

tuindo o chamado feixe geniculado. Os quatro quintos restantes do braço posterior são ocupados por aquelas fibras, que dirigem a motilidade do tronco e dos membros e que constituem a parte mais extensa da V. P.: o feixe piramidal propriamente dito.

As fibras do feixe geniculado vão-se entrecruzando com as do lado oposto, ao nível do tronco cerebral, pedúnculo, protuberância e porção superior do bulbo, com excepção quase somente de parte das que se dirigem ao núcleo do nervo oculomotor comum.

O feixe piramidal forma, no bulbo, dois grossos cordões (pirâmides anteriores) cujas fibras, na sua maior parte, se cruzam, na linha média, com as do lado oposto (decussação das pirâmides), constituindo o feixe piramidal cruzado, que segue na porção posterior dos cordões laterais da medula. Um grupo de fibras desce, porém, directamente e segue pelo cordão anterior da medula do lado correspondente, constituindo o feixe piramidal directo ou feixe de Türk, mas estas fibras também se vão cruzando a vários níveis com as suas correspondentes do outro lado (em casos muito excepcionais não se verifica a existência deste feixe de fibras nervosas).

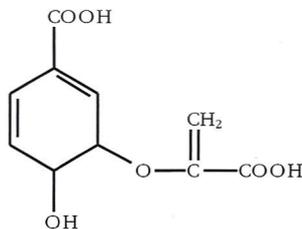
Um outro grupo de fibras, este, porém, muito reduzido (feixe homolateral de Déjérine), acompanha, sem entrecruzamento prévio, as do feixe piramidal cruzado. Assim, quase todas as fibras da V. P. se cruzam, inervando (as que provêm do hemisfério cerebral direito) a musculatura do lado esquerdo do corpo, e as que provêm do hemisfério esquerdo a musculatura do lado direito. Portanto, cada hemisfério cerebral tem o comando da motilidade voluntária da metade oposta do corpo, com excepção do movimento dos olhos, que é comandado bilateralmente. Há que notar, contudo, que a V. P., além de conduzir os impulsos motores voluntários, exerce também uma acção inibidora e frenadora sobre a actividade reflexa e automática, cuja importância se evidencia em situações patológicas e é de muito interesse no exame neurológico. Assim, a uma lesão da V. P. corresponde, além da paralisia ou parésia dos músculos cuja actividade voluntária depende das células ou fibras lesadas, uma hiper-tonia dos mesmos e também uma hiper-reflexia profunda (osteotendinosa) e o aparecimento de sinais (tais como os de Babinski, de Oppenheim, de Schäffer ou o fenómeno dos encurtadores e o dos alongadores) que revelam a libertação da actividade reflexa de centros inferiores. (7)Cérebro.

(7)Hemiplegia. (7)Motilidade voluntária.)

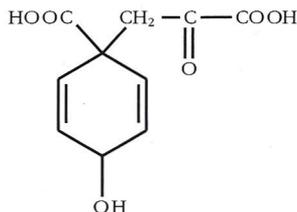
SCHNEEBERGER ATAÍDE

via do pafenato — BIOQ. Trata-se da via metabólica que conduz à síntese dos aminoácidos proteicos (7)fenilalanina e (7)tirosina a partir do (7)ácido corísmico e que utiliza o (7)ácido prefénico como intermediário.

O ácido corísmico é convertido em ácido prefénico por acção da enzima corismato mutase (EC 5.4.99.5). Por sua vez, o ácido prefénico formado pode ser convertido em ácido 4-hidroxfenilpirúvico por acção da pafenato desidrogenase na via que conduz à síntese da tirosina, ou convertido em ácido fenilpirúvico por acção da enzima pafenato desidratase, na via que leva à formação de fenilalanina.



Fórmula de estrutura do ácido corísmico



Fórmula de estrutura do ácido prefénico

A pafenato desidrogenase é uma das várias enzimas que converte o ácido prefénico em ácido 4-hidroxfenilpirúvico, com libertação de dióxido de carbono e de redução NAD(P)⁺. Estes catalisadores funcionam no ponto de ramificação da via de síntese dos aminoácidos aromáticos, no início do ramo que conduz à formação da tirosina. Estão incluídas a pafenato desidrogenase (EC 1.3.1.12), uma enzima específica para o NAD⁺ e que exhibe também actividade de corismato mutase (a enzima de *Escherichia coli* é composta por 373 resíduos de aminoácidos, 42,04 kDa), e a pafenato desidrogenase (NADP⁺) (EC 1.3.1.13), uma enzima específica para o NADP (a enzima de *Saccharomyces cerevisiae* é constituída por 452 resíduos de aminoácidos, 50,92 kDa).

A enzima pafenato desidratase (EC 4.2.1.51) catalisa a formação de ácido fenilpirúvico a partir do ácido prefénico, com libertação de água e dióxido de carbono. Catalisa, pois, uma reacção numa das vias da biossíntese da fenilalanina. A enzima de *Bacillus subtilis*, p. ex., é composta por 285 resíduos de aminoácidos (31,86 kDa). Em alguns casos, como, p. ex., em *Escherichia coli*, a actividade de pafenato desidratase reside num domínio de estrutura de uma enzima bifuncional (a parte C-terminal) que catalisa também a actividade de corismato mutase (outra enzima da via biossintética da fenilalanina; a parte N-terminal). No caso de *Escherichia coli*, a enzima é formada por 386 resíduos de aminoácidos (43,06 kDa).

R. BOAVIDA FERREIRA

via proteolítica lisossomal — (7)Via proteolítica mediada pela ubiquitina.

via proteolítica mediada pela ubiquitina — BIOQ. A via proteolítica dependente da (7)ubiquitina, hoje mais frequentemente denominada por via da ubiquitina/proteassoma, é um importante mecanismo que participa no catabolismo das proteínas das células eucariotas. Há muito tempo que se sabe que as proteínas se encontram continuamente e permanentemente a ser sintetizadas e degradadas nas células, e

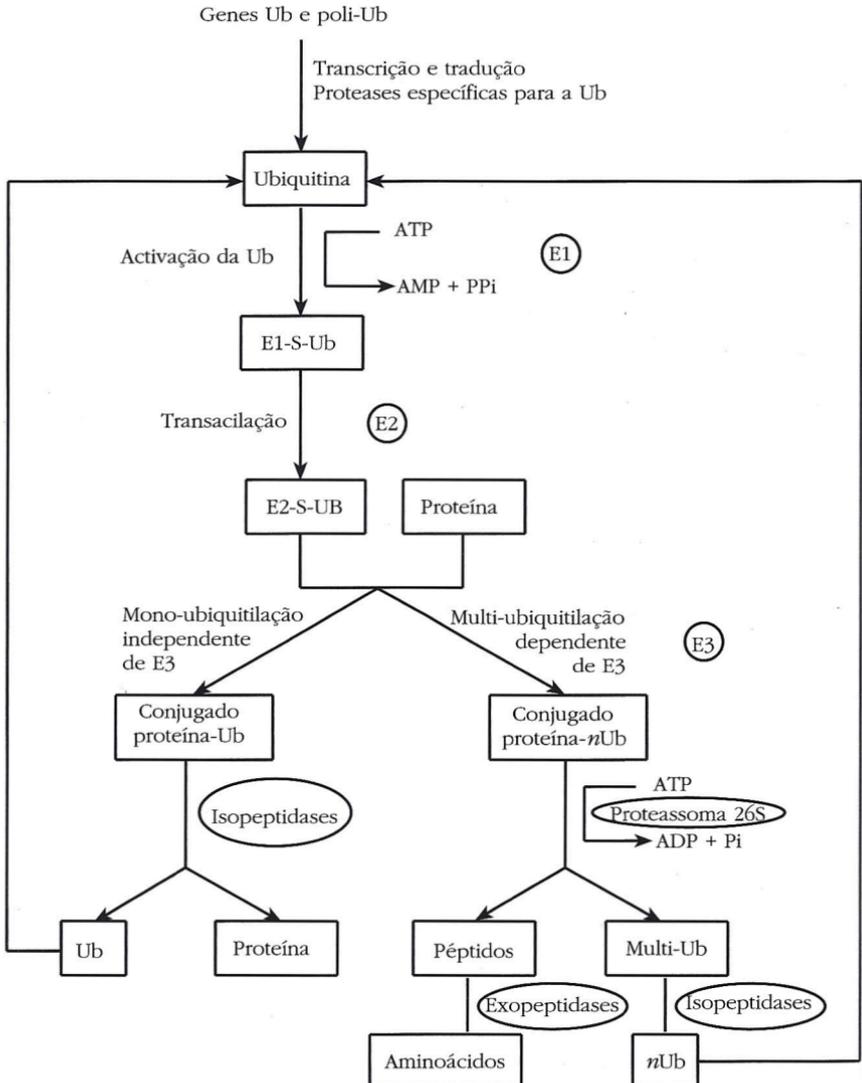
que algumas proteínas sofrem um «turnover» mais rápido que outras. No entanto, enquanto a síntese de proteínas se encontra relativamente bem elucidada há mais de 30 anos, a degradação celular destes polímeros a aminoácidos é, ainda hoje mal conhecida.

Sabe-se que a degradação intracelular de proteínas desempenha um papel muito importante na biologia das células. Este processo pode ser fortemente selectivo, de modo a que algumas proteínas são hidrolisadas após alguns minutos, ao passo que outras são estáveis. Parece bem estabelecido que proteínas danificadas e proteínas com funções regulatórias, incluindo as enzimas que controlam a taxa de fluxo de metabolitos através das vias metabólicas, estão sujeitas a uma taxa intensa de «turnover».

As células eucariotas possuem dois tipos de vias proteolíticas: as vias lisossomais (ou vacuolares, no caso de células de plantas e de leveduras) e as vias não-lisossomais. Enquanto a degradação lisossomal de proteínas intracelulares parece ocorrer maioritariamente sob condições de stresse, os mecanismos não-lisossomais são responsáveis pelo «turnover» fortemente selectivo de proteínas intracelulares que decorre sob condições metabólicas normais e, também por alguns aspectos, da proteólise detectada sob situações de stresse. Uma via proteolítica não-lisossomal importante é a via da ubiquitina/proteassoma, na qual as proteínas são degradadas por uma protease de grandes dimensões (o proteassoma 26S), após conjugação em múltiplas moléculas de ubiquitina (Ub).

Em 1978, H. Ciechanover, Y. Hod e A. Hershko publicaram na rev. científica *Biochemical and Biophysical Research Communications* a descoberta de um sistema proteolítico citossólico, não-lisossomal e dependente do consumo de ATP em reticulócitos (os precursores dos eritrócitos)

Fig. 1 — Sequência de acontecimentos proposta para a formação de conjugados de ubiquitina-proteína e subsequente desubiquitilação, com e sem proteólise.



de coelho. Como os reticulócitos não possuem lisossomas, estas células tornaram-se modelos no estudo da proteólise intracelular não-lisossomal. O sistema proteolítico descoberto dependia de um factor proteico resistente às temperaturas elevadas, o APF-1, mais tarde identificado como a ubiquitina. Nesta via, a ubiquitina funciona como uma bandeira, marcando a proteína-substrato para subsequente catabolismo. Assim, a degradação de uma proteína pela via da Ub envolve dois passos distintos e sequenciais: a sinalização da proteína-substrato pela ligação covalente de múltiplas moléculas de Ub e a subsequente degradação da proteína marcada, com a libertação de moléculas livres e reutilizáveis de Ub. O funcionamento da via proteolítica dependente da ubiquitina encontra-se esquematicamente representado na fig. 1.

Esta via pode considerar-se composta por quatro componentes:

- a) a ubiquitina;
- b) o sistema de conjugação da ubiquitina; dependente do consumo de ATP e que inclui três tipos de enzimas, designados por E1, E2 e E3;
- c) as proteínas-substrato;
- d) o proteossoma 26S, dependente do consumo de ATP e com actividade de isopeptidase. Um quinto componente principal, hoje ainda mal conhecido, inclui os sinais para proteólise, presentes nas proteínas-substrato e que conduzem à sua ubiquitilação.

A via catabólica da ubiquitina é considerada a principal via para a hidrólise de proteínas de semivida curta, desnaturadas ou de estrutura anómala, bem como de algumas proteínas com funções de regulação, o que torna a via da Ub num mecanismo regulatório vital para as células eucariotas, por controlar a concentração de proteínas-chave por degradação selectiva. Isto significa que o sistema da Ub reconhece selectivamente algumas proteínas através de alguns aspectos da sua estrutura, os quais, por sua vez, podem ser regulados. A selectividade extremamente elevada do sistema da ubiquitina é ilustrada pelo facto da proteólise dependente da Ub poder destruir selectivamente uma subunidade de uma proteína oligomérica, deixando intactas as restantes subunidades proteicas. Esta capacidade da via da ubiquitina explica as grandes diferenças que se observam nas semividas *in vivo* das subunidades de muitas proteínas regulatórias.

A Ub desempenha também um papel importante a nível da proteólise limitada. O precursor do factor de transcrição NF- κ B, I κ B, p. ex., é submetido a degradação parcial pela via da Ub, de que resulta a sua forma activada NF- κ B.

Apesar da importância da Ub no metabolismo proteico eucariota, não há um modo conveniente para o ensaio desta proteína. Dois procedimentos distintos são normalmente empregues para detectar a participação biológica desta proteína no sistema proteolítico;

- a) Produção de anticorpos anti-Ub e o uso combinado de electroforese em gel, transferência para membrana e análise por «immunoblotting» para ilustrar a distribuição da Ub entre espécies proteicas com diferentes massas moleculares;
- b) Medição da actividade de conjugação da Ub, pela síntese *in vitro*, dependente do consumo de ATP, de conjugados de ¹²⁵I-ubiquitina-

proteína, seguida de auto-radiografia; neste caso, a Ub purificada, de origem comercial e previamente marcada com o isótopo radioactivo ¹²⁵I, é conjugada, na presença de ATP, com as proteínas endógenas presentes num extracto celular total.

1. O sistema de conjugação da ubiquitina — A Ub é activada e conjugada com outras proteínas celulares pela acção sequencial de três tipos de enzimas: E1, E2 e E3 (fig. 1). A enzima activadora da Ub (E1) catalisa a formação dependente da hidrólise de ATP de uma ligação tioéster de energia elevada entre o resíduo C-terminal da Ub (Gly 76) e um resíduo específico de cisteína de E1. Forma-se, num passo intermediário, um adenilato de Ub, com a remoção de ácido pirofórico (PPi) do ATP e a subsequente libertação de AMP. O resíduo de Ub ligado a E1 é então transferido, numa reacção de transacilação, de E1 para um resíduo de cisteína de um dos membros da família de enzimas conjugadoras da Ub (E2), anteriormente designadas por proteínas transportadoras de Ub. Estas enzimas podem transferir a Ub directamente para proteínas-substrato, o que parece servir para modificar a função dessas proteínas, tal como acontece, p. ex., com as histonas. A Ub pode ser subsequentemente reciclada por uma isopeptidase e reentrar na via de conjugação. Contudo, na via proteolítica é requerida uma outra enzima para a ubiquitilação das proteínas-alvo, uma Ub-proteína ligase ou recognina (E3), que forma um complexo com a proteína alvo e com uma E2 carregada com Ub. A E3 selecciona a proteína-substrato por meio de uma interacção com o seu sinal de degradação e participa na transferência da Ub de E2 para o grupo ϵ -amina de um resíduo de lisina da proteína-alvo.

A enzima E3, inicialmente denominada APF-1-proteína amida sintetase, foi classificada com o número de cód. EC 6.3.2.19. Uma enzima E3 específica para um substrato natural recebeu a designação de ubiquitina-calmodulina ligase ou ubiquitil-calmodulina sintetase (uCAM sintetase; EC 6.3.2.21). Deste modo, a ligação Ub-proteína pode ocorrer por transferência directa de Ub da E2 para a proteína-alvo (ubiquitilação independente de E3) ou por um processo em que a proteína-alvo é primeiramente ligada a centros específicos de E3 (ubiquitilação dependente de E3). A proteína alvo multi-ubiquitilada é então um substrato para o proteossoma 26S. Uma subunidade do complexo regulador 19S reconhece especificamente cadeias multi-Ub, sendo as unidades de Ub removidas do substrato. A proteína-substrato é subsequentemente hidrolisada pelo núcleo do complexo 20S do proteossoma 26S.

Embora apenas uma enzima E1 tenha sido detectada em leveduras e mamíferos, as plantas parecem codificar múltiplas E1. P. ex., em *Triticum aestivum* e em *Chlamydomonas reinhardtii* foram identificadas, respectivamente, três e quatro enzimas E1 distintas. O significado funcional da existência de várias formas de E1 em plantas permanece desconhecido.

A fosforilação de E1 regula aparentemente a sua capacidade de transferir Ub para E2 — a fosforilação por uma proteína cinase C, numa estequiometria de 0,64 mol de fosfato/mol é acompa-

nhada por uma duplicação da sua actividade. Tem também sido referida a modificação covalente de E1 com Ub.

A enzima E1 é um homodímero, com uma massa molecular de 210 kDa, composto por duas subunidades idênticas de 105 kDa. Esta proteína tem sido fortemente conservada ao longo da evolução, exibindo as enzimas humana e de levedura uma homologia de 53%. Por outro lado, a E1 de plantas, leveduras, homem e rato possuem cinco resíduos conservados de cisteína, estando o resíduo Cys 626 de levedura envolvido na catálise. E1 contém também um centro de ligação a nucleótidos. Esta enzima ocorre no núcleo e no citossol das células e associada com o citosqueleto.

Todas as enzimas E2 contêm um domínio conservado de aproximadamente 16 kDa (o domínio UBC), contendo um resíduo de cisteína essencial para a formação de um tioéster com a Ub, o qual aceita a Ub de E1. A substituição deste resíduo anula a actividade de E2. As enzimas E2 apresentam massas moleculares variáveis. Algumas E2 são proteínas pequenas (14 a 18 kDa), compostas essencialmente pelo domínio conservado (UBC 4, 5 e 6), ao passo que outras possuem extensões N-terminais ou C-terminais, as quais podem ser neutras (UBC 1) ou fortemente ácidas (UBC 2 e 3).

Dez genes que codificam diferentes formas de E2 foram isolados de levedura. Foram também identificadas várias destas enzimas em plantas, tais como *Arabidopsis thaliana* e *Triticum aestivum*. Diferentes formas de E2 parecem exibir especificidades para o substrato e funções distintas. A existência de muitas E2 pode ser atribuída ao facto de pelo menos parte da especificidade da ubiquitilação ser dependente de E2. Por outro lado, as funções das enzimas E2 nas plantas parecem ser algo diferentes das dos outros organismos. P. ex., a UBC4, uma enzima E2 de levedura, é fortemente induzida pelo calor, ao passo que algumas enzimas homólogas de *Arabidopsis thaliana* não o são. Também a UBC6, outra enzima E2 de *A. thaliana*, é expressa apenas em alguns órgãos. Uma enzima E2, com uma massa molecular de 32 kDa, é fosforilada pela proteína-tirosina cinase, com uma estequiometria de 2 mol de fosfato/mol, o que conduz a uma activação de 2,4 vezes da enzima. As enzimas E2 podem ser classificadas em três grupos com base na sua estrutura:

Classe I — São as proteínas compostas exclusivamente pelo domínio UBC. As enzimas UBC4 e 5 de *Saccharomyces cerevisiae* e a UBC 1 de *Arabidopsis thaliana* são exemplos desta classe de E2, desempenhando um papel importante na ubiquitilação de muitas proteínas de vida curta e de estrutura anómala antes da sua degradação.

Classe II — Estas enzimas possuem uma extensão C-terminal no domínio UBC. Há vários tipos destas extensões, mas extensões muito ácidas, como ocorrem em UBC2 de *Saccharomyces cerevisiae*, parecem mediar a interacção com proteínas-alvo que resultam em modificação da proteína em vez de degradação. Outras extensões C-terminais parecem estar envolvidas na localização de E2 — a UBC6 de *S. cerevisiae* encontra-se ancorada à membrana do retículo endoplasmático, com o centro activo virado para

o citossol. A extensão C-terminal de 95 resíduos de aminoácidos da UBC6 inclui uma sequência sinal hidrofóbica para ancoragem à membrana. **Classe III** — Contêm extensões N-terminais, cuja função permanece desconhecida.

Além destas, há pelo menos uma enzima E2 que não se encaixa em nenhuma destas classes — uma E2 de grandes dimensões (230 kDa), presente nos reticulócitos.

As enzimas E3 seleccionam e ligam-se às proteínas-alvo. Isto implica que a E3 reconhece um motivo estrutural na proteína-substrato (o degrão), que a marca para ubiquitilação. Por este motivo, as enzimas E3 são referidas por cognominas. Foram já identificadas duas classes de E3:

a) *E3 que não formam ésteres tioólicos com a Ub* — Estas enzimas funcionam como cognominas, formando complexos com E2 carregadas com Ub e com proteínas-substrato para facilitar a ubiquitilação. Servem apenas para identificar e seleccionar alvos apropriados para ubiquitilação.

b) *E3 que formam ésteres tioólicos com a Ub* — Estas enzimas funcionam como intermediários da via de ubiquitilação, em que a Ub é transferida de uma E2 carregada para um resíduo de cisteína de E3, e daqui para a proteína-substrato. São já conhecidas várias proteínas E3. São os casos, p. ex., de EGAP de mamífero, de Pub1p da levedura *Schizosaccharomyces pombe* e de Ubr1p, a E3 da regra da tremedade N, que reconhece as proteínas em função do seu resíduo N-terminal. Uma E3 de *Triticum aestivum* requer uma enzima E2 especial e não reconhece o resíduo N-terminal da proteína-alvo. Parecem ser dímeros (350 kDa), compostos por subunidades de 180 kDa.

2. Desubiquitilação — A reciclagem de ubiquitina livre e funcional é um passo essencial no funcionamento da via da ubiquitina/proteassoma. De facto, a ligação covalente estabelecida entre a Ub e outras proteínas pode ser quebrada enzimaticamente.

A terminologia empregue na classificação das enzimas envolvidas na desubiquitilação depende da natureza (Ub ou outra proteína) e tamanho (proteína ou composto de massa molecular baixa) do grupo que sai e do grupo amina da proteína (α -NH₂ ou ϵ -NH₂) a que a Ub se encontra ligada. Estas enzimas são genericamente designadas por Ub-C-terminal hidrolases, i. é, enzimas que hidrolisam a ligação entre o resíduo de glicina C-terminal da Ub e várias moléculas. Quando a ligação quebrada é uma ligação isopeptídica (Ub- ϵ -NH₂-proteína), utiliza-se o termo isopeptidase. Dois grupos principais de isopeptidases, as que separam cadeias de multi-Ub (ligações N^ε-ubiquitil-ubiquitina) e Ub de proteínas (ligações N^ε-ubiquitil-proteína), diferenciam-se de outras peptidases que envolvem a Ub, como as que cortam cadeias de poli-Ub (ligações N^α-ubiquitil-ubiquitina). Têm sido descritas muitas Ub-C-terminal hidrolases, cuja função é, na maior parte dos casos, mal conhecida. A razão da sua multiplicidade deriva, provavelmente, da diversidade dos seus substratos. Na via de degradação proteica, as Ub-C-terminal hidrolases ou isopeptidases são requeridas na libertação da Ub da ligação isopeptídica com resíduos de lisina na proteína-substrato ou para desmontar cadeias multi-Ub durante ou após a degradação das proteínas-substrato.

A ubiquitilação de várias proteínas celulares com funções não catabólicas justifica outra importância fisiológica das isopeptidases. Neste caso, a desubiquitilação inverte a modificação da função proteica. É o caso das histonas H2A e H2B ubiquitiladas, as quais são prontamente desubiquitiladas durante a mitose e re-ubiquitiladas pouco depois.

Algumas proteases específicas para a Ub parecem funcionar, em associação com o proteassoma 26S, como enzimas de correção. A sua capacidade de desubiquitilar um conjugado Ub-proteína já ligado ao proteassoma pode modular a taxa de proteólise. As proteases específicas para a Ub podem também ligar-se especificamente a uma proteína que transporta um sinal de degradação, bloqueando a subsequente formação de cadeias multi-Ub e evitando a degradação da proteína.

3. O proteassoma 26S — 7Proteassoma.

4. *Substratos naturais para ubiquitilação* — Têm sido utilizadas várias proteínas-substrato artificiais, previamente marcadas com ¹²⁵I, para medir a atividade proteolítica, dependente da Ub, *in vitro*. São exemplos a α -caseína, o citocromo c, a globina, a α -lactalbumina, a β -lactoglobina, a lisozima, a ribonuclease, a albumina do soro e o inibidor da tripsina. Substratos primários da proteólise dependente da Ub são proteínas cujos aminoácidos N-terminais não necessitam de sofrer alteração antes da ubiquitilação e subsequente proteólise. São exemplos a lisozima, a α -caseína e a β -lactoglobina. Substratos secundários são as proteínas cujos resíduos N-terminais têm de ser alterados antes da ubiquitilação e degradação. P. ex., proteínas-substrato com um resíduo N-terminal ácido não são reconhecidas pela Ub-proteína ligase, podendo apenas ser degradadas pela via da Ub após modificação pós-tradução por adição de um resíduo de arginina ao seu terminal N. A reação de modificação requer arginil-tRNA e é catalisada pela enzima arginil-tRNA-proteína transferase, a qual é específica para proteínas contendo resíduos N-terminais de ácido aspártico, ácido glutâmico ou cisteína. São exemplos a albumina de soro bovino (BSA), a α -lactalbumina bovina e o inibidor de tripsina da soja.

No que diz respeito a substratos da via da ubiquitina/proteassoma, sabe-se que esta via participa na remoção e degradação de proteínas estruturalmente anômalas, de que são exemplo proteínas incompletas, cortadas proteoliticamente ou contendo análogos estruturais de aminoácidos. Isto foi demonstrado em reticulócitos de coelho, em leveduras, em células ts85 de ratinho e em células HeLa.

Apesar de bem estabelecida a importância fisiológica da via da ubiquitina e do grande número de estudos publicados sobre esta via, permanece surpreendentemente baixo o número de proteínas identificadas como substratos naturais. Aceita-se, hoje em dia, que o «turnover» *in vivo* das proteínas de semivida curta é normalmente mediado pela via da ubiquitina. Alguns estudos concluíram mesmo que c. 90% das proteínas de vida curta das células dos eucariotas superiores são degradadas pela via da Ub. Uma exceção é fornecida pela ornitina descarboxilase, uma enzima com uma taxa de «tur-

nover» muito rápida, que é degradada por um processo independente da Ub. Tem sido difícil demonstrar, de um modo inequívoco, ser uma dada proteína degradada pela via da Ub. Têm sido propostas várias proteínas, quer em células animais quer de plantas e leveduras, como substratos naturais para ubiquitilação *in vivo*. Assim, ubiquitilações não-catabólicas foram sugeridas para a calmodulina, histonas, artrina, proteínas da lente do olho, cadeia leve da miosina e vários receptores de membrana. Possíveis substratos naturais para proteólise *in vivo* dependente da Ub são o fitocromo, as ciclinas A e B, a proteína p53, a proteína MAT α 2, a proteína MOS, várias oncoproteínas, a calmodulina, a hexocinase, as subunidades regulatórias da proteína cinase A e a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase.

5. *Sinais para degradação do sistema da ubiquitina* — Os sinais para degradação são características estruturais das proteínas que lhes conferem instabilidade metabólica. O número de sinais distintos para degradação dependente da Ub presentes em proteínas-substrato é desconhecido, mas pode exceder 10. Dois sinais para degradação dependente da Ub foram recentemente propostos: o N-degrão e a ubiquitina N-terminal (degrões são motivos na proteína-substrato que sinalizam degradação pela via da Ub ou por outros mecanismos). O N-degrão inclui dois determinantes essenciais na proteína-substrato: um resíduo N-terminal estabilizador e um ou mais resíduos de lisina internos aceptores para multi-ubiquitilação. A Bachmair, D. Finley e A. Varshavsky realizaram um conjunto elegante e engenhoso de experiências, onde demonstraram, em 1986, que a semivida *in vivo* de uma proteína, ou seja, a taxa da sua degradação pela via da Ub, dependia da identidade do seu resíduo N-terminal — uma relação que foi designada por regra da extremidade N. Foi construído e expresso em *Saccharomyces cerevisiae* um gene quimérico que codificava uma proteína de fusão, a Ub-Xaa- β -galactosidase. A molécula da Ub é espontaneamente removida da proteína nascente, expondo o aminoácido X (Xaa) como resíduo N-terminal da β -galactosidase de *Escherichia coli*. Deste modo, foram produzidas 16 β -galactosidases diferindo apenas a nível do seu resíduo N-terminal. O estudo permitiu concluir que o resíduo N-terminal determina a semivida da β -galactosidase em levedura: a arginina N-terminal confere uma semivida de 2 min ao passo que com uma metionina aquele valor sobe para 20 h. As β -galactosidases de semivida curta sofreram multi-ubiquitilação, o que implica a sua degradação pela via da Ub. É importante notar que, embora atraente, não existe evidência conclusiva que demonstre um papel da regra da extremidade N na proteólise mediada pela Ub. Mais de 80% das proteínas solúveis de uma célula possuem o seu resíduo terminal bloqueado, especialmente por acetilação, o que as exclui da regra da extremidade N. As restantes 20% não são também provavelmente elegíveis, já que possuem normalmente resíduos N-terminais que as protegem da degradação de acordo com esta regra.

Sequências ricas em resíduos de prolina, ácido glutâmico, serina e treonina, referidas por PEST, foram propostas como sinais para degradação.

R. BOAVIDA FERREIRA

BIBL.: R. B. Ferreira, «The ubiquitin system for protein modification and degradation», em *Agronomia Lusitana*, 47: 287-315, 1999.

via proteolítica não-lisossomal — ∇ Via proteolítica mediada pela ubiquitina.

via da ubiquitina/proteassoma — ∇ Via proteolítica mediada pela ubiquitina.

Viadana (Lodovico Grossi da) — Músico italiano (Viadana, 1564 - Gualtieri, 1645). Discípulo de C. Porta em Bolonha, conhece-se como seguras referências da actividade musical deste franciscano as suas funções de mestre de capela em: Catedral de Mântua (1593-1597, pelo menos); Convento de S. Lucas, em Cremona (1602); Catedral de Concordia (Portogruaro, 1608-1609); Catedral de Fano (1610-1612). Recollido, por fim, no convento de Viadana, viajava muito pelas cidades do Norte de Itália, mantendo interessadas relações com numerosos compositores. À parte as *Sinfonie musicali* e algumas composições da juventude, a sua obra é exclusivamente de música sacra. Salmos, motetes, ladinhas, responsórios, missa e ofício de defuntos, lamentações, missas, concertos eclesiásticos, constituem uma vasta produção que lhe criou justo renome entre os músicos do tempo. Falsamente apontado como inventor do baixo contínuo, a L. G. V. se deve o havê-lo utilizado como *vox obligata*, passando à história como autor do primeiro exemplo «artisticamente válido» da adaptação do estilo.

A. LEITÃO

viaduto — ∇ Ponte.

Viadutos — Município brasileiro do estado do Rio Grande do Sul, mesorregião do Noroeste Rio-Grandense, microrregião de Erechim. Área: 271 km². Pop. (2000): 6087 habs.

viagens (literatura de) — LITER. País de finisterra, de costas voltadas para o continente e de olhos postos no mar, sua natural e extensa fronteira, a situação geográfica de Portugal condiciona o seu modo de ser e estar. O oceano, além de importante fonte de subsistência da pop., era um permanente desafio à viagem. Não apenas por espírito de aventura mas por uma instintiva e vital necessidade de expansão para defender a sua autonomia numa Europa centrípeta e de nações de vocação imperialista. As viagens cada vez mais frequentes e dilatadas dos Portugueses — navegadores, missionários, cientistas, comerciantes, meros aventureiros — deram origem a toda uma e muito desigual literatura. De roteiros a diários de bordo, de crônicas a memórias científicas, são numerosos os escritos que mais parecem relatórios e não têm qualidade para entrarem nos domínios da literatura. Mas acontece que cartas, digamos oficiais, pela riqueza descritiva, força dramática e vivacidade da linguagem, são, sem terem esse objectivo, vera e própria obra de arte. É o caso da carta do achamento do Brasil, de Pêro Vaz de Caminha, escrivão da armada de Pedro Álvares Cabral e que, nessa qualidade, a redigiu. Mas o escrivão foi além do que lhe era exigido pelo cargo e

afirmou-se como escritor ou grande repórter *avant la lettre*. Pêro Vaz de Caminha não se limitou a dar informações precisas do que chamaríamos geografia física, flora, fauna e antropologia, porque não cala o seu espanto perante o que os seus olhos vêem. Não é todos os dias que se chega, mais do que a uma terra desconhecida, a um novo continente. A carta de Caminha tem, pois, qualquer coisa de genesiaco. Se o próprio Criador, segundo o *Gênesis*, se detém a contemplar, ao sétimo dia, a sua obra, achando-a perfeita, não é de estranhar que uma simples criatura se maravilhe com o espectáculo que lhe é dado ver.

Outra grande reportagem, chamemos-lhe assim, e também relacionada com as navegações, é a dos dramáticos relatos anónimos (compilados por Bernardo Gomes de Brito e publicados em 1735 e 1736) da *História Trágico-Marítima*. Igualmente póstuma e publicada no séc. XVIII é a *Peregrinação* de Fernão Mendes Pinto, obra maior da L. V. Não sendo um letrado, mas um aventureiro e homem de negócios, a sua longa experiência em terras longínquas e a sua fértil fantasia fizeram da *Peregrinação* um livro vivo. É no séc. XVIII que a L. V., mais elaborada, se impõe como género *a se*. Os «estrangeirados», humanistas e diplomatas, escrevem, naturalmente, acerca dos países onde fizeram a sua formação, onde residiram ou visitaram. No séc. XIX, a L. V. adquire ainda maior dimensão e qualidade. Seduz os românticos a distância, o exótico, o pitoresco. Os livros de viagens tornam-se mais subjectivos e fantásticos.

Tradução inglesa da *Peregrinação*, de Fernão Mendes Pinto: as viagens do português tiveram grande divulgação no estrangeiro

