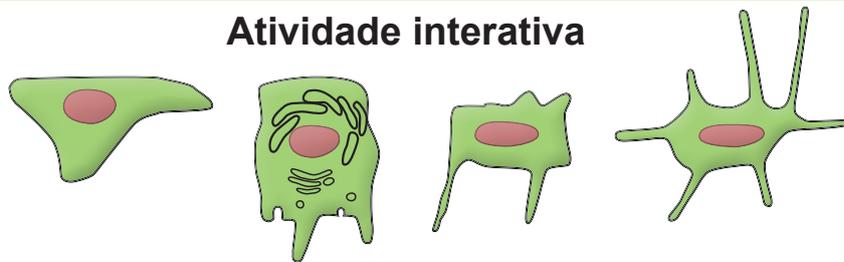


DIFERENCIAÇÃO CELULAR EM OSSO

Atividade interativa



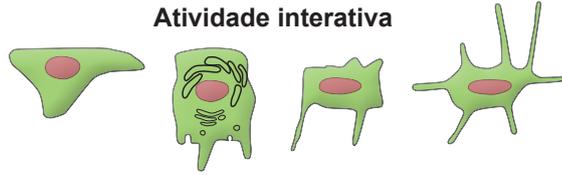
Autor: Renato Chimaso dos Santos Yoshikawa

Revisão: Eliana Maria Beluzzo Dessen

Diagramação: Regina de Siqueira Bueno

DIFERENCIAÇÃO CELULAR EM OSSO

Atividade interativa



Introdução

Essa atividade simula o efeito da atuação de dois genes, *Sp1* e *E11*, na via de diferenciação do osteócito. No osso, os osteoblastos são as células que originam osteócitos. Uma característica morfológica própria dos osteócitos é a presença de processos dendríticos, projeções celulares longas e finas.

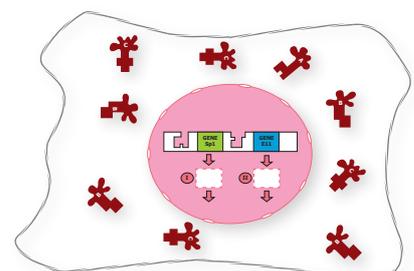
Objetivo da atividade: A partir de um osteoblasto, formar um osteócito, ou seja, uma célula com processos dendríticos, entendendo como se dá a regulação gênica necessária para essa diferenciação celular.

Materiais

	Tipo de material	O que representa
	1 pedaço de barbante de 260 cm	Membrana citoplasmática
	4 fios de telefone (ou pedaços de arame) de 20 cm cada	filamentos de actina do citoesqueleto
	4 pregadores de roupa	proteína E11 que se liga à membrana
	1 tabuleiro oval (<i>anexo 1</i>)	núcleo
	12 peças de papel de formatos diversos (<i>anexo 2</i>)	proteínas
	6 retângulos de papel representando diversos RNAs (<i>anexo 2</i>)	Três tipos de RNA: transportador, mensageiro, ribossômico

Preparando a atividade

1. Imprimir o anexo 1. Recortar a figura oval que representa o núcleo (tabuleiro).
2. Imprimir o anexo 2. Recortar todas as peças nele contidas: proteínas e RNA mensageiros.
3. Montar, com o material disponível, um osteoblasto: Sobre uma mesa, dispor o barbante simulando a membrana citoplasmática de um osteoblasto. No centro da área delimitada pelo barbante colocar o núcleo. O formato de um osteoblasto está representado ao lado.
4. Espalhar pelo citoplasma do osteoblasto as peças representando as proteínas, exceto a E11, representada pelos prendedores de roupa.
5. Entender a situação problema apresentada a seguir.
6. Proceder como indicado para formar um osteócito.



Situação problema

No processo de formação dos ossos células precursoras mesenquimais originam osteoblastos e estes, por sua vez, dão origem aos osteócitos, como mostrado na Figura 1. Os osteócitos apresentam um aspecto estrelar conferido por projeções celulares finas denominadas processos dendríticos.

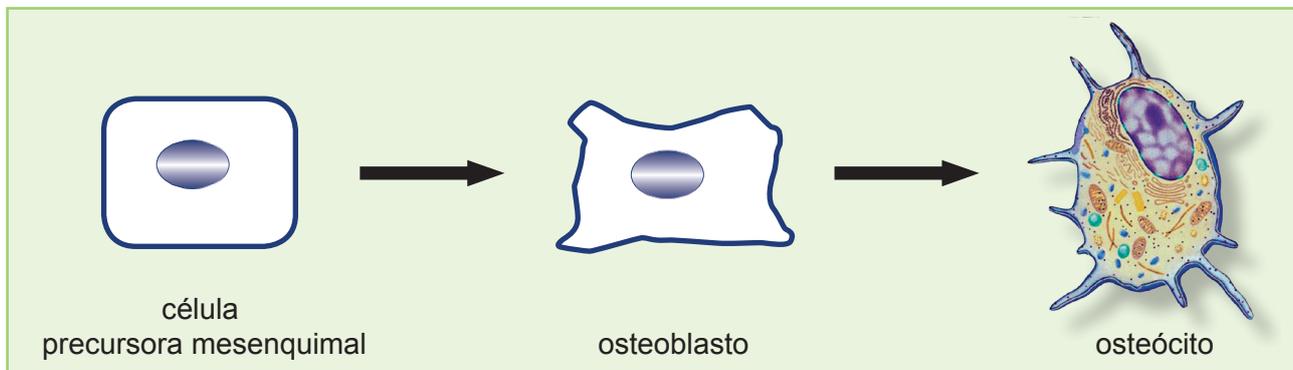


Figura 1: Via de diferenciação celular em que uma célula precursora mesenquimal origina osteoblasto e osteócito. O osteoblasto produz a matriz não calcificada composta principalmente por colágeno tipo I. O osteócito é uma célula em forma de estrela.

Estudos de biologia molecular identificaram nos processos dendríticos a proteína E11 que desempenha papel fundamental na formação dessas estruturas. A proteína E11 interage com outras proteínas, a CD44 e a ezrina, formando um complexo que ativa a organização de filamentos de actina e miosina (do citoesqueleto) em regiões da célula nas quais os processos dendríticos serão formados (Figura 2).

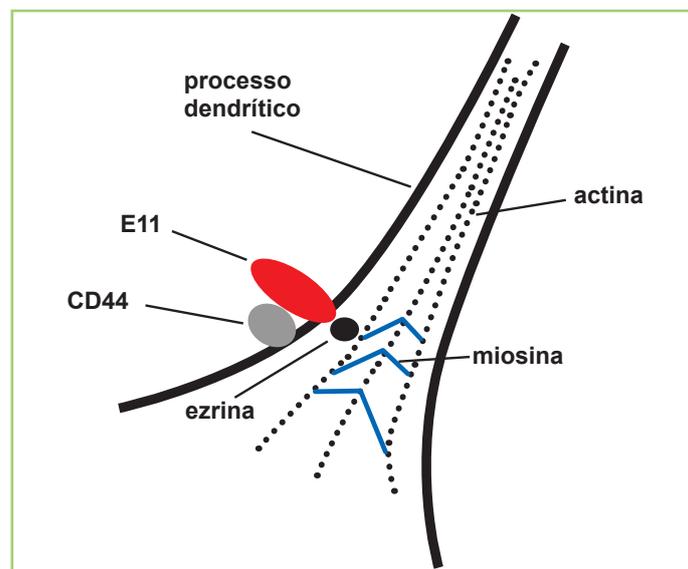


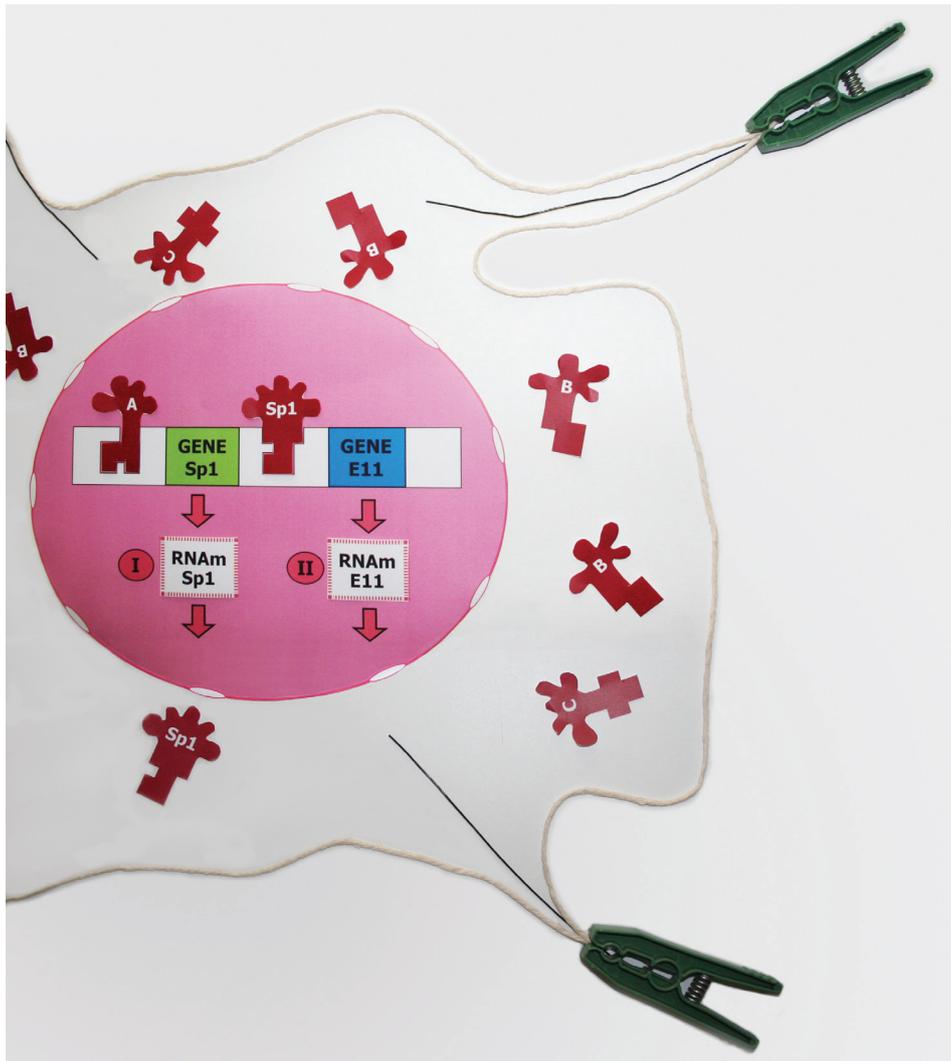
Figura 2: Papel da proteína E11 na formação do processo dendrítico em osteócito. Note que a proteína CD44, ligada à E11, ativa a proteína ezrina, localizada dentro do processo dendrítico, que atua na interação entre miosina e actina, organizando o citoesqueleto.

Nas células precursoras mesenquimais o gene da proteína E11 está inativo. No osteoblasto esse gene é ativado pela proteína SP1 que atua como fator de transcrição. (Por sua vez a síntese de Sp1 é ativada graças a sinais mecânicos do meio ambiente). A tarefa dessa atividade interativa é simular a ativação do gene *E11*, pelo produto do gene *Sp1*

Procedimento:

Siga as instruções abaixo:

1. Encontre, entre as proteínas que estão no citoplasma, a única que se encaixa no promotor do gene *Sp1*.
2. Essa proteína, uma vez ligada ao promotor do gene *Sp1*, ativa sua transcrição. Identifique o produto da transcrição desse gene entre as peças retangulares. Coloque-o na área tracejada I.
3. Continuando o processo de expressão desse gene, forma-se a proteína SP1, que se dirige ao citoplasma. Escolha-a dentre as peças e coloque-a no citoplasma.
4. A proteína SP1 migra para o núcleo e se liga ao promotor do gene *E11*, ativando-o.
5. A ligação dessa proteína no promotor do gene *E11* ativa sua transcrição. Colocar o produto da transcrição na área tracejada II.
6. Os transcritos são traduzidos dando origem a proteína E11, simbolizada pelo pregador. Colocar os pregadores no citoplasma do osteoblasto.
7. As moléculas da proteína E11 (pregadores) aderem-se à membrana e junto com outras proteínas orienta os filamentos de actina (fios de telefone ou arame). Prenda os filamentos de actina com a proteína E11 (prendedores de roupa) e forme os processos dendríticos (veja foto).



Considerações finais

A figura 3 mostra a organização do tecido ósseo: imersos numa matriz calcificada encontram-se os osteócitos, ou seja, as células ósseas diferenciadas. Outros tipos celulares: as células precursoras mesenquimais e os osteoblastos (célula osteogênica, não completamente diferenciada, que sintetiza a parte orgânica da matriz óssea) estão localizadas na região não calcificada desse tecido.

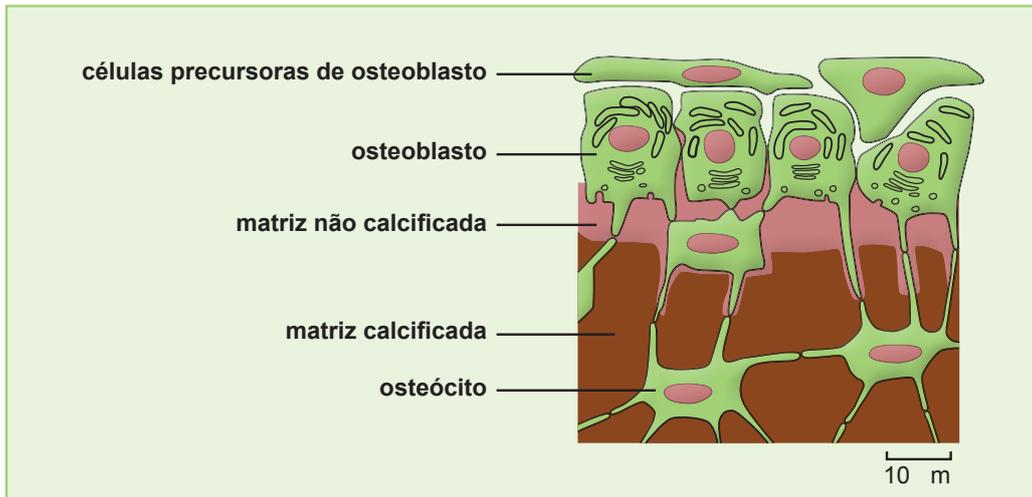


Figura 3: Distribuição das células precursoras mesenquimais, osteoblastos e osteócitos no tecido ósseo.

Acredita-se que os osteócitos “tocam-se” graças aos processos dendríticos, o que estabelece uma comunicação entre essas células. A comunicação é fundamental para os osteócitos, uma vez que eles se encontram imersos em uma matriz calcificada. Sem os processos dendríticos, a comunicação celular ficaria comprometida.

Bibliografia

- Karsenty, G. *Transcriptional control of osteoblast differentiation*. *Endocrinology* 142: 2731-2733.
- Kato, Y., Windle J. J., Koop, B. A., Mundy, G. R., Bonewald, L. F. 1997. *Establishment of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4*. *J. Bone Miner. Res.* 12: 2014–2023.
- Zhang, K., Barragan-Adjemian, C., Ye, L., Kotha, S., Dallas, M., Lu, Y., Zhao, S., Harris, M., Harris, S. E., Feng, J. Q. e Bonewald, L. F. 2006. *E11/gp38 Selective Expression in Osteocytes: Regulation by Mechanical Strain and Role in Dendrite Elongation*. *Molecular and Cellular Biology*, p. 4539–4552.