

A arquitetura dos tecidos

Conexões com vizinhos ajudam a definir a função das células no organismo

Evanildo da Silveira

Depois do *boom* de estudos sobre o genoma e as proteínas, os pesquisadores das ciências biológicas voltam agora sua atenção para os processos de diferenciação celular envolvidos no desenvolvimento de cada indivíduo, desde o embrião até a fase adulta. Um exemplo é o trabalho do engenheiro eletrônico Luciano da Fontoura Costa, professor do Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo (IFSC-USP). Ele desenvolveu e implementou métodos computacionais para analisar imagens de células do epitélio, tecido que recobre interna ou externamente os órgãos. O objetivo era verificar as ligações entre as células e traçar a rede de contatos de cada uma delas, transformando essas informações em grafos – uma espécie de diagrama, representado como um conjunto de pontos (nós ou vértices) ligados por retas.

O trabalho resultou num artigo publicado recentemente na revista científica *Nature Communications*. Nele, os pesquisadores demonstram como podem identificar, com mais precisão e sensibilidade, o início da especialização das células. Segundo Costa, o estudo é consequência de anos de colaboração dele com os pesquisadores Madan Babu e Luis Escudero, ambos do Laboratório de Biologia Molecular de Cambridge, na Inglaterra. “O principal objetivo dessa pesquisa foi investigar

a organização epitelial de uma forma mais abrangente e sistemática, usando não apenas medidas da forma de cada célula, mas também uma rede de contatos entre elas”, explica Costa.

Ele fez a caracterização geométrica de cada célula registrada em imagens microscópicas do epitélio de asas e olhos de embriões de frango e da pupa de drosófila, a mosca-das-frutas, obtidas por seus colegas de Cambridge. Costa montou ainda a rede de contatos entre as células e realizou a análise multivariada dos dados, método estatístico que considera mais de uma variável aleatória simultaneamente e serve para modelar a natureza, possibilitando, dentre outras coisas, categorizar dados, testar hipóteses e buscar padrões.

Para cada tipo de epitélio foram coletadas imagens de vários indivíduos diferentes e, para cada imagem, foi gerado um vetor de características, composto por medidas como as médias e os desvios padrão da área de uma célula vista ao microscópio, o número de arcos ligados a um nó da rede, o grau de interconexão entre os vizinhos de um nó, e o número médio de vizinhos que os vizinhos de um nó possuem. “Isso possibilitou comparar de forma mais abrangente epitélios em vários estágios de desenvolvimento, de diferentes tecidos, órgãos e espécies, além da variação natural na organização desse tecido de indivíduo para indivíduo”, conta.

O PROJETO

Modelagem por redes (grafos) e técnicas de reconhecimento de padrões: estrutura, dinâmica e aplicações nº 2005/00587-5

MODALIDADE
Projeto Temático

COORDENADOR
Roberto Marcondes
Cesar Junior – IME/USP

INVESTIMENTO
R\$ 384.090,51 (FAPESP)

Os pesquisadores fizeram isso usando uma abordagem que eles chamam de representação geométrica e de rede da organização epitelial (GNEO, na sigla em inglês). Com essa estratégia, eles conseguiram verificar a organização do epitélio levando em conta os padrões de contatos das células. A GNEO torna possível ainda quantificar diferenças entre epitélios de organismos e tecidos diversos, mesmo quando o tamanho e a forma das células que os constituem são visualmente indistinguíveis. “Mostramos que epitélios de órgãos e espécies diferentes têm estruturas distintas e quantificáveis”, diz Costa.

FORMA, CONEXÃO E FUNÇÃO

O trabalho da *Nature Communications* representa um passo além do que havia sido dado pelos estudos anteriores, que levam em conta apenas a geometria e o tamanho das células. Agora o modelo inclui também dados sobre a conexão entre as células, que está ligada às funções específicas que desempenham. Costa explica que no início da formação do embrião todas as células são iguais – de formato hexagonal – e as ligações entre elas assemelham-se a uma colmeia. Quando as células começam a mudar de forma, tornando-se mais alongadas, esféricas ou parecidas com um cubo, é indício de que está iniciando o processo de diferenciação ou especialização celular. É um momento crítico para a formação dos tecidos e dos órgãos.

O problema é que ninguém sabe o que dispara essa mudança. “Não é o DNA, pois ele é o mesmo para todas as células”, diz Costa. “Só que algumas vão virar rim, outras coração e outras neurônios. O que determina isso é o que falta descobrir na biologia.” Por essa razão, com o mapeamento dos genomas, tornou-se fundamental entender como cada gene é ativado ou inibido durante o desenvolvimento. Segundo Costa, o controle da expressão gênica ocorre sob influência de fatores variados, internos e externos ao indivíduo, tais como a gravidade, diferenças de concentração de moléculas,

temperatura, dentre outros. Além disso, as próprias estruturas existentes no organismo durante o desenvolvimento afetam de modo não uniforme a expressão gênica nas células ao seu redor, por exemplo, por meio de difusão de moléculas de sinalização.

O trabalho lança um pouco de luz sobre essa questão. Ele possibilitou verificar, por exemplo, o que mais contribui para a diferenciação entre epitélios. “Descobrimos que a área das células contribui pouco para a distinção entre estruturas de diferentes espécies”, conta Costa. “Na verdade, são as características da rede de contatos que fornecem as medidas mais discriminativas nesses casos. Descobrimos que, durante a diferenciação celular, a relação entre vizinhos é mais importante do que a forma.” Dito de outra maneira, a rede de contatos é muito importante para fornecer características do desenvolvimento dos tecidos, oferecendo assim novas informações sobre como eles se diferenciam.

Segundo Costa, tem-se uma boa noção da contribuição dos mecanismos genéticos (sinais externos e percursos regulares do gene associado) e da mecânica celular (padrões próprios decorrentes da taxa de divisão celular) para formação das estruturas multicelulares e para o desenvolvimento da arquitetura epitelial em vários sistemas-modelo. Mas faltavam os meios para caracterizar e quantificar as semelhanças e as diferenças na organização desse tecido de modo mais preciso e abrangente. “Um dos principais objetivos do nosso trabalho foi auxiliar a preencher essa lacuna, fornecendo tais meios”, diz. “Além disso, nossa abordagem também pode ser aplicada a outras amostras biológicas como as conexões entre células nervosas, musculares e tumorais, assim como servir de subsídio para a medicina regenerativa.” ■

Artigo científico

ESCUADERO, L. M. *et al.* Epithelial organisation revealed by a network of cellular contacts. *Nature Communications*. 8 de nov. 2011.