Espelho Correção Prova de Inglês
PMBqBM - 2019

1. Compare o papel do corpo carotídeo e do hormônio eritropoetina na adaptação do corpo humano a baixos níveis de oxigênio?

O corpo carotídeo é um conjunto de células especializadas que detectam os níveis de oxigênio no sangue e que estão localizados adjacente a grandes vasos sanguíneos de ambos os lados da pescoço. Essa estrutura é parte de mecanismos evolutivos que foram desenvolvidos para garantir um suprimento suficiente de oxigênio para tecidos e células. Essa estrutura é um sensor para detecção de oxigênio e controla nossa frequência respiratória comunicando-se diretamente com o cérebro.

Com a baixa de O2 na hipóxia uma resposta fisiológica chave é o aumento dos níveis do hormônio eritropoietina (EPO), que leva a um aumento da produção de glóbulos vermelhos (eritropoiese).

Uma comparação dos efeitos fisiológicos dos dois seria que os corpos carotídeos detectam os níveis de O2 no sangue e controla a frequência respiratória em caso de baixas de oxigênio enquanto nas mesmas situações a eritropoetina levaria a um aumento da produção de glóbulos vermelhos (eritropoetina).

2- O que é HIF? Quantos tipos existem?

É um complexo proteico que identifica e se liga a segmento de DNA de maneira dependente de oxigênio. O HIF (Fator induzido por hipóxia) constitui-se de duas proteínas de ligação ao DNA diferentes, chamadas fatores de transcrição, que são conhecidos com HIF-1α e ARNT.

3- O que é VHL? Qual a sua função?

É um gene que codifica uma proteína que previne o aparecimento de câncer. O nome VHL vem de uma doença genética que leva a um aumento dramático do risco de certos tipos de câncer em famílias com mutações no gene da VHL. O pesquisador de câncer William Kaelin Jr. descobriu isso quando estava pesquisando uma síndrome hereditária, a doença de von Hippel-Lindau (Doença VHL). Kaelin também mostrou que as células cancerígenas carecem de um o gene VHL funcional e expressa níveis anormalmente altos de genes regulados por hipóxia, porém, quando o gene da VHL foi reintroduzido nas células cancerígenas, os níveis normais foram restaurados. O gene da VHL codifica uma proteína que previne o início do cancer.

Essa foi uma pista importante, mostrando que a VHL estava de alguma forma envolvida no controle das respostas à hipóxia. Pistas adicionais vieram de vários grupos de pesquisa mostrando que a VHL faz parte de um complexo que marca proteínas com a ubiquitina, levando-as para a degradação no proteassoma. Ratcliffe e seu grupo de pesquisa fizeram uma descoberta chave: demonstrando que a proteína VHL pode interagir fisicamente com o HIF-1α e é necessária para sua degradação em níveis normais de oxigênio.

4- Explique, de maneira sucinta, o mecanismo molecular descoberto pelos pesquisadores laureados, pelo qual as células sentem e se adaptam à disponibilidade de oxigênio.

Eles mostraram que, sob níveis normais de oxigênio, grupos hidroxila são adicionados em duas
posições específicas em HIF-1a. Essa modificação protéica, chamada hidroxilação de prolinas, permite que a VHL reconheça e se ligue ao HIF-1α (como dito antes a VHL faz parte de um complexo que marca proteínas com ubiquitina, levando-as para a degradação no proteassoma). Assim, explicou como os níveis normais de oxigênio controlam a degradação do HIF-1α com a ajuda de enzimas sensíveis ao oxigênio (chamadas prolil hidroxilases). Outras pesquisas de Ratcliffe e outros identificaram a prolyl hidroxilases responsáveis por esse fenômeno. Também foi demonstrado que a função de ativação gênica do HIF-1α era regulada por hidroxilação dependente de oxigênio.