

CITOESQUELETO

VERA LÚCIA CORRÊA FEITOSA

META

Fazer uma descrição sobre a organização estrutural e funcional do citoesqueleto.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

- definir as características básicas dos três principais elementos formadores do citoesqueleto;
- descrever a ultra-estrutura dos filamentos intermediários, microfilamentos e microtúbulos;
- conceituar polimerização e despolimerização;
- explicar do ponto de vista bioquímico a polimerização e despolimerização;
- conhecer a fisiologia de cada elemento que faz parte do citoesqueleto;
- diferenciar os três componentes que participam da formação do citoesqueleto.

PRÉ-REQUISITOS

O aluno deverá recapitular os conceitos bioquímicos de proteínas.

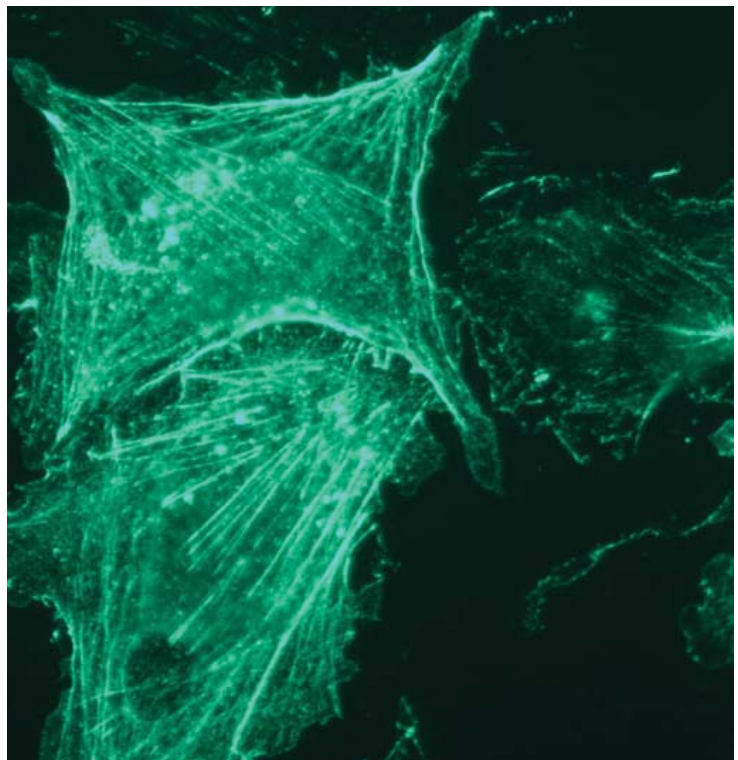


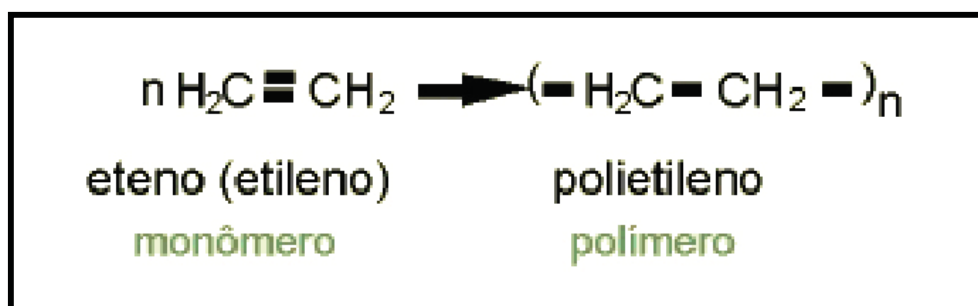
Imagem onde mostra uma técnica de microscópio onde apenas os filamentos do citoesqueleto ficam visíveis. (Fonte: <http://www.minusculo.es>)

INTRODUÇÃO

Olá, caro aluno!

Nesta aula serão abordados de modo sistemático os três principais elementos que formam o citoesqueleto. Começaremos pelos filamentos intermediários, falando um pouco sobre sua estrutura e algumas de suas funções. Em seguida abordaremos sobre os microfilamentos, descrevendo sobre a sua organização estrutural e funcional. E, finalmente terminaremos com os microtúbulos e suas respectivas organelas.

Boa sorte nos estudos!



Polímeros são moléculas gigantes (macromoléculas), formadas a partir de unidades estruturais menores (monômeros). Eles resultam de reações químicas de polimerização. O número de unidades estruturais repetidas numa macromolécula é chamado grau de polimerização. Em geral, os polímeros contêm os mesmos elementos nas mesmas proporções relativas que seus monômeros, mas em maior quantidade absoluta. (Fonte: <http://www.algosobre.com.br>)

ASPECTOS GERAIS

Há muitos anos foram descritas estruturas filamentosas na matriz citoplasmática das células eucarióticas, recebendo a denominação de citoesqueleto. Este é constituído por três classes de filamentos, a saber: os filamentos intermediários, os microtúbulos e os filamentos de actina. O citoesqueleto está representado por um conjunto de elementos celulares que, em sintonia, são responsáveis pela integridade estrutural das células e por uma ampla variedade de processos dinâmicos, como a aquisição da forma, movimentação celular e o transporte de organelas e de outras estruturas citoplasmáticas.

Além dos filamentos ocorre, também, um grupo de proteínas acessórias, classificadas como reguladoras, de associação e motoras. O desenvolvimento de um sistema integrado de filamentos de constituição protéica foi um importante passo evolutivo, sendo uma das características que distingue as células eucarióticas das células procarióticas, que necessitam de citoesqueleto. O citoesqueleto é responsável pela forma estável ou variável das células, como resultado da interação dos três tipos de filamentos com diferentes proteínas acessórias.

Nesta aula serão analisadas as características estruturais e as propriedades funcionais de cada uma dessas estruturas. Inicialmente analisaremos as proteínas acessórias, seguido dos filamentos intermediários, depois os microfilamentos e finalmente os microtúbulos, cada um com as suas respectivas proteínas acessórias.

PROTEÍNAS ACESSÓRIAS

As proteínas reguladoras controlam os processos de alongamento e redução dos filamentos principais. Esses processos dependem das propriedades moleculares dos filamentos, uma vez que os polímeros são integrados por numerosas unidades monoméricas dispostas linearmente. As proteínas de associação conectam os filamentos entre si, ou com outros componentes das células. E as proteínas motoras funcionam transportando macromoléculas e organelas de um ponto a outro do citoplasma. Estas proteínas fazem com que os filamentos contínuos e paralelos deslizem entre si e em direções contrárias, constituindo a base para a motilidade, a contração e as formas das células.

FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS

Características gerais

Eles recebem essa denominação por apresentarem diâmetro entre 8 a 10 nm, valores intermediários entre os dos microfilamentos de actina (6 a 8 nm) e dos microtúbulos (22 a 24 nm). A ocorrência dos filamentos intermediários é exclusiva de organismos multicelulares, enquanto os microfilamentos de actina e os microtúbulos estão presentes em todas as células eucarióticas.

Eles podem ser considerados uma categoria à parte dentro do citoesqueleto, por possuírem uma série de diferenças quando comparados aos microfilamentos e aos microtúbulos. Enquanto esses dois últimos são formados por proteínas globulares, os monômeros dos filamentos intermediários são proteínas fibrosas que se associam, formando estruturas rígidas e altamente resistentes a forças de tração. A maioria das proteínas encontra-se na forma polimerizada, existindo apenas uma pequena quantidade livre no citoplasma. Isso ocorre porque, uma vez sintetizados, os monômeros tendem a se polimerizar imediatamente. Portanto, os filamentos intermediários são encontrados sempre na forma estável, diferentes dos microtúbulos e filamentos de actina, que só se tornam estáveis pela ligação a proteínas estabilizadoras.

Os filamentos intermediários estão divididos em diferentes classes. A **Tabela 04-01** apresenta a distribuição característica de acordo com os tipos celulares.

Tabela 04-01. Proteínas dos filamentos intermediários, alguns tipos e sua distribuição.

Localização	Classes	Proteínas	Tipos celulares	
Citoplasma	Tipo I	Citoqueratinas	Ácidas	
			Neutras ou básicas	Células epiteliais
	Tipo II	Filamentos de Vimentinas	Vimentina	Células de origem mesenquimal
	Tipo III	Filamentos Gliais		Astrócitos e cel. de Schwann
Citoplasma	Tipo IV	Neurofilamentos	NF-L NF-M	Neurônios
	Tipo V	Filamentos de Desmina	Sinamina	Células musculares, esqueléticas (voluntárias e cardíacas) e lisas
Núcleo	Tipo VI	Laminofilamentos	Laminas A/C e B	Células eucarióticas

Fonte: (Carvalho et al.(2001) A Célula 2001. 1ª edição, cap.18, p.205).

Os filamentos intermediários são predominantemente citoplasmáticos. Porém, no núcleo celular, há um arcabouço proteico que constitui a lâmina nuclear, cujas principais proteínas que a compõem são as laminas, que formam uma classe independente de filamentos intermediários.

Composição química

Mais de 50 tipos de proteínas formam os filamentos intermediários. Todas elas possuem uma estrutura básica comum, com um segmento central em α -hélice e porções globulares amino e carboxi-terminais. O segmento central tem aproximadamente 350 aminoácidos e é bastante conservado nas diferentes classes, sendo caracterizado por uma sequência consecutiva de sete aminoácidos. As presenças de aminoácidos hidrofóbicos em posições específicas, nesta sequência de sete, permite associação entre moléculas semelhantes para a formação de dímeros. Na dimerização, ocorre o enrolamento dos segmentos centrais de duas moléculas, formando o que se chama de espiral-espiraladas. Em contraste, com as porções globulares terminais que variam amplamente nas diferentes classes, o que lhes conferem atributos específicos e característicos nos diferentes tecidos. Depois de sintetizados, os monômeros se agregam em dímeros, estes se associam de maneira antiparalela, formando os tetrâmeros. Alguns tetrâmeros podem ser encontrados livres no citoplasma, mas a maioria polimeriza-se, formando filamentos delgados com 2 a 3 nm de espessura que se organizam em forma de cordas chamadas de protofilamentos, que fazem parte na formação dos filamentos intermediários. Os filamentos intermediários são formados por oito protofilamentos unidos pelas extremidades compondo um tubo de tubo de 10 nm de diâmetro. Apesar das diferenças entre os monômeros nas diferentes classes de filamentos intermediários, todos são organizados da mesma maneira. Devido à associação antiparalela entre os dímeros, não há polaridade nos filamentos intermediários, ao contrário do que acontece nos microfilamentos e nos microtúbulos (figura 04-01 e 04-02).

Filamentos intermediários

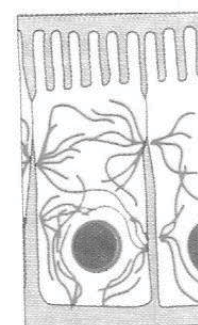


Figura 04-01 - Representação esquemática dos filamentos intermediários na célula.

(Fonte: (Carvalho et al. (2001) A célula. 1ª. edição, cap.18, p. 200).

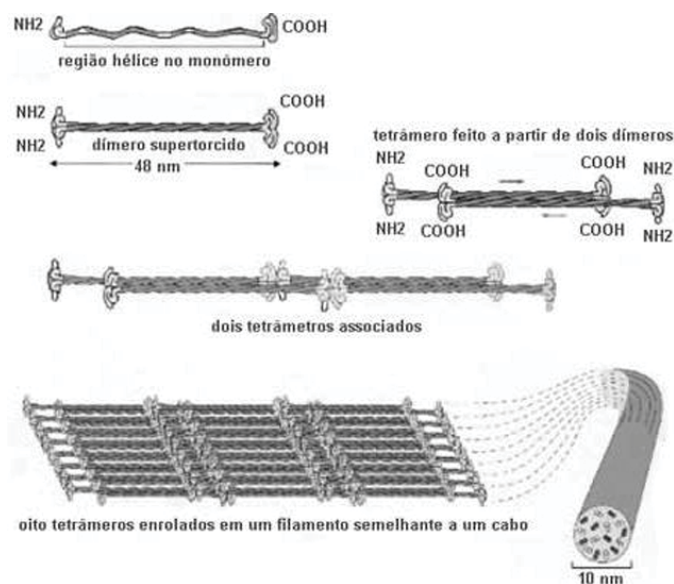


Figura 04-02 - Esquema da polimerização dos filamentos intermediários.

(Fonte: (<http://www.ufmt.br>).

As proteínas que constituem os filamentos intermediários podem ser agrupadas em seis classes principais: 1. Laminofilamentos; 2. Filamentos de queratina; 3. Filamentos de vimentina; 4. Filamentos de desmina; 5. Filamentos gliais; 6. Neurofilamentos.

Em seguida, serão descritas, de modo sucinto, as principais características dos seis tipos de filamentos intermediários:

Laminofilamentos: estes filamentos estão apoiados na superfície interna do envoltório nuclear. Nesta superfície existe uma fina malha de filamentos intermediários conhecida como lâmina nuclear, formada por filamentos intermediários denominados de laminofilamentos ou lamina, que são as únicas que se localizam no citosol. A lâmina nuclear ocorre em todos os tipos celulares, e é responsável pela forma e pela resistência do envoltório nuclear.

Filamentos de queratinas: são heteropolímeros chamados também de tonofilamentos. Os monômeros de filamentos de queratina são constituídos por citoqueratinas. Existem em torno de 30 citoqueratinas diferentes, classificadas em doze grupos: as de classe I, que são citoqueratinas ácidas e as de classe II, que são citoqueratinas básicas ou neutras. Os filamentos de queratinas ocorrem nas células epiteliais, particularmente na epiderme e seus derivados (pêlo, unhas, casco, chifres), nas mucosas e glândulas. A flagrina é uma proteína de ligação que une os filamentos de queratina nos locais onde estes se entrecruzam.

Filamentos de Vimentina: Os filamentos de vimentina (do latim *vimentus*, ondulado), apresentam um aspecto ondulado. São homopolímeros, formados apenas por monômeros de vimentina cujo peso molecular é de 54 kDa. São encontrados nas células embrionárias e nos organismos desenvolvidos localizam-se nas células de origem mesodérmica, como fibroblastos, células endoteliais e sanguíneas. A proteína de ligação plactina une os filamentos de vimentina nos locais onde eles se entrecruzam.

Filamentos de desmina: estes filamentos são formados por monômeros de 53 kDa. Ocorrem no citoplasma de todas as celulares musculares, esqueléticas (voluntárias e cardíacas) e lisas. Nas células esqueléticas, ligam-se lateralmente às miofibrilas. Nas células cardíacas, associam-se também aos desmossomos dos discos intercalares e, nas células musculares lisas, associam-se com os filamentos de actina. A proteína de ligação sinamina une os filamentos de desmina entre si.

Filamentos gliais: estes filamentos são encontrados no citosol de astrócitos e de algumas células de Schwann. Os oligodendrócitos não contêm esta classe de filamentos intermediários que são compostos por monômeros de 50 kDa.

Neurofilamentos: Os neurofilamentos são os principais elementos estruturais dos dendritos, axônios e corpos dos neurônios. No axônio, os neurofilamentos formam um emaranhado tridimensional que confere ao

axoplasma (o citosol do axônio) a característica de um gel muito resistente e altamente estruturado. Os neurofilamentos são constituídos por três tipos principais de proteínas, classificadas de acordo com sua massa molecular em NF-L (baixa massa molecular), NF-M (massa molecular média) e NF-H (alta massa molecular). A distribuição desses diferentes tipos de proteínas na formação dos neurofilamentos faz com que as extremidades dos NF-H se projetem para fora da estrutura, contribuindo para o espaçamento regular que existe na organização do citoesqueleto ao longo do axônio.

Propriedades funcionais

O papel mecânico dos filamentos intermediários é decorrente de duas propriedades principais, a alta resistência e estabilidade. Apesar de resistentes, eles são dinâmicos, sendo constantemente rearranjados para responder às necessidades celulares.

Algumas proteínas acessórias ligam os filamentos intermediários a outros componentes do citoesqueleto, fazendo com que a malha formada seja dinâmica e flexível, compatível com as alterações de forma constante em alguns tipos celulares. Além disso, a associação, com proteínas acessórias específicas faz com que o arcabouço dos filamentos intermediários contribua no posicionamento das organelas dentro das células. O posicionamento do núcleo, em muitos tipos celulares, é dependente dos filamentos intermediários.

A contribuição dos filamentos intermediários à formação de estruturas resistentes é nítida na formação dos anexos epidérmicos, como cabelos, unhas, chifres e cascos, que são basicamente compostos por citoqueratinas de alta massa molecular.

Na pele, as células estão constantemente sujeitas às deformações e ao atrito. Nessas células, o acúmulo de citoqueratinas é, em parte, responsável pelas propriedades do tecido. Os filamentos de citoqueratina nas células da epiderme são denominados tonofilamentos. Eles formam uma rede que percorre toda a célula e se ancoram nos desmossomos.

Dentre os filamentos intermediários, os de vimentina são os mais abundantes, sendo expressos temporariamente, durante a embriogênese. É provável que esses filamentos formem um arcabouço que antecede a formação do citoesqueleto definitivo da célula diferenciada. Os filamentos de vimentina parecem também ter papel fundamental na formação de depósitos de gordura durante a diferenciação dos adiposos.

Os neurofilamentos são importantes componentes do citoesqueleto axonal. Além de contribuírem para a manutenção da integridade eles também contribuem com a formação de espaços entre os diferentes componentes fibrilares do citoesqueleto, permitindo o tráfego bidirecional de vesículas e organelas.

Além da função mecânica, é possível que os filamentos intermediários apresentem função regulatória. Possivelmente, a interação da cromatina com a lâmina nuclear em associação direta ou indireta com as lamínas, representa um sistema de regulação da expressão gênica, que se manifesta diretamente, por meio do ancoramento de fatores de transcrição, ou indiretamente, contribuindo para a distribuição espacial de elementos da cromatina.

Por outro lado, a distribuição dos filamentos intermediários nas células, estendendo-se desde a membrana plasmática até a superfície nuclear, sugere um possível papel na transdução de sinais. Isso, da mesma forma, sugere que os filamentos podem participar dos mecanismos de regulação da expressão gênica.

MICROFILAMENTOS

Características gerais

Microfilamentos de actina



Figura 04-03 - Esquema dos microfilamentos de actina dentro da célula. (Fonte: (Carvalho et al. (2001) A célula. 1ª. edição, cap.18, p. 200).

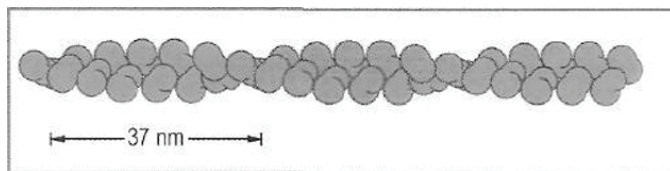


Figura 04-04 - Filamento de actina. (Fonte: (Carvalho et al. (2001) A célula. 1ª. edição, cap.18, p. 201).

Os filamentos de actina ou microfilamentos foram identificados primeiramente nas células musculares, mas hoje se sabe que estão presentes em todas as células eucarióticas. Ao microscópio eletrônico, esses filamentos são facilmente reconhecidos, apresentando espessura entre 6 a 8 nm.

Os microfilamentos são formados pela actina, uma proteína globular composta por 375 aminoácidos, apresentando massa molecular aproximada de 42 kDa. A actina é altamente conservada evolutivamente e codificada por diferentes genes. Isso resulta na existência de

isoformas, designadas actinas α , β e γ , que apresentam pequenas variações quanto a sua ocorrência e localização.

Os monômeros de actina, denominados de actina G (de globular), são assimétricos e se associam de maneira regular, orientando-se sempre no mesmo sentido e formando um filamento helicoidal, denominado actina F (de filamentosa), (figuras 04-03 e 04-04).

Propriedades funcionais

Os filamentos de actina formam uma trama de filamentos delgados e flexíveis, dispersa por todo o citoplasma. Às vezes, eles são encontrados em feixes, como nas fibras de estresse, nas microvilosidades, nos pontos

de junções intercelulares ou nos sarcômeros. Essa variedade de estruturas com propriedades distintas, baseadas em filamentos de actina, depende diretamente da presença e ação de proteínas acessórias.

Os microfilamentos desempenham muitas funções, dentre elas a participação na forma, locomoção celular, transporte intracelular, posicionamento de macromoléculas no citoplasma, na interação com receptores de membrana, na formação do anel contrátil nas células em divisão e na formação do citoesqueleto de hemácias.

MICROTÚBULOS

Características gerais

Os microtúbulos são estruturas cilíndricas aparentemente ocas, com aproximadamente 25 nm de diâmetro, que se estendem por todo o citoplasma. Como os filamentos de actina, os microtúbulos são estruturas dinâmicas que polimerizam e despolimerizam continuamente dentro da célula. Eles estão envolvidos na determinação da forma celular, na organização do citoplasma, no transporte intracelular de vesículas e organelas, em uma variedade de movimentos celulares e na separação dos cromossomos durante a divisão celular.

Os microtúbulos são formados por uma proteína globular, chamada tubulina. A tubulina é um dímero formado de duas cadeias polipeptídicas bastante semelhantes e fortemente ligado entre si, designado tubulinas α e β .

O microtúbulo é constituído por 13 protofilamentos paralelos, lineares e formados por associações de dímeros de tubulinas α e β , todos com a mesma orientação, (figuras 04-05 e 04-06). A pequena diferença entre as tubulinas α e β confere assimetria aos dímeros de tubulina, que se posicionam nos protofilamentos com a mesma orientação. Como os protofilamentos são arranjados de forma paralela, os microtúbulos são estruturas polares com extremidades distintas. Essa polaridade é de considerável importância para a célula, permitindo que o transporte de diferentes estruturas ao longo dos microtúbulos possa ser direcionado.

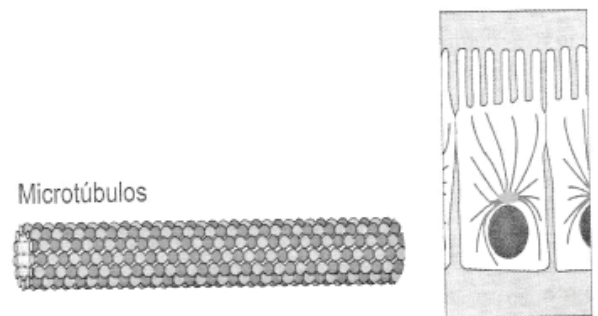


Figura 04-05 - Representação dos microtúbulos dentro da célula. (Fonte: (Carvalho et al. (2001) A célula. 1ª. edição, cap.18, p. 200).

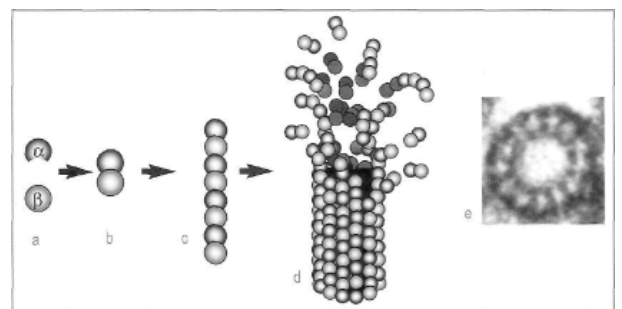


Figura 04-06 - Esquema da formação do microtúbulo (a-d). Corte transversal de um microtúbulo (e). (Fonte: (Carvalho et al. (2001) A célula. 1ª. edição, cap.18, p. 200).

ORGANELAS MICROTUBULARES

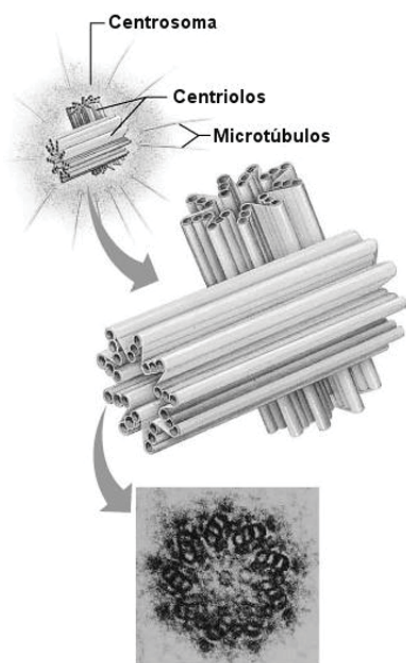


Figura 04-07 - Centrosomo e centríolos.
(Fonte: (<http://www.sobiologia.com.br>).

Centríolos

Nas células vivas, a polimerização dos microtúbulos ocorre geralmente a partir de sítios específicos de nucleação, chamados centros organizadores de microtúbulos, nos quais as extremidades (-) dos microtúbulos ficam ancoradas. Na maioria das células animais, o principal centro organizador de microtúbulos é o centrosomo ou centro celular. Este fica localizado próximo ao núcleo da célula em intérfase e contém, na maioria das células animais, um par de centríolos, orientado perpendicularmente entre si e envolvidos pelo material pericentriolar. Os centríolos são estruturas cilíndricas constituídas por material amorfo no qual estão inseridos vinte e sete microtúbulos. Estes microtúbulos estão dispostos em nove feixes, sendo que cada um deles apresentam três microtúbulos paralelos. Os três microtúbulos de cada feixe estão presos entre si e são semelhantes aos corpos basais dos cílios e flagelos, (figura 04-07).

Embora os centríolos provavelmente sejam os precursores dos corpos basais, eles parecem não ser necessários para a montagem ou organização dos microtúbulos a partir do centrosomo. Eles não são encontrados em células vegetais, em muitos eucariotos unicelulares e mesmo em algumas células animais (como oócitos de camundongos). A falta de centríolos nesses tipos celulares sugere que não são eles os responsáveis pela nucleação dos microtúbulos, mas sim o material pericentriolar. A posição dos centríolos de cada par é muito típica e constante, pois eles se dispõem sempre de modo que um centríolo forme um ângulo reto com o outro.

Cílios e flagelos

Cílios e flagelos são projeções da membrana plasmática com $0,25 \mu\text{m}$ de diâmetro, contendo, no seu interior um feixe de microtúbulos. Essas estruturas são responsáveis pelo movimento de uma variedade de células eucarióticas. Em geral, as células livres usam os cílios para se locomoverem no meio. Alguns protozoários, como o paramécio, usam os cílios tanto para sua locomoção como para coletar partículas de alimento. Em células fixas, os cílios têm a função de movimentar os fluidos ou mucos sobre a superfície celular. Os cílios das células epiteliais que revestem o trato respiratório humano têm a função de conduzir o muco, juntamente com partículas de poeira, até a boca, onde ele é eliminado ou deglutido. Os flagelos são

responsáveis pela locomoção dos espermatozoides e de uma variedade de protozoários (figura 04-08).

Cílios e flagelos são estruturas muito semelhantes. Entretanto, os cílios estão presentes em grande quantidade nas células, têm cerca de 10 μm de comprimento e batem de forma bastante coordenada. Já os flagelos são únicos ou presentes em pequeno número, chegando a ultrapassar 200 μm de comprimento. O seu padrão de movimento é ondulatório. Muitas bactérias também são flageladas, mas, nestes flagelos, em vez de microtúbulos, existem filamentos protéicos que se projetam a partir da superfície celular e não apresentam nenhuma relação com os microtúbulos.

A estrutura fundamental responsável pelos movimentos dos cílios e flagelos é o axonema. Este é formado por um feixe de microtúbulos, com suas extremidades (+) voltadas para a extremidade distal, e proteínas associadas. Na grande maioria dos cílios e flagelos de eucariotos, os microtúbulos são arranjados em um padrão característico de “9 + 2”, no qual um par central de microtúbulos simples é circundado por nove duplas periféricas de microtúbulos (figura 04-08).

Os cílios e flagelos são estruturas complexas constituídas por numerosas proteínas diferentes, onde muitas dessas proteínas apresentam um papel imprescindível para a sua movimentação. A síndrome de Kartagener assim denominada graças ao seu descobridor, causa uma ou mais mutações dos genes que codificam a dineína ciliar ou outras proteínas acessórias do axonema. Estudos recentes mostraram que os braços de dineína estão ausentes nos cílios e flagelos, impedindo a movimentação dessas estruturas e impossibilitando o deslocamento dos espermatozoides e o batimento ciliar, responsável para a eliminação contínua de poeiras que penetram na árvore respiratória. Em consequência disso, os indivíduos portadores dessa síndrome apresentam frequentes infecções respiratórias e esterilidade masculina.

Corpúsculos basais

A região basal do axonema, que o mantém ancorado à célula, é denominado de corpúsculo basal. Os corpúsculos basais possuem estrutura semelhante àquela dos centríolos, com nove grupos de três microtúbulos (túbulos A, B e C) fundidos em um tríplex. Há evidências de que os centríolos sejam os precursores dos corpúsculos basais, (figura 04-09).

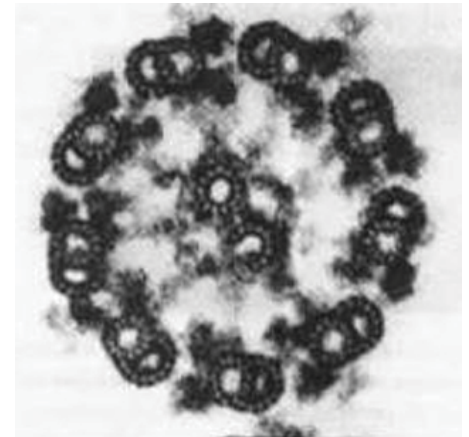


Figura 04-08 - Estrutura comum dos cílios e flagelos vista em corte transversal. (Fonte: <http://www.mundoeducacao.com>).

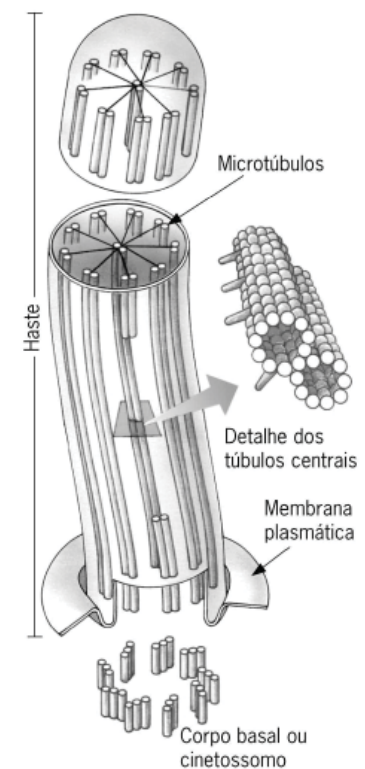


Figura 04-09 - Esquema de cílio com corpo basal. (Fonte: <http://biologiacesaresezar.editorasaraiva.com.br>).

O microtúbulo A é formado por treze protofilamentos e os microtúbulos B e C são constituídos por onze protofilamentos cada um. Como as duplas no axonema, esses tripletes estão dispostos em forma oblíqua, de forma que o microtúbulo A está mais próximo do centro do centríolo que o microtúbulo C. Os nove tripletes do corpúsculo basal estão conectadas uns aos outros por proteínas de associação. Convém ressaltar, que os microtúbulos A e B das duplas do cílio dão continuidade com os microtúbulos A e B dos tripletes do corpúsculo basal. Porém, é desconhecida a função dos microtúbulos C dos tripletes e o local de onde se originam os microtúbulos centrais do axonema. No entanto, o extremo livre do corpúsculo basal apresenta uma raiz fibrilar curta que entra no citoplasma e que tem como função sustentar a base do cílio.

Os corpúsculos basais se diferenciam dos centríolos do diplossoma pelas seguintes particularidades: 1. Os primeiros ficam situados perto da superfície celular (na raiz dos cílios) e os segundos perto do núcleo; 2. Os corpúsculos basais não possuem matriz centrossômica que envolve os centríolos; 3. os corpúsculos basais são formados por uma única unidade, enquanto os centríolos estão dispostos dois a dois, ambos perpendicularmente.

Drogas que interferem com os Microtúbulos

Existem diversas moléculas que interferem na polimerização e despolimerização dos microtúbulos. Na década de 30 foi observado que o alcalóide carnabioide denominado de Colchicina que paralisa a mitose na metáfase, e desde essa data que a Colchicina tem sido utilizada para estudos relacionados a citogenética e sobre a divisão celular. O que acontece é que a colchicina se combina de modo bem específico com os dímeros de tubulina, ou seja, quando o complexo da colchicina com os dímeros de tubulina é integrado no microtúbulo, impede a adição de novas moléculas de tubulina na extremidade positiva do microtúbulo, onde ocorre a polimerização. Como a despolimerização na extremidade negativa não para, logo o microtúbulo se desintegra. A colchicina é usada na medicina para o tratamento da gota, desde a antiguidade até os dias de hoje, embora o mecanismo de ação, nesse caso, não esteja ainda bem esclarecido.

Outro alcaloide que interfere também na formação dos microtúbulos é o taxol muito empregado no tratamento de tumores malignos, por sua capacidade de impedir a formação do fuso mitótico, atuando como anti-mitótico. O seu efeito molecular é contrário ao da colchicina. Ele acelera a formação de microtúbulos e os estabiliza, interrompendo a despolimerização. Toda tubulina do citoplasma se polimeriza em microtúbulos estáveis. Toda tubulina do citoplasma se polimeriza em microtúbulos muito estáveis, não havendo tubulina livre no citoplasma para formar os microtúbulos do fuso e a mitose não se processa.

A vincristina e a vimblastina, agem de modo semelhante à colchicina, são drogas usadas também no tratamento de tumores malignos, porque impedem a formação dos microtúbulos do fuso mitótico, interrompendo a divisão celular.

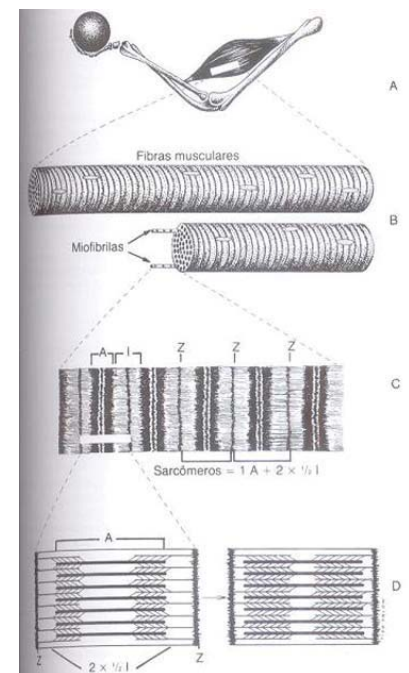
Caro aluno, você estudou sobre todos os elementos que fazem parte do citoesqueleto, já aprendeu como essas estruturas interagem entre si, agora de posse desses conhecimentos, eu o convido a estudar sobre a contração muscular.

BIOLOGIA MOLECULAR DO MÚSCULO

A célula muscular estriada é altamente diferenciada no sentido de produzir movimento. Existem dois tipos de músculo estriado: o esquelético e o cardíaco. O primeiro é constituído por células muito grandes, multinucleadas constituindo verdadeiros sincícios, e que geralmente se inserem nos ossos por meio dos tendões. O músculo estriado cardíaco é o principal componente do miocárdio, camada média responsável pela contração involuntária, rítmica e contínua do coração. Suas células são menores, tendo geralmente apenas um núcleo, se prendem umas às outras por estrutura de aderência e se comunicam através de junções comunicantes que sincronizam as contrações do miocárdio. Devido a sua forma cilíndrica alongada, as células musculares muitas vezes são chamadas de fibras musculares.

Na vida embrionária, várias células musculares primordiais ou percussoras se fundem, formando sincícios multinucleados que se alongam, originando as fibras musculares estriadas esqueléticas. Essas fibras se agrupam e suas extremidades estão presas aos tendões inseridos nos ossos, (Figura 04-10 A). Essas fibras quando analisadas ao microscópio óptico apresentam um feixe intracitoplasmático de delgadas estruturas longas, cilíndricas e contrátil denominadas de Miofibrilas, (Figura 04-10 B). Cada miofibrila é formada alternadamente por faixas claras ou Bandas I e faixas escuras ou Bandas A. As Bandas I são formadas pelos microfilamentos de actina que estão ancorados na linha Z e correspondem a regiões isotrópicas (áreas claras), cuja luz polarizada não é desviada. As Bandas A são formadas por microfilamentos de actina e miosina e são regiões anisotrópicas.

Ao nível da microscopia eletrônica foi detectado que as miofibrilas são constituídas por unidades repetitivas, denominadas de Sarcômero, que representa a unidade estrutural da miofibrila, delimitado em ambos os lados no sentido longitudinal por duas estrias finas e eletrodensas, as estrias Z. Estas estrias ancoram os microfilamentos de actina e separam as zonas menos densas ou Bandas I de dois sarcômeros adjacentes. Portanto, o sarcômero é a porção da miofibrila limitada por duas estrias Z consecutivas,

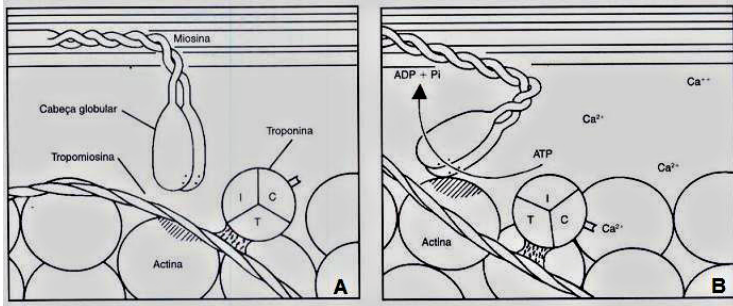


Figuras 04-10A, 04-10B, 04-10C e 04-10D - Desenho esquemático ilustrando a estrutura do tecido muscular estriado esquelético e o mecanismo de contração. Fonte: (JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Biologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2005, p.125).

sendo formada por uma banda A e dois segmentos da Banda I cortada ao meio pela estria Z, (Figuras 04-10 C e 04-10 D).

Querido aluno, tenha um pouco de paciência, estes conhecimentos preliminares são necessários para que você possa entender como ocorre à contração muscular.

A contração muscular ocorre graças ao deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina pra o interior do sarcômero, com o encurtamento da distância entre as estrias Z. No músculo estriado em



Figuras 04-11A e 04-11B - Desenho esquemático ilustrando o processo da contração muscular.

(Fonte: Junqueira et al. (2005). Biologia Celular e Molecular. 8ª edição, p. 127)

repouso, a tropomiosina encontra-se em íntimo contato com a actina, cobrindo-a totalmente e impedindo a interação da cabeça da miosina com a actina, (Figura 04-11 A). Uma vez que o músculo é estimulado, estes estímulos chegam ao Retículo Sarcoplasmático, que, por transporte passivo, libera para o Sarcoplasma da célula muscular íons cálcio con-

tidos no seu interior. Estes íons prendem-se à molécula de troponina, na sua subunidade Tc promovendo a sua deformação molecular e causando separação entre a tropomiosina e a actina, (Figura 04-11 B). Desta forma, as áreas receptoras da actina são expostas ligando-se à subfração S1 da meromiosina pesada, estabelecendo pontes entre esses dois filamentos. Convém ressaltar que as moléculas de tropomiosina, troponina I, troponina C e troponina T são proteínas reguladoras da contração muscular, sendo que as três troponinas formam um complexo unido graças à troponina T. Em seguida, o encurvamento da cabeça globular da miosina, consumindo energia do ATP (Trifosfato de Adenosina), desloca o filamento de actina, encurtando o sarcômero e causando a contração da fibra muscular estriada. O relaxamento do músculo estriado se dá na ausência dos íons cálcio, quando estes retornam ao Retículo Sarcoplasmático via transporte ativo. Na ausência dos íons cálcio, as proteínas reguladoras inibem a interação da actina com a miosina, porque a tropomiosina está localizada no sulco da actina, cobrindo o sítio de ligação, ou seja, a área receptora que vai se ligar com a meromiosina pesada.

As mitocôndrias localizam-se nas proximidades das miofibrilas nas células musculares estriadas, fornecendo a energia necessária para a contração muscular. No entanto as células musculares lisas são fusiformes, apresentam-se menores do que as fibras estriadas e ocorrem principalmente na parede do útero, estômago, intestinos, vasos sanguíneos e em outros órgãos. A contração nas células musculares lisas é muito diferente do que acontece nas fibras estriadas, até porque, nestas últimas, os feixes de miofilamentos encontram-se altamente organizados.

A contração na célula muscular lisa semelhante ao que ocorre nas fibras estriadas observa-se também um deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina. No entanto, a contração começa a partir do momento em que a membrana plasmática recebe estímulo nervoso e também pelo aumento da concentração dos íons cálcio no citoplasma da célula, onde normalmente a concentração é baixa. Os íons de cálcio em excesso no citoplasma da célula muscular lisa formam um complexo com a proteína calmodulina, que apresenta sítios de ligação para esses íons. O complexo calmodulina – cálcio ativa a cinase da cadeia leve da miosina, enzima que catalisa a fosforilação da miosina. Essa fosforilação é suficiente para causar uma deformação nas cabeças globulares da miosina, que empurram os fios filamentos de actina, determinando dessa forma o encurtamento dos miofilamentos. A seguir, os radicais fosfatos presos às miosinas são removidos pelas fosfatases, os íons cálcios são retirados ativamente do citoplasma através da bomba de cálcio e o músculo volta ao estado de relaxamento.

A contração na célula muscular lisa é lenta, pelo fato de que as enzimas utilizadas nos processos de adição e remoção dos radicais fosfatos à molécula de miosina precisam de se difundir pelo citoplasma. Atualmente, admite-se que o mecanismo de contração que ocorre nessas células é um processo primitivo, que durante a evolução, deu origem ao mecanismo altamente especializado e eficiente de contração dos músculos estriados esqueléticos e cardíacos.

CONCLUSÃO

O citoesqueleto está representado por três tipos principais de filamentos. Os filamentos intermediários são formados por diferentes classes de proteínas fibrosas, específica para cada tipo celular. Os microfilamentos de actina, formados pela actina, proteína importante para a contração muscular e os microtúbulos, são estruturas tubulares formados pela polimerização de um heterodímero de α -tubulina com β -tubulina. Todas essas estruturas interagem entre si, harmonicamente, e são responsáveis pela integridade estrutural das células e por várias funções, como por exemplo, a manutenção das formas, a movimentação celular e transporte de organelas e contração muscular. Para todos os sistemas do citoesqueleto realça-se o papel das proteínas associadas na função e na modulação de sua dinâmica.

RESUMO



O citoesqueleto está representado por três tipos principais de filamentos, cada um composto por proteínas distintas: os filamentos intermediários constituídos por várias proteínas fibrosas a depender do tipo celular considerado, os microfilamentos de actina, formados pela própria actina e os microtúbulos formados pelas tubulinas. Juntos eles são responsáveis pela integridade estrutural das células e por uma ampla variedade de processos dinâmicos, como a aquisição de forma, a movimentação celular, o transporte de organelas, vesículas e partículas no citoplasma e contração muscular. Em eucariontes, grande parte dos movimentos é realizada pelo deslizamento dos filamentos de actina sobre a miosina. Existem células especializadas para a contração muscular. O sarcômero representa a unidade estrutural do músculo, formada pelos filamentos de actina e miosina e muitas proteínas que participam ativamente do mecanismo da contração muscular, tanto as fibras estriadas como lisas. A pesquisa a respeito do citoesqueleto ainda constitui um campo de estudo muito frutífero. É bem provável que alguns conceitos, atualmente aceitos, sejam modificados em pesquisas futuras, enquanto outros venham a ser firmemente corroborados. As estruturas que fazem parte do citoesqueleto são importantes para o funcionamento de todas as células. Portanto, o seu estudo deve ser valorizado.

ATIVIDADES



1. Cite todas as classes dos filamentos intermediários, com suas respectivas proteínas, tipos celulares e onde podem ser encontrados.
2. Descreva a ultraestrutura e composição química dos microtúbulos.
3. Explique como acontece a polimerização e despolimerização dos microtúbulos.
4. Conceitue e diga a importância de cada estrutura na formação do citoesqueleto: corpúsculo basal; diplossomo; axonema; placa basal e procentríolos.
5. Fazer uma descrição sobre os cílios, flagelos e centríolos, citando as principais diferenças entre os cílios e flagelos.
6. Explique como ocorre a contração muscular na célula muscular estriada. Faça um modelo esquemático representando este mecanismo.

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

1. Para responder a esta pergunta consulte a tabela 04-01. É importante você saber onde pode ser encontrado cada elemento acima mencionado.
2. Lembre-se de rever todos os componentes químicos que fazem parte dos microtúbulos e mais os processos de polimerização e despolimerização.
3. Esta questão está diretamente relacionada com a anterior. Para respondê-la, tenha em sempre em mente o modo de interação estabelecida entre seus componentes.
4. Lembre-se de levar em consideração as descrições em nível estrutural de cada uma das estruturas.
5. Você deve levar em consideração a organização ultraestrutural de cada um ressaltando as suas diferenças. Procure responder de forma objetiva e satisfatória.
6. Após a aula de citoesqueleto e dos conhecimentos transmitidos você, caro aluno, está apto para realizar esta tarefa. Tome como base os conceitos básicos fundamentais para o entendimento da contração muscular e use da sua fértil imaginação elaborando um desenho esquemático para representar tal mecanismo.

PRÓXIMA AULA

Na próxima aula será abordado o tema Matriz Extracelular com toda a sua complexidade e organização hierárquica.



REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B.; et al. *Molecular biology of the cell*. 5 ed. New York: Garland Science, 2008.
- CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A célula**. 2 ed. Barueri: SP, Editora Manole Ltda., 2007.
- CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A Célula**. 1 ed. Barueri: SP, Editora Manole Ltda., 2001.
- DARNELL, J.; BALTIMORE, D.; MATSUDAIRA, P.; ZIPURSKY, S. L.; BERK, A.; LODISH, H. **Biologia Celular e Molecular** (com CD-Room). 5 ed. Revinter Ltda. Rio de Janeiro, 2008.
- DE ROBERTIS, E. D. P.; DE ROBERTIS, E. M. F. **Bases da Biologia Celular e Molecular**. 8 ed. Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2007.
- FIGUEIRA, A. **Mitocôndrias e Cloroplastos: estruturas e funções, sistemas genéticos e genomas**. São Paulo, 2008.
- KARP, G. **Biologia Celular e Molecular**. 3 ed. Barueri: São Paulo, Manole, 2005.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M.; KAY, Y. **Princípios de Bioquímica**. 4 ed. São Paulo: Sarvier (Almed), 2006.