvard Medical School, em Boston, Massachusetts, descobriu o proteassoma na década de 1970, quando tentavam entender como, quando e porquê o corpo destrói as suas próprias proteínas. Tentaram criar compostos que bloqueassem os proteassomas, acreditando que essas substâncias pudessem reduzir a degradação excessiva de proteínas que antecede a perda de massa muscular associada a doenças como insuficiência renal e hepática, SIDA e cancro. Notaram, com surpresa, que uma das substâncias testadas tinha propriedades anti-cancerígenas. Essa substância, mais tarde baptizada Velcade®, foi aprovada pela U. S. Food and Drug Administration em 2003, e é usada para tratar mieloma múltiplo, o segundo mais comum tipo de cancro do sangue.



Comprendeste?

Como se chama o combustível da célula?

Qual é o nome da máquina de transcrição da célula?

Descreve o processo de tradução de RNA mensageiro numa proteína.

O que é a glicosilação e porque é tão importante?

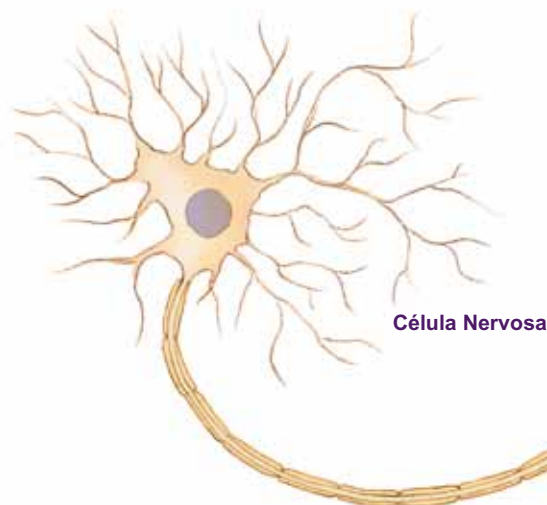
Diz três funções da ubiquitina.

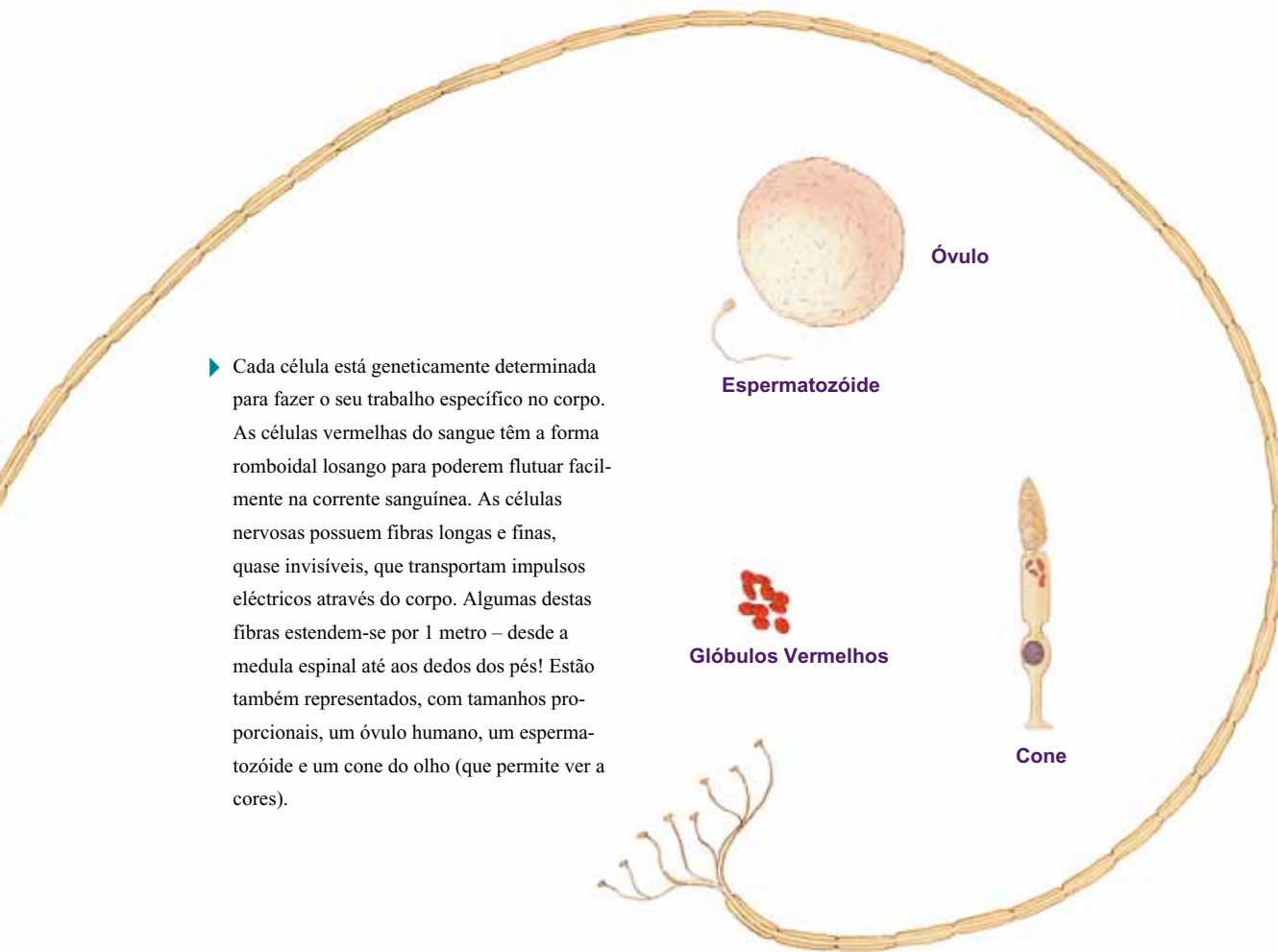
No Trabalho: Especialidades Celulares

As células do fígado não se assemelham nada às células nervosas. As células dos músculos têm poucas semelhanças físicas com as células brancas do sangue. Contudo, cada célula (com poucas exceções) está rodeada por uma membrana, contém um núcleo cheio de genes e possui ribossomas, mitocôndrias, RE e Golgi. Como podem as células ser tão semelhantes e contudo tão diferentes?

Não obstante décadas de trabalho árduo, os cientistas ainda não compreendem totalmente como as células em desenvolvimento se transformam nos diferentes tipos de células do teu corpo. O que eles sabem é que este processo, denominado **diferenciação**, é controlado pelos genes. O teu corpo regula os genes de cada tipo de célula de modo diferente. Dependendo do sítio do corpo onde se localiza, um gene pode ser desligado, ou ligado, de modo fraco ou forte. Por exemplo, o gene da globina, que é um componente da hemoglobina, está fortemente activo em células que se diferenciam em células vermelhas do sangue e desligado nos outros tipos celulares.

As células controlam a expressão dos genes mantendo um controlo apertado sobre a RNA polimerase. Para os genes fortemente activados, as células usam marcadores moleculares especiais que atraem a RNA polimerase, assegurando-se que ela trabalha a tempo inteiro na transcrição desses genes. Para os genes desactivados as células usam marcadores diferentes para repelir a RNA polimerase.





- ▶ Cada célula está geneticamente determinada para fazer o seu trabalho específico no corpo. As células vermelhas do sangue têm a forma romboidal losango para poderem flutuar facilmente na corrente sanguínea. As células nervosas possuem fibras longas e finas, quase invisíveis, que transportam impulsos eléctricos através do corpo. Algumas destas fibras estendem-se por 1 metro – desde a medula espinal até aos dedos dos pés! Estão também representados, com tamanhos proporcionais, um óvulo humano, um espermatozóide e um cone do olho (que permite ver a cores).

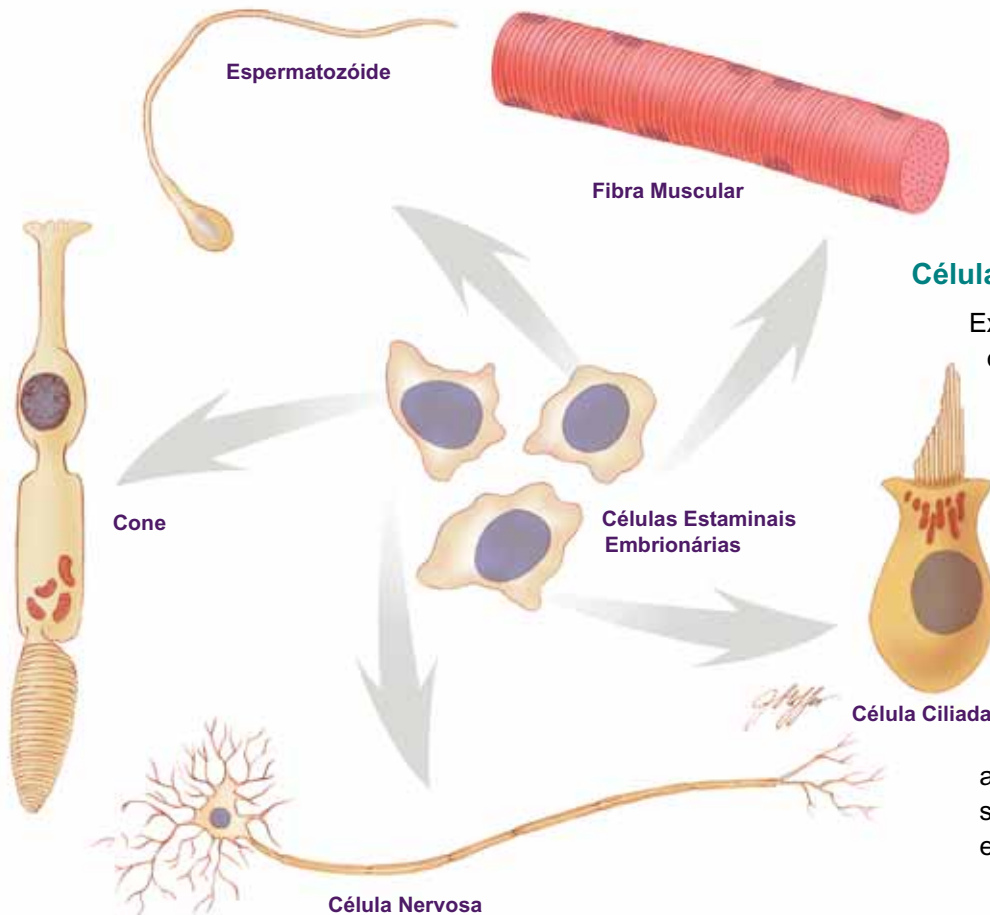
Competente Para o Trabalho

A regulação da expressão dos genes da célula determina que produtos podem produzir. As células do fígado produzem grandes quantidades de enzimas que degradam drogas e toxinas. Certas células imunitárias produzem anticorpos para combater as infecções. As células dos variados órgãos – incluindo pâncreas, cérebro, ovário e testículos – produzem hormonas que são secretadas para a corrente sanguínea. Muitas destas substâncias são produzidas ao longo da vida em resposta às necessidades do corpo. Outras são produzidas somente em ocasiões específicas, tal como as proteínas do leite materno após o parto.

O padrão de expressão genética também determina a forma da célula, permitindo-lhe realizar a sua função. Por exemplo, as células que revestem o intestino delgado expressam os genes necessários para formar centenas de extensões minúsculas (microvilosidades)

usadas para absorver nutrientes. Cada espermatozóide activa os genes necessários para o desenvolvimento da sua cauda flexível. Os bastonetes e os cones dos olhos expressam genes necessários para a aquisição das suas formas características (cilíndricos e cónicos, respectivamente).

O corpo até altera a proporção de organelos nos diferentes tecidos. Considera o teu coração, por exemplo. Esta máquina incrivelmente durável está programada para produzir uma quantidade extraordinária de energia na forma de ATP, necessária para bombear continuamente – bombeia 100 000 vezes por dia, todos os dias, durante toda a vida. Para fazer isto, o coração é constituído por células musculares especializadas, cheias de mitocôndrias. Uma célula muscular cardíaca contém milhares de mitocôndrias – cerca de 25 % do volume da célula. As células que não necessitam de muita energia, como as células da pele, contêm apenas algumas centenas de mitocôndrias.



Células Estaminais – Tudo em Um

Existe somente um tipo de célula que é completamente generalista – a sua expressão genética está regulada de forma tão laxa que tem um potencial enorme de carreiras podendo vir a ser qualquer célula do corpo. Estas células indiferenciadas cessam de existir poucos dias após a concepção. São as **células estaminais embrionárias**.

Cada um de nós já foi uma bola oca constituída por cerca de 100 células estaminais embrionárias idênticas. Então, à medida que fomos expostos a dezenas de hormonas, açúcares, substâncias promotoras do crescimento e outros estímulos químicos desconhecidos,

Tecidos a partir do esboço

Dentro das células, a maior parte da acção acontece dentro dos organelos. De modo semelhante, mas numa escala maior, a maioria das funções do corpo ocorre em compartimentos – os nossos órgãos e tecidos. Cada compartimento contém alguns tipos específicos de diferentes células que colaboram para levar a cabo uma função especializada.

Apesar dos esforços feitos pelos cientistas ao longo de anos, as tentativas de produzir tecidos e órgãos de raiz, no laboratório têm sido frustrantes. Os investigadores têm procurado afincadamente atingir este objectivo de modo a desenvolver peças de substituição naturais para as partes do corpo danificadas por doenças ou agressões. Os tecidos desenvolvidos em laboratório poderiam ser também muitos úteis como instrumentos de investigação no desenvolvimento e teste de novos medicamentos.

Então, como é que os cientistas fazem um tecido? Muitos encaram esta tarefa como engenheiros. Tal como um engenheiro civil planeia e constrói uma ponte, os bioengenheiros concebem como combinar moléculas biológicas em estruturas tridimensionais. No fim de contas, é isso exactamente o que um tecido é: uma espécie de “bloco de apartamentos” sofisticado

feito da junção de células, alimentado por fluidos canalizados e com circuitos constituídos pelos nervos.

Como já sabes, o citoesqueleto serve de estrutura interna que confere às células a sua forma e providencia trilhos para moléculas e organelos. As células possuem também matérias de construção especiais no seu exterior, revestimentos feitos de proteínas especiais que constituem a chamada **matriz extracelular**. O arranjo molecular da matriz extracelular é extremamente complexo e os cientistas esforçam-se ainda para compreender exactamente como é que ela é montada e como funciona. Contudo eles sabem que a matriz, não só permite a adesão entre células para se manterem juntas como contribui para a textura global e propriedades físicas do tecido. Nos ossos, a matriz é firme para conferir rigidez e nos ligamentos é elástica para ser possível movimentar as articulações.

O engenheiro mecânico Andrés García do Georgia Institute of Technology em Atlanta está a trabalhar na construção de novos tecidos medindo as forças que as células usam para aderir à matriz extracelular. Para isso, García cultiva as células em pequenos arranjos organizados e recobertos com componentes da matriz extracelular. Depois centrifuga os grupos de células a

começámos a sofrer alterações. Algumas células cresceram longas e finas, formando as células nervosas. Outras achataram-se em células da pele. Outras ainda arredondaram-se em células do sangue e agregaram-se para criar os órgãos internos.

Agora, muito tempo após a diferenciação das nossas células estaminais embrionárias, continuamos a manter outros tipos de células com múltiplos talentos, chamadas **células estaminais adultas**. Estas células podem ser encontradas por todo o corpo incluindo a medula óssea, cérebro, músculos, pele e fígado. Elas constituem uma fonte de novas células que substituem os tecidos danificados pela doença, agressão ou idade. Os investigadores crêem que as células estaminais adultas permanecem

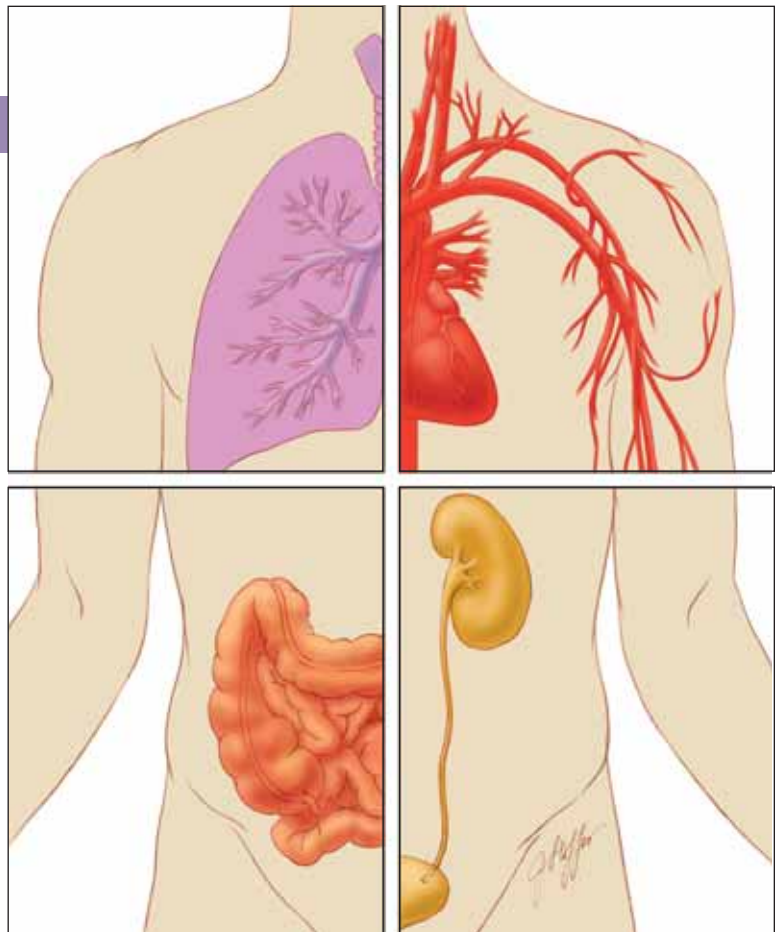
dormentes e maioritariamente indiferenciadas até o corpo enviar sinais de que são necessárias. Nessa altura, células seleccionadas transformam-se exactamente no tipo de células requeridas. Fantástico, não é?

Tal como as células estaminais embrionárias, as células estaminais adultas têm a capacidade de originar cópias idênticas delas próprias, uma propriedade conhecida como auto-renovação. Contudo, diferem das células embrionárias estaminais em alguns pontos importantes. As células estaminais adultas são bastante raras. Por exemplo, apenas 1 em 10 000 a 15 000 células da medula óssea tem

alta velocidade para ver quantas conseguem escapar ao agregado. Isto demonstra-lhe a força necessária para separar as células da matriz extracelular – por outras palavras, a força com que as células aderem à matriz. García também estuda as alterações nas células quando crescem em diferentes superfícies. Baseando-se nas suas descobertas ele está a desenvolver superfícies artificiais que constituam materiais ideais para suportarem o crescimento de tecidos.

O trabalho de García e outros investigadores que estudam a matriz extracelular pode vir a ter importantes aplicações ainda não conhecidas uma vez que a matriz extracelular influencia quase todos os aspectos da vida da célula incluindo o seu desenvolvimento, função, forma e sobrevivência.

- As tuas células funcionam em órgãos e tecidos tais como pulmões, coração, intestinos e rins. Os cientistas pretendem criar tecidos artificiais para usar na investigação e, no futuro, para transplante.



a potencialidade de vir a ser uma nova célula do sangue. Adicionalmente, as células estaminais adultas parecem ser ligeiramente mais especializadas, do que as suas predecessoras embrionárias e como tal, não aparentam tanta flexibilidade no que diz respeito ao seu destino. Apesar disso, as células estaminais adultas representam já um papel importante nas terapias para determinados cancros do sangue tais como linfoma ou leucemia. A partir do sangue do paciente, os médicos podem isolar as células estaminais que se desenvolverão como células imunitárias e cultivá-las até à maturidade em laboratório. Após a exposição do paciente a elevadas doses de quimioterapia, os médicos podem, então, transplantar de novo para o paciente, as novas células brancas do sangue capazes de combater as infecções e ajudar a substituir as que foram eliminadas pelo tratamento.

Apesar dos investigadores terem vindo a estudar as células estaminais de embriões de rato há mais de 20 anos, só recentemente con-

seguiram isolar células estaminais de embriões humanos e cultivá-las em laboratório. O primeiro cientista a conseguir isto foi James A. Thomson da Universidade de Wisconsin, Madison, em 1998. Este cientista está agora na linha da frente da investigação em células estaminais procurando dar resposta a questões básicas tais como, porque razão estas células notáveis são tão versáteis. Embora alguns cientistas prevejam as utilizações futuras das células estaminais no tratamento da doença de Parkinson, doença cardíaca e muitas outras doenças resultantes de células danificadas ou a morrer, Thomson considera que os frutos imediatos da investigação em células estaminais será o desenvolvimento de **sistemas-modelo** poderosos para descobrir e testar novos medicamentos e desvendar os mais recônditos segredos sobre o que nos mantém saudáveis ou que nos faz doentes.

Fazê-lo crescer de novo



ALISA Z. MACHALEK

- ▲ Se os cientistas conseguirem descortinar o modo como as salamandras fazem crescer de novo as suas pernas e caudas, poderão dar um progredir no sentido de ajudar pessoas que perderam os seus membros.

Se uma salamandra ou tritão perder um membro, pode pura e simplesmente deixar crescer um novo. Este processo é complicado – as células têm de se multiplicar, tomar a forma de todos os tipos de células presentes num membro desenvolvido (tal como pele, músculo, osso, vaso sanguíneo e nervo) e migrar para o lugar certo. Os cientistas sabem que estão envolvidos factores de crescimento e hormonas mas ninguém sabe exactamente como é que a regeneração acontece. Alguns acreditam que a compreensão do modo como os anfíbios regeneram os seus tecidos pode permitir que um dia os médicos possam restaurar membros amputados ou seriamente danificados.

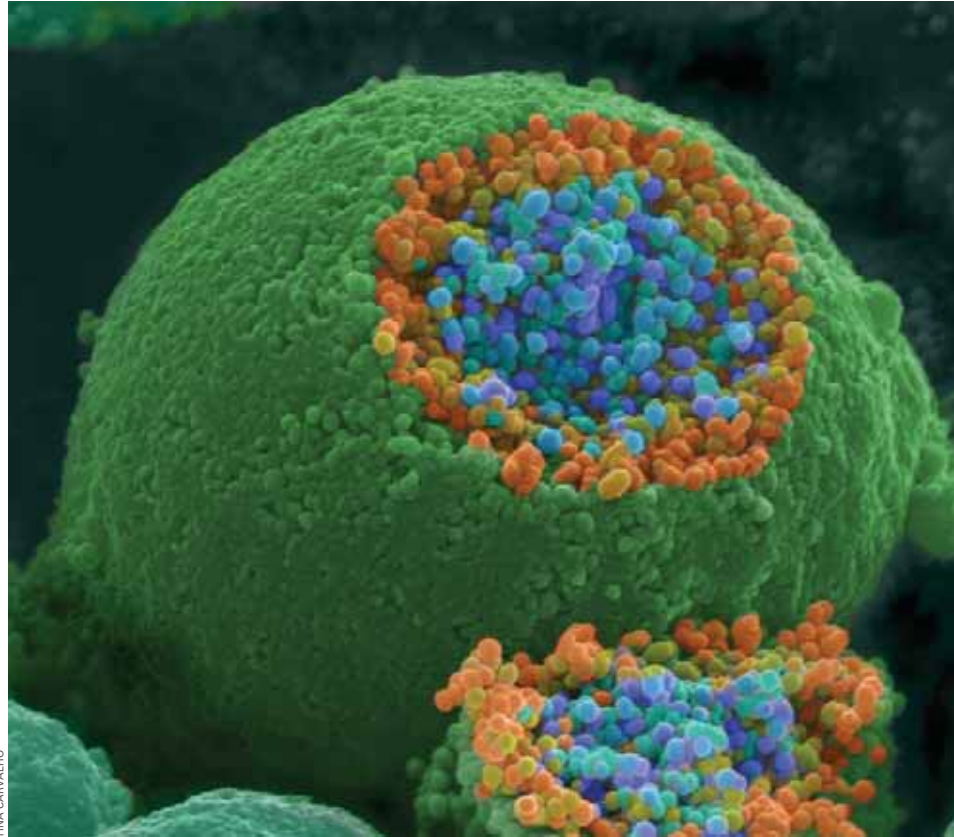
Pode parecer um objectivo distante mas investigadores como Alejandro Sánchez Alvarado estão fascinados com este desafio. Há vários anos, Sánchez Alvarado, um biólogo da University of Utah School of Medicine em Salt Lake

Tu Tens Fibrá(s)! – (nervosas)

O que acontece quando vais de pés descalços, da piscina para o pavimento aquecido pelo sol? Ai! As plantas dos teus pés ficam em brasa e podes começar a saltitar e escapar rapidamente para uma zona do solo à sombra, mais fresca. O que aconteceu?

Tudo, mais uma vez, graças às células especializadas. Redes de células conectadas chamadas **neurónios** constituem o sistema eléctrico, ou nervoso do teu corpo. Este sistema trabalha na comunicação de mensagens tais como, “depressa, sai do pavimento quente!”. As células do sistema nervoso (especificamente os neurónios) possuem características especiais e uma forma única que as tornam adequadas para o seu trabalho de comunicação. Por outras palavras, e como os cientistas gostam de dizer, a estrutura determina a função.

Os neurónios possuem prolongamentos longos e finos chamados axónios que que transmitem mensagens eléctricas e



▲ Uma imagem de microscopia electrónica de varrimento de uma terminação nervosa fracturada para revelar, no interior, as vesículas (a laranja e a azul) contendo químicos usados na transmissão de mensagens no sistema nervoso

Lake City, resolveu descobrir uma maneira de ajudar a resolver este mistério da regeneração. Depois de ler textos científicos sobre esta charada biológica antiga de séculos, Sánchez Alvarado resolveu abordar o problema usando um tipo de verme achatado chamado planária. Este animal, do tamanho de uma unha cortada do dedo do pé, é verdadeiramente fascinante. Podemos cortar um fragmento de cerca de 1/300 do tamanho original do animal e o fragmento cresce originado um novo verme completo.

Para compreender os sinais moleculares que tornam possível este acontecimento, Sánchez Alvarado está a ler o código genético do verme. Até agora, ele e os seus colaboradores usaram máquinas de sequenciar e computadores para descodificar para cima de 4000 genes do verme.

Para se centrarem no genes que possibilitam que as

planárias se regenerem Sánchez Alvarado e os seus colaboradores usam RNA de interferência (RNAi). Tal como discutimos no capítulo anterior (secção, *Os múltiplos talentos do RNA*), o RNAi intervém num processo natural que os organismos usam para silenciar determinados genes. O grupo de Sánchez Alvarado usa o RNAi para interferir intencionalmente com a função de genes seleccionados.

Os investigadores esperam que, desligando genes de forma sistemática, possam ser capazes de identificar os genes responsáveis pela regeneração. Eles têm esperança que o seu trabalho com planarias forneça as chaves genéticas que contribuam para explicar como é que os anfíbios regeneram os seus membros após sofrerem um dano. A descoberta dos genes cruciais e a compreensão do modo como permitem a regeneração nas planárias e nos anfíbios, pode levar-nos mais perto de uma potencial promoção da regeneração em humanos.

e químicas. Estas mensagens transmitem uma informação ao cérebro – “O chão queima!” – e a resposta dele de volta – “Levanta o pé!”

Para transmitir estas mensagens, partículas carregadas (principalmente iões de sódio) atravessam a membrana da célula nervosa criando um impulso eléctrico que se propaga pelo axónio. Quando o impulso eléctrico atinge a extremidade do axónio acciona o neurónio para libertação de um mensageiro químico (chamado **neurotransmissor**) que passa o sinal à célula nervosa vizinha. Isto continua até a mensagem atingir o seu destino, usualmente o cérebro, a espinal medula ou o músculo.

Muitos neurónios podem transmitir mensagens de forma muito rápida porque estão isolados electricamente com uma cobertura lipídica chamada **mielina**. A mielina é formada por células de Schwann – um dos muitos tipos de **células da glia** que fornecem suporte e nutrientes às células nervosas.

Os nervos revestidos com mielina transmitem mensagens a uma velocidade de cerca de 400 quilómetros por hora o que dá tempo suficiente para a mensagem chegar ao teu cérebro e avisar para levantares o pé antes que se queime. Uma das razões porque as crianças pequenas correm um risco elevado de se queimarem é o facto dos neurónios no corpo das crianças não se encontrarem completamente revestidos por mielina até cerca dos 10 anos. Isto significa que

Apanhando uma boleia



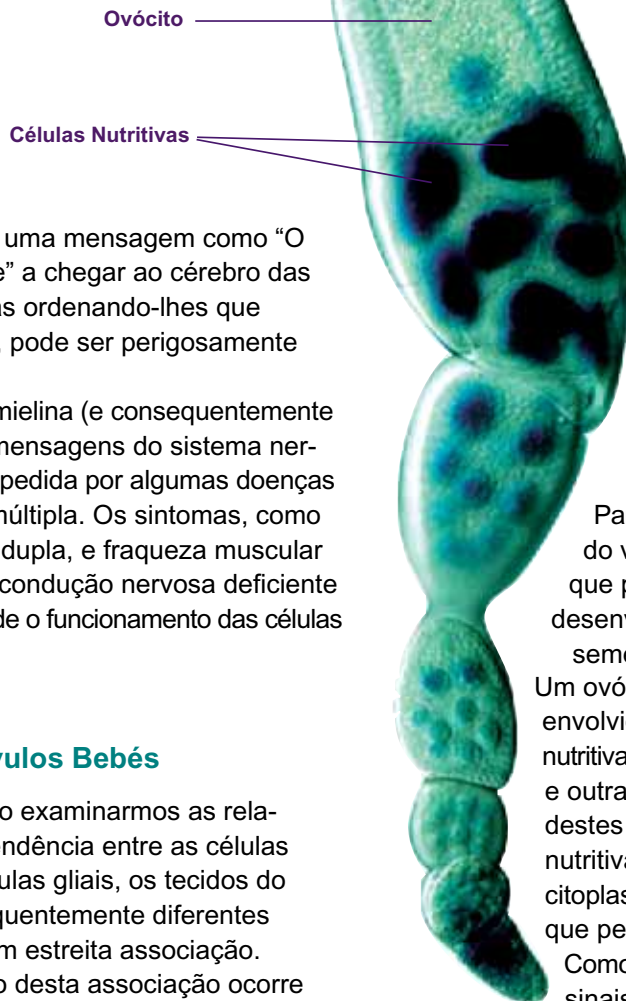
JOE DIGIORGIS

As células nervosas das lulas são frequentemente usadas em investigação porque são grandes e assim é mais fácil trabalhar com elas. São do tamanho aproximado de um pequeno “clip” de papel esticado e são mil vezes maiores do que as células nervosas humanas.

Embora muitas das nossas células nervosas estejam destinadas a transmitir mensagens eléctricas de e para o cérebro, elas podem também ser-lhes atribuídos objectivos mais nefandos. Por exmplo, o vírus do herpes penetra através da mucosa que reveste o lábio, olho ou nariz e depois apanha uma boleia para uma célula nervosa do cérebro. Aí, o vírus multiplica-se e estabelece residência a longo prazo permanecendo, muitas vezes não detectado durante anos.

Os investigadores pensavam que o herpes abria caminho em direcção ao cérebro infectando sucessivamente outras células nervosas ao longo do percurso. Contudo, Elaine Bearer da Brown University em Providence, Rhode Island descobriu recentemente algo diferente. Bearer reproduziu o processo de transporte do vírus em axónios de lulas da costa do Massachusetts. Enquanto que as células humanas têm dificuldade em crescer em laboratório e os axónios são demasiado pequenos para injectar com proteínas de teste de transporte, os axónios de lula são longos e gordos.

Bearer e seus colaboradores no Marine Biological Laboratory em Woods Hole, Massachusetts, injectaram os enorme saxónios de lula com uma forma modificada do vírus do herpes humano. Os investigadores ficaram surpreendidos quando verificaram que a sua velocidade de deslocação era 2,2 micrómetros por segundo. Bearer concluiu que esta velocidade só poderia ser alcançada por uma partícula viral impulsionada por um motor proteico deslizando por filamentos do citoesqueleto. Aparentemente o vírus explora o citoesqueleto e os motores moleculares nas nossas células nervosas em proveito próprio.



◀ Estudos de ovócitos da mosca do vinagre, que são apoiadas por 15 células nutritivas, têm contribuído para elucidar a maturação dos óvulos humanos.

CORTESIA DE IMAGEM DE LYNN COOLEY

vência e maturação de ovócito resulta do sinal molecular correcto das suas células vizinhas. Lynn Cooley da Universidade de Yale estuda a forma como o citoesqueleto orchestra este processo nas células do ovário.

Para isso, ela utiliza células da mosca do vinagre uma vez que, por incrível que pareça, os ovócitos da mosca desenvolvem-se de uma forma muito semelhante aos ovócitos humanos.

Um ovócito em desenvolvimento está envolvido e protegido por várias células nutritivas, que lhe fornecem RNA, organelos e outras substâncias. Para o transporte destes importantes materiais, as células nutritivas dão, na realidade, o seu próprio citoplasma aos ovócitos. É o citoesqueleto que permite que esta oferta tenha lugar.

Como demonstram os estudos de Cooley, sinais moleculares estimulam o citoesqueleto a formar estruturas especializadas, canais em forma de anel, que servem de bocais que conectam directamente os ovócitos às suas células nutritivas. Num acto final de auto-sacrifício, as células nutritivas contraem o seu citoesqueleto e espremem o citoplasma para o ovócito e, em seguida, morrem. A investigação de Cooley nesta área deverá ajudar os cientistas a compreender melhor alguns mistérios sobre a maturação dos ovócitos — conhecimento este que pode elucidar problemas de fertilidade e as causas de alguns defeitos de nascimento.

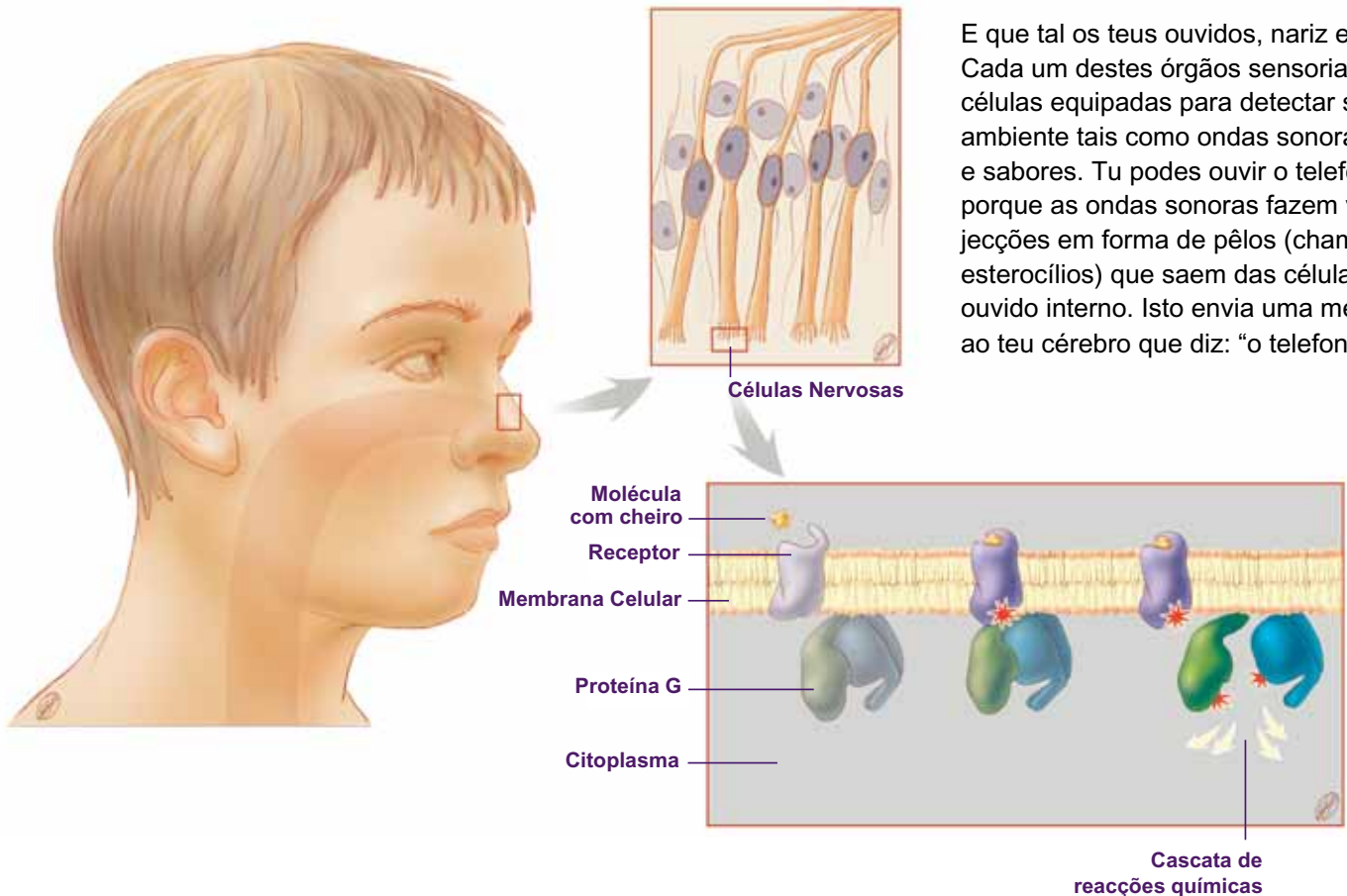
o tempo que leva uma mensagem como “O fogão está quente” a chegar ao cérebro das crianças pequenas ordenando-lhes que afastem as mãos, pode ser perigosamente longo.

A formação de mielina (e consequentemente a condução das mensagens do sistema nervoso) pode ser impedida por algumas doenças como esclerose múltipla. Os sintomas, como dormência, visão dupla, e fraqueza muscular resultam de uma condução nervosa deficiente que, por fim, impede o funcionamento das células musculares.

Nutrindo os Óvulos Bebés

Tal como vimos ao examinarmos as relações de interdependência entre as células nervosas e as células gliais, os tecidos do corpo contêm frequentemente diferentes tipos de células em estreita associação. Um outro exemplo desta associação ocorre entre **ovócitos** (óvulos imaturos) e as células nutritivas. Uma característica que distingue as fêmeas é a capacidade de produzir óvulos. Uma menina bebé, em desenvolvimento no útero materno, já contém, aproximadamente a meio da gravidez, um número assombroso de 6 a 7 milhões de ovócitos. Contudo, na altura do nascimento, já cerca de 80% destes ovócitos terão morrido naturalmente. Pela altura em que a menina atinge a puberdade já só restam algumas centenas de milhar e, ao longo da sua vida, menos do que 1% destes ovócitos viajará através das suas trompas de Falópio num processo desencadeado pelas hormonas, chamado ovulação. Nessa altura, se um ovócito for fertilizado por um espermatozóide, converte-se num **zigoto**, a primeira célula do novo bebé.

Os cientistas ainda estão em grande parte intrigados como o corpo determina quais os ovócitos que prosseguem ou não até à maturidade. O que os investigadores sabem é que a chave para a sobrevi-



A Ciência dos Sentidos

E que tal os teus ouvidos, nariz e língua? Cada um destes órgãos sensoriais possui células equipadas para detectar sinais do ambiente tais como ondas sonoras, odores e sabores. Tu podes ouvir o telefone tocar porque as ondas sonoras fazem vibrar projecções em forma de pêlos (chamados esterocílios) que saem das células do teu ouvido interno. Isto envia uma mensagem ao teu cérebro que diz: “o telefone está a

Conexões celulares

O corpo humano funciona através de muitos mecanismos moleculares comuns a um rato, sapo ou verme. Por exemplo, os genes humanos e de rato são cerca de 85 % idênticos. Isto poderá ser humilhante para nós mas os investigadores estão excitados com estas semelhanças pois significam que poderão utilizar organismos mais simples como “modelos” experimentais para ajudar a compreender a saúde humana. Muitas vezes os cientistas escolhem organismos modelo que tornam as experiências mais simples e clarificadoras. Os organismos modelo mais populares em biologia incluem bactérias, leveduras, vermes, moscas do vinagre, sapos, ratazanas e ratinhos.

Barry Gumbiner da University of Virginia em Charlottesville, realiza experiências com sapos para ajudar a clarificar como os tecidos do corpo se formam durante o desenvolvimento. Gumbiner estuda proteínas chamadas caderinas que auxiliam as células a manterem-se unidas (adesão) e uma proteína (beta-catenina) que trabalha conjuntamente com as caderinas.

Os cientistas descobriram que a beta-catenina é crítica para estabelecer a estrutura física do girino quando este se desenvolve a partir do ovo fertilizado esférico. Especificamente a beta-catenina auxilia as proteínas de caderina a funcionar como ancoras moleculares que se agarram às células parceiras. Esta função é crítica uma vez que o movimento

a tocar”. Os investigadores descobriram que o que está a enviar este sinal é uma proteína de canal que se projecta através da membrana celular e através da qual passam partículas carregadas (principalmente iões potássio) desencadeando a libertação de neurotransmissores. A mensagem é, então, comunicada através do sistema nervoso.

De modo semelhante, para que possas ver e cheirar o mundo à tua volta e saborear a sua variedade de sabores, o teu corpo tem de transmitir sinais moleculares do ambiente às tuas células sensoriais. Moléculas altamente especializadas chamadas **proteínas G** são os componentes chave deste processo de transmissão.

Imagina-te a caminhar pelo passeio e capturar o odor de algo delicioso. Quando as moléculas do odor atingem o interior do teu nariz, são recebidas por moléculas receptoras à superfície das células nervosas. A mensagem do odor encaixa num local do receptor com uma forma

especial e impele os receptores a interagir com as proteínas G na superfície interna da membrana da célula nervosa. Então, as proteínas G alteram a sua própria conformação e dividem-se em duas o que desencadeia uma cascata de reacções químicas no interior da célula. Daqui resulta uma mensagem eléctrica que viaja do teu nariz ao teu cérebro originando a tua resposta – “Humm... pão cozido de fresco”, neste caso.

A descoberta dos pormenores moleculares deste processo levou à atribuição do prémio Nobel de 2004 em fisiologia e medicina a dois investigadores, Richard Axel da Columbia University em New York, e Linda B. Buck da University of Washington e Fred Hutchinson Cancer Research Center em Seattle.

celular e a adesão têm de ser cuidadosamente coreografados e controlados para o organismo adquirir a forma tridimensional apropriada.

Embora a adesão celular seja um aspecto fundamental do desenvolvimento, este processo também pode também constituir um pau de dois bicos. A atracção celular é fundamental para formar tecidos em humanos e sapos em desenvolvimento mas contactos errados podem conduzir ao desastre.



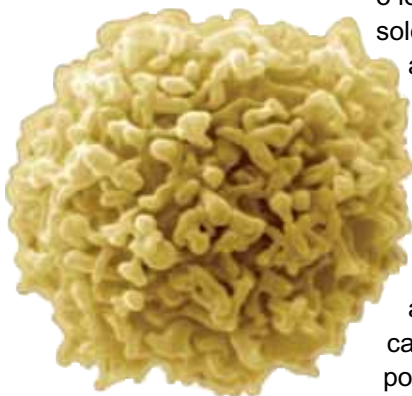
Células em Movimento

Embora muitos tipos de células se movam de alguma forma, as mais viajadas são as células do sangue. Cada gota de sangue contém milhões de células – células vermelhas que transportam oxigénio para os tecidos; plaquetas que são fragmentos de células que controlam a coagulação; e uma variedade de diferentes tipos de células brancas. As células vermelhas, cuja cor advém de grandes quantidades da proteína rica em ferro, hemoglobina, são transportadas passivamente pela corrente sanguínea onde geralmente permanecem retidas. Em contraste com estas, as outras células do sangue podem mover-se rapidamente para fora da corrente sanguínea para os locais onde são necessárias para ajudar a curar uma lesão ou a lutar contra uma infecção.

Protectores de infecções

As células brancas do sangue têm muitas funções mas a sua tarefa principal é proteger o corpo da infecção. Deste modo, precisam de se mover rapidamente para o local da lesão ou da infecção. Estes soldados do sistema imunitário combatem a infecção de várias maneiras: produzindo anticorpos, englobando bactérias ou envolvendo-se numa guerra química contra os invasores. O facto de nos sentirmos doentes é muitas vezes o resultado dos químicos lançados pelas células brancas do sangue quando estão a defender-te. Do mesmo modo, a dor causada pela inflamação como a causada por uma queimadura solar ou um tornozelo torcido é consequência do movimento das células brancas para o tecido lesionado.

Como é que as células brancas correm para curar uma ferida? Notavelmente, elas usam os mesmos mecanismos básicos que organismos primitivos como as amebas usam para se movimentarem.



▲ As células brancas do sangue protegem-nos de vírus, bactérias e outros invasores.

CORTESIA DE IMAGEM DE JIM EHRMAN,
DIGITAL MICROSCOPY FACILITY, MOUNT
ALLISON UNIVERSITY

Amebas que mudam de forma

Num exemplo notável de movimento celular, os organismos unicelulares denominados amebas deslocam-se em direcção à fonte de alimento por um processo chamado **quimiotaxia**. Uma vez que vivem, comem e morrem muito rapidamente, as amebas são um excelente modelo para estudar o movimento celular. São células eucarióticas, tal como as células do teu corpo, e utilizam muitos dos sistemas de mensagens que as nossas próprias células usam.

Peter Devreotes da Johns Hopkins University School of Medicine em Baltimore, Maryland, estuda os estímulos moleculares da quimiotaxia usando uma ameba chamada *Dictyostelium* que come bactérias e que sofre alterações dramáticas no decurso do seu curto período de vida.

Os indivíduos de *Dictyostelium* empanturraram-se de bactérias e depois, quando o alimento acaba, acontece uma coisa espantosa. Dezenas de milhares de indivíduos agregam-se e constroem uma torre chamada corpo frutífero que parece um rebento de feijão preso num pequeno monte de barro.

Devreotes e os outros biólogos aprenderam que as células de *Dictyostelium* tal como os glóbulos brancos do sangue movem-se estendendo primeiro uma porção delas próprias como um pequeno pé. Este “pseudópode” ausculta o ambiente em busca de uma elevada concentração de um químico atractivo – para as amebas isto é frequentemente o alimento e para os glóbulos brancos do sangue é o odor do invasor. O pseudópode, seguido do resto da célula, move-se em direcção ao ponto de atracção alternativamente aderindo ou não à superfície sobre a qual se move. Devreotes descobriu que todo este processo assenta na acumulação de moléculas específicas de lípidos na mem-



brana no bordo mais dianteiro da célula em movimento. Devreotes está esperançado que, pela clarificação dos mecanismos básicos da quimiotaxia, venha a descobrir novas maneiras de dividir tratamentos para muitas doenças relacionadas com um movimento celular anormal. Alguns destes problemas de saúde incluem asma, artrite, cancro e aterosclerose com obstrução de artérias.

Curando as feridas

Os revestimentos de todas as partes do teu corpo (a tua pele, revestimentos dos órgãos e da boca) são constituídos principalmente por células epiteliais. Poderias pensar que, de todos os tipos de células, estas seriam as mais estáticas. Na verdade, os investigadores estão a aprender que as células epiteliais também são boas a entrar em acção quando a situação exige que se movam.

Supondo que fazes um corte feio no teu pé. Sai sangue e a carne fica exposta ao ar, lixo e bactérias que podem causar infecção. As plaquetas juntam-se formando um coágulo que pára a perda de sangue. Ao mesmo tempo as células da tua pele rapidamente originam uma nova camada de pele regenerada que cresce sobre a ferida.

- ◀ Os Dictyostelium podem transformar-se completamente de células individuais num organismo multicelular. O estudo destes organismos únicos está a ensinar os cientistas lições importantes sobre desenvolvimento, movimento celular e divisão celular.

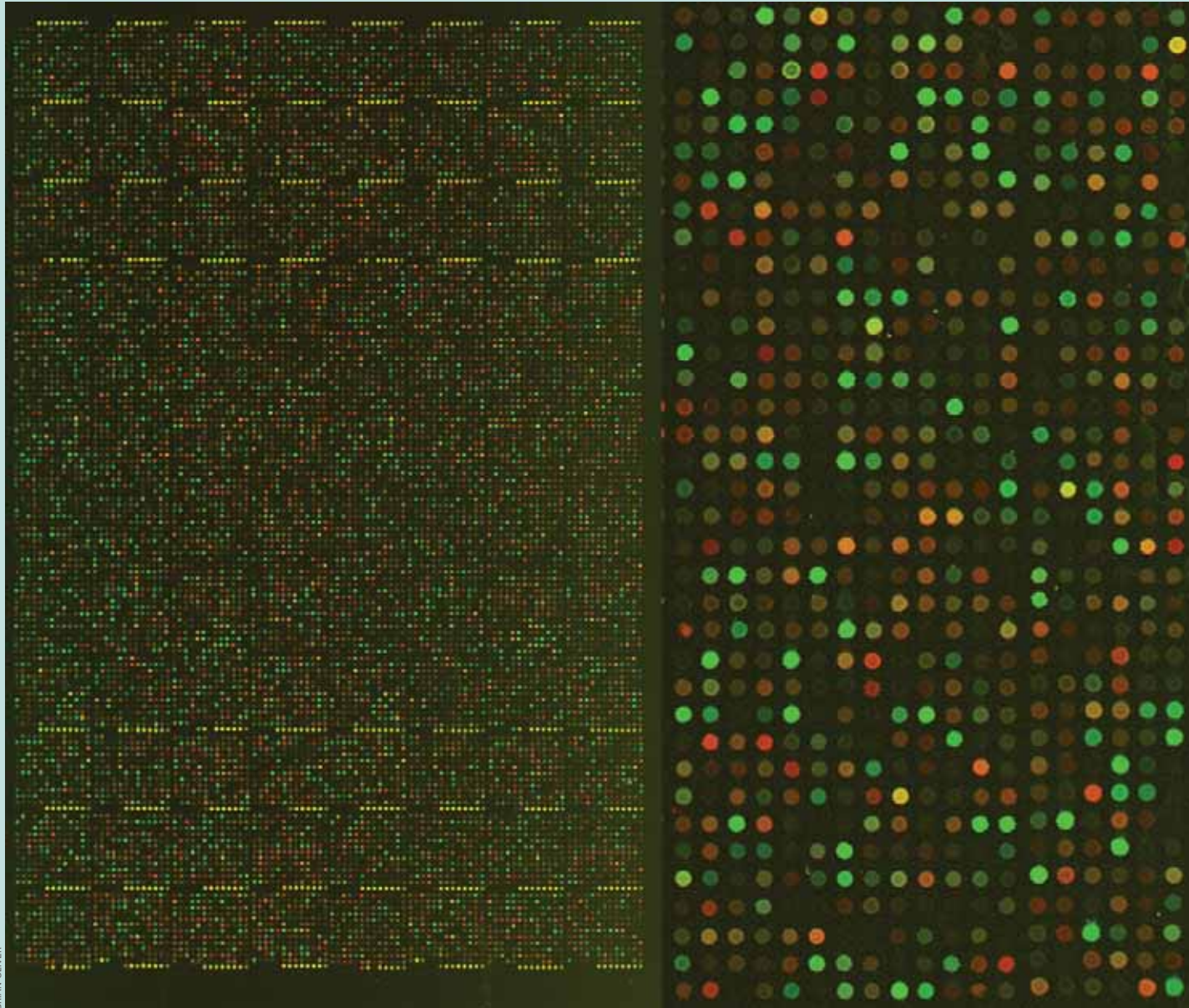
Os investigadores aprenderam que as células epiteliais possuem a capacidade fantástica de se moverem em grupos. Estes agregados de células ajudam a limpar rapidamente uma área lesionada, juntando-se estreitamente e empurrando os remanescentes das células mortas.

Todos os organismos sofrem ferimentos e, assim, alguns investigadores estudam o processo de cura das feridas usando organismos-modelo. Por exemplo, William Bement da University of Wisconsin, Madison examina as membranas lesionadas de ovócitos de sapo. Escolheu estas células porque são grandes, fáceis de observar e facilmente disponíveis. Através de um microscópio especializado, Bement observa o que acontece quando lesões de formas e tamanhos variados começam a recuperar.

Bement aprendeu que tal como nas células epiteliais humanas, as lesões nos ovócitos de sapo regeneram gradualmente pela formação de estruturas designadas anéis contrácteis que rodeiam a ferida, obrigando-a a adquirir uma forma específica antes de a reduzir. Agora, ele procura identificar as moléculas que regulam este processo. A sua pesquisa poderá ajudar a descobrir novas maneiras de tratar lesões em pessoas e animais.

Como podes ver, todos os teus 200 ou mais tipos de células trabalham em harmonia, cada um assumindo o seu papel para te manter vivo e saudável. A seguir iremos ver como as células se renovam e como algumas células nos permitem transmitir alguns – mas não todos – os genes através da reprodução sexuada.

Ciência em Grande



BRIAN OLIVER

▲ Os “chips” de genes permitem aos cientistas visualizar a actividade de milhares de moléculas.

“Ómica”. Provavelmente ainda não encontra este sufixo no dicionário mas é provável que já o tenhas ouvido em palavras como genómica e proteómica. Uma nova expressão popular científica do século XXI –ómica ligada ao fim de uma palavra – significa uma análise sistemática de uma classe inteira de moléculas. Por exemplo, a genómica é o estudo de todos os genes de um organismo particular (em vez de só um, ou alguns genes). Os cientistas interessados em metabolómica estudam o modo como o metabolismo (processo de degradação de algumas moléculas no corpo e síntese de outras) é controlado por milhares de enzimas e redes de sinalização num organismo.

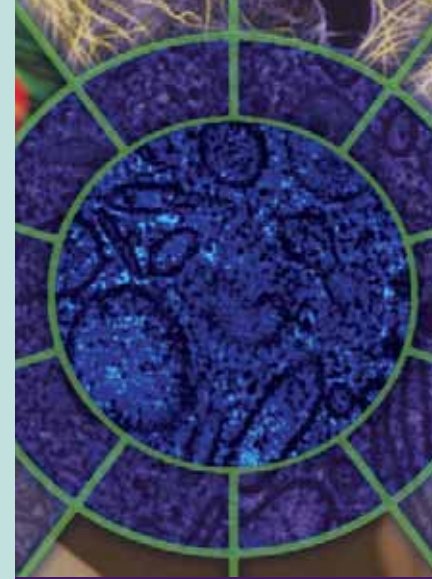
Pensa em qualquer ramo da ciência da vida e há toda a possibilidade de os investigadores estarem a trabalhar na sua “-ómica” na tentativa de compreender como ziliões de peças separadas de informação biológica podem explicar a biologia como um todo. Provavelmente podes interrogar-te sobre o significado de lipidómica. Tens razão! Tem relação com os lípidos, as moléculas de gordura nas membranas celulares. Os investigadores neste campo tentam identificar, determinar a função e analisar o modo como todos os lípidos de uma célula respondem a estímulos celulares (como hormonas). Rearranjam-se? Clivam-se? Alteram a textura da membrana?

Uma vez que esta abordagem tipo “cobertura geral” significa avaliar milhões de moléculas, requer e origina um grande volume de dados. Somente computadores extremamente sofisticados podem processar a quantidade de dados típica das experiências do tipo ómica. Consequentemente, a gestão da informação está a tornar-se um grande desafio da biologia. Daqui a muitos anos os cientistas esperam

conseguir modelos computacionais que reflectam a forma como organismos tão simples como bactérias ou tão complexos como as pessoas fazem todas as coisas incríveis no seu funcionamento. Tais modelos serão de enorme utilidade prática para testar medicamentos e compreender e prever muitos aspectos da saúde e da doença.

Muitos cientistas que realizam experiências tipo –ómica adquirem dados utilizando “microarranjos”. Estas grelhas de alta tecnologia contêm diminutas amostras de centenas ou mesmo milhares de tipos de moléculas. Usando “microarranjos”, os cientistas podem observar e comparar moléculas em condições cuidadosamente controladas.

Por exemplo, um tipo de “microarranjo” conhecido como “gene chip” ou “chip de DNA” permite aos cientistas analisarem a actividade de muitos genes simultaneamente. Isto permite aos cientistas comparar a actividade de genes em células saudáveis e doentes e, deste modo, identificar os genes e os processos celulares envolvidos no desenvolvimento de uma doença.



Comprendeste?

Como é que as células se especializam (diferenciam) e porque é que isso é importante?

Dá três exemplos de diferentes células especializadas e explica como são formatadas para cumprir os seus deveres celulares.

Em que diferem as células estaminais adultas das células estaminais embrionárias?

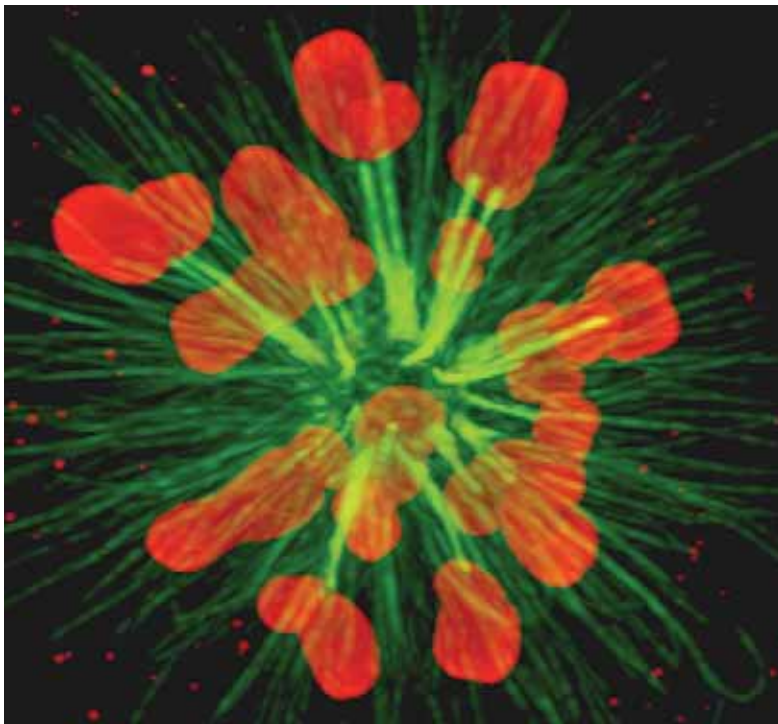
Refere quatro organismos modelo que os cientistas usam para estudar os processos biológicos básicos.

Dá dois exemplos que ilustrem a razão porque a forma da célula é importante.

Dá dois exemplos que ilustrem a razão porque a capacidade de se mover é importante para as células.

Reprodução Celular: Dividir para Multiplicar

Cada um de nós começou como uma única célula. Essa célula não podia mover-se, nem pensar, ver, ou fazer coisas como rir e falar; mas uma coisa podia fazer



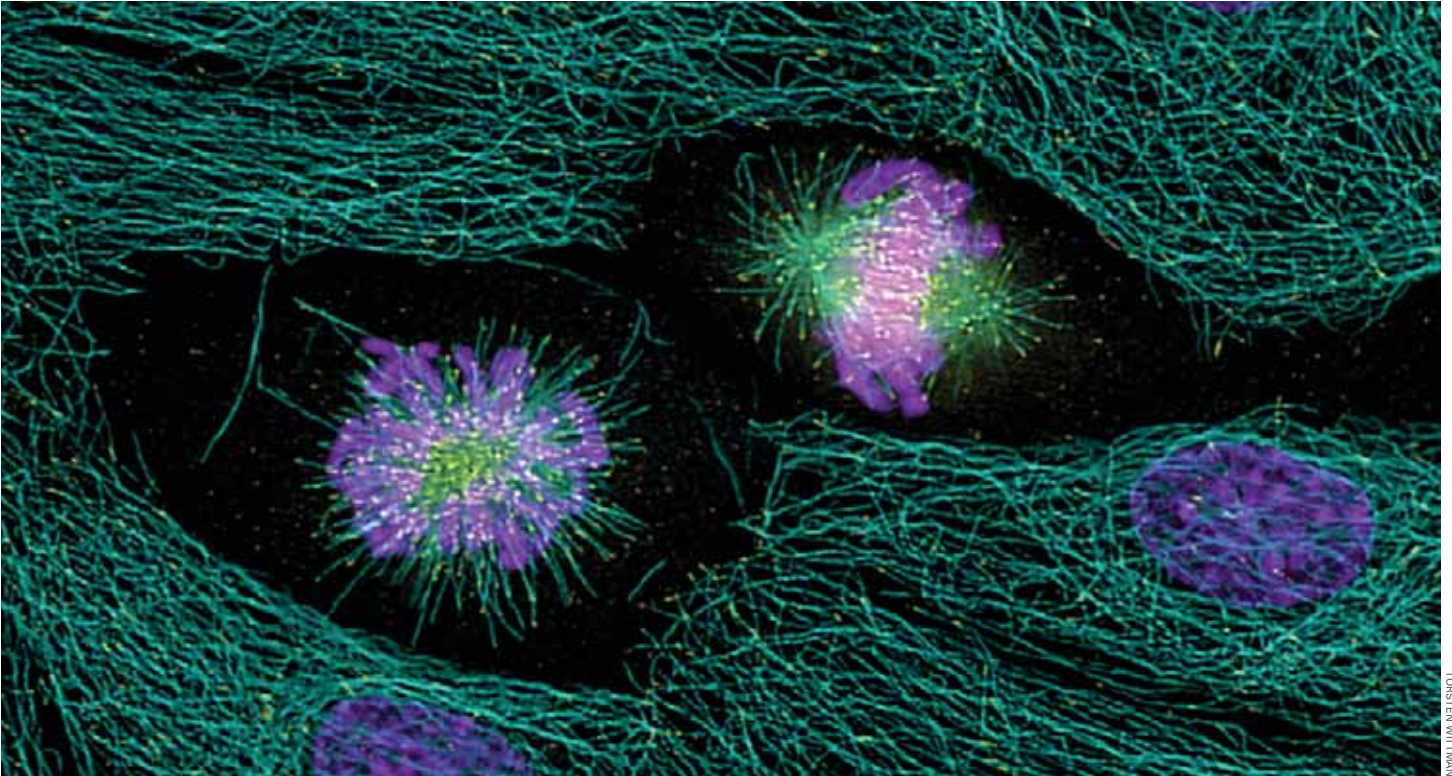
TED SALMON

bem, que era dividir-se – e assim fez. Aquela célula única tornou-se duas, e depois quatro, oito, e assim por diante, até se tornar a pessoa fantástica que és agora. Pensa só até onde chegaste. Podes rir de uma piada, fazer o pino, ler um livro, comer um gelado, ouvir uma sinfonia, e tantas coisas mais.

Neste capítulo, vamos falar sobre a divisão celular, um tema que fascina os cientistas desde que foi pela primeira vez observada ao microscópio há mais de 100 anos atrás. Os cientistas podem, na realidade, observar directamente as células a dividirem-se, e têm sido capazes de descrever as regras da divisão, observando atentamente o processo, da mesma maneira que uma pessoa poderia gradualmente aprender as regras de um jogo, como o futebol ou o xadrez, apenas pela mera observação repetida do jogo. Mas não precisas de ter o teu próprio microscópio para ver células a dividirem-se. Através do acoplamento de câmaras aos microscópios, os cientistas têm produzido imagens admiráveis do processo, duas das quais temos aqui reproduzidas.

“Ser uma célula única não é nada fácil, apesar de não ter o direito de o afirmar, uma vez que eu próprio já o fui faz tanto tempo, que não guardo qualquer memória dessa fase da minha vida.”

—Lewis Thomas (1913–1993) escritor, biólogo, médico



TOSHITEN WITTMAN

As Duas Faces da Divisão Celular

Há dois tipos de divisão celular: mitose e meiose. A mitose é essencialmente um processo duplicativo: produz duas células filhas geneticamente idênticas, a partir de uma única célula parental. Tu transformaste-te no que és agora, a partir de uma única célula embrionária, através da mitose. Mesmo no estado adulto, a mitose renova as células perdidas diariamente pelo uso. A renovação constante das células da pele, por exemplo, ocorre através da mitose. A mitose ocorre em células de todas as partes do corpo, mantendo tecidos e órgãos em boa forma.

A meiose, por outro lado, é bem diferente. Baralha o património genético, gerando células-filhas que são diferentes, quer entre si, quer da célula parental. Apesar de praticamente todas as células poderem sofrer mitose, apenas algumas são capazes de meiose: as que dão origem aos óvulos nos indivíduos de sexo feminino, e as que resultam em espermatozóides, nos indivíduos de sexo masculino. Portanto, basicamente, a mitose serve para crescimento e manutenção, enquanto a meiose serve para a reprodução sexuada.

O Ciclo Celular

Antes de nos determos na mitose propriamente dita, vamos dar um passo atrás, e olhar para o panorama geral da vida da célula. A ilustração à direita representa o ciclo celular de uma célula eucariótica, vegetal ou animal. O ciclo celular inicia-se quando a célula é produzida por mitose, e procede até ela própria sofrer mitose, e dividir-se em duas. O ciclo divide-se em fases distintas: G1 (intervalo 1 – ou gap 1), S (síntese), G2 (intervalo 2 – ou gap 2), e M (mitose e citocinese). Como podes ver na figura, a mitose ocupa apenas uma pequena fracção do ciclo celular. O tempo restante – fases G1 até G2 – é conhecido por **interfase**.

Os investigadores pensavam inicialmente que a interfase era uma fase de actividade celular reduzida, em que nada de especial acontecia, mas sabe-se hoje que isso está

Pontos de Controlo: Os Inspectores da Célula

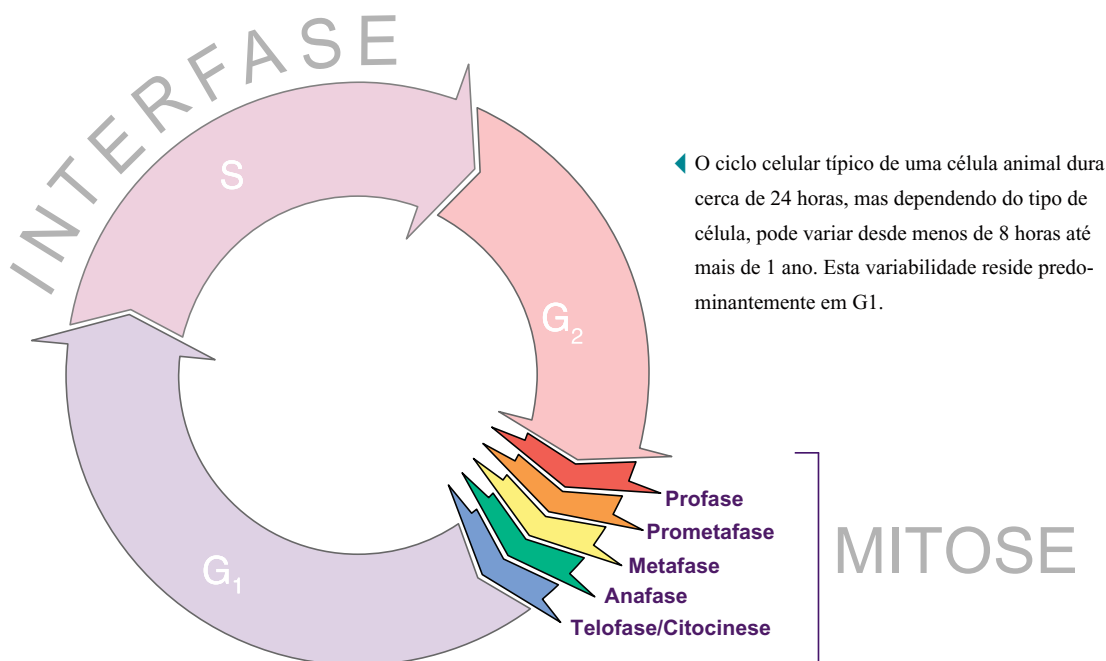
À primeira vista, a progressão ordenada da célula através das várias fases do ciclo celular pode parecer simples. Ao construir uma casa, as paredes só são erigidas após os alicerces terem sido concluídos. Da mesma forma, na célula, a mitose não começa enquanto o material genético não for duplicado. Caso contrário, as células filhas iriam acabar por ter menos de um conjunto completo de cromossomas e provavelmente morreriam. Assim, no ciclo celular, tal como na construção de uma casa, alguns passos precisam preceder outros de forma ordenada, para que o processo funcione correctamente.

Como é que a célula "sabe" quando uma etapa foi concluída e chegou a altura de passar à próxima? A resposta é que a célula tem vários "inspectores" mole-



muito longe da verdade. É durante a interfase que os cromossomas – o material genético da célula – são copiados, e em que as células tipicamente duplicam o seu tamanho. Enquanto a interfase decorre, as células continuam com as suas tarefas habituais: as células do músculo cardíaco contraem-se e bombeiam o sangue, as células do intestino absorvem os alimentos que ingerimos, as células da glândula

tiróide lançam hormonas, e assim por diante. Em contrapartida, a maior parte destas actividades cessa durante a mitose, pois a célula dedica-se ao processo de divisão. Mas, como provavelmente já entendeste, nem todas as células de um órgão sofrem mitose ao mesmo tempo. Enquanto uma célula se divide, as células vizinhas trabalham para manter o teu corpo a funcionar.



culares posicionados em determinados pontos ao longo do ciclo celular – chamados pontos de controlo (ou checkpoints). Esses inspetores celulares funcionam tal como os inspetores de um edifício em construção: se uma etapa foi concluída satisfatoriamente, eles dão o OK para avançar; se não, travam o processo até os “trabalhadores” celulares completarem a tarefa. Existem três grandes pontos de controlo no ciclo celular: um entre G1 e fase S, um entre G2 e mitose, e um durante a mitose propriamente dita.

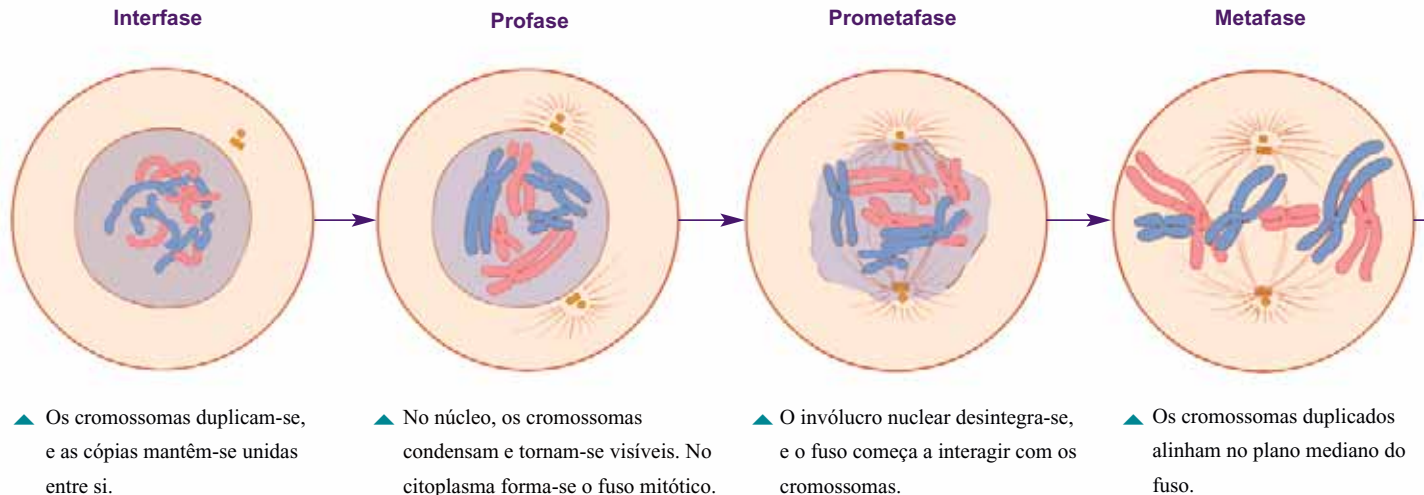
O conceito de pontos de verificação do ciclo celular foi introduzido pela primeira vez por Ted Weinert da Universidade de Arizona, em Tucson, e Leland Hartwell do Fred Hutchinson Cancer Research Center, em Seattle, Washington. Em experiências com células de leveduras,

Weinert e Hartwell mostraram que uma proteína, chamada Rad9, faz parte de um ponto de controlo do ciclo celular. Células normais irão parar e reparar eventuais danos no DNA antes de iniciar a mitose. As células que não possuam Rad9, contudo, ignoram os danos e prosseguem para a mitose, com consequências catastróficas – tendo herdado DNA danificado, as células filhas invariavelmente morrem. Uma vez feitas estas descobertas, outros genes para proteínas de pontos de controlo foram identificados em muitos tipos de células, incluindo células humanas.

Hartwell identificou mais de 100 genes que ajudam a controlar o ciclo celular, e em reconhecimento da importância destas descobertas, partilhou o Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2001.

As Fases da Mitose

- ▼ A mitose é responsável pelo crescimento e desenvolvimento do teu corpo, bem como pela renovação de células danificadas ou gastas. Por uma questão de simplicidade ilustrámos as células com apenas seis cromossomas.



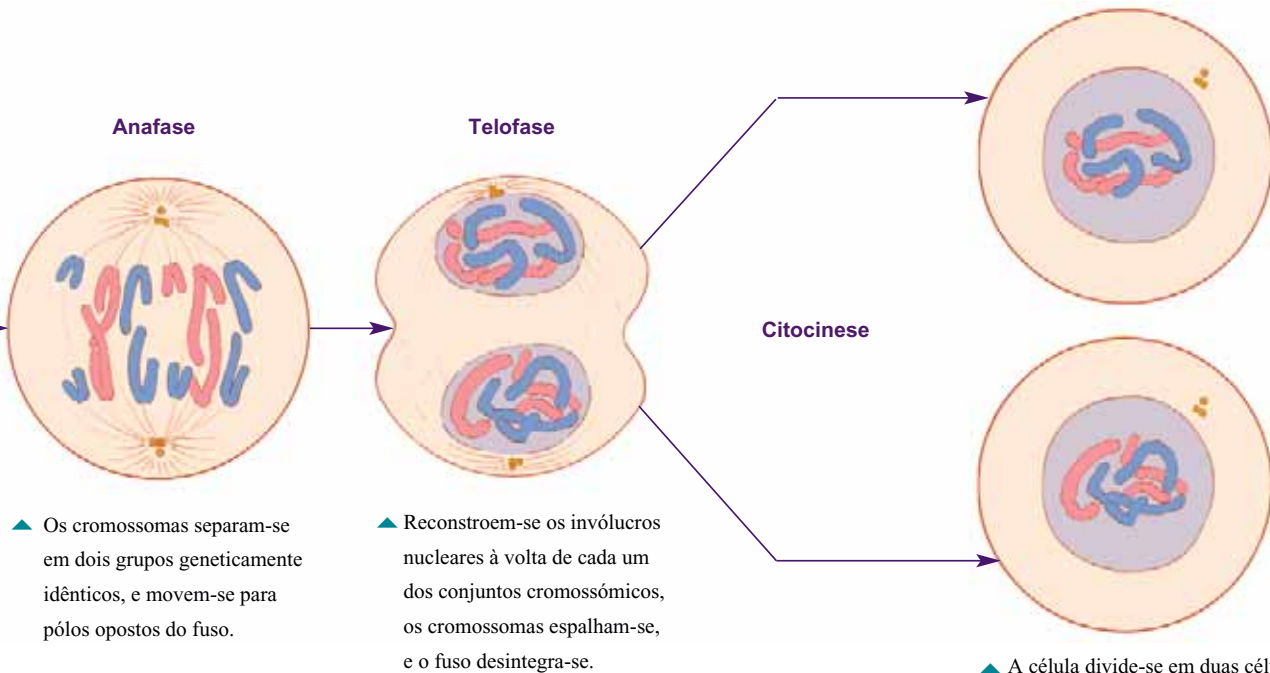
Mitose: Vamos Dividir-nos!

A mitose é o acontecimento mais dramático na vida de uma célula. Estruturas da célula que sempre lá estiveram, de repente desintegram-se, novas estruturas são montadas, e tudo culmina na divisão duma célula em duas metades. Imagina que um dia vais calmamente a falar contigo próprio, quando de repente sentes todo o teu esqueleto a reorganizar-se. Depois sentes o teu corpo a ser repuxado e apartado em duas metades iguais, e antes que te dêes conta, alguém que se parece tremendamente contigo está sentado a teu lado. Se isto pudesse acontecer, seria análogo ao que acontece com uma célula durante a mitose.

A mitose está dividida em seis fases: **profase, prometáfase, metafase, anafase, telofase, e citocinese**. As cinco primeiras fases têm a tarefa de dividir em dois o núcleo e respectiva informação genética duplicada, enquanto na etapa final, toda a célula é dividida em duas células idênticas. O objectivo principal da mitose é certificar que cada célula filha recebe uma cópia de cada cromossoma. Outros componentes celulares, como ribossomas e mitocôndrias, também são divididos entre as duas células filhas, mas a respectiva partição equitativa pelas duas células filhas é menos importante.



- ▲ As fases da mitose são evidentes nestas células de *Scadoxus katherinae* (uma planta africana da família dos narcisos), e cujos enormes cromossomas são, em metafase, mais grossos do que o comprimento do maior dos cromossomas humanos.



▲ Os cromossomas separam-se em dois grupos geneticamente idênticos, e movem-se para pólos opostos do fuso.

▲ Reconstróem-se os invólucros nucleares à volta de cada um dos conjuntos cromossómicos, os cromossomas espalham-se, e o fuso desintegra-se.

▲ A célula divide-se em duas células-filhas, cada com o mesmo número de cromossomas que a célula-mãe. Nos seres humanos, células assim possuem duas cópias de 23 cromossomas e chamam-se diplóides.

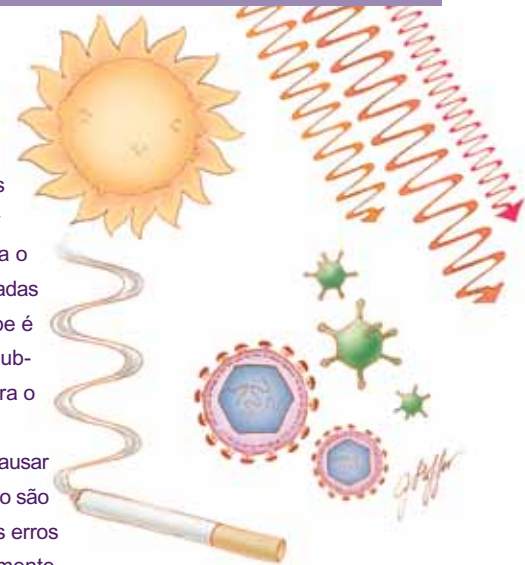
Cancro: Desgoverno Total

O teu corpo controla cuidadosamente as células que se devem dividir, e quando. Fazem-no usando sinais moleculares de “parar” e de “avançar”. Por exemplo, as células danificadas no local de uma ferida enviam sinais de “avançar” para as células da pele circundantes, que respondem crescendo e dividindo-se até cobrirem o ferimento. Inversamente, são gerados sinais de “parar”, por exemplo quando uma célula se encontra num ambiente pobre em nutrientes. Às vezes, porém, sinais de avançar são produzidos quando não deviam, ou sinais de parar não são enviados, ou não são recebidos. Ambos os cenários podem resultar em divisão celular descontrolada e cancro. A mitose pode assim transformar-se numa arma letal, voltada para o próprio organismo, e culminando com o crescimento de tumores invasivos.

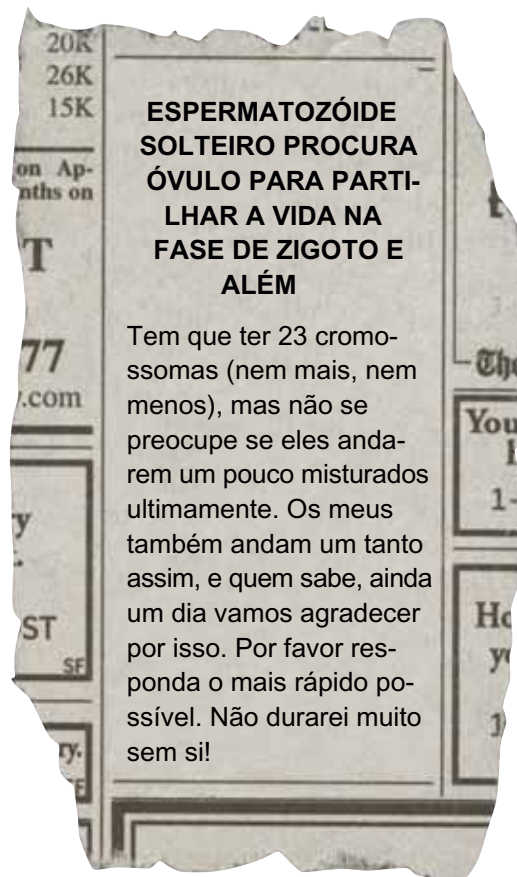
Felizmente, é necessário mais do que um sinal errado, de parar ou avançar, para provocar um cancro. Porque o nosso organismo é geralmente muito bom em proteger os seus sistemas essenciais, é normalmente necessário um duplo golpe para que células saudáveis se transformem em células malignas. Esses golpes podem vir na forma de erros, ou mutações, no DNA, de modo a danifi-

carem um gene e resultar na produção de uma proteína defeituosa. Luz solar, raios X e outras radiações, toxinas, tais como as encontradas no fumo de tabaco e poluição atmosférica, e alguns vírus, podem causar tais mutações. As pessoas também podem herdar mutações dos seus progenitores, o que explica o facto de algumas famílias terem taxas mais elevadas de certos cancros. Neste caso, o primeiro golpe é desferido aquando da concepção. Mutações subsequentes podem então arrastar uma célula para o caminho da malignidade.

Ironicamente, a própria mitose pode também causar mutações, porque cada vez que o DNA é copiado são produzidos erros (felizmente, quase todos estes erros são corrigidos pela nossos sistemas, extremamente eficientes, de reparação do DNA). Portanto há uma negociação inerente na mitose: Permite-nos crescer até à maturidade e mantém-nos saudáveis, mas é também uma fonte de mutações potencialmente prejudiciais no DNA. Voltaremos à ligação entre divisão celular e danos no DNA quando falarmos de envelhecimento no próximo capítulo.



▲ Alguns factores ambientais produzem mutações no DNA, as quais podem conduzir ao cancro: toxinas no fumo do cigarro, luz solar e outras radiações, e alguns vírus.



Meiose: Sexo, Hereditariedade, e Sobrevida

Quase todos os organismos multicelulares se reproduzem sexualmente através da fusão de um espermatozóide com um óvulo. A célula resultante – o zigoto ou ovo – como quase todas as células no teu corpo, possui um contingente completo de 23 pares de cromossomas. Mas, o que se passará com as células originais, o espermatozóide e o óvulo? Se um e outro também contivessem 23 pares de cromossomas, a sua união resultaria num zigoto com 46 pares de cromossomas, o dobro do número habitual. Teoricamente, esta célula iria dar origem a um indivíduo adulto com 46 pares de cromossomas por célula (em vez dos habituais 23 pares). Gerações subsequentes teriam ainda mais cromossomas por célula. Dada a extensão da história da humanidade, podes imaginar quantos cromossomas as nossas células teriam agora. Claramente, isto não é o que realmente acontece. Mesmo os primeiros biólogos perceberam desde logo que tinha que haver uma maneira de reduzir para metade o número de cromossomas nos óvulos e nos espermatozóides.

Segredos do Fuso

Se a mitose fosse um espectáculo, então os cromossomas seriam os actores, e a distribuição dos actores em dois grupos iguais, antes de cair o pano, seria o enredo. Mas estes actores desempenham um papel extraordinariamente passivo. Um encenador, chamado **fuso** mitótico é quem os move de um lado para o outro no palco celular. O fuso mitótico – uma estrutura em forma de bola de rugby, formada por fibras de microtúbulos e proteínas associadas – forma-se no início da mitose entre extremos opostos – ou pólos – da célula. Os cromossomas (em azul) ligam-se às fibras do fuso mitótico (verde) no início da mitose. O fuso é então capaz de mover os cromossomas através das várias fases da mitose.

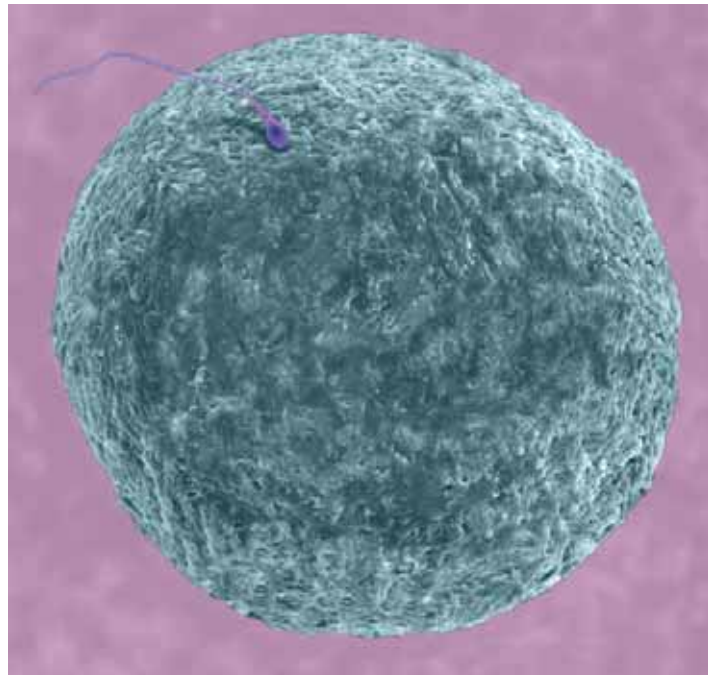
O modo como o fuso move os cromossomas tem cativado a atenção dos cientistas desde há décadas, mas mesmo assim a resposta tem permanecido escura.

Conly Rieder, um biólogo do Wadsworth Center, Albany, Nova Iorque, está a investigar esta desafiante questão. Alguns cientistas acreditam que certos motores moleculares actuam como autocarros celulares, movendo os cromossomas ao longo das fibras. Outros, incluindo Rieder, preferem a ideia de que os microtúbulos encurtam numa extremidade e crescem na outra, de modo a ligarem-se aos, ou desligarem-se dos, cromossomas. Outros cientistas acreditam ainda que a resposta poderá residir numa síntese de ambas as visões.

As aplicações potenciais deste trabalho de detective molecular são valiosas. Quando o fuso comete erros, os cromossomas podem acabar por ir parar ao lugar errado. Em consequência, as células acabarão por ter um número anormal de cromossomas. Problemas muito sérios podem advir

Para realizar essa tarefa, a natureza concebeu um tipo especial de divisão celular, chamado meiose. Na fase de preparação para a meiose, os cromossomos são copiados uma vez, tal como para a mitose, só que em vez de uma divisão celular, há duas. O resultado são quatro células, cada uma contendo 23 cromossomos individuais em vez de 23 pares.

A meiose está dividida em fases cronológicas tal como a mitose, e embora as fases tenham os mesmos nomes, existem algumas diferenças importantes relativamente à mitose, especialmente nas fases iniciais. Além disso, como na meiose existem duas divisões celulares em sucessão, o nome de cada fase é seguido de I ou II, indicando a que divisão pertence.

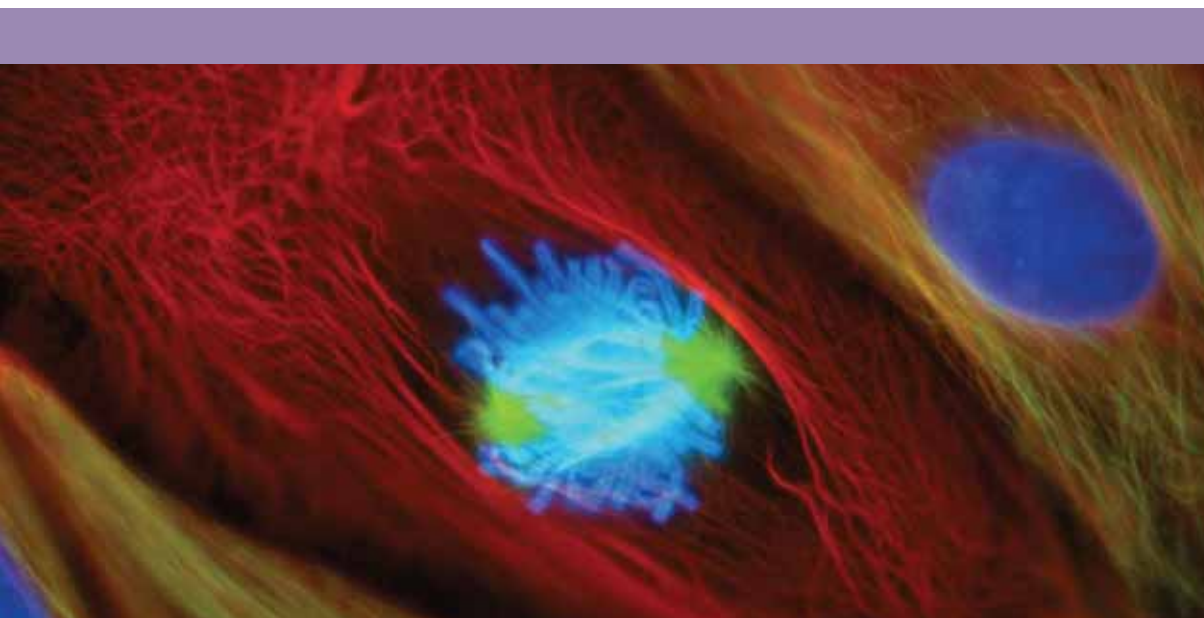


© DENNIS KUNKEL MICROSCOPY, INC

“As células estão sempre a falar—o segredo está em aprender a língua delas.”

—Andrew S. Bajer (1928–) citologista

▲ Cada um de nós começou pela fusão de um espermatozóide com um óvulo.

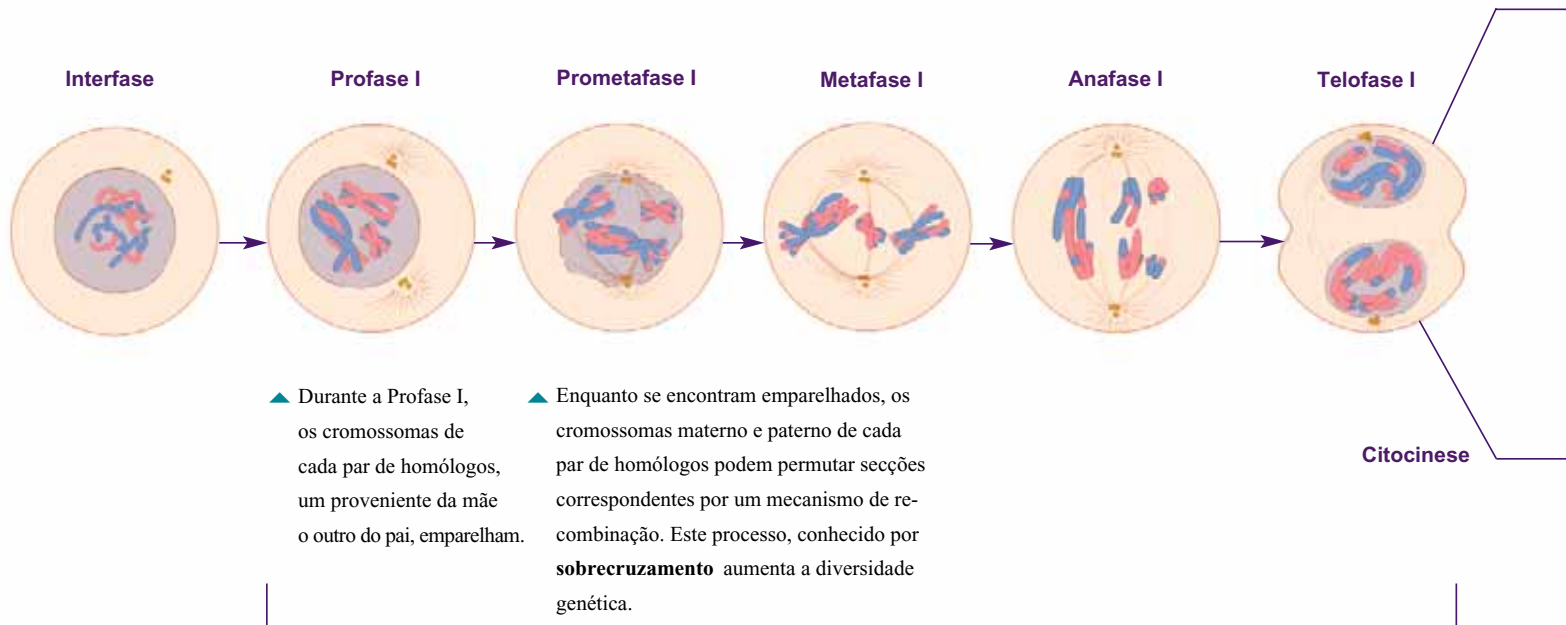


CONLY HIEDER

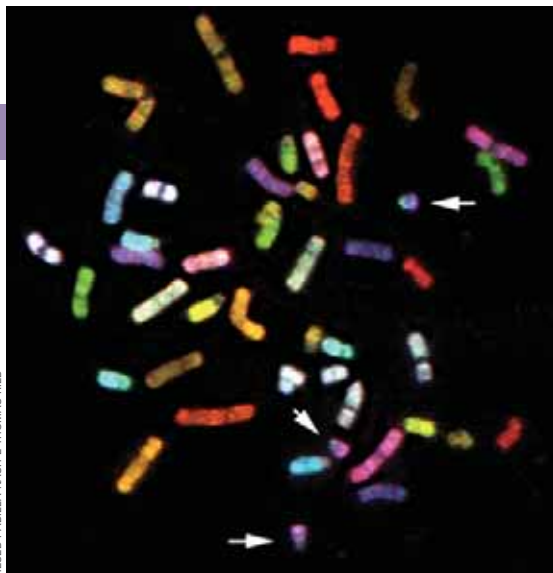
desta situação, como a trissomia 21, cancro, ou aborto que, em 35 por cento dos casos, está associado a quantidades de material genético atípicas.

Fases da Meiose

- ▼ A meiose é usada para obter espermatozóides e óvulos: os cromossomas são copiados uma vez, mas a célula divide-se duas vezes. Por uma questão de simplicidade, ilustrámos as células apenas com três pares de cromossomas.



Primeira Divisão Meiótica



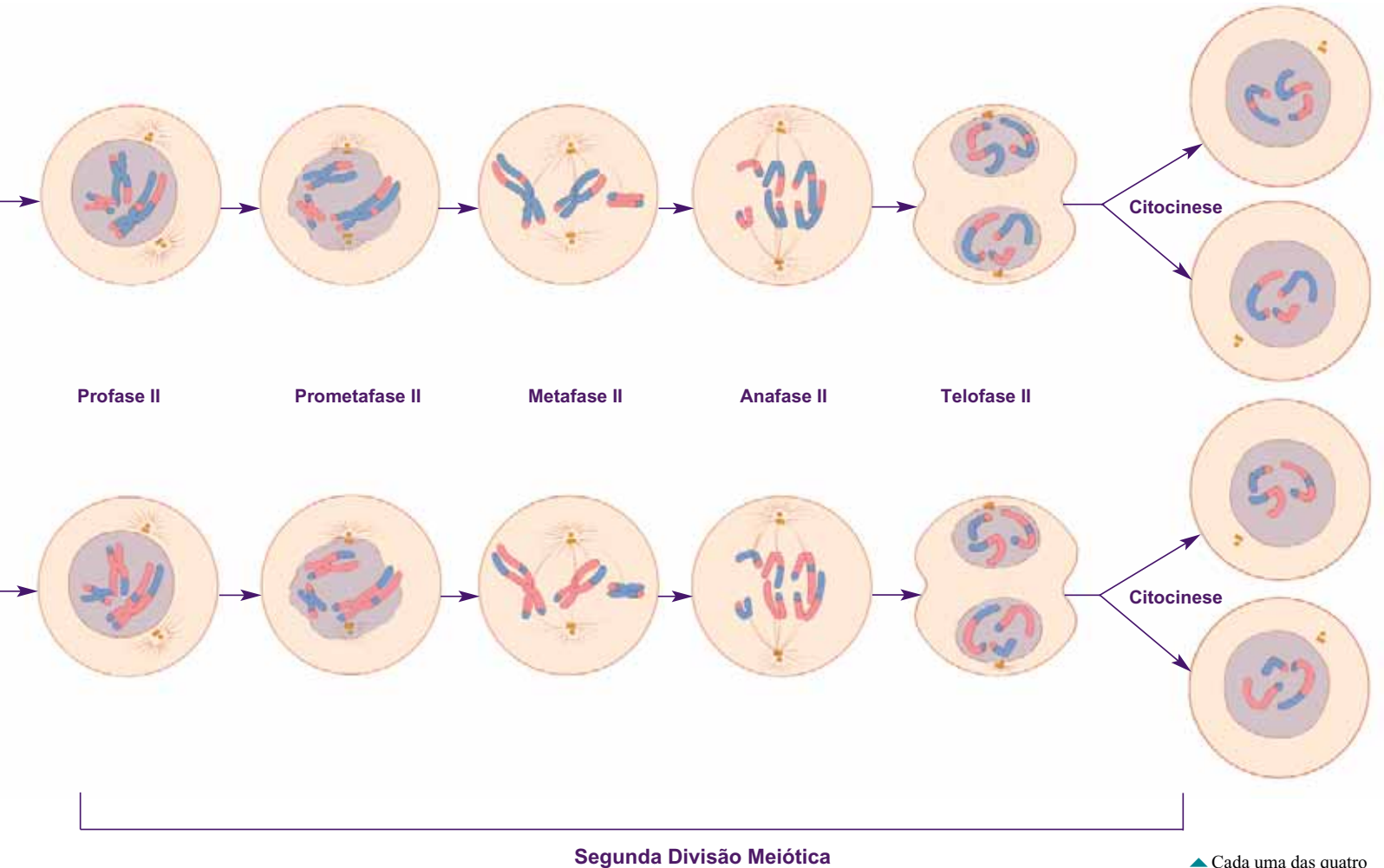
HESED PADILLA, NASH E THOMAS RIED

- ▲ Este diagrama (cariótipo) de todos os cromossomas de uma única célula mostra três cópias do cromossoma 21 (setas) – em vez das normais duas. Esta condição é conhecida por Trissomia 21.

Erros em Óvulos Envelhecidos

Os homens produzem espermatozóides continuamente desde a puberdade em diante, e a formação de um espermatozóide leva cerca de uma semana. A situação é bastante diferente nas mulheres. As raparigas nascem com um certo número de células "pré-óvulos" – ovócitos – que se encontram arretadas numa fase adiantada da meiose. Na verdade, o ovócito só conclui a meiose após ter ocorrido fecundação. É precisamente a fecundação que faz disparar o culminar do processo. Isto significa que a meiose nas mulheres tipicamente demora décadas, e pode demorar tanto tempo quanto 40 a 50 anos!

Há muito tempo que os cientistas suspeitavam que a meiose longa das mulheres é responsável por determinadas doenças genéticas dos seus filhos. Os oócitos dispõem de anos para acumular mutações que podem ser lesivas e causarem erros nas restantes etapas da meiose. Por exemplo, o risco de trissomia 21, uma causa comum de deficiência mental, aumenta nos bebés de mães mais velhas.



▲ Cada uma das quatro células-filhas tem metade dos cromossomas das células parentais, e são designadas **haplóides**.

A trissomia 21 ocorre quando o par de cromossomas 21 falha a separação durante a meiose, e ambos os exemplares do par acabam na mesma célula. A subsequente fecundação por um espermatozóide significa que o zigoto resultante possuirá três cópias do cromossoma 21, em vez das habituais duas. Não se sabe exactamente como e porquê os cromossomas falham a separação. Esta questão tem sido difícil de responder dada a falta de um modelo animal adequado para estudar o fenómeno.

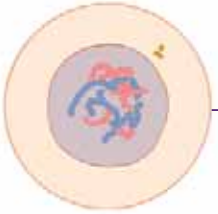
Sharon Bickel, uma bióloga molecular em Dartmouth College, em Hanover, New Hampshire, desenvolveu um método de estudo recorrendo a moscas do vinagre, para ajudar a resolver este puzzle. Normalmente as moscas do vinagre produzem ovócitos continuamente, mas Bickel manipulou a dieta das moscas de forma a suspender a maturação dos ovócitos, permitindo assim que estes enve-

lhessem. A ideia foi portanto simular o envelhecimento dos ovócitos humanos. Bickel constatou que a incidência de problemas na separação dos cromossomas aumentou com a idade das células, tal como acontece em mulheres mais velhas. O trabalho desta investigadora revelou ainda que um sistema genético de recurso, que ajuda a assegurar a correcta separação e distribuição dos cromossomas, se vai deteriorando à medida que os ovócitos da mosca do vinagre vão envelhecendo. Não sabemos todavia se um sistema de recurso equivalente ao das moscas do vinegre existe no seres humano, ou se o tipo de erros observados nas moscas poderão também estar na base do aumento do risco de trissomia 21 nos bebés de mães mais velhas. O modelo da mosca do vinegre, contudo, permitirá, a Bickel e a outros, continuar a investigar estas importantes questões.

Comparação entre Mitose e Meiose

Mitose

Interfase



Meiose

Interfase

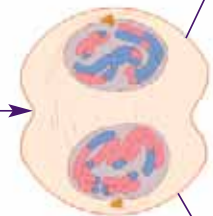
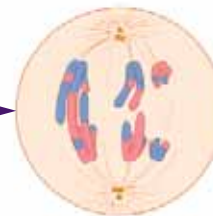
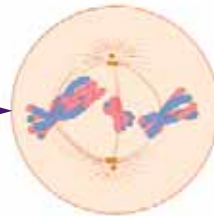
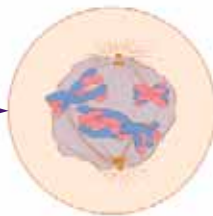
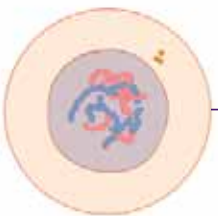
Profase I

Prometáfase I

Metáfase I

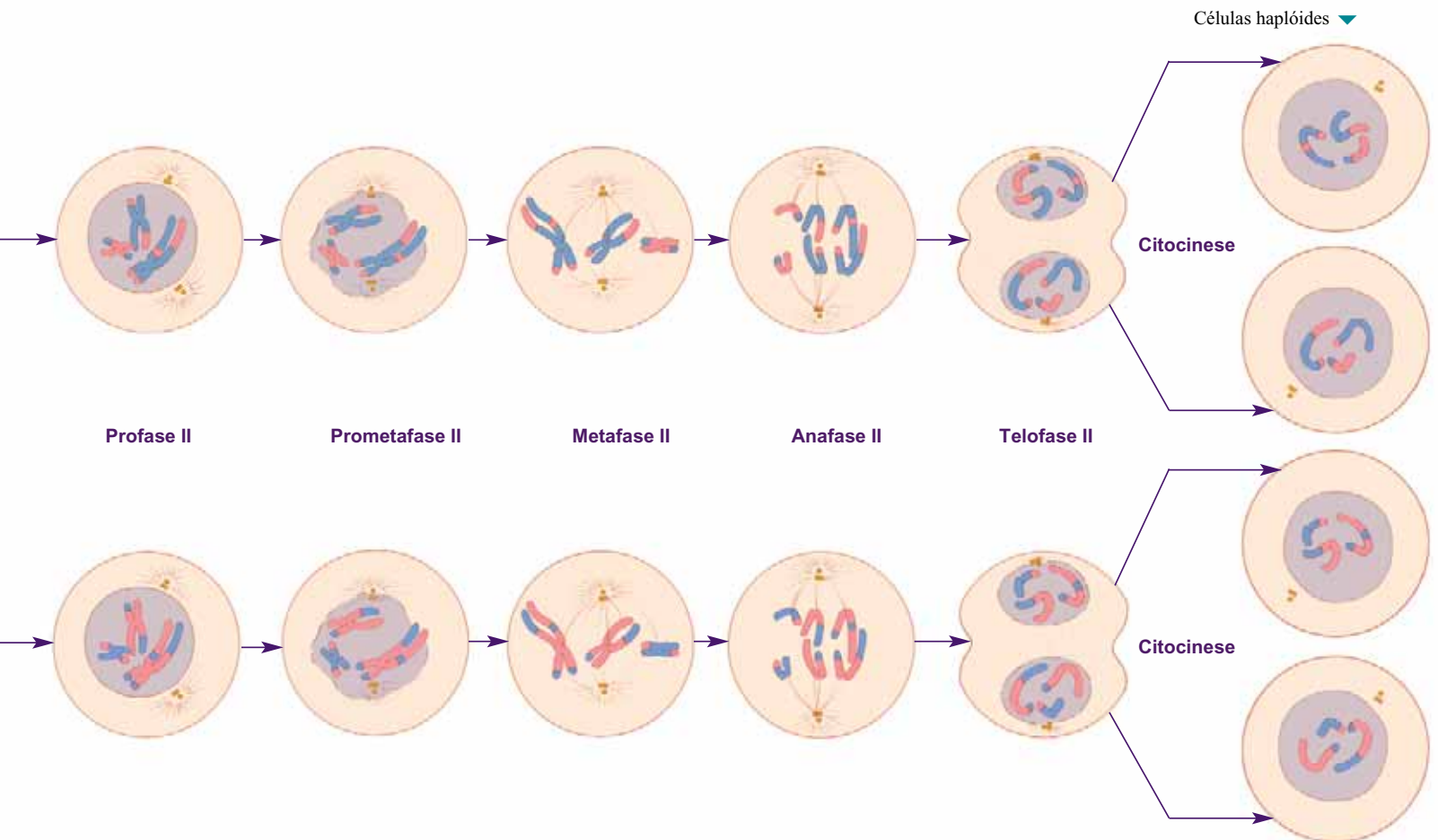
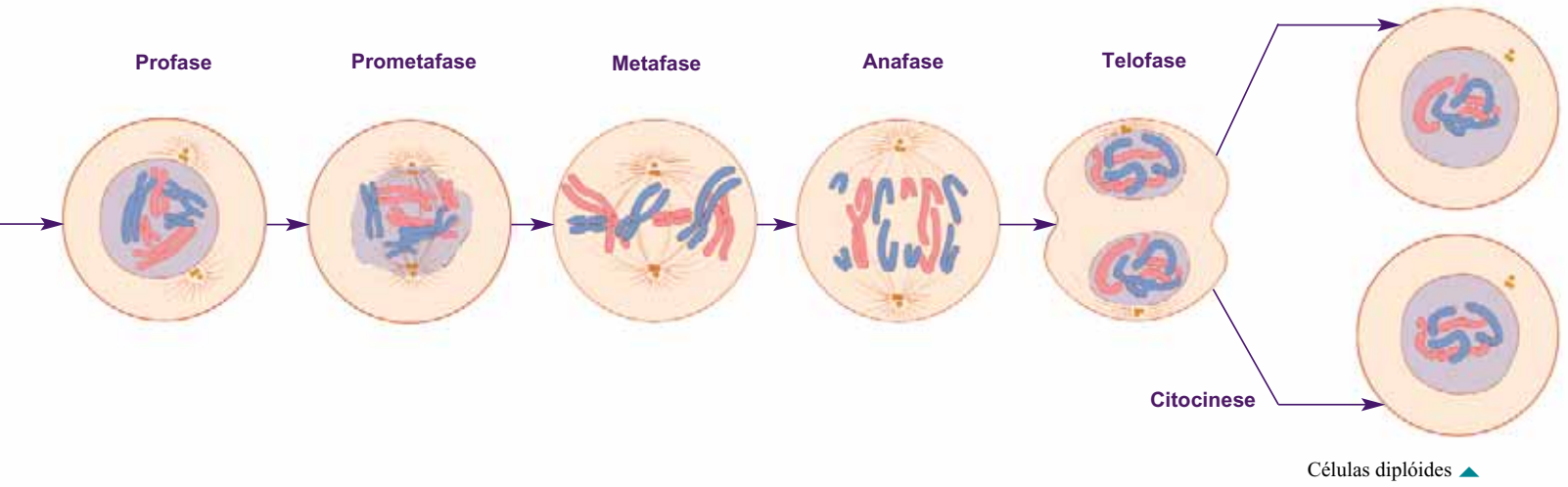
Anáfase I

Telófase I



Citocinese





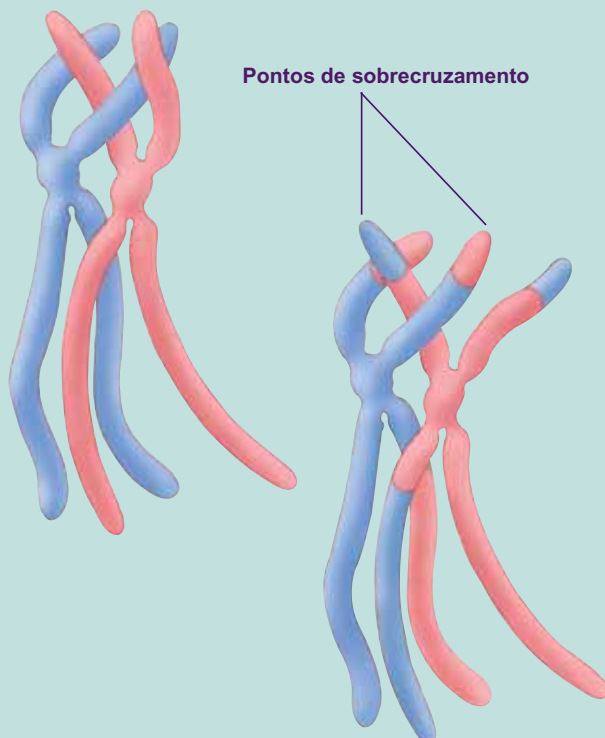
Porque Não És Assim Tão Parecido Com Os Teus Pais?

Mesmo os membros de uma mesma família, que partilham grande parte de seu material genético, podem ser profundamente diferentes entre si. Se alguma vez estiveste numa reunião familiar, já viste a prova viva disso mesmo. Como pode a incrível diversidade que vemos nas nossas próprias famílias, já para não falar do resto do mundo, ser explicada? Imagina 23 casais participantes numa dança. Os casais começam por se colocar frente a frente, formando duas filas paralelas. Não importa em que fila cada bailarino se encontra, importa apenas que se encontra frente ao seu par. Como homens e mulheres pode estar em qualquer das filas, os bailarinos podem alinhar-se em milhões de maneiras diferentes. De facto, o número de arranjos possíveis é 223, ou seja mais de 8 milhões!



▲ Alguns membros da família são exactamente iguais (geneticamente, pelo menos): os gémeos idênticos. Os gémeos idênticos formam-se quando o embrião se separa em dois, muito cedo no desenvolvimento, e se geram dois bebés geneticamente idênticos. Os gémeos falsos, o mais comum dos tipos de gémeos, não são geneticamente mais semelhantes entre si do que irmãos. Os gémeos falsos desenvolvem-se a partir de dois zigotos diferentes, cada um deles fecundado por um espermatozóide diferente.

Bailarinos cromossómicos



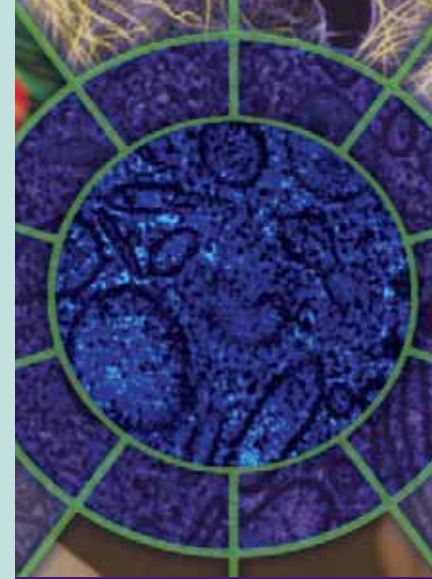
Podes pensar na repartição dos 23 pares de cromossomas entre as duas células filhas durante a primeira divisão meiótica exactamente da mesma maneira: cada célula filha vai adquirir um dos cromossoma de cada par, mas qual exactamente, é perfeitamente aleatório. Tal como na analogia dos bailarinos, existem mais de 8 milhões de combinações diferentes. O que significa que um único casal pode produzir mais de 64 biliões de zigotos diferentes!

A meiose pode ainda gerar maior variabilidade genética através do fenómeno de sobrecruzamento. Durante este processo, os cromossomas de cada par de homólogos, fisicamente permutam segmentos entre si, gerando cromossomas híbridos, que são uma autêntica manta de retalhos dos originais. Estes rearranjos do material genético ampliam o número de configurações genéticas possíveis para as células filhas, aumentando ainda mais a diversidade biológica. Assim, graças à repartição aleatória de cada par de cromossomas e à permuta de material genético que ocorre durante a meiose, na verdade tu herdás uma miscelânea dos genes dos teus pais. Isto

explica porque os membros de uma mesma família podem ser tão diferentes, apesar de terem uma boa dose de genes em comum. A diversidade genética resultante da meiose (e resultante também de mutações genéticas ocasionais) aumenta a capacidade de sobrevivência de nossa espécie. A existência, numa população, de um leque muito variado de genes, aumenta as probabilidades de pelo menos alguns dos indivíduos terem o material genético necessário para sobreviver, face a eventuais surtos de doenças, ou de condições ambientais adversas, e transmitir esses genes à descendência. Assim, por várias razões, tu – e os teus pais – bem podem agradecer à meiose o simples facto de todos estarem aqui!



▲ Tu partilhas alguns genes, e consequentemente algumas características físicas, com os teus pais e parentes. Contudo, graças à meiose, és um indivíduo único.



Comprendeste?

Compara mitose e meiose em termos de finalidade e em que tipos de células ocorrem.

As células dividem-se durante a interfase?

O que são pontos de controlo do ciclo celular, e porque são tão importantes?

A maioria das nossas células possui uma ou duas cópias de cada cromossoma?

Descreve dois processos genéticos que faz com que cada pessoa seja única.

O Último Capítulo: Envelhecimento Celular e Morte

Já te interrogaste porque é que envelhecemos? O que é que acontece exactamente nos nossos corpos que produz rugas, cabelo branco, e outras alterações que se notam nas pessoas mais velhas? Considerando que este processo é universal, poderias ficar surpreendido por saber que existem muitas questões por responder acerca do modo como o envelhecimento se processa ao nível celular. Contudo, abundam inúmeras teorias e começamos a ter a percepção dos intervenientes suspeitos e dos papéis que desempenham no processo de envelhecimento.





JENNA KARLSBERG

▲ “Beautiful”. Esta imagem de um olho de uma mulher foi fotografada e intitulada pela sua neta de 15 anos de idade.

Por outro lado os cientistas têm, nos últimos anos, feito grandes avanços na área do envelhecimento celular. A morte celular, está longe de ser um processo estritamente prejudicial pois, quando controlado cuidadosamente, é crucial para a vida tal como a conhecemos. Sem este processo, não terias dedos das mãos e dos pés nem as conexões cerebrais necessárias para ler as palavras desta página.

Se quiseres saber mais acerca destes fascinantes processos, continua a ler. E agradece à morte celular por isso!

O Envelhecimento: Um Mundo de Teorias

Muitos cientistas actualmente concordam que o envelhecimento é, pelo menos em parte, o resultado da acumulação de danos nas moléculas – tais como proteínas, lípidos e ácidos nucleicos (DNA e RNA) – que constituem as nossas células. Se bastantes moléculas estiverem danificadas as nossas células funcionam menos bem, os nossos tecidos e órgãos começam a deteriora-se e, por fim, a nossa saúde sofre um declínio. Assim, em muitos aspectos, parece que envelhecemos tal como os automóveis: partes de nós começam a estar gastas e gradualmente perdemos a capacidade de funcionar.

A questão que se põe é qual a origem destes danos? O que acontece é que têm múltiplas origens, quer internas, quer externas.

Roubando Oxigénio

Inspira fundo. O oxigénio do ar que inspiraste entrou nos teus pulmões, passou para os finos vasos sanguíneos que os revestem e começou uma viagem atribulada através de regatos, rios e cascatas na tua corrente sanguínea. Graças à tua extensa rede de vasos sanguíneos, o oxigénio é transportado a todas as células em todos os cantos do teu corpo. Uma vez transferido para uma célula, o oxigénio dirige-se para as mitocôndrias onde sorve os electrões produzidos no final da linha de montagem de produção de energia. As mitocôndrias necessitam de oxigénio para produzir energia celular e os humanos precisam

de um fornecimento constante dessa energia para sobreviverem. É por isso que as pessoas morrem em poucos minutos se forem privadas de oxigénio.

Contudo, o oxigénio tem um lado obscuro e tem atraído a atenção dos cientistas que estudam o envelhecimento. Normalmente uma molécula de oxigénio (O₂) absorve quatro electrões sendo normalmente convertida em água de uma forma inofensiva. Mas se uma molécula de oxigénio apenas absorver um ou dois electrões, o resultado é um grupo de moléculas altamente instáveis denominadas **espécies reactivas de oxigénio** que podem danificar muitos tipos de

Envelhecer é um fenómeno novo



AP/WIDE WORLD PHOTOS

▲ Jeanne Calment (1875–1997) morreu com uma idade comprovada de 122 anos, tendo vivido mais do que qualquer outro ser humano de que há registo.

É importante compreender que envelhecer é um fenómeno relativamente novo para os humanos. Mais de 99,9% do tempo em que os humanos povoaram a Terra, a esperança de vida atingia os 30 ou 40 anos. O salto mais dramático na esperança de vida ocorreu no século passado com o advento de medidas sanitárias e bem como cuidados médicos melhorados nos países desenvolvidos. Por exemplo, em 1900 a média de vida nos Estados Unidos era de 47 anos enquanto que, apenas um século mais tarde atingiu os 77 anos.

Em contraste com a esperança média de vida, a esperança máxima de vida sempre se situou entre os 115 e os 120 anos. Este máximo, aparentemente inato, intriga os cientistas que estudam o envelhecimento. Tem mesmo que existir um máximo? O que é que o determina? Porque é que se situa aproximadamente nos 120 anos? Estudos realizados com centenários (pessoas que vivem 100 anos ou mais) que uma atitude positiva e inquisitiva, hábitos alimentares saudáveis, exercício moderado, laços estreitos com família e amigos e factores genéticos estão associados a uma vida longa. Alguns centenários têm as suas próprias teorias. Jeanne Calment, uma mulher francesa que morreu aos 122 anos, assegurava que azeite, vinho do porto e chocolate eram as chaves para uma vida longa!

de moléculas biológicas, roubando-lhes os electrões. Estas espécies de moléculas com oxigénio “renegadas” podem provocar mutações nos teus genes, danificar os lípidos que constituem as tuas membranas celulares e destruir as proteínas que executam a maior parte do trabalho da célula, deste modo causando na célula danos que se sobrepõem de múltiplas formas.



▲ Frutos e vegetais de cores vivas como estes são ricos em anti-oxidantes. Embora o seu papel no processo de envelhecimento ainda seja desconhecido, acredita-se que os anti-oxidantes reduzem o risco de certos tipos de cancro.

Danos, Sim. Mas Envelhecimento?

Os cientistas já tinham descoberto relações evidentes entre compostos reactivos de oxigénio e o envelhecimento. Moscas do vinagre que foram manipuladas geneticamente para produzir altos níveis de enzimas que destroem espécies reactivas de oxigénio sobreviveram mais 50% de tempo do que as moscas normais. As mesmas enzimas também permitiram ao verme microscópico *C. elegans* viver significativamente mais do que o normal.

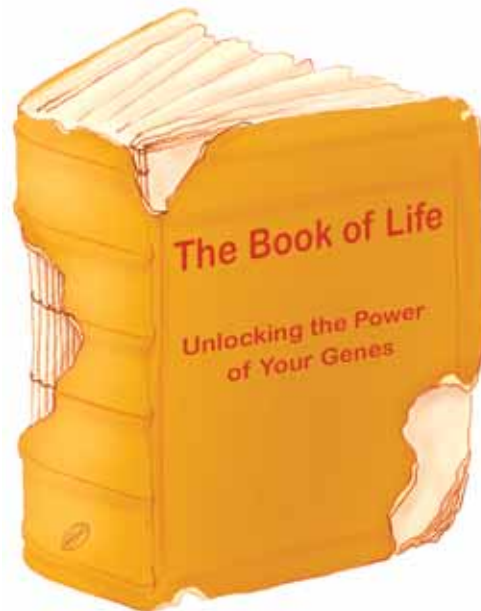
Moscas do vinagre e vermes de vida longa é uma questão mas será que as espécies reactivas de oxigénio são também um factor interveniente no envelhecimento humano? A resposta é que ainda não sabemos.

Estão a ser realizados estudos clínicos em larga escala para examinar esta ligação entre

envelhecimento e **anti-oxidantes** - compostos tais como vitaminas E e C

encontrados em fruta e vegetais e também nos nossos próprios corpos.

Os antioxidantes são menos poderosos do que as enzimas que aniquilam as espécies reactivas de oxigénio mas, tal como as enzimas, podem desarmar compostos reactivos de oxigénio perigosos.



▲ Os danos infligidos no genoma de uma pessoa, por vezes chamado “O Livro da Vida”, acumulam-se ao longo do tempo. Estas mutações no DNA têm origem em erros no processo de cópia do DNA e também em fontes externas tais como os raios solares e fumo de cigarro. Sabe-se que as mutações no DNA causam cancro e poderão também contribuir para o envelhecimento celular.

Telómeros: Relógios Celulares

Muitos cientistas têm especulado que um outro aspecto que contribui para o processo de envelhecimento é a acumulação de células “reformadas”. Após dividirem-se cerca de 50 vezes as células deixam o trabalho árduo de divisão e entram numa fase em que se comportam de modo diferente da juventude.

Como é que as células sabem em que altura se devem reformar? Será que existem relógios celulares com um braço grande e um braço pequeno que fazem “Tic-Tac”? Não exactamente mas acontece que cada célula possui 92 relógios internos – um em cada extremidade dos seus 46 cromossomas. Antes de uma célula se dividir, ela copia os seus cromossomas de modo a que cada célula filha receba um conjunto completo de cromossomas. Contudo, a forma como a cópia é efectuada leva a que não sejam copiadas as extremidades dos nossos cromossomas longos e finos. É como se um a fotocopiadora eliminasse a primeira e última linha de cada página. Em resultado disto, os nossos cromossomas encurtam em cada divisão celular. Felizmente, as regiões nas extremidades dos cromosso-

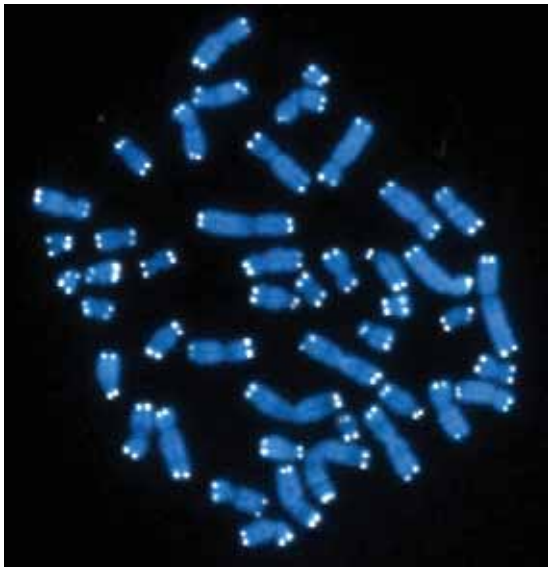
Envelhecimento acelerado: a síndrome de Werner

Foi diagnosticada a Mary a síndrome de Werner com 26 anos de idade quando foi encaminhada para o oftalmologista por causa de cataratas em ambos os olhos, uma afecção mais frequente nos idosos. Ela tinha-se desenvolvido normalmente até atingir a adolescência mas não apresentou o crescimento rápido típico dos adolescentes. Ela lembra-se de ter a altura normal na escola primária mas refere que era a pessoa mais baixa da turma na escola secundária e tinha os membros finos, relativamente ao tamanho do corpo. Pelos 20 anos notou que o cabelo embranquecia e caía e a pele ficou demasiado enrugada para uma pessoa da sua idade. Logo após o diagnóstico, ela contraiu diabetes.

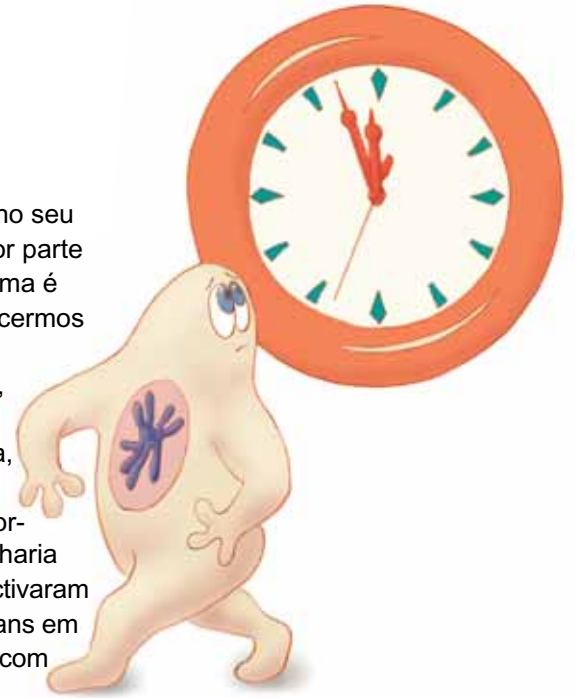


mas – denominadas **telómeros** – possuem uma informação genética ininteligível e, assim, não advém qualquer problema do facto de partes delas se perderem. Contudo, quando o tamanho dos telómeros atinge um mínimo crítico, a célula detecta-o e pára de se dividir.

Em 1985 os cientistas descobriram a **telomerase**. Esta enzima estende os teló-



meros, reconstituindo-os no seu tamanho original. Na maior parte das nossas células a enzima é desactivada antes de nascermos mantendo-se inactiva ao longo da nossa vida. Mas, teoricamente, se a telomerase fosse reactivada, poderia fazer regressar ao trabalho as células reformadas. Através de engenharia genética os cientistas reactivaram a enzima em células humanas em cultura no laboratório. Tal como se esperava, as células multiplicavam-se sozinhas, muito para além do tempo em que as suas congéneres, sem telomerase, já tinham parado.



◀ Os 46 cromossomas humanos estão representados a azul aparecendo os telómeros como pontos brancos. E não, não estás a ver a dobrar – o DNA já foi copiado de tal modo que cada cromossoma é constituído por dois fragmentos idênticos de DNA, cada um possuindo dois telómeros.

Embora hipotético, o caso de Mary é um exemplo clássico da síndrome de Werner uma rara doença hereditária que em muitos aspectos se assemelha a um envelhecimento prematuro. As pessoas com a síndrome de Werner são particularmente atreitas a cancro, doença cardiovascular e diabetes e morrem jovens – tipicamente cerca dos 40 anos. A nível genético, o seu DNA apresenta muitas mutações. Esta característica apoia a teoria de que uma acumulação de mutações no DNA é um factor significativo no envelhecimento humano normal.

◀ Aos 15 anos de idade, esta mulher nipo-americana tinha uma aparência saudável mas aos 48 anos de idade já tinha claramente desenvolvido sintomas da síndrome de Werner.

O gene envolvido na síndrome de Werner foi identificado em 1996 e descobriu-se que codifica o que parece ser uma enzima envolvida na reparação de DNA. Isto sugere que as pessoas com a síndrome de Werner acumulam mutações excessivas no DNA porque aquela enzima de reparação está ausente ou não funciona correctamente.

Alguns anos após a descoberta do gene humano da síndrome de Werner, os cientistas identificaram o gene correspondente em levedura. A eliminação deste gene nas células de levedura encurtava o seu tempo de vida e conduzia a outros sinais de envelhecimento acelerado. Isto apoia uma ligação entre este gene e o envelhecimento e fornece aos cientistas um modelo para o estudo da síndrome de Werner e envelhecimento em geral.

As células Que Nunca Morrem Podem Matar-te

Seria possível que a reactivação da telomerase nas nossas células permitisse alargar o tempo de vida humano? Infelizmente poderia acontecer o oposto – uma inoportuna morte por cancro. As células cancerosas reactivam a telomerase que faz a manutenção das extremidades dos cromossomas e deste modo permite uma divisão celular ilimitada, típica do cancro. Pode ser, afinal, uma coisa boa o facto de os telómeros encolherem marcar a maior parte das nossas células para virem a “reformatar-se”.

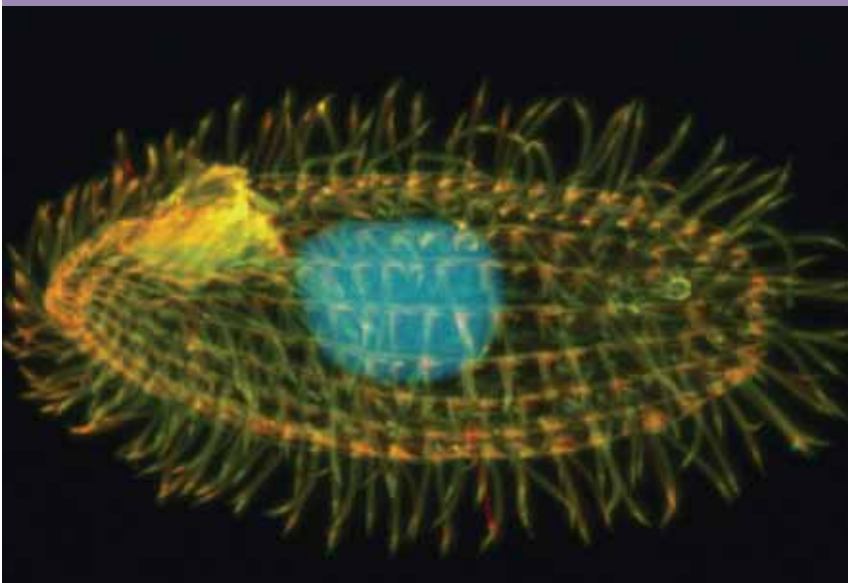
Apesar disso, os cientistas ainda têm grandes esperanças de virem a dominar a telomerase. Por exemplo, a enzima podia ser usada como instrumento para diagnóstico do cancro, alertando os médicos para a sua presença. Uma outra possibilidade é usar agentes químicos para bloquear a telomerase e assim travar a divisão celular em



células cancerosas. A busca deste tipo de químicos está a decorrer, e vários candidatos mostraram-se promissores em estudos preliminares.

Na opinião de muitos cientistas o envelhecimento é causado pela acção conjunta de vários factores tais como espécies reactivas de oxigénio, mutações de DNA ou perda de função celular. Em consequência disso, não haverá provavelmente nenhum remédio anti-idade simples.

Uma criatura que habita nos charcos conduziu os cientistas à telomerase



Elizabeth Blackburn, uma bióloga molecular da Universidade da Califórnia, San Francisco, tem vindo a estudar a telomerase desde os anos 70. Ela diz que podemos pensar nos telómeros como as cápsulas de plástico nas extremidades dos cordões dos sapatos – as agulhetas do nosso genoma. O seu trabalho impulsionou a nossa compreensão dos telómeros, particularmente a sua relação com envelhecimento e cancro.

Antes do seu trabalho, os cientistas sabiam que as telomerasas existiam mas pouco mais sabiam acerca delas. Blackburn analisou as agulhetas genéticas pelo estudo de um microorganismo que habita os charcos, chamando *Tetrahymena*. Pode parecer uma escolha estranha mas a *Tetrahymena* tem a distinta vantagem de possuir aproximadamente 20 000 cromossomas (os humanos têm 46) e assim

Morte de Uma Célula

Enquanto lêes isto, milhões das tuas células estão a morrer. Nada de pânico – não te vão fazer falta. A maioria destas células é supérflua ou potencialmente prejudicial, de modo que ficas melhor sem elas. De facto, a tua saúde depende do uso judicioso de um determinado tipo de morte celular – **apoptose**.

A apoptose é tão cuidadosamente planeada que é muitas vezes denominada morte celular programada. Durante a apoptose a célula encolhe e separa-se das suas vizinhas. Depois, a superfície da célula parece que ferve, com fragmentos que se separam e escapam na forma de bolhas tal como numa panela de água a ferver. O DNA do núcleo condensa-se e quebra-se em fragmentos de tamanhos regulares após o que o próprio núcleo se desintegra, o mesmo acabando por acontecer à célula. Uma equipa de limpeza celular rapidamente varre os despojos.

As células vêm preparadas para a apoptose, equipadas com as instruções e instrumentos necessários para a sua própria auto-destruição. Elas mantêm estes instrumentos cuidadosamente resguardados, tal como um conjunto de facas embainhadas, até que um sinal – quer venha do interior ou do exterior da célula – desencadeia a sua libertação. Isto inicia uma cascata de acontecimentos cuidadosamente coordenados que culmina na excisão, eficiente e sem dor, das células desnecessárias.

Existe um outro tipo de morte celular, chamada **necrose**, que não é planeada. A necrose pode resultar de um dano traumático repentino, uma infecção, ou exposição a um químico tóxico. Durante a necrose a membrana exterior da célula perde a capacidade de controlar o fluxo de líquidos para dentro e para fora da célula. A célula incha e acaba por rebentar libertando o seu conteúdo nos tecidos circun-



é uma fonte rica de telómeros. Num artigo de 1978, Blackburn descreveu pela primeira vez, pormenorizadamente, a estrutura.

Sete anos mais tarde, Blackburn e a sua então estudante de pós-graduação Carol Greider, descobriram a telomerase. Sem ela, os organismos unicelulares como a *Tetrahymena* morreriam após um número limitado de gerações quando os seus telómeros estivessem gastos. Greider e os seus colegas observaram, mais tarde, que os telómeros humanos tornam-se progressivamente mais curtos em cada divisão celular e os cientistas sugeriram que isso poderia desestabilizar os cromossomas conduzindo ao envelhecimento celular e morte. Estudos subsequentes provaram que esta previsão estava correcta.

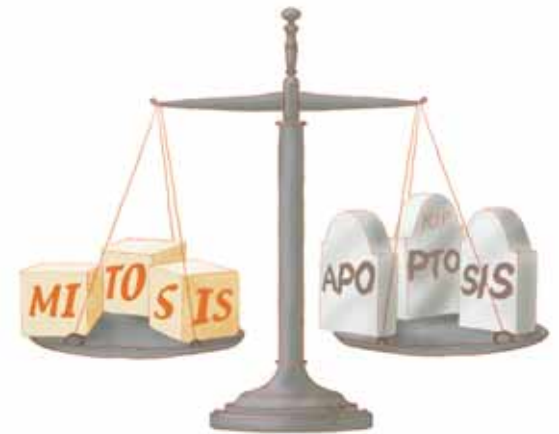
Desde então, Blackburn tem feito abordagens para compreender de como é que a telomerase funciona

exactamente – particularmente como é que as funções da enzima estão divididas entre os seus componentes, RNA e proteína. Ela está actualmente a testar a aplicação das suas descobertas a estratégias de combate ao cancro da mama, próstata e células da bexiga.

Greider, agora uma bióloga molecular na Johns Hopkins University School of Medicine, está a estudar uma outra relação entre a telomerase e a doença. Têm sido estabelecidas ligações entre defeitos na telomerase e uma doença genética rara chamada disqueratose congénita na qual a actividade limitada da telomerase causa uma progressiva disfunção da medula óssea conduzindo à morte tipicamente em meados da adolescência. Greider desenvolveu recentemente um rato modelo para a doença o que deverá conduzir a uma compreensão mais profunda da doença e lançar as fundações para o desenvolvimento de novos tratamentos.

dantes. Da entrada, então, uma equipa de limpeza composta por células imunitárias que removem e limpam os restos mas os químicos usados pela célula fazem com que aquela área fique inflamada e sensível. Pensa como o teu dedo fica vermelho e doloroso quando acidentalmente tocas num fogão quente.

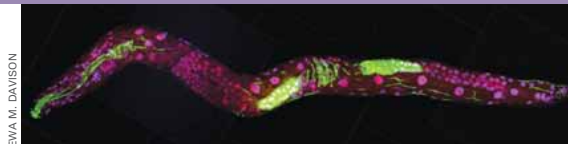
Muitos tipos de agressões causam a morte das células por necrose. É o que acontece com as células cardíacas durante um ataque cardíaco, com as células dos dedos das mãos e dos pés submetidos a frio extremo e a células dos pulmões numa crise de pneumonia.



Apoptose e Mitose: A Vida em Equilíbrio

A mitose cria células e a apoptose mata-as. Embora estes processos se oponham mutuamente, frequentemente trabalham em conjunto para nos manter saudáveis. Por exemplo, as nossas células da pele e do cabelo são renovadas através dum ciclo contínuo de apoptose e mitose. O mesmo acontece com as células que revestem os nossos intestinos. Os nossos tecidos permanecem saudáveis porque as

Apoptose: a escultora da natureza



A morte é parte da vida. E, ao nível celular, é essencial à vida. Tal como um escultor desbasta a pedra removendo pedaços desnecessários, a morte celular – apoptose – dá forma às nossas características físicas e aos nossos órgãos antes do nosso nascimento.

Como conhecemos a forma como a apoptose trabalha nos embriões? Nos anos 70, H. Robert Horvitz, um geneticista do Massachusetts Institute of Technology em Cambridge, começou a procurar um programa genético que controlasse a apoptose no pequeno verme *C. elegans*. Durante o desenvolvimento do verme, a divisão celular origina 1090 células das quais exactamente 131 morrem antes do verme se tornar adulto.

Num artigo de referência publicado em 1986, Horvitz e o seu então estudante de pós-graduação Hilary Ellis descobriram no verme dois genes da morte que são necessários para a apoptose. Mais tarde ajudou a identificar um gene que proteje contra a apoptose e genes que definem como

◀ O *C. elegans* é um verme transparente com cerca de 1 mm de comprimento usado frequentemente para estudar genética do desenvolvimento, função nervosa, comportamento e envelhecimento. Neste verme *C. elegans* em desenvolvimento os núcleos das células aparecem a rosa. O corante verde serve de controlo para indicar que o procedimento de coloração e a microscopia funcionam correctamente.

o corpo remove as células mortas. Também identificou os genes humanos correspondentes aos genes da morte do verme. Outros cientistas confirmaram os papéis de genes humanos na apoptose. A investigação de Horvitz, que foi contemplada com um prémio Nobel em fisiologia e medicina em 2002, provou que a apoptose é dirigida a partir do interior – pelos nossos próprios genes.

Os trabalhos pioneiros de Horvitz e seus colaboradores deram um impulso para rápidos avanços na nossa compreensão da apoptose. Os cientistas estão a descobrir, a passos largos, os genes, proteínas e organelos envolvidos neste processo. Cientistas farmacêuticos estão a testar os genes humanos da apoptose como alvos potenciais para medicamentos em doenças tão diversas como doenças neurovegetativas, doenças de fígado e cancro.

novas células substituem as velhas, já gastas.

Como podes imaginar, a perda do equilíbrio entre apoptose e mitose pode ter consequências desastrosas. Se a apoptose for desencadeada na altura errada, o nosso corpo desperdiça células perfeitamente boas. Os cientistas acreditam que apoptose a mais pode ser, pelo menos em parte, a causa de doenças degenerativas tal como Alzheimer, Parkinson e Lou Gehrig. Por outro lado a mitose não controlada pode conduzir ao cancro.



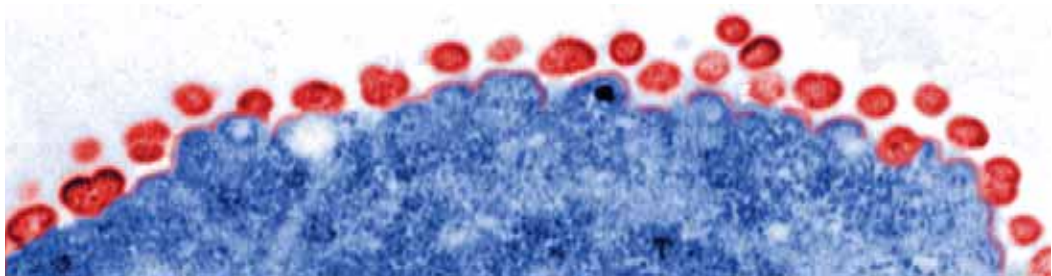
WOODY MACHALEK



ESTADO DE LOU GEHRIG, CO. CMG WORLDWIDE

▲ A apoptose remove o excesso de células para ajudar a dar forma aos dedos das mãos e dos pés.

▲ Antes de lhe ser diagnosticada uma doença de atrofia muscular incurável que agora é conhecida pelo seu nome, Lou Gehring demonstrou ser um dos mais talentosos jogadores de baseball de todos os tempos.



UTA VON SCHWEDER E MESS SUNDQVIST

▲ Partículas de VIH (a vermelho) brotando de uma célula infectada (a azul).

Vendo-nos Livres dos Elementos Perturbadores

Durante uma infecção, a apoptose pode ter uma função protectora matando as células contaminadas por vírus antes que se desintegrem espalhando partículas virais. Este acto de auto-sacrifício impede que a infecção se espalhe e pode salvar todo o organismo.

Infelizmente os nossos assaltantes virais não se desencorajam facilmente. Eles vêm armados com uma caixa cheia de ferr-

mentas para iludir a resposta apoptótica. Uma vez que os vírus dependem dos seus hospedeiros celulares para sobreviverem, é no seu próprio interesse manter as células vivas até que os vírus estejam prontos para avançar.

As ferramentas que os vírus usam para evitar a tentativa de suicídio da célula são notáveis pela sua diversidade e engenhosidade. Alguns vírus, tais como os do tipo que causa os resfriados comuns, produzem proteínas que mimetizam reguladores que desligam as vias apoptóticas das células,

O SPITZ da vida

A natureza tem duras realidades, mesmo ao nível celular. Onde esta verdade é mais evidente é no sistema nervoso onde a regra prevalecente é “Tornem-se úteis ou morram”. Os cientistas descobriram que algumas células morrem automaticamente por apoptose quando estão incorrectamente posicionadas e não é provável que desempenhem um papel útil no sistema nervoso. Assim, se a alternativa é a morte, como é que as sobreviventes se mantêm vivas? Os cientistas têm vindo a especular sobre isto há algum tempo mas só recentemente identificaram os mecanismos exactos.

Hermann Steller, um biólogo do desenvolvimento na Rockefeller University em New York City, investiga os sinais que controlam a morte celular no embrião em desenvolvimento da mosca do vinagre. Ele e os seus colegas foram os primeiros a identificar todos os mensageiros moleculares que controlam a sobrevivência de certas células da glia no sistema nervoso.

Acontece que o sinal para as células da glia sobreviverem tem origem nas células nervosas próximas. Assim, as células da glia têm de agradecer a continuação da sua existência às suas vizinhas.

O contacto físico entre as células da glia e células

nervosas faz com que estas libertem um mensageiro químico chamado SPITZ que adere e activa receptores moleculares à superfície das células da glia. Os receptores activados desencadeiam, então, uma cascata de reacções enzimáticas no interior das células da glia que acabam por bloquear a apoptose. Este processo assegura que as únicas células da glia que sobrevivem são as que estão suficientemente perto de uma célula nervosa para competir pelo SPITZ. Se uma célula da glia estiver suficientemente próxima de uma célula nervosa para ser “SPITZizada” estará também suficientemente próxima para dar suporte e nutrientes à célula nervosa “SPITZizadora”. Assim, tal como os vizinhos interesseiros, as células nervosas só estendem uma mão salvadora àquelas que estão em posição de retribuir o favor.

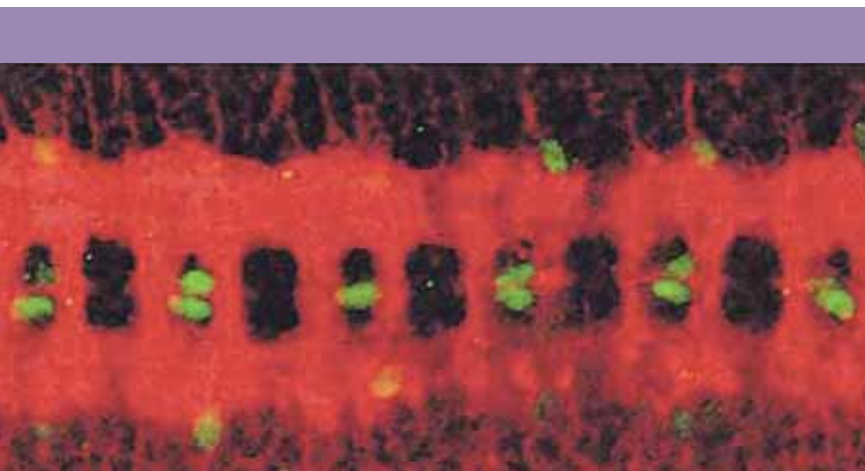
Estas descobertas podem ajudar os cientistas a compreender melhor a morte celular e a sua sobrevivência no cérebro humano e possivelmente em outras partes do corpo. Estes trabalhos podem também apontar para novos tratamentos para doenças resultantes da morte prematura das células do cérebro, tal como Parkinson e Alzheimer.

enganando-as e levando-as a pensar que os seus próprios sensores travaram o seu suicídio. Outros vírus, como VIH, possuem uma enzima que pode desactivar um componente chave da via apoptótica fazendo uma paragem brusca na marcha da morte.

Outros vírus ainda, tal como o vírus da varíola, inibem a apoptose criando uma cortina de fumo em frente aos componentes externos que desencadeiam esta via. Normalmente as células imunitárias reconhecem as células infectadas com vírus e libertam químicos de alarme que aderem aos receptores à superfície da célula infectada desencadeando a apoptose. Contudo, o vírus da varíola e outros vírus

relacionados libertam proteínas que reconhecem especificamente e capturam os químicos de alarme antes que estes possam executar a sua tarefa. Outros tipos de vírus atacam os próprios agentes de apoptose, as enzimas que uma vez activadas, destroem o conteúdo celular e conduzem à sua morte.

Embora estas tácticas de evasão permitam aos vírus levar a melhor e fazer-nos doentes, também guiaram os cientistas em direcção a uma compreensão mais profunda da apoptose. Dos estudos sobre a forma como os vírus iludem a apoptose emergiram algumas percepções cruciais sobre este processo a que se seguirão, com certeza, benefícios clínicos.



ANDREAS BERGMANN E HERMANN STELLER

- ▲ Células da glia (coradas de verde) no embrião de mosca em desenvolvimento sobreviveram graças a mensageiros químicos enviados pelas células nervosas vizinhas (coradas de vermelho)

Biologia Celular: a Ciência da Vida

Já escolheste um tópico favorito em Biologia Celular? Vês-te a ti próprio a fazer um “zoom” através dos organelos usando os poderosos feixes do microscópio electrónico? Ou gostavas de dominar os computadores para compreender os factores inumeráveis e interligados que moldam o comportamento das tuas células?

Foste cativado por algum tipo de células – células sensoriais que trazem o mundo até nós ou células do cérebro que guardam os segredos da consciência? Gostavas de ajudar a resolver os mistérios de como as células se diferenciam, comunicam ou envelhecem?

Embora os avanços em biologia celular tenham já conduzido a muitas aplicações importantes, desde o desenvolvimento de vacinas a colheitas melhoradas, ainda há muito por explorar.

A compreensão da biologia celular básica impulsiona a nossa capacidade para tratar praticamente qualquer doença – cancro, doença do coração, Alzheimer, malária, tuberculose, SIDA – e pode ajudar a preparar-nos para novas doenças. Uma carreira em biologia celular fornece a oportunidade de desvendar os mistérios da vida e a gratificação de ajudar a salvar vidas. —A.Z.M.



JEFF MILLER

▲ **Laura Kiessling** da University of Wisconsin, Madison, estuda como as células aderem umas às outras. A sua investigação pode conduzir a novas maneiras de tratar a inflamação, Alzheimer e rejeição de órgãos. Para saber mais vai a <http://publications.nigms.nih.gov/findings/feb01.pdf>.

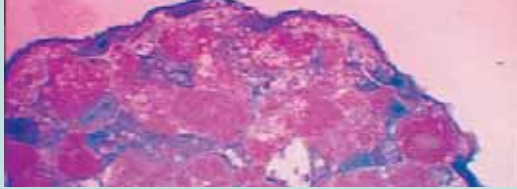


NICOLE CAPPELLO

▲ **Andrés García** do Georgia Institute of Technology, estuda como as células aderem a superfícies. Ele pretende criar novos materiais que possam curar os ossos e outros tecidos do corpo. Para saber mais vai a <http://publications.nigms.nih.gov/findings/mar05/bind.html>.



CHRIS T. ANDERSON



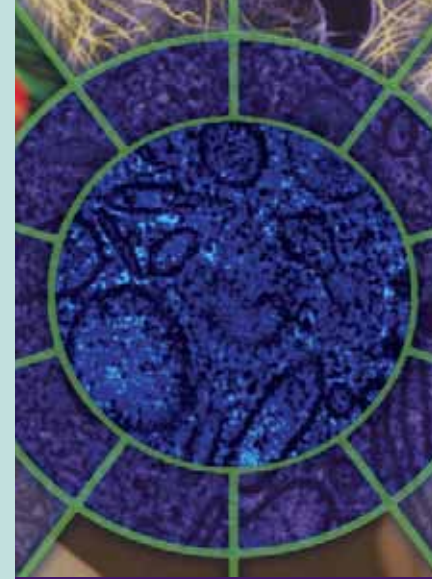
- ▲ **Hobart Harris** da University of California, San Francisco cultiva células de fígado no seu laboratório para estudar a sépsis, uma infecção generalizada do corpo, por vezes fatal, que para o funcionamento dos órgãos. O seu trabalho pode conduzir a novos tratamentos para a sépsis que poderão rapidamente recuperar pessoas em situação crítica. Para saber mais vai a <http://publications.nigms.nih.gov/findings/mar02/harris.html>



DENISE APPLEWHITE



- ▲ **Bonnie Bassler** da Princeton University, estuda como as células comunicam umas com as outras usando bactérias que brilham quando a população atinge um certo tamanho. A investigação de Bassler pode ajudar a debelar doenças que assentam numa comunicação semelhante entre bactérias, incluindo tuberculose, pneumonia, e intoxicação alimentar. Para saber mais vai a <http://publications.nigms.nih.gov/findings/oct04/bugging.html>



Comprendeste?

Como é que as espécies reactivas de oxigénio danificam as células?

O que acontece aos nossos cromossomas na ausência da actividade da telomerase?

Porque é que as células possuem os instrumentos para a sua própria destruição?

Porque é que apoptose a mais ou amenos pode ser uma coisa má?

Quais são algumas das diferenças entre necrose e apoptose?

Glossário

Actina, microfilamentos de | Parte do citoesqueleto. Os filamentos de actina contraem-se e distendem-se, conferindo às células a flexibilidade para se moverem e mudarem de forma. Em conjunto com a miosina, os filamentos de actina são responsáveis pela contração muscular.

Aminoácido | As peças químicas usadas na construção das proteínas. Há 20 aminoácidos comuns nas proteínas. Uma proteína consiste numa sequência específica de aminoácidos.

Anafase | A quarta das seis fases da divisão celular, seguindo-se à metáfase e precedendo a telófase. Na anafase os cromossomas separam-se em dois grupos geneticamente idênticos que se movem para pólos opostos do fuso.

Aneuploidia | A condição de apresentar um número anormal de cromossomas. Ver Trissomia 21.

Anticorpo | Uma proteína produzida pelo sistema imunitário em resposta a um corpo estranho, tal como bactérias ou partículas virais.

Antioxidante | Uma substância capaz de neutralizar um tipo de compostos perigosos chamados espécies reactivas de oxigénio. Os antioxidantes encontram-se naturalmente no nosso corpo e em certos alimentos, tais como frutas e legumes.

Apoptose | Morte celular programada, um processo normal através do qual algumas células morrem dum modo controlado e previsível. Ver necrose.

ATP, adenosina trifosfato | A fonte de energia principal para as reacções bioquímicas em todos os organismos.

Bactéria | Um tipo de microrganismos unicelulares que não possui núcleo. Algumas bactérias são úteis, como as do intestino e que ajudam à digestão dos alimentos, enquanto outras causam doenças. As bactérias são frequentemente usadas como orga-

nismos modelo para o estudo de processos biológicos básicos. Ver célula procariótica e organismo modelo.

Biologia computacional | Uma disciplina científica em que se utilizam os computadores para investigar processos biológicos complexos que envolvem muitas interações moleculares.

Canal de membrana | Uma proteína que forma uma espécie de poro que atravessa a membrana dum lado ao outro, e actua como uma conduta para pequenas moléculas ou iões (partículas carregadas).

Célula | A unidade básica de todo e qualquer ser vivo; a unidade mais básica capaz de vida independente. Apesar de existirem organismos unicelulares, como as bactérias, a maioria dos organismos são constituídos por muitas células especializadas para certas funções. Ver célula procariótica e célula eucariótica.

Célula da glia | Um tipo de célula do sistema nervoso que providencia sustentação e nutrição aos neurónios.

Célula eucariótica | Uma célula que possui núcleo e outros organelos; inclui todas as células de animais e plantas.

Célula procariótica | Um tipo de células que não possui núcleo nem outros organelos. As bactérias são procarióticas. Ver célula eucariótica.

Células estaminais adultas | Células que se auto-regeneram ou se diferenciam num número limitado de tipos celulares especializados. Estas células substituem e renovam tecidos danificados.

Células estaminais embrionárias | Células que se encontram nos jovens embriões que se podem renovar e diferenciar nos muitos tipos celulares que se encontram no corpo humano.

Ciclo celular | Sequência de acontecimentos através dos quais a célula duplica os seus conteúdos e se divide em duas.

Cílio | Uma projecção da superfície celular em forma de cabelo. O batimento rítmico dos cílios pode fazer mover fluidos (ou muco) extracelulares, bem como propulsionar organismos unicelulares. Os cílios são mais curtos que os flagelos.

Citocinese | A última das seis fases da divisão celular. Dá-se após o material genético duplicado ter sido segregado para pólos opostos da célula. Durante a citocinese a célula separa-se em duas células filhas.

Citoesqueleto | Um sistema de fibras que confere às células forma e sustentação. Permite movimentos dentro da célula, e nalguns casos até da célula no seu todo. Os três principais tipos de componentes do citoesqueleto são os microtúbulos, os microfilamentos de actina, e os filamentos intermédios.

Citoplasma | O material intracelular que se encontra para dentro da membrana citoplasmática. Inclui o citossol e organelos. Ver citossol.

Citossol | A parte semi-fluida do citoplasma, excluindo os organelos. O citossol é uma solução concentrada de proteínas, sais, e outras moléculas. Ver citoplasma.

Colesterol | Um lípido ceroso produzido por células animais. O colesterol é um componente importante das membranas celulares, e é também um precursor de algumas hormonas.

Cromossoma | Estrutura celular que contém genes. Com excepção dos espermatozóides e dos óvulos, os seres humanos têm 46 cromossomas (23 pares) em cada célula.

Diferenciação | Uma série de modificações bioquímicas e estruturais que ocorre em células não-especializadas e que assim se transformam em células especializadas com uma determinada função. Durante o desenvolvimento, células estaminais embrionárias diferenciam-se nos muitos

tipos celulares que compõem o corpo humano.

Diplóide | Diz-se das células que possuem dois conjuntos de cromossomas, cada herdado de um dos progenitores. Todas as células humanas, excepto óvulos e espermatozóides são diplóides, possuindo 46 cromossomas, 23 de cada progenitor.

DNA, ácido desoxirribonucleico | A substância responsável pela hereditariedade. Uma molécula longa, helicoidal e em dupla-cadeia, que contém a informação genética da célula. Ver cromossoma. except the nucleus. See *cytosol*.

Endocitose | Um processo celular pelo qual materiais extracelulares (sólidos ou líquidos) são interiorizados. Acontece quando esses materiais são envolvidos por uma porção de membrana citoplasmática, que depois acaba por se separar formando uma vesícula no interior da célula.

Enzima | Uma proteína que faz aumentar a velocidade de reacções químicas específicas, sem contudo ser alterada permanentemente ou consumida.

Espécie reactiva de oxigénio | Um de vários tipos de moléculas que contém oxigénio com um número instável de electrões. Espécies reactivas de oxigénio podem danificar muitos tipos de moléculas biológicas.

Exocitose | Processo que as células usam para enviar substâncias para o exterior da membrana citoplasmática, via vesículas.

Filamento intermédio | Fazem parte do citoesqueleto e proporcionam robustez e sustentação. Alguns filamentos intermédios formam unhas, cabelos e as camadas mais externas da pele; outros encontram-se nos neurónios e outras células.

Flagelo | Uma estrutura longa e em forma de chicote que se estende a partir duma célula. Os espermatozóides e muitos microrganismos movem-se devido à acção dos flagelos.



Fuso | Um sistema de fibras em forma de bola de rugby constituído por microtúbulos e proteínas associadas, que se forma antes da célula se dividir. Algumas das fibras ligam-se aos cromossomas e ajudam a encaminhá-los para pólos opostos da célula.

Gene | A unidade da hereditariedade; um segmento de DNA que contém a informação para a síntese de uma proteína ou de uma molécula de RNA.

Genoma | O material genético total de um organismo.

Glicosilação | O processo de adicionar cadeias especializadas de açúcares às proteínas e lípidos; ocorre no RE e Golgi.

Golgi | Também chamado complexo de Golgi ou aparelho de Golgi. Um organelo composto por sacos membranares achatados, dentro dos quais muitas proteínas recém-sintetizadas são maturadas e se tornam biologicamente activas.

Haplóide | Que possui um só conjunto cromossómico, como num espermatozóide ou num óvulo. As células haplóides humanas possuem 23 cromossomas.

Hidratos de carbono | Moléculas constituídas por um ou mais açúcares. No organismo, os hidratos de carbono podem existir como moléculas independentes ou ligados a proteínas e lípidos.

Hormona | Uma molécula que estimula uma actividade celular específica; é produzida em determinada parte do corpo e transportada pela circulação sanguínea aos tecidos e órgãos. Insulina, estrogénio, e testosterona, são exemplos de hormonas.

Interfase | Período do ciclo de vida da célula durante o qual não está a decorrer a mitose.

Invólucro nuclear | A barreira que envolve o núcleo da célula e o separa do citoplasma. É constituída por duas membranas perfuradas pelos poros nucleares.

Lípido | Uma substância que não se dissolve em água, e normalmente de consistência gordurosa, oleosa ou cerosa. Os lípidos são uma parte importante das membranas biológicas.

Lisossoma | Organelo, de forma esférica, que contém poderosas enzimas para a digestão de diversos materiais biológicos.

Matriz extracelular | O material que envolve e sustenta mecanicamente as células. Inclui proteínas estruturais como o colagénio e a elastina.

Meiose | O tipo de divisão celular responsável pela obtenção dos espermatozóides e óvulos. A meiose dá origem a células geneticamente diferentes entre si, e que contêm metade do número de cromossomas das células parentais. Ver haplóide.

Membrana | Uma espécie de filme semi-fluido composto por lípidos e proteínas. As membranas biológicas limitam a célula e os organelos, e controlam a entrada e saída de materiais.

Metáfase | A terceira fase da divisão celular, que sucede à prometafase e precede a anafase. Na metáfase os cromossomas duplicados alinham-se no plano equatorial do fuso mitótico.

Micrómetro | Um micrómetro é igual a uma milionésima parte (10^{-6}) do metro, ou seja, uma milésima parte do milímetro. O micrómetro é o submúltiplo do metro normalmente usado para expressar as medidas de células e organelos.

Microscópio electrónico | Um tipo de microscópio muito poderoso que usa feixes de electrões em vez de raios de luz para ampliar os espécimes. Potentes componentes magnéticos focam os electrões numa imagem.

Microtúbulo | Um dos componentes do citoesqueleto; uma fibra robusta e oca, com um papel essencial no suporte físico da célula. Durante a divisão celular, os microtúbulos formam o fuso que direcciona os cromossomas para as células filhas. Os microtúbulos tam-

bém servem como trilhos para a deslocação de vesículas de transporte, e conferem estrutura a cílios e flagelos.

Mielina | Revestimento lipídico das fibras neuronais que faz aumentar drasticamente a velocidade de transmissão dos impulsos nervosos.

Mitocôndria | A central de energia da célula; o organelo que converte a energia contida nos alimentos em ATP. As mitocôndrias contêm o seu próprio pequeno genoma, e terão descendido de bactérias com vida livre.

Mitose | O tipo de divisão celular que os organismos eucarióticos efectuam para produzir novas células do corpo. A mitose resulta em duas células-filhas que são geneticamente idênticas às células parentais.

Mutação | Qualquer alteração numa sequência de DNA.

Nanómetro | A milésima parte do micrómetro ou 10^{-9} do metro. O nanómetro é um submúltiplo do metro frequentemente usado para expressar as medidas de organelos e outras pequenas estruturas no interior das células.

Necrose | Morte celular não planeada, causada por circunstâncias externas, tais como traumatismo mecânico ou infecção. Ver apoptose.

Neurónio | Célula do sistema nervoso, especializada na transmissão de informação sob a forma de impulsos eléctricos e mensageiros químicos. Também chamadas células nervosas.

Neurotransmissor | Mensageiro químico que transmite uma mensagem entre células nervosas ou entre uma célula nervosa e outro tipo de célula.

Núcleo | O organelo das células eucarióticas que contém o material genético.

Organelo | Um compartimento celular, envolvido por uma ou duas membranas, especializado bioquimicamente, e que tem uma função celular específica. Mitocôndrias, Golgi, RE, lisossomas, são exemplos de organelos.

Órgão | Um sistema de tecidos que realizam uma determinada função ou funções. Os animais têm normalmente mais de uma dezena de órgãos, incluindo o coração, cérebro, olho, fígado, pulmão.

Ovócito ou Oócito | A célula reprodutiva feminina imatura.

Ponto de controlo | Um de vários pontos no ciclo celular onde no qual o ciclo pode pausar se houver um problema tais como síntese incompleta do DNA, ou DNA danificado. Ver ciclo celular.

Poros nucleares | Aberturas do invólucro nuclear que permitem a passagem de proteínas pequenas, moléculas de RNA, e outras pequenas moléculas.

Profase | A primeira das fases da divisão celular. Na profase os cromossomas condensam, tornando-se visíveis ao microscópio óptico, e forma-se o fuso.

Prometáfase | A segunda das fases da divisão celular, seguindo-se à profase e precedendo a metafase. Durante a prometáfase o invólucro nuclear desagrega-se, e o fuso começa a interagir com os cromossomas.

Proteassoma | Uma máquina celular que degrada proteínas que tenham sido marcadas para destruição pela ubiquitina.

Proteína | Molécula composta por aminoácidos dispostos numa ordem precisa, que é determinada por um gene, e se dobra numa conformação tridimensional específica. As proteínas são responsáveis por inúmeros processos biológicos e existem em múltiplas formas e tamanhos.

Proteína G | Uma proteína localizada na face interna da membrana citoplasmática e que está envolvida na transmissão de sinais moleculares para a interior da célula.

Quimiotaxia | O movimento de uma célula em direção a, ou a afastar-se de, uma fonte de um composto químico.

Retículo endoplasmático (RE) | Um organelo constituído por um sistema de tubos e sacos achatados. Há dois tipos de RE: RE rugoso (por ter ribossomas associados) e que é responsável pelo processamento de proteínas recém-sintetizadas, e RE liso que está envolvido na síntese de lípidos e neutralização de toxinas.

Ribossoma | O complexo molecular responsável pela síntese de proteínas. Nas células eucarióticas os ribossomas existem livres no citossol e ligados ao RE rugoso.

RNA polimerase | A enzima que sintetiza RNA durante a transcrição, usando DNA como molde.

RNA, ácido ribonucleico | Uma molécula semelhante ao DNA com um papel fundamental na síntese de proteínas. Há três tipos principais: RNA mensageiro (mRNA) é a cópia dum gene, mas em versão RNA, e contém a informação para a síntese de uma proteína; RNA ribossómico (rRNA) é um componente importante dos ribossomas; e RNA de transferência (tRNA) transporta aminoácidos para os ribossomas e ajudam a posicioná-los adequadamente para a síntese proteica.

RNAi (RNA de interferência) | Processo pelo qual se reduz a actividade de genes específicos usando pequenos segmentos de RNA em cadeia dupla. Este fenómeno ocorre naturalmente em muitos organismos, mas é hoje usado também em investigação fundamental. Tem ainda a potencialidade de se tornar terapeuticamente útil.

Sistema modelo (ou organismo modelo) |

Um tipo celular ou um organismo – por exemplo de bactéria, levedura, planta, mosca da fruta, ou ratinho – usados para obter respostas fundamentais em biologia.

Sobrecruzamento | Processo pelo qual os cromossomas de cada par de homólogos (um de origem paterna o outro de materna), fisicamente permutam segmentos entre si, gerando cromossomas híbridos, que são uma autêntica manta de retalhos dos originais. O sobrecruzamento dá-se em espécies que se reproduzem sexualmente e aumenta a diversidade genética da descendência.

Tecido | Um sistema de células que actuam conjuntamente para executar uma determinada função. São exemplos de tecidos, o tecido muscular e o tecido conjuntivo. Os órgãos são constituídos por tecidos.

Telofase | A quinta das seis fases da divisão celular, seguindo-se à anafase e precedendo a citocinese. Na telofase formam-se os invólucros nucleares que envolvem cada um dos conjuntos cromossómicos, os cromossomas começam a descondensar e o fuso desfaz-se.

Telomerase | Uma enzima que acrescenta telómeros aos topos dos cromossomas eucarióticos, evitando assim que os cromossomas diminuam de tamanho em cada divisão celular.

Telómero | Segmento repetitivo de DNA existente em cada extremidade dos cromossomas eucarióticos. Os telómeros não contêm genes e, na ausência da enzima telomerase, encurtam em cada divisão celular.

Tradução | O processo de sintetizar proteínas baseado na informação genética contida no RNA mensageiro. A tradução ocorre nos ribossomas.

Transcrição | O processo de copiar a informação genética dos genes (DNA) para RNA mensageiro.

Trissomia 21 | Uma condição hereditária causada pela existência de uma cópia suplementar do cromossoma 21. Ver aneuploidia.

Ubiquitina | Pequena proteína que se liga a outras proteínas, que assim ficam marcadas para destruição pelo proteassoma.

Vesícula | Um pequeno saco rodeado por uma membrana que transporta substâncias entre organelos e entre o interior e o exterior da célula.

Vírus | Um agente infeccioso composto por proteínas e material genético (que pode ser DNA ou RNA), e que necessita de células hospedeiro, por exemplo de uma planta, de um animal ou de bactérias, para se replicar. Um vírus não é nem uma célula nem um ser vivo, uma vez que não replica independentemente.

Zigoto | A célula resultante da fusão de um óvulo com um espermatozóide.

Discriminação Proibida

De acordo com o previsto pela legislação pública aplicável decretada pelo Congresso desde 1964, nenhum indivíduo nos Estados Unidos será, com base na raça, cor, nacionalidade, deficiência ou idade, impossibilitado de participar, impedido de beneficiar ou submetido a discriminação por qualquer programa ou actividade (ou, no que diz respeito ao sexo, relativamente a qualquer programa educacional ou actividade) financiado pelo Estado. Adicionalmente, a Ordem Executiva 11141, proíbe a discriminação com base na idade pelas entidades que contratam ou subcontratam na realização de contratos federais e a Ordem Executiva 11246 define que nenhum empregador financiado pelo estado pode discriminar qualquer empregado ou candidato a emprego devido à sua raça, à sua cor, à sua religião, ao seu sexo ou à sua nacionalidade. Como tal, os programas do National Institute of General Medical Sciences devem ser executados no respeito por estas leis e Ordens Executivas.

Acessibilidade

Esta publicação pode ser disponibilizada em formatos mais acessíveis para indivíduos com limitações. Para solicitar este material num formato diferente, contacte NIGMS Office of Communications and Public Liaison, para 301-496-7301, TDD 301-402-6327; envie e-mail para info@nigms.nih.gov; ou escreva para a seguinte morada: 45 Center Drive MSC 6200, Bethesda, MD 20892-6200. Se tiver dúvidas acerca desta publicação, pode utilizar os mesmos contactos para contactar a escritora, Alison Davis, Ph.D.

Cópias e Links na Internet

Para encomendar mais cópias de *Dentro da Célula* ou outra publicação gratuita disponível da NIGMS, vá a: <http://www.nigms.nih.gov/Publications/Classroom.htm> ou utilize os contactos referidos anteriormente.

O *Dentro da Célula* está disponível online em: <http://publications.nigms.nih.gov>

U.S. DEPARTMENT OF
HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Institute of General Medical Sciences

NIH Publication No. 05-1051
Revised September 2005
<http://www.nigms.nih.gov>

Traduzido e Adaptado
www.casadasciencias.org
Setembro de 2009