

# **DIFERENCIAÇÃO MUSCULAR**

**AUTORA: Paula Cristina Gorgueira Onofre**

**REVISÃO: Eliana Maria Beluzzo Dessen**

**DIAGRAMAÇÃO: Regina de Siqueira Bueno**

# DIFERENCIAÇÃO MUSCULAR

## INTRODUÇÃO

A atividade simula a diferenciação de mioblastos em células musculares, por meio da ação de alguns dos genes envolvidos nesse processo. A oficina pode ser realizada individualmente ou aplicada em sala de aula com grupos de estudantes.

## OBJETIVO DA ATIVIDADE

Entender como se dá a diferenciação muscular e quais são suas etapas.

## MATERIAL POR GRUPO

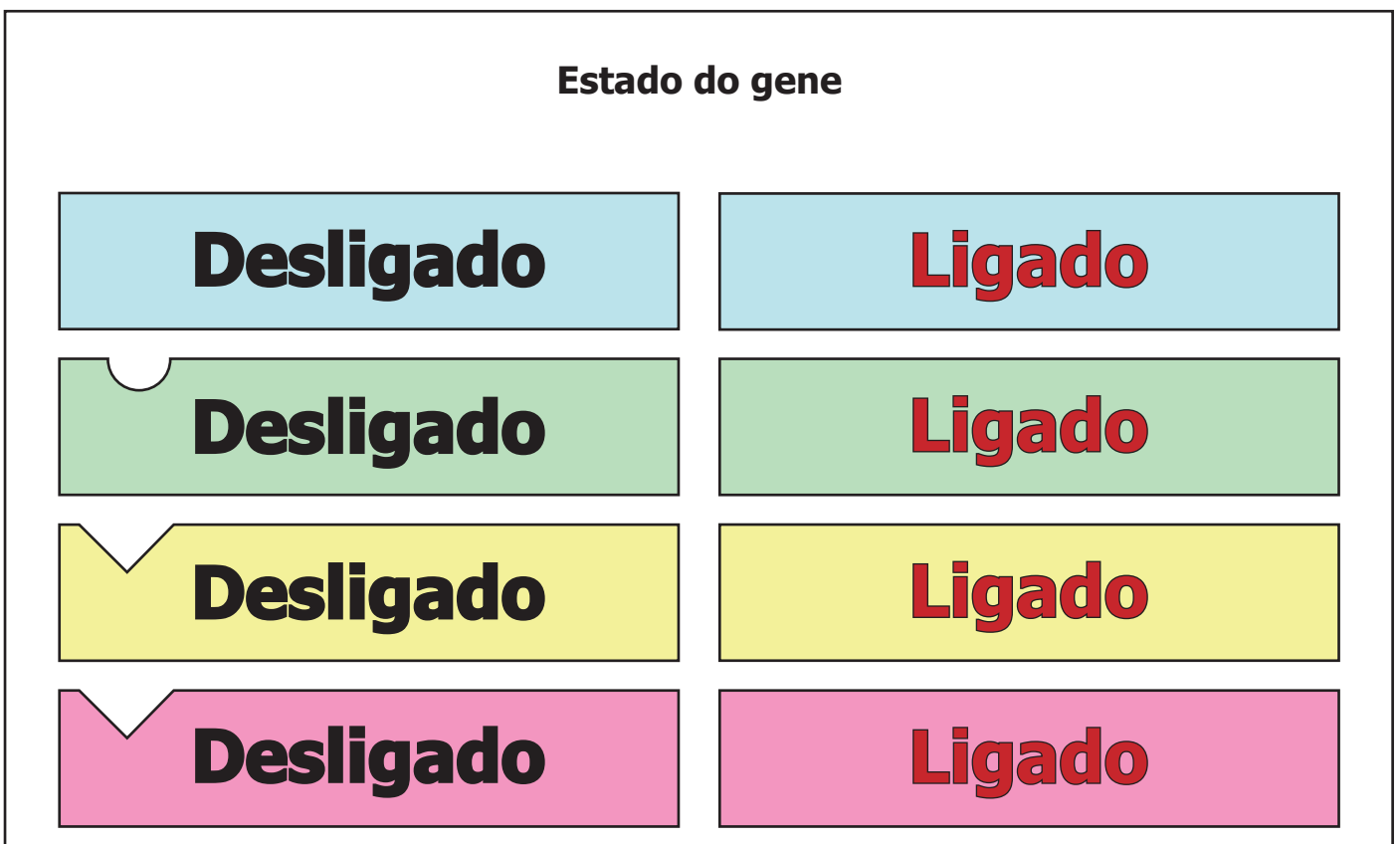
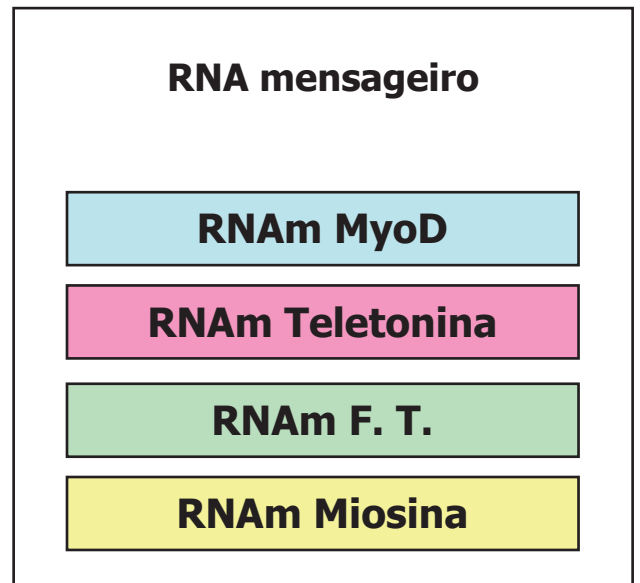
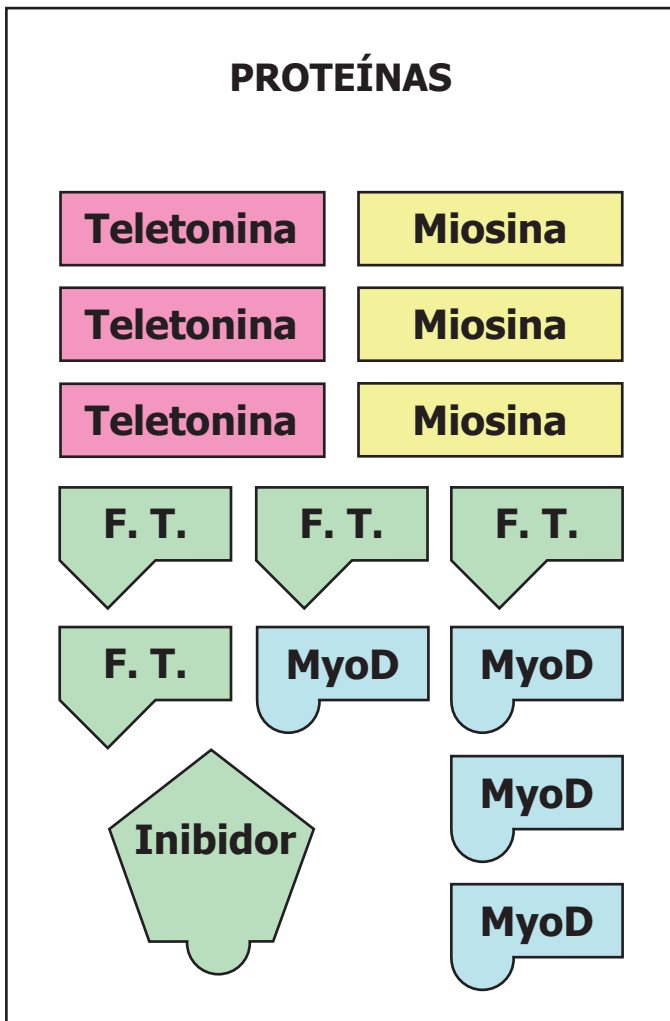
- Massa de modelar de uma única cor
- Miçangas vermelhas, azuis e verdes
- Envelope com as proteínas e os RNA mensageiros (anexo 1)
- Tabuleiro representando a CÉLULA (anexo 2)
- Tabuleiro representando o TECIDO (anexo 3)

## PREPARANDO A ATIVIDADE

1. Imprimir os anexos 1, 2 e 3.
2. Recortar todas as peças do anexo 1: as proteínas (Miosina, Teletonina, F.T., MyoD e Inibidor), os RNA mensageiros (RNAm MyoD, RNAm F.T., RNAm Teletonina e RNAm Miosina) e os retângulos coloridos, que representam o estado dos genes, ligado ou desligado.
3. Montar o tabuleiro do NÚCLEO da CÉLULA de acordo com as instruções contidas nas instruções da página 6.
4. Dispor sobre uma mesa todo o material e seguir as instruções do item PROCEDIMENTO para diferenciar músculo a partir de mioblastos.

## PROCEDIMENTO

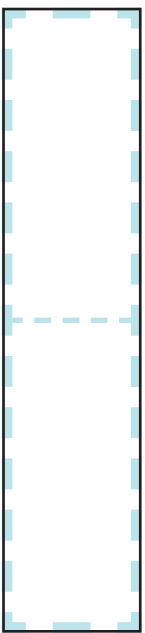
1. Representar, com a massa de modelar, mioblastos arredondados (célula precursora do fibroblasto) com aproximadamente 3 cm de diâmetro. Colocar os mioblastos modelados no tabuleiro NO TECIDO, um a cada 5 segundos.
2. Ligar o gene MyoD no NÚCLEO da CÉLULA quando um mioblasto tocar cinco ou mais células.
3. Colocar o produto da ativação do gene MyoD na área 1a do NÚCLEO.
4. Colocar no citoplasma o produto do gene MyoD que lá é sintetizado após sua ativação. Em seguida, esse produto migra para o núcleo.
5. Usar uma miçanga vermelha para marcar os mioblastos nos quais o gene MyoD já foi ativado (apenas aqueles que estiverem em contato com 5 ou mais mioblastos). **Nesta etapa a célula já está comprometida com a via de diferenciação muscular.**
6. Repetir os passos anteriores até produzir a proteína MyoD em três ou mais células. Quando isso ocorrer, remover o inibidor do gene 2 (outro fator). Sem o inibidor, a proteína MyoD pode se ligar ao promotor do gene 2. Colocar a proteína MyoD no promotor do gene 2, ativando-o.
7. Usar uma miçanga azul para marcar as células nas quais o gene 2 foi ativado. Alongar a forma dessas células e mantê-las na mesma posição que ocupavam.
8. Colocar o produto da ativação do gene 2 na área 2a do NÚCLEO. Em seguida, colocar no citoplasma o produto do gene 2 lá sintetizado após sua ativação. Esse produto migra para o núcleo e ativa os genes Miosina e Teletonina.
9. Colocar os produtos da ativação dos genes Miosina e Teletonina no núcleo (RNA mensageiros) e no citoplasma (proteínas Miosina e Teletonina).
10. Usar uma miçanga verde para marcar as células nas quais os genes Miosina e Teletonina foram ativados. Fundir duas a duas as células marcadas com a miçanga verde. Nesta etapa a célula é chamada miotubo, está completamente diferenciada e torna-se contrátil.



**CÉLULA**

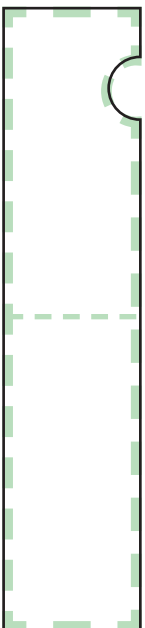
**NÚCLEO**

1 - Gene Myod



1a

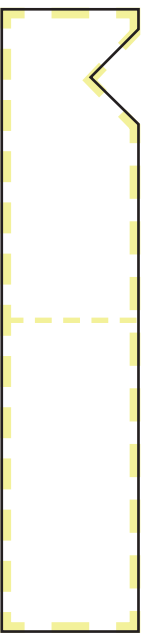
2 - Gene outro fator



2a

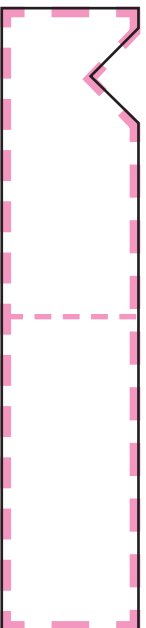
**Genes que se expressam apenas no músculo**

**Miosina**



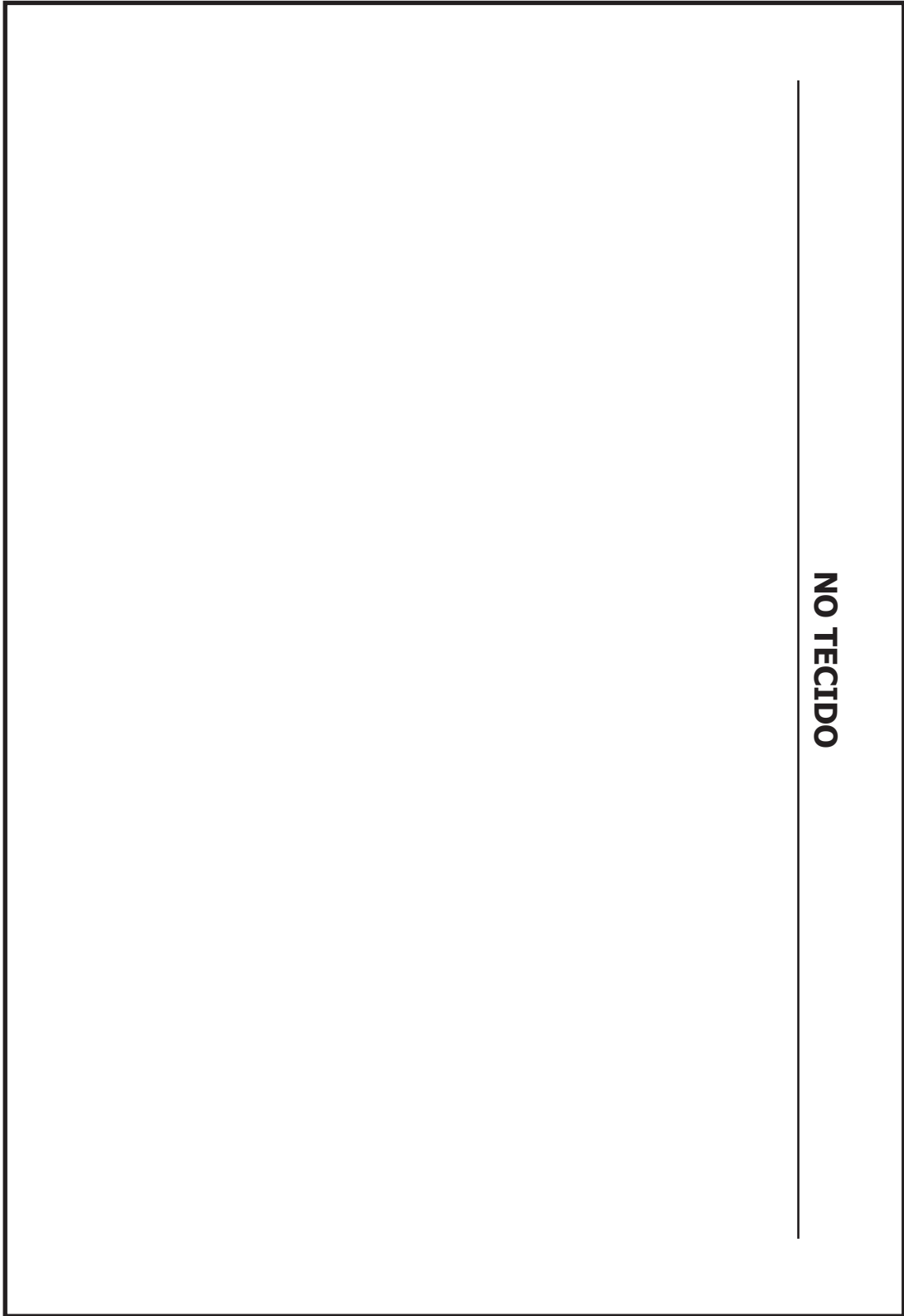
3a

**Teletonina**



4a

**CITOPLASMA**



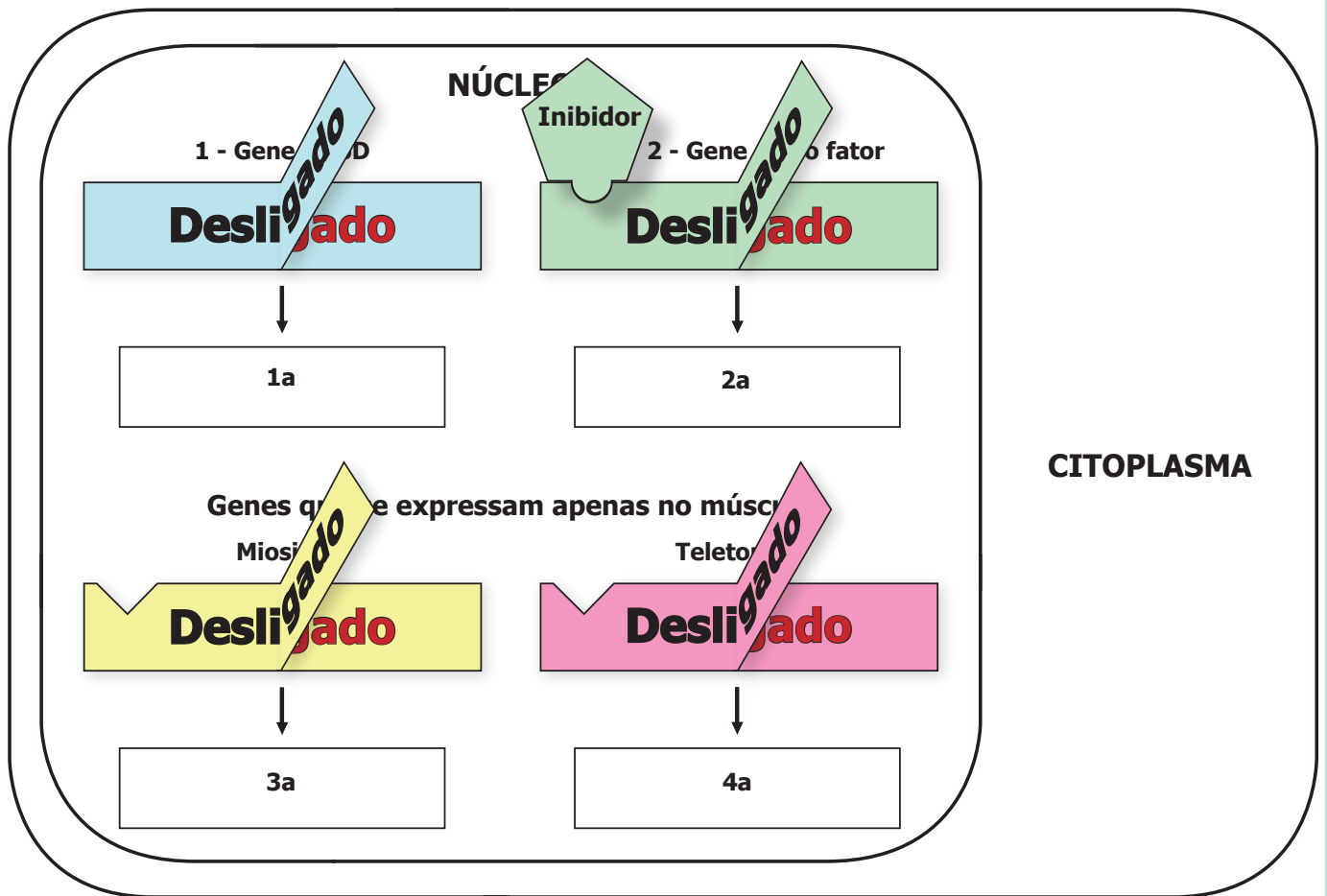
**NO TECIDO**

## Instruções para montar o NÚCLEO da CÉLULA:

1. Imprimir os anexos 1 e 2. Recortar todas as peças do anexo 1.
2. Colar dentro dos retângulos correspondente a cada um dos 4 genes do anexo 2, nas posições indicadas pelas cores tracejadas correspondentes, os retângulos que indicam se o gene está ligado ou desligado. No retângulo do gene MyoD colar metade do retângulo azul denominado "desligado" como indicado na figura ao lado, em seguida, metade do retângulo azul denominado "ligado". As metades restantes são ligadas entre si e podem ser viradas para a esquerda ou para a direita. Proceder da mesma forma para os demais genes observando as cores correspondentes.
3. Antes de iniciar a atividade colocar a proteína "Inibidor" no promotor do gene 2, como indicado na figura abaixo.
4. Antes de iniciar a atividade todos os genes estarão desligados, portanto, colocar a indicação "desligado" nos retângulos que representam os genes.



### CÉLULA



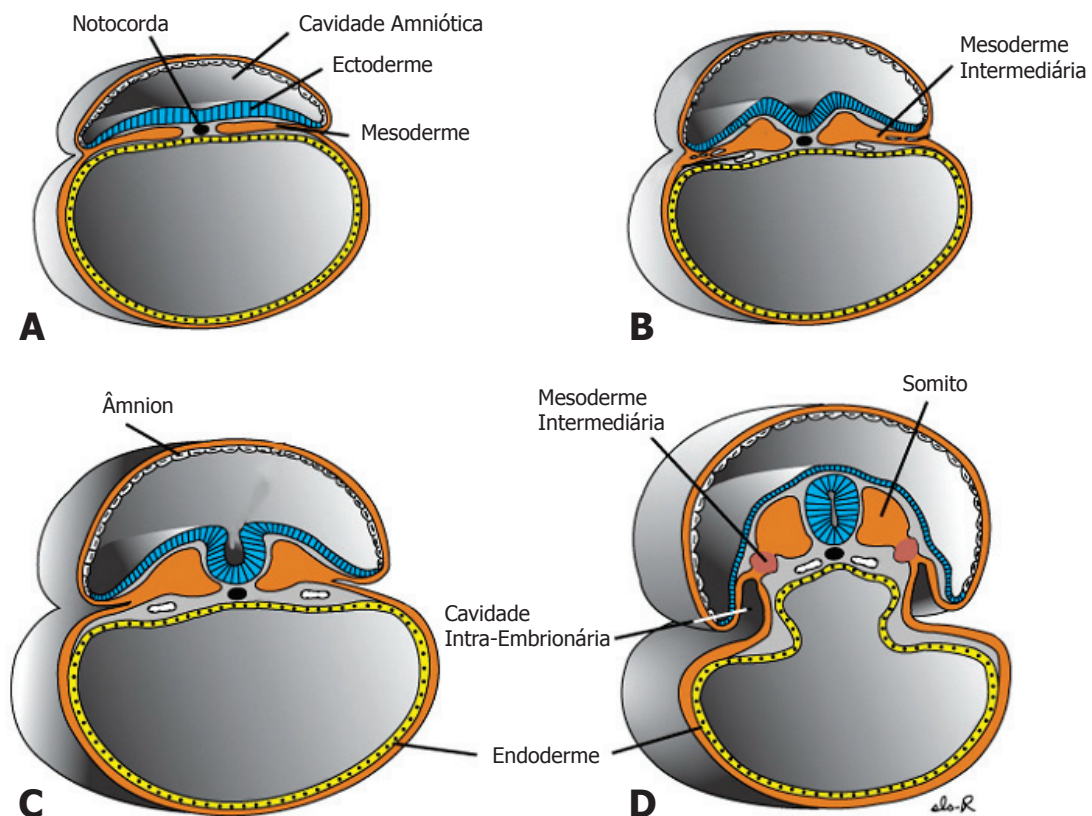
## DESENVOLVIMENTO MUSCULAR

O músculo esquelético dos vertebrados é derivado de estruturas mesodérmicas segmentadas, chamadas somitos (figura 1). A diferenciação muscular é precedida por muitos passos, durante os quais as células precursoras migram, proliferam e finalmente são determinadas pela expressão de fatores miogênicos.

O principal fator miogênico é o MyoD. Esta proteína é um fator de transcrição que leva a ativação de diversos genes, responsáveis pela modificação da célula precursora mesodermal em outra, já determinada, chamada de mioblasto. Os mioblastos já apresentam comprometimento na via de diferenciação muscular, porém ainda não expressam as proteínas do músculo diferenciado e são capazes de proliferar.

Quando submetidos a alguns estímulos específicos os mioblastos param de proliferar e prosseguem na via de diferenciação. O MyoD passa a ativar outros fatores de transcrição (como a miogenina), que vão agir apenas nos genes das células de músculo. Após uma cascata de eventos regulatórios passam a expressar miosina e outras proteínas musculares constituintes dos sarcômeros organizados, fundem-se, alongam-se e assim passam a constituir as estruturas do músculo propriamente dito, chamadas miotubos (figura 2).

Após o nascimento, algumas células permanecem determinadas, porém não diferenciadas no tecido muscular (no estágio de mioblasto). São as chamadas células satélite, responsáveis pela regeneração muscular ao longo da vida do indivíduo. Quando são necessárias, como no caso de lesões musculares, as células satélite passam pelas mesmas etapas de diferenciação já descritas acima e podem restaurar as fibras musculares, tanto pela sua fusão nos locais lesionados (causando hipertrofia) quanto pela formação de novas fibras (causando hiperplasia). Uma característica das fibras regeneradas é a posição dos núcleos celulares, que se localizam centralmente, enquanto que nas fibras normais os núcleos localizam-se nas periferias do sincício (figura 3).



**Figura 1:** Cortes transversais mostrando o desenvolvimento da camada mesodérmica. Dias após o desenvolvimento: **A.** 17; **B.** 19; **C.** 20; **D.** 21. A camada fina do mesoderma dá origem aos somitos

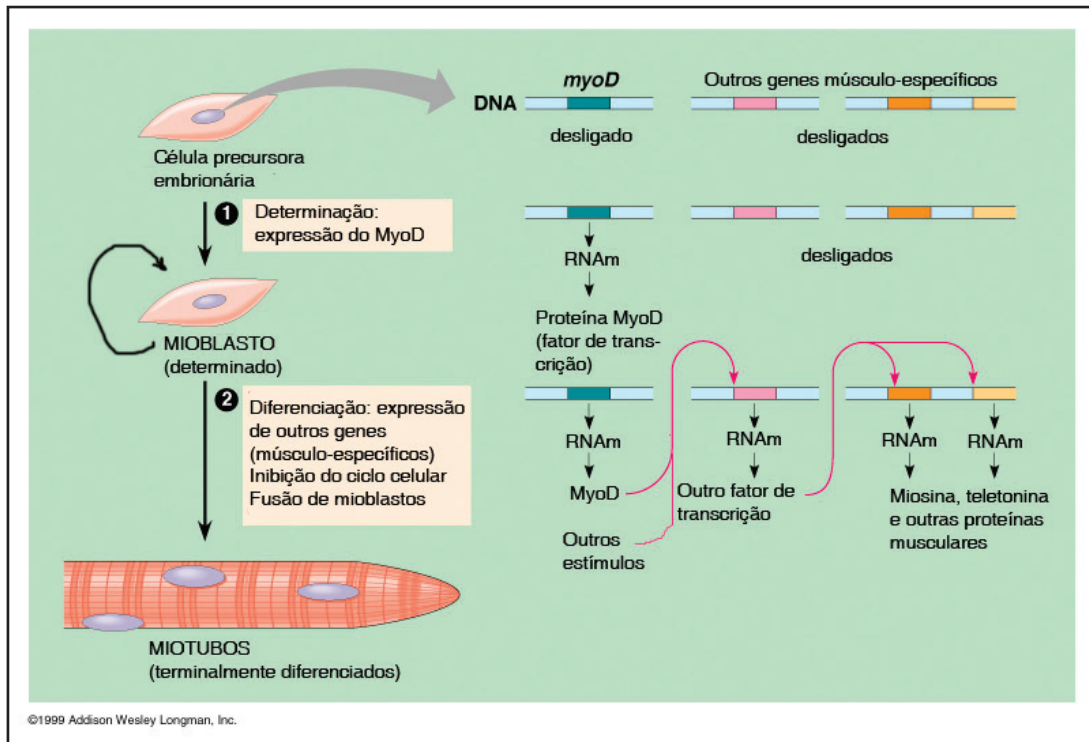


Figura 2. Etapas da diferenciação muscular

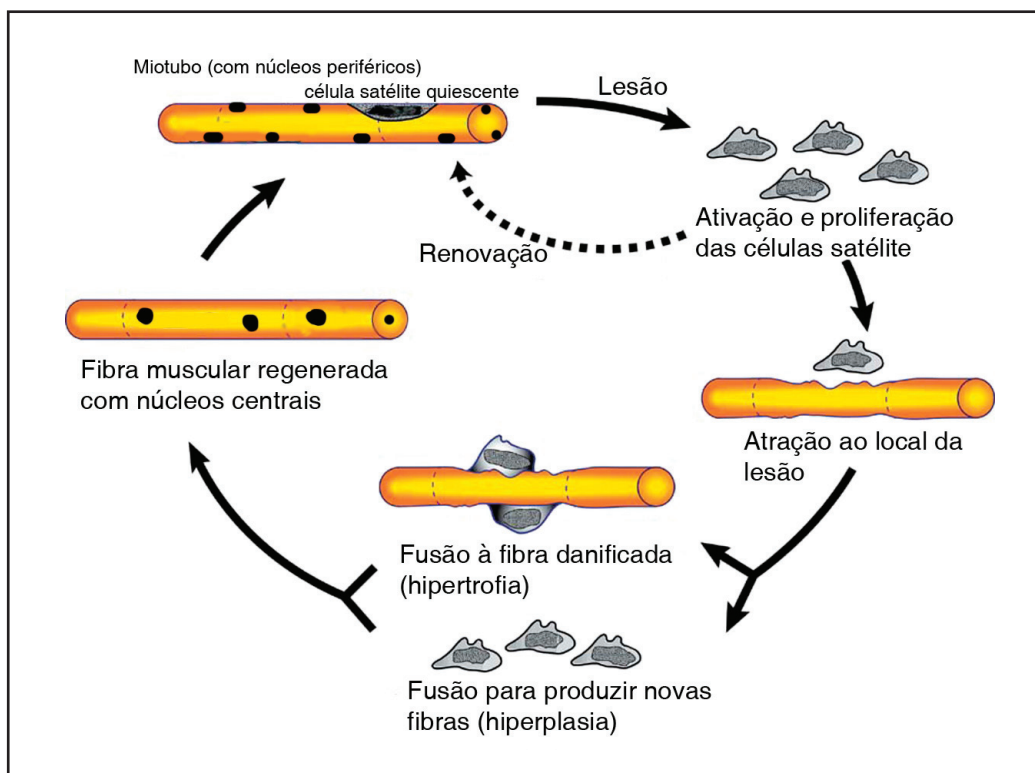


Figura 3. Processo de regeneração muscular

**Referências:**

<http://connection.lww.com/Products/sadler/imagebank.asp>

<http://www.yorku.ca/thawke/images.html>

Buckingham, M; Bajard, L.; Chang, T; et al. The formation of skeletal muscle: from somite to limb. J. Anat. (2003) 202, pp 59-68.

Brand-Saberi, B.; Christ, B. Genetic and epigenetic control of muscle development in vertebrates. Cell tissue res (1999) 296:199-212.