



TECIDO MUSCULAR

curso • **Histologia**

• TECIDO MUSCULAR

O tecido muscular é responsável pela movimentação do corpo e de suas partes e por mudanças no tamanho e no formato dos órgãos internos. É constituído por agregados de células alongadas e especializadas, organizadas em arranjos paralelos, que possuem a função de contração.

Essa contração das células musculares ocorre através da interação entre dois tipos de miofilamentos: filamentos finos e filamentos grossos. Os filamentos finos são compostos principalmente pela proteína actina. Os filamentos espessos são compostos principalmente pela proteína miosina II, que apresenta uma cabeça e uma cauda. A cauda longa em formato de bastonete se agrega em um arranjo paralelo regular, enquanto a cabeça da molécula se projeta para fora do conjunto.

Esses miofilamentos estão dispostos no sarcoplasma (denominação do citoplasma das células musculares) de forma alinhada, formando um arranjo citoarquitetônico que pode ser visualizado como estriações transversais. A actina e a miosina não são exclusivas do tecido muscular, elas também podem ser encontradas em muitos outros tipos de células desempenhando várias funções biológicas.

O tecido muscular pode ser classificado como músculo liso ou músculo estriado. Este último pode ainda ser classificado como músculo esquelético; como músculo estriado visceral; ou como músculo cardíaco, encontrado no coração e em uma pequena porção da parede das grandes veias pulmonares.

• MÚSCULO ESQUELÉTICO

A célula muscular esquelética consiste em um sincício multinucleado, ou seja, cada célula muscular, também denominada fibra muscular, representa um sincício multinucleado, pois, durante o desenvolvimento, a fibra muscular é formada pela fusão dos mioblastos, pequenas células musculares.

Em cortes transversais, as fibras musculares multinucleadas apresentam formato poligonal, com diâmetro de 10 a 100 μm . Seu comprimento pode variar



de até quase 1 metro, como no músculo sartório, até poucos milímetros, como no músculo estapédio do ouvido médio.

Os núcleos da fibra muscular esquelética se encontram no citoplasma, abaixo da membrana plasmática, também denominada sarcolema, que consiste em uma lâmina externa e uma lâmina reticular circundante.

O músculo esquelético consiste em fibras musculares estriadas que são unidas por tecido conjuntivo. Esse tecido conjuntivo circunda tanto as fibras musculares individuais quanto os feixes de fibras musculares e é crucial para que ocorra a transdução de força. Os músculos possuem um rico suprimento de vasos sanguíneos e nervos que o acompanham ao longo do tecido conjuntivo.

A classificação do tecido conjuntivo que acompanha o músculo é realizada conforme sua relação com as fibras musculares. O endomísio consiste na camada de fibras reticulares que circunda cada fibra muscular. O perimísio consiste na camada de tecido conjuntivo que circunda um grupo de fibras para formar um feixe ou fascículo, que atua em conjunto para realizar a contração. O epimísio consiste na bainha de tecido conjuntivo denso que circunda um conjunto de fascículos, constituindo o músculo.

A classificação atual das fibras musculares esqueléticas se baseia na velocidade de contração, na velocidade enzimática da reação da miosina ATPase da fibra e no perfil metabólico. A velocidade de contração determina a velocidade com a qual a fibra é capaz de se contrair e de relaxar. A velocidade da reação da miosina ATPase determina a taxa com que essa enzima é capaz de degradar as moléculas de ATP durante a contração. O perfil metabólico indica a capacidade de produção de ATP por fosforilação oxidativa ou glicólise.

As fibras que possuem um metabolismo oxidativo apresentam grandes quantidades de mioglobina e um número maior de mitocôndrias. A mioglobina consiste em uma pequena proteína globular que contém ferro na forma ferrosa (Fe^{2+}) e atua como ligante de oxigênio. É semelhante à hemoglobina dos eritrócitos e proporciona uma fonte rápida de oxigênio para o músculo.



Os três tipos de fibras musculares esqueléticas são as fibras do tipo I (oxidativas lentas), do tipo IIa (glicolíticas oxidativas rápidas) e do tipo IIb (glicolíticas rápidas). A proporção de cada tipo varia de acordo com a atuação do músculo.

As fibras do tipo I ou fibras oxidativas lentas são pequenas e de cor vermelha em amostras frescas. Elas possuem numerosas mitocôndrias e grandes quantidades de mioglobina e complexos citocrômicos. Fibras do tipo I são unidades motoras de contração espasmódica (única e breve) lenta resistente à fadiga, mas que geram menos tensão que outras fibras.

A velocidade de reação da miosina ATPase das fibras tipo I é a mais lenta de todos os tipos de fibras. Nos humanos, elas constituem as principais fibras dos músculos eretores longos da espinha do dorso, onde estão adaptadas para a contração lenta e prolongada para a manutenção da postura. Os músculos de atletas de alta resistência, como maratonistas, apresentam uma grande porcentagem dessas fibras.

As fibras do tipo IIa ou fibras glicolíticas oxidativas rápidas são as fibras intermediárias vistas em tecido fresco. Elas são de tamanho médio, com muitas mitocôndrias e altos níveis de mioglobina. Diferente das fibras do tipo I, elas apresentam grandes quantidades de glicogênio e são capazes de realizar a glicólise anaeróbica.

As fibras glicolíticas formam as unidades motoras de contração espasmódica rápida, resistentes à fadiga, que provocam alta tensão muscular. Corredores de 400 a 800 metros, nadadores de distância média e jogadores de hóquei apresentam alta porcentagem dessas fibras.

As fibras do tipo IIb ou fibras glicolíticas rápidas são fibras grandes que apresentam cor rosada em amostras frescas. Elas apresentam menor quantidade de mioglobina e um menor número de mitocôndrias. Possuem baixo nível de enzimas oxidativas, mas alta atividade enzimática anaeróbica e armazenam quantidade considerável de glicogênio.

As fibras glicolíticas rápidas são unidades motoras de contração espasmódica rápida, propensas à fadiga devido à produção de ácido láctico, que provocam alta tensão muscular. Sua velocidade de reação da miosina ATPase é a mais



rápida de todos os tipos de fibras. Elas estão presentes na maioria das fibras dos músculos extraoculares e dos músculos dos dedos, que apresentam maior número de junções neuromusculares permitindo um controle neuronal mais fino. Corredores de curta distância e levantadores de peso e apresentam alta porcentagem de fibras do tipo IIb.

• MIOFIBRILAS E MIOFILAMENTOS

A fibra muscular é formada por subunidades estruturais organizadas longitudinalmente, chamadas miofibrilas, que se estendem por toda célula muscular. As miofibrilas podem ser mais bem visualizadas em preparações histológicas com cortes transversais de fibras musculares.

As miofibrilas são compostas de feixes de miofilamentos, que são polímeros filamentosos individuais da miosina II e da actina e suas proteínas associadas. Os miofilamentos constituem os elementos contráteis efetivos do músculo estriado. Os feixes de miofilamentos são circundados por um retículo endoplasmático liso (REL), também denominado retículo sarcoplasmático, que forma uma rede tubular ao redor dos elementos contráteis. As mitocôndrias e os depósitos de glicogênio se encontram entre as miofibrilas associadas ao REL.

As estriações transversais caracterizam histologicamente o músculo estriado e podem ser visualizadas em cortes longitudinais de fibras musculares coradas pela H&E. Além disso, em preparações não coradas de fibras musculares vivas vistas em um microscópio de contraste de fase ou de polarização, as estriações transversais aparecem como bandas escuras e bandas claras alternadas, denominadas bandas A e bandas I.

Essas bandas são divididas ao meio por regiões estreitas e escuras. A banda I clara (eletrolúcida) é dividida ao meio por uma linha escura (elétrodensa), chamada linha Z ou disco Z. A banda A escura é dividida ao meio por uma região menos densa ou clara, denominada banda H. Além disso, uma linha densa estreita que divide ao meio a banda H clara é denominada linha M.

A unidade funcional da miofibrila é o sarcômero, o segmento da miofibrila entre duas linhas Z adjacentes. O sarcômero mede 2 a 3 μm no músculo relaxado de



mamífero. Pode ser alongado para mais de 4 μm e, durante a contração extrema, pode ser reduzido até 1 μm .

O arranjo dos filamentos espessos e finos são responsáveis pelas diferenças de densidade que formam as estriações transversais da miofibrila. Os filamentos espessos com miosina medem aproximadamente 1,6 μm e estão restritos à porção central do sarcômero. Os filamentos finos com actina fixam-se à linha Z e estendem-se dentro da banda A até a borda da banda H.

Partes de dois sarcômeros, de cada lado de uma linha Z, formam a banda I e possuem apenas filamentos finos. Em um corte longitudinal de sarcômero, a linha Z aparece como uma estrutura em ziguezague, em que o material da matriz, a matriz Z, divide o ziguezague ao meio. A linha Z e sua matriz fixam os filamentos finos de sarcômeros adjacentes.

O filamento fino consiste basicamente em moléculas de actina polimerizadas acopladas com proteínas reguladoras e outras proteínas associadas. Cada filamento fino mede aproximadamente 1,0 a 1,3 μm de comprimento. As duas proteínas reguladoras importantes nos músculos estriados, a tropomiosina e a troponina, estão entrelaçadas com dois filamentos de actina.

A tropomiosina é uma proteína constituída por uma dupla-hélice de dois polipeptídios, que forma filamentos que se alojam no sulco entre as moléculas de actina F. Já a troponina consiste em um complexo de três subunidades globulares.

Cada molécula de tropomiosina contém um complexo de troponina. A ligação da troponina C ao Ca^{2+} consiste em uma etapa do início da contração. A troponina T (TnT), se liga à tropomiosina, ancorando o complexo de troponina. A troponina I (TnI), que também é uma subunidade se liga à actina, inibindo a interação actina-miosina.

A tropomodulina é uma pequena proteína de revestimento da actina, que mantém e regula o comprimento do filamento de actina no sarcômero. A nebulina é uma proteína alongada não elástica, associada às linhas Z, que atua como “régua molecular” para o comprimento do filamento fino, contribuindo para a estabilidade dos filamentos finos ancorados pela α actinina nas linhas Z.



O principal componente dos filamentos espessos é a miosina II, que produzem motilidade através da interação cíclica com subunidades de actina no músculo estriado. Esse ciclo de ponte cruzada da actomiosina promove o deslizamento dos filamentos espessos e finos entre si, produzindo movimento.

A miosina II, uma proteína motora longa associada à actina em formato de bastonete, é um dímero composto de duas cadeias polipeptídicas pesadas e de quatro cadeias leves.

A miosina tem duas cabeças globulares que estão conectadas por braços de alavanca com uma longa cauda. Cada monômero de miosina possui uma cadeia leve essencial e uma proteína leve reguladora que envolvem a região do braço de alavanca, abaixo da cabeça da miosina.

A interação das cadeias pesada e leve determina a velocidade e a força da contração muscular. A cabeça da miosina contém dois sítios de ligação específicos, um para o ATP, com atividade de ATPase, e outro para a actina.

Nos músculos estriados, as moléculas de miosina se agregam através de suas caudas para formar filamentos espessos de miosina bipolares. Os segmentos da cauda se sobrepõem para que as cabeças globulares se projetem a partir do filamento espesso.

As proteínas acessórias mantêm o alinhamento preciso dos filamentos finos e espessos dentro do sarcômero. Essas proteínas são essenciais para regular o espaçamento, a fixação e o alinhamento dos miofilamentos e constituem menos de 25% da proteína total da fibra muscular.

Entre os filamentos espesso e fino, duas porções da titina, uma grande proteína, semelhantes a molas ajudam a centralizar o filamento espesso, entre duas linhas Z impedindo o estiramento excessivo do sarcômero. A α -actinina, uma pequena proteína ligante da actina, estabelece ligações cruzadas com a extremidade N-terminal da titina inserida na linha Z.

A desmina, um dos tipos de filamento intermediário, forma uma rede que circunda o sarcômero no nível das linhas Z, fixando-as entre si e à membrana



plasmática por meio da anquirina, uma proteína ligante, estabilizando as miofibrilas vizinhas.

As proteínas da linha M incluem várias proteínas ligantes da miosina que mantêm os filamentos espessos em registro na linha M e que fixam as moléculas de titina ao filamento espesso. A proteína ligante da miosina C contribui para a montagem e a estabilização dos filamentos espessos e forma várias faixas transversas nos lados da linha M que interagem com moléculas de titina. Já a distrofina, uma proteína de grande peso molecular, liga a laminina, situada na lâmina externa da célula muscular, aos filamentos de actina.

Quando um músculo se contrai, cada sarcômero sofre encurtamento, mas os miofilamentos permanecem com o mesmo comprimento. Durante a contração, o sarcômero e a banda I se encurtam, enquanto a banda A permanece com o mesmo comprimento.

Para manter os miofilamentos com um comprimento constante, o encurtamento do sarcômero é produzido pelo aumento na área de sobreposição dos filamentos através do deslizamento dos filamentos finos deslizam ao longo dos filamentos espessos.

• CICLO DE LIGAÇÃO CRUZADA DA ACTINOMIOSINA

No músculo em repouso, as cabeças de miosina estão impedidas de se ligar às moléculas de actina pela tropomiosina, que cobre os sítios de ligação da miosina nas moléculas de actina.

Após estimulação nervosa, o Ca^{2+} é liberado dentro do sarcoplasma e liga-se à troponina. Esta, quando ligada ao Ca^{2+} , atua sobre a tropomiosina, expondo os sítios de ligação de miosina nas moléculas de actina. Uma vez expostos os sítios de ligação, as cabeças de miosina interagem com as moléculas de actina, formando ligações cruzadas que promovem o deslizamento dos dois filamentos, um sobre o outro.



O encurtamento de um músculo consiste em interações rápidas e repetidas das moléculas de actina e de miosina. O ciclo de ligação cruzada no músculo esquelético é designado como ciclo de ligação cruzada da actomiosina e pode ser descrito como um conjunto de eventos bioquímicos e mecânicos.

A miosina, uma proteína motora associada à actina com atividade de ATPase, converte a energia química em força mecânica através do ciclo de associação e dissociação com a actina.

Cada ciclo de ligação cruzada é formado por cinco fases: fixação, liberação, inclinação, geração de força e refixação. Nos músculos cardíaco ou liso, a duração de cada estágio pode ser diferente, mas, acredita-se que o ciclo básico das interações de miosina-actina é o mesmo para todos.

A fixação é a primeira fase do ciclo de ligação cruzada e consiste em quando a cabeça da miosina está firmemente ligada à molécula de actina do filamento fino e o ATP está ausente. A posição da cabeça da miosina nessa fase é dita como conformação original ou não inclinada e tem duração muito curta. A rigidez dos músculos que surge após a morte é causada pela ausência de ATP e é conhecida como rigor mortis.

A liberação é a segunda etapa do ciclo de ligação cruzada, em que a cabeça da miosina está desacoplada do filamento fino. Nessa fase, o ATP se liga à cabeça da miosina e gera mudanças de conformação no sítio de ligação da actina, que diminui a afinidade da cabeça da miosina pela molécula de actina, gerando o desacoplamento.

A inclinação é a terceira etapa do ciclo de ligação cruzada. Nessa fase, devido à hidrólise do ATP, a cabeça da miosina se inclina pela rotação do seu braço de alavanca e retorna a sua posição anterior à do movimento de força. Isso ocorre pela degradação do ATP em difosfato de adenosina (ADP) e fosfato inorgânico, porém, esses produtos permanecem ligados à cabeça da miosina.

A geração de força é a quarta fase do ciclo de ligação cruzada, em que a cabeça da miosina se liga fracamente a seu novo sítio de ligação na molécula de actina, causando a liberação de fosfato inorgânico. Assim, a cabeça da miosina gera uma força quando ela retorna à sua posição não inclinada original, o que con-



siste no “movimento de força” do ciclo. É também nessa fase que ocorre a perda do ADP da cabeça da miosina.

A refixação é a última fase do ciclo de ligação cruzada, em que a cabeça da miosina é de novo firmemente ligada a uma nova molécula de actina do filamento fino e o ciclo pode se repetir.

• REGULAÇÃO DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

A regulação da contração muscular envolve o Ca^{2+} , o retículo sarcoplasmático e o sistema tubular transverso. Para que ocorra a reação entre a actina e a miosina é necessário a presença de Ca^{2+} , sendo que, depois da contração, o Ca^{2+} precisa ser removido. Essa liberação e remoção rápidas de Ca^{2+} são realizadas pela atuação do retículo sarcoplasmático e do sistema tubular transverso (túbulos em T).

O retículo sarcoplasmático forma um compartimento de cisternas e canais a partir de invaginações da membrana plasmática (sarcolema) ao redor das miofibrilas, que atuam como reservatório de íons cálcio. Cada rede do retículo se estende da junção de uma banda A-I até a próxima junção A-I de cada sarcômero. No local em que as duas redes se encontram, na junção entre as bandas A e I, o retículo sarcoplasmático forma canais que circundam o sarcômero, as chamadas cisternas terminais.

A membrana plasmática das cisternas terminais apresenta canais de liberação de Ca^{2+} dentro do sarcoplasma, denominados receptores de rianodina (RyR1). Além disso, a energia para as reações de contração muscular é fornecida por mitocôndrias e grânulos de glicogênio presentes ao redor das miofibrilas associados ao retículo sarcoplasmático.

O sistema de túbulos transversais ou sistema T consiste em numerosas invaginações tubulares da membrana plasmática (sarcolema) da fibra muscular. O sistema T possui proteínas sensoras de voltagem, os receptores sensíveis à dihidropiridina (DHSR), que são ativados quando a membrana plasmática se



despolariza. Alterações nessas proteínas afetam diretamente os canais de liberação de Ca^{2+} com comporta localizados nas cisternas terminais adjacentes.

O complexo formado por um túbulo T e duas cisternas terminais adjacentes do retículo sarcoplasmático é denominado tríade e são encontradas nas junções A-I do músculo esquelético.

A despolarização da membrana do túbulo T causa a liberação de Ca^{2+} das cisternas terminais e inicia a contração muscular através de alterações nos filamentos finos. Quando o impulso nervoso chega na junção neuromuscular, a liberação do neurotransmissor acetilcolina da terminação nervosa gera a despolarização da célula muscular, que causa o influxo de Na^+ pela abertura de seus canais controlados por voltagem.

O influxo de Na^+ gera amplia a despolarização, que se propaga rapidamente sobre toda a membrana plasmática da fibra muscular. Quando a despolarização encontra chega no túbulo T, as cargas elétricas ativam as proteínas sensoras de voltagem (DHRS) que apresentam as propriedades estruturais e funcionais de canais de Ca^{2+} .

No músculo esquelético, a pequena ativação desses sensores não é suficiente para abrir os canais de Ca^{2+} . Por isso, o transporte de Ca^{2+} do túbulo T para dentro do sarcoplasma não ocorre. Assim, nesse músculo, a ativação dos sensores abre os canais de liberação de Ca^{2+} (receptores de rianodina) nos sacos terminais adjacentes do retículo sarcoplasmático, causando a rápida liberação de Ca^{2+} no sarcoplasma.

A alta concentração de Ca^{2+} inicia a contração da miofibrila através da ligação à porção TnC do complexo de troponina nos filamentos finos, que causa dissociação de TnI das moléculas de actina e libera o complexo de troponina dos sítios de ligação da miosina nas moléculas de actina, que interagem, iniciando o ciclo de contração muscular.

O relaxamento muscular se inicia com a diminuição da concentração de Ca^{2+} livre e pela atuação de uma bomba de ATPase ativada por Ca^{2+} na membrana do retículo sarcoplasmático, que transporta o Ca^{2+} de volta ao local de armazenamento sarcoplasmático.



• INERVAÇÃO MOTORA

As fibras musculares esqueléticas são inervadas por neurônios motores que se originam na medula espinal ou no tronco encefálico. Quando estão próximos do músculo, os axônios dos neurônios se ramificam e originam ramos terminais que chegam às fibras musculares individuais.

Na junção neuromuscular, também chamada placa motora terminal, a bainha de mielina das terminações axônicas e a porção terminal do axônio são cobertas uma fina porção da célula de Schwann. Os ramos terminais dos axônios se localizam em uma depressão na superfície da fibra muscular, a região do receptor. A terminação axônica consiste em uma estrutura pré-sináptica típica com muitas mitocôndrias e vesículas sinápticas, que armazenam o neurotransmissor acetilcolina (ACh).

A liberação de acetilcolina na fenda sináptica inicia a despolarização da membrana plasmática, o que causa a contração da célula muscular. A ACh liberada na fenda, se liga a receptores nicotínicos (canais de Na^+) de ACh (nAChR) no sarcolema do músculo estriado, gerando o influxo de Na^+ dentro da célula muscular estriada. A enzima acetilcolinesterase (AChE) degrada rapidamente a acetilcolina, impedindo uma estimulação continuada.

Um neurônio em conjunto com as fibras musculares que ele inerva, é denominado unidade motora. Um único neurônio pode inervar várias a centenas de fibras musculares. Os músculos que realizam movimentos finos são os que possuem menores quantidades de fibras musculares inervadas por um único neurônio motor.

Os neurônios motores, além de estimular a contração das células musculares, também possui influência trófica. Assim, em caso de ruptura do suprimento nervoso para o músculo, a célula muscular sofre alterações regressivas, como atrofia tecidual.



• INERVAÇÃO SENSORIAL

Os receptores sensoriais presentes nos músculos e nos tendões são exemplos de proprioceptores, que consistem em receptores do sistema somatossensorial que fornecem informações sobre o estiramento e a tensão.

O fuso muscular é um receptor de estiramento especializado, presente em todos os músculos esqueléticos. Ele consiste em dois tipos de fibras musculares modificadas, chamadas células do fuso e terminais neuronais. Os tipos de células do fuso são a fibra do saco nuclear e a fibra da cadeia nuclear.

Os dois tipos de fibras nervosas aferentes sensoriais (Ia e II) transportam a informação transmitida pelo fuso muscular. As fibras do tipo Ia possuem terminações que estão dispostas em espiral ao redor das células do fuso. As fibras do tipo II possuem extremidades sobre as partes estriadas das fibras do saco nuclear.

A sinalização ocorre da seguinte forma: quando o músculo esquelético é distendido, as terminações nervosas dos nervos sensoriais se ativam e transmitem a informação sobre o comprimento do músculo e a velocidade de estiramento. Os fusos musculares transmitem impulsos ao sistema nervoso central, que modula a atividade dos neurônios motores que inervam o músculo em particular

• DESENVOLVIMENTO, REPARO, CICATRIZAÇÃO E INOVAÇÃO

Os mioblastos se originam de uma população de autorrenovação de células-tronco miogênicas multipotenciais, que surgem no embrião a partir do mesoderma paraxial não segmentado ou do mesoderma segmentado dos somitos.

No início do desenvolvimento embrionário, essas células expressam o fator de transcrição MyoD, que, junto com outros fatores reguladores miogênicos (FRM), realiza a ativação da expressão dos genes dos músculos e a diferenciação das linhagens musculares esqueléticas.



Um regulador do desenvolvimento do músculo esquelético é a miostatina, uma proteína que exerce um efeito inibidor sobre o crescimento e a diferenciação do músculo. Acredita-se que o MyoD suprarregule a expressão da miostatina e controle a miogênese não apenas nos períodos embrionário e fetal, mas também no desenvolvimento pós-natal.

Os progenitores dos músculos esqueléticos se diferenciam em mioblastos primordiais e maduros. Os mioblastos primordiais se fundem e formam os miotubos primários, que se estendem entre os tendões do músculo em desenvolvimento.

Os mioblastos maduros originam os miotubos secundários, que são formados na zona inervada do músculo em desenvolvimento, onde estão as terminações nervosas. Os miotubos secundários são formados pela fusão dos mioblastos com miotubos secundários já formados. Os miotubos secundários possuem um diâmetro menor, núcleos mais espaçados e maior quantidade de miofilamentos.

Ao longo do desenvolvimento fetal, as células-tronco miogênicas multipotentes geram um grupo de células denominadas de satélites, que expressam um membro da família de fatores de transcrição de boxe pareado, o Pax7. Assim, no músculo em desenvolvimento, há preservação de um reservatório de células indiferenciadas, que possuem o potencial de sofrer diferenciação miogênica.

As células-satélites estão interpostas entre a membrana plasmática da fibra muscular e a sua lâmina externa. Cada célula satélite contém um único núcleo, que possui uma rede de cromatina mais densa do que a dos núcleos das células musculares. Essas células são responsáveis pela capacidade de regeneração, mesmo que limitada, do músculo esquelético.

Normalmente, as células-satélites estão mitoticamente estagnadas. Porém, em caso de lesão do tecido muscular, algumas delas são ativadas e transformam-se em precursores miogênicos das células musculares, entram no ciclo celular e diferenciam-se em mioblastos.

Se a lâmina externa estiver intacta, os mioblastos se fundem dentro da lâmina externa e formam miotubos, que formam uma nova fibra muscular. Porém, se a lâmina externa estiver rompida, são os fibroblastos que irão realizar o reparo do



local lesado com formação de tecido cicatricial.

• MÚSCULO CARDÍACO

O músculo cardíaco possui os mesmos tipos e arranjos de filamentos contráteis do músculo esquelético. Por isso, as fibras de células musculares cardíacas apresentam estriações transversais em cortes histológicos. Além disso, as fibras musculares cardíacas também exibem bandas transversais densamente coradas, os discos intercalares, que cruzam as fibras musculares de modo linear.

Os discos intercalares são pontos de fixação especializados entre células adjacentes. O arranjo linear das fibras proporciona comprimento variável a elas. Por isso, diferentemente das fibras musculares estriadas esqueléticas e viscerais, que são células únicas multinucleadas, as fibras musculares cardíacas consistem em numerosas células cilíndricas organizadas em um arranjo terminoterminal. Além disso, células musculares cardíacas em uma fibra podem se unir com duas ou mais células por meio de discos intercalares para criar uma fibra ramificada.

• ESTRUTURA DO MÚSCULO CARDÍACO

A localização central do núcleo nas células musculares cardíacas é uma das diferentes entre elas e as fibras musculares esqueléticas multinucleadas, na qual os núcleos se localizam imediatamente abaixo da membrana plasmática.

Nos átrios do coração, os grânulos atriais também se encontram no citoplasma justanuclear. Esses grânulos possuem dois hormônios polipeptídicos, o fator natriurético atrial (ANF) e o fator natriurético cerebral (BNF), que são hormônios diuréticos, ou seja, atuam na excreção urinária de sódio e inibem a secreção de renina pelo rim, a secreção de aldosterona pela glândula suprarrenal e as contrações do músculo liso vascular. Em indivíduos que possuem insuficiência cardíaca congestiva, os níveis de BNF aumentam.



Além das mitocôndrias justanucleares, as células musculares cardíacas também possuem grânulos de glicogênio, que armazenam energia, e mitocôndrias, que liberam e recapturam a energia, entre as miofibrilas, que utilizam a energia para impulsionar a contração.

O disco intercalar apresenta um componente transverso e um componente lateral. A fásia de adesão, ou zônula de adesão, é o principal constituinte do componente transverso do disco intercalar e é responsável pela coloração do disco em preparações coradas pela H&E. Sua função é ancorar os filamentos de actina dos sarcômero das células musculares cardíacas, tornando-as funcionais. A fásia de adesão pode ser comparada funcionalmente à zônula de adesão dos epitélios, em que os filamentos de actina da trama terminal se ancoram. As máculas de adesão (desmossomos) unem as células musculares entre si e evitam sua separação quando tensionadas pelas contrações. Podem ser encontrados nos componentes transversais e laterais dos discos intercalares.

As junções comunicantes (junções gap) são o principal elemento do componente lateral do disco intercalar. Elas fornecem uma continuidade iônica entre células musculares cardíacas adjacentes, permitindo a passagem de macromoléculas sinalizadoras ou ligantes de uma célula para outra. Isso possibilita que as fibras musculares cardíacas se comportem como um sincício, diminuindo a individualidade das células.

O REL nas células musculares cardíacas está presente em uma rede única ao longo do sarcômero, de uma linha Z à outra. Os túbulos T penetram nos feixes de miofilamentos no nível da linha Z e se associam apenas a uma expansão lateral do REL. Por isso, as pequenas cisternas terminais do REL próximas aos túbulos T não formam uma tríade, mas uma díade no nível da linha Z.

A passagem de Ca^{2+} do lúmen do túbulo T para o sarcoplasma da célula muscular cardíaca é crucial para o início do ciclo da contração. A despolarização da membrana do túbulo T ativa as proteínas sensoras de voltagem (DHSR), que modificam a sua conformação para canais funcionais de Ca^{2+} .

Por isso, no músculo cardíaco, o Ca^{2+} no lúmen do túbulo T é transportado até o sarcolema (membrana plasmática) da célula muscular cardíaca, que abre os



canais de liberação de Ca^{2+} com comporta nos sacos terminais adjacentes do retículo sarcoplasmático, que são compostos da isoforma RyR2 do receptor de rianodina. A partir da liberação de Ca^{2+} , as etapas do ciclo da contração no músculo cardíaco são iguais às do músculo esquelético.

O batimento cardíaco é iniciado, regulado localmente e coordenado por células musculares cardíacas modificadas e especializadas, denominadas células de condução cardíaca. Essas células estão organizadas em nós e em fibras de condução especializadas, chamadas fibras de Purkinje, que geram e transmitem rapidamente o impulso contrátil ao miocárdio em uma sequência precisa.

As células nas fibras de Purkinje são maiores que as células musculares cardíacas, e as suas miofibrilas se localizam principalmente na periferia da célula. O citoplasma localizado entre o núcleo e as miofibrilas se cora pouco devido à grande quantidade de glicogênio presente.

• LESÃO E REPARO

Uma lesão no tecido muscular cardíaco que cause morte das células é restaurada através da substituição do tecido cardíaco por tecido conjuntivo fibroso, gerando perda da função cardíaca no local de lesão. Isso pode ser observado no infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal.

A confirmação de suspeita de IAM no indivíduo pode ser realizada através da detecção de marcadores específicos no sangue. Esses marcadores consistem em subunidades estruturais Tnl e TnT do complexo de troponina cardíaco. Geralmente, eles são liberados na corrente sanguínea de 3 a 12 horas após um IAM. Os níveis de Tnl permanecem altos por até 2 semanas a partir do momento da lesão inicial.

• MÚSCULO LISO

O músculo liso geralmente está presente na forma de feixes ou folhetos de células fusiformes alongadas com extremidades afiladas. As células musculares



lisas não apresentam o padrão estriado encontrado nos outros tipos de músculo.

As células musculares lisas são interconectadas por junções comunicantes, pelas quais, pequenas moléculas ou íons passam de uma célula para outra, estabelecendo a comunicação que regula a contração de todo o feixe de músculo liso.

O citoplasma das células musculares lisas se cora pela eosina nas preparações com H&E devido às concentrações de actina e miosina que essas células possuem. Os núcleos das células musculares lisas estão localizados no centro da célula. Em cortes transversais de uma fibra muscular lisa, o núcleo é visto como arredondado ou circular, dependendo se a célula estiver contraída ou relaxada.

• ESTRUTURA DO MÚSCULO LISO

As células musculares lisas apresentam um aparelho contrátil de filamentos finos e espessos e um citoesqueleto de filamentos intermediários de desmina e vimentina. Em uma célula muscular lisa, os filamentos finos se encontram aderidos a densidades citoplasmáticas ou corpos densos, que são visíveis entre os filamentos.

Essas estruturas estão presentes em todo o sarcoplasma, em uma rede de filamentos intermediários, que fazem parte do citoesqueleto da célula, contendo a proteína desmina. O músculo liso dos vasos contém filamentos de vimentina, além dos filamentos de desmina.

Os componentes do aparelho contrátil nas células musculares lisas são os filamentos finos e os filamentos espessos. Os filamentos finos possuem actina, a isoforma da tropomiosina do músculo liso e duas proteínas específicas do músculo liso, a caldesmona e a calponina. Não há troponina associada à tropomiosina do músculo liso.

A actina está envolvida na interação de geração de força com moléculas de miosina do músculo liso (SMM). A caldesmona e a calponina são proteínas ligantes da actina, que bloqueiam o sítio de ligação da miosina. A ação dessas prote-



ínas é dependente de Ca^{2+} e é controlada pela fosforilação das cabeças de miosina.

Os filamentos espessos que possuem miosina do músculo liso são diferentes dos encontrados no músculo esquelético porque, em vez de um apresentarem um arranjo bipolar, as moléculas de SMM estão orientadas em uma direção em um dos lados do filamento e na direção oposta no outro lado do filamento. Essa organização aumenta ao máximo a interação dos filamentos espessos e finos, permitindo que os filamentos finos sobrepostos sejam tracionados em todo o comprimento dos filamentos espessos.

Outras proteínas também estão associadas ao aparelho contrátil. A quinase das cadeias leves de miosina (MLCK) é uma enzima importante no mecanismo de contração do músculo liso, pois ela inicia o ciclo de contração após a sua ativação pelo complexo de Ca^{2+} calmodulina e atua fosforilando uma das cadeias leves reguladoras de miosina, permitindo a ligação cruzada com os filamentos de actina.

A calmodulina, uma proteína ligante do Ca^{2+} , forma o complexo Ca^{2+} -calmodulina que se liga à MLCK para ativar essa enzima e, junto com a caldesmona, também regula a sua fosforilação. Outra proteína importante, a α -actinina, consiste no componente estrutural dos corpos densos.

Os corpos densos possuem diversas proteínas da placa de fixação, como a α -actinina, que ancora ao sarcolema os filamentos finos e os filamentos intermediários. Os corpos densos também atuam na transmissão das forças contráteis geradas no interior da célula para a superfície celular, alterando o formato da célula. Os corpos densos são análogos intracelulares das linhas Z do músculo estriado.

Os mecanismos que produzem contração das células musculares lisas são diferentes dos do músculo estriado. O músculo liso possui diversas vias de transdução de sinal, que iniciam e regulam a contração. Todas essas vias causam a elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} , que é responsável pela contração muscular. Assim, a contração muscular pode ser desencadeada pelos mecanismos descritos a seguir.



Os impulsos mecânicos, como o estiramento passivo do músculo liso vascular, ativam canais iônicos mecanossensíveis, causando ao início da contração muscular espontânea. As contrações também podem ocorrer por despolarizações elétricas, derivadas da estimulação neural do músculo liso através da liberação dos neurotransmissores acetilcolina e norepinefrina de terminações nervosas simpáticas, que provoca a abertura dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem.

Os estímulos químicos, como os induzidos pela angiotensina II, vasopressina ou tromboxano A2, também atuam sobre receptores específicos da membrana celular, estimulando sua contração muscular. Essas substâncias utilizam vias de segundos mensageiros que não necessitam da despolarização da célula para gerar a contração. As vias de segundos mensageiros mais usadas pelo músculo liso são a via do inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), a via acoplada à proteína G e a via do óxido nítrico (NO)-cGMP.

As células musculares lisas não apresentam um sistema T, mas sim um grande número de invaginações da membrana celular, que se assemelham a cavéolas. Além disso, abaixo da membrana plasmática e próximos ao REL, há vesículas citoplasmáticas, que, associadas às invaginações da membrana celular, atuam de forma análoga ao sistema T do músculo estriado.

A elevação dos níveis intracelulares de Ca^{2+} ocorre pela despolarização da membrana celular, com ativação dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem, ou pela ativação direta dos canais de liberação de Ca^{2+} com comporta no REL através do segundo mensageiro, como o IP3. Na célula não contraída, a quantidade de Ca^{2+} que entra pela ativação dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem geralmente é insuficiente para iniciar a contração do músculo liso e precisa necessita da liberação de Ca^{2+} do REL.

O Ca^{2+} que entra na célula, liga-se à calmodulina, que ativa a fosforilação da quinase da cadeia leve de miosina, iniciando a contração. Após iniciar a contração, o Ca^{2+} é removido do sarcoplasma por bombas de cálcio dependentes de ATP e sequestrado no REL ou liberado no meio extracelular.

Semelhante ao músculo estriado, a contração no músculo liso é iniciada pela elevação na concentração de Ca^{2+} no citosol. Porém, a contração não atua atra-



vés de um complexo de troponina–tropomiosina no filamento fino, mas sim, pela atuação da quinase da cadeia leve de miosina (MLCK), que fosforila uma das duas cadeias leves reguladoras da molécula de miosina do músculo liso.

O Ca^{2+} se liga à calmodulina para formar o complexo Ca^{2+} -calmodulina, que se liga à MLCK para ativar a reação de fosforilação da cadeia leve, na qual a SMM modifica a sua conformação de inativa (dobrada) em ativa (não dobrada), que pode ser montada em filamentos de miosina polareslaterais.

A fosforilação também ativa o sítio de ligação da actina na cabeça de miosina, permitindo sua fixação ao filamento de actina. Caso haja ATP, a cabeça de miosina se inclina, produzindo contração. Quando é desfosforilada, a cabeça da miosina se dissocia da actina e promove a dissociação dos filamentos de miosina e o retorno da miosina a seu estado inativo dobrado. A SMM hidrolisa o ATP em cerca de 10% da velocidade que ocorre no músculo esquelético, produzindo uma contração lenta do músculo liso.

Além disso, as células musculares lisas também possuem um mecanismo secundário que permite a sua manutenção em um estado de contração prolongado, com gasto mínimo de ATP. Esse mecanismo pode ser encontrado nos músculos lisos vasculares e é utilizado para manter o tônus dos vasos sanguíneos.

Esses mecanismos ocorrem após a fosforilação inicial da miosina dependente de Ca^{2+} , quando a cabeça da miosina ligada à molécula de actina se desfosforila, reduzindo a atividade da ATPase, o que torna a cabeça da miosina incapaz de se desprender do filamento de actina, mantendo o estado contraído.

• ASPECTOS FUNCIONAIS DO MÚSCULO LISO

As células musculares lisas estabelecem contato com as células vizinhas através de junções comunicantes. Semelhante ao que ocorre no músculo cardíaco, a contração é propagada de uma célula para outra por meio das junções comunicantes, produzindo uma atividade coordenada dentro de um feixe ou camada de músculo liso.



As células musculares lisas também secretam matriz do tecido conjuntivo, como o colágeno do tipo IV (lâmina basal) e colágeno do tipo III (reticular), além de elastina, proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas.

• RENOVAÇÃO, REPARO E DIFERENCIAÇÃO

As células musculares lisas são capazes de sofrer divisão para manter ou aumentar seu número. Elas podem responder às lesões através de mitose e também se replicar de modo regular.

Novas células musculares lisas diferenciam-se a partir das células-tronco mesenquimatosas indiferenciadas na túnica adventícia dos vasos sanguíneos. Essa diferenciação é regulada por estímulos intracelulares e ambientais. Acredita-se que o fator de resposta (RF) sérico, um membro da família dos fatores de transcrição MADSbox, regule a maior parte dos genes marcadores de diferenciação do músculo liso.

Constatou-se também que as células musculares lisas desenvolvem-se a partir das células endoteliais e pericitos durante o processo de reparo após lesão vascular. Os pericitos vasculares se localizam abaixo da lâmina basal dos capilares e vênulas pós-capilares e atuam como células progenitoras mesenquimatosas multipotenciais.

Nas feridas em cicatrização, os fibroblastos podem desenvolver características das células musculares lisas (miofibroblastos). Além disso, células epiteliais em diversos locais, principalmente nas glândulas sudoríparas, glândulas mamárias, glândulas salivares e íris do olho, podem adquirir as características de células musculares lisas (células mioepiteliais).

