

O destino das células

Forma e tamanho das mitocôndrias influenciam o amadurecimento celular

Rodrigo de Oliveira Andrade

Não são apenas os genes que definem o destino das células. Nem só o ambiente em que se desenvolvem. Algumas de suas estruturas internas, sabe-se agora, parecem influenciar a função que as células vão desempenhar depois de maduras. Uma dessas estruturas capazes de alterar os rumos das células são as mitocôndrias, organelas responsáveis pela produção de energia. Um grupo de pesquisadores brasileiros e norte-americanos coordenado pela médica Alicia Kowaltowski e pela bióloga Maria Fernanda Forni, ambas do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP), verificou que a forma e o tamanho das mitocôndrias ajudam a definir o tipo de tecido que as células-tronco adultas podem originar.

Em experimentos realizados em laboratório, os pesquisadores extraíram da pele de camundongos células-tronco adultas e, por meio de estímulos químicos, as induziram a se transformar em células de osso, cartilagem ou gordura. Durante esse processo de amadurecimento, chamado diferenciação ou especialização celular, eles acompanharam as transformações por que passavam as mitocôndrias. Os resultados, apresentados em dezembro em um artigo na revista *Stem Cells*, sugerem que a forma e o tamanho das mitocôndrias, ora maiores e bastante alongadas, ora pequenas e arredondadas, seriam um dos fatores determinantes para a diferenciação celular.

O amadurecimento das células é um processo complexo, e em grande parte ainda desconhecido, em que diversas vias moleculares interagem e muitas vezes se influenciam mutuamente. É por meio dele que as células adquirem características específicas — as células de gordura, por exemplo, tornam-se especializadas em estocar energia. Para entender um pouco mais esse evento complicado, Alicia e Maria Fernanda decidiram analisar a dinâmica das mitocôndrias, organelas que atraem a atenção de pesquisadores nos últimos anos por estarem associadas ao desenvolvimento de doenças neu-

rodegenerativas, ao diabetes e também ao aumento do apetite e do acúmulo de gordura (ver Pesquisa FAPESP nº 212).

Por muito tempo julgou-se que as mitocôndrias permaneciam estáticas e imutáveis no interior das células. Na última década, no entanto, estudos diversos mostraram que elas são bastante dinâmicas. As mitocôndrias podem se fundir umas com as outras e gerar mitocôndrias maiores e mais alongadas. Podem ainda se dividir e originar mitocôndrias menores e de formato arredondado. Várias proteínas coordenam essa dinâmica mitocondrial. Uma delas, a mitofusina 2, ajuda essas organelas a se unirem e se alongarem. Já a proteína DRP1 é fundamental para as mitocôndrias se dividirem e originarem organelas menores. Mitocôndrias mais longas produzem proporcionalmente mais energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP), uma molécula que acumula muita energia em suas ligações químicas. As menores são menos eficientes na produção de ATP.

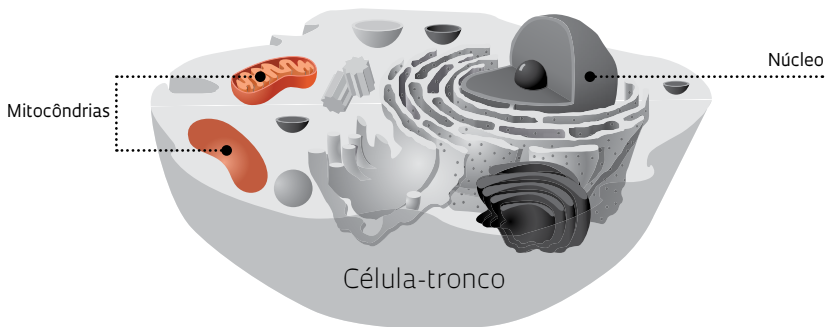
ESPECIALIZAÇÃO

No estudo publicado na *Stem Cells*, o grupo da USP induziu as células-tronco a se especializarem e avaliou como variavam a forma e a função das mitocôndrias e a produção de mitofusina 2 e DRP1. Os pesquisadores também analisaram o metabolismo energético das células ao medir o consumo de oxigênio pelas mitocôndrias. Por meio de um processo chamado respiração celular, essas organelas usam o oxigênio para quebrar moléculas de açúcar (glicose), gerando energia na forma de ATP.

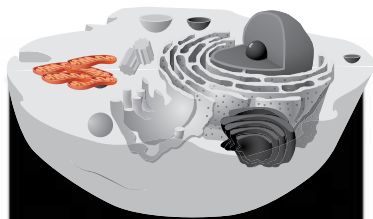
Os pesquisadores observaram que, durante a diferenciação celular, a produção de mitofusina 2 e DRP1 variava de acordo com o destino da célula. “As células que viravam osso e gordura produziam mais mitofusina 2 e tinham mitocôndrias alongadas, enquanto as que se transformavam em cartilagem sintetizavam mais DRP1 e tinham mitocôndrias menores e arredondadas”, diz Maria Fernanda. As células com mitocôndrias mais

Rotas de especialização

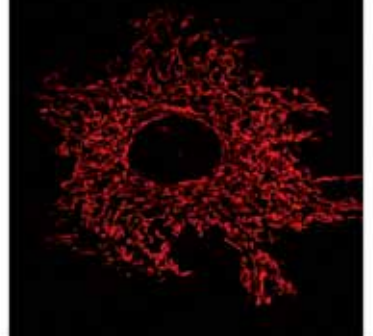
Alterações nas mitocôndrias ajudam a definir o papel das células



Fusão mitocondrial



As células que se transformam em osso e gordura têm mitocôndrias mais alongadas (*abaixo*) devido à produção da proteína mitofusina 2

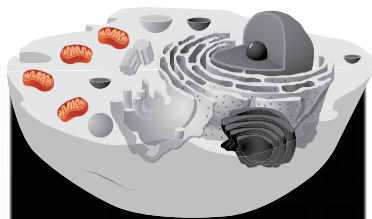


Célula do tecido adiposo

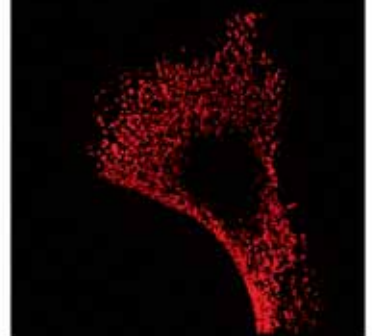


Célula óssea

Fissão mitocondrial



As células que se tornam cartilagem têm mitocôndrias menores e arredondadas (*abaixo*) por conta da síntese da proteína DRP1



Célula de cartilagem

alongadas respiravam mais — e produziam mais energia — do que aquelas com mitocôndrias esféricas. De acordo com algumas hipóteses, as mitocôndrias mais alongadas produziriam mais energia porque teriam mais cópias das enzimas envolvidas no ciclo de Krebs, a sequência de reações químicas que produz ATP.

CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?

Mas ainda restavam dúvidas. Esses resultados não permitiam saber se a mudança na forma e no tamanho das mitocôndrias estava direcionando o destino da célula ou se, ao contrário, era a função final da célula que definia a morfologia das mitocôndrias. Para desfazer a dúvida, foram necessários novos experimentos. Alicia e Maria Fernanda decidiram, então, restringir a síntese de mitofusina 2 nas células com mitocôndrias alongadas e bloquear a produção de DRP1 nas células em que essas organelas eram pequenas e arredondadas.

Para a surpresa de todos, quando as mitocôndrias pararam de se fundir ou de se dividir, as células perderam a capacidade de se diferenciar. “Elas não conseguiam mais se transformar em células maduras”, diz Alicia. “Isso significa que a alteração na forma das mitocôndrias é essencial para a diferenciação das células-tronco”, conclui. Segundo as pesquisadoras, essa mesma influência deve ocorrer com outros tipos de célula-tronco.

O grupo agora pretende comparar camundongos submetidos a diferentes tipos de dieta, uma livre, em que os animais podem comer quando e o quanto quiserem, e outra, controlada, para verificar o impacto da alimentação no metabolismo mitocondrial e se isso interfere na diferenciação das células-tronco. ■

Projetos

1. Bioenergética, transporte iônico, balanço redox e metabolismo de DNA em mitocôndrias (nº 2010/51906-1); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Temático; Pesquisadora responsável Alicia Juliana Kowaltowski (IQ-USP); Investimento R\$ 2.219.960,89.
2. Efeitos da restrição calórica sobre a morfologia, dinâmica, bioenergética e estado redox mitocondriais (nº 2013/04871-6); Modalidade Bolsas no País – Pós-doutorado; Pesquisadora responsável Alicia Juliana Kowaltowski (IQ-USP); Bolsista Maria Fernanda Pereira de Araújo Demonte Forni (IQ-USP); Investimento R\$ 244.304,00.

Artigo científico

FORNI, M. F. *et al.* Murine mesenchymal stem cell commitment to differentiation is regulated by mitochondrial dynamics. *Stem Cells*. dez. 2015.