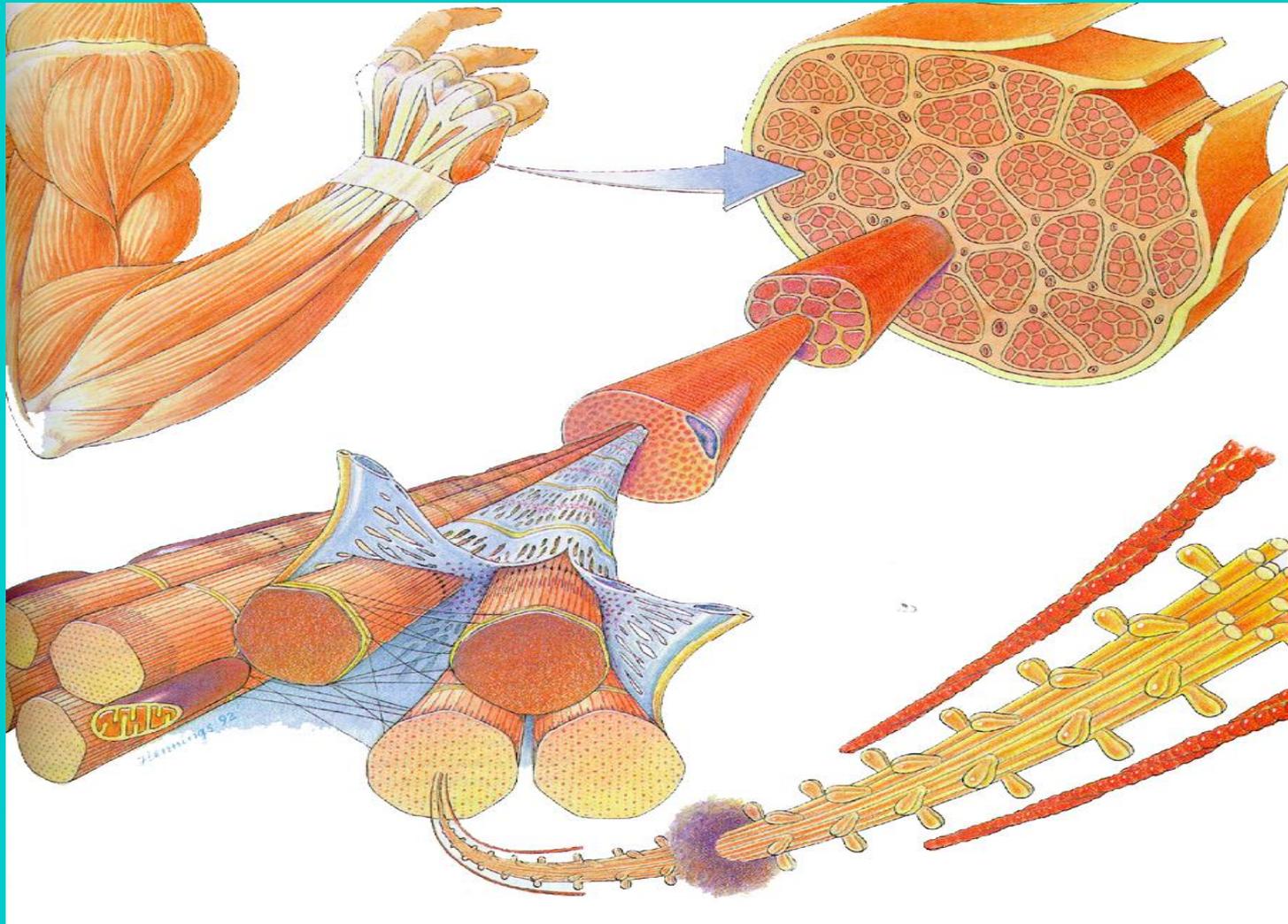


Muscolo, un sistema a cilindri



Motilità

La motilità è una caratteristica fondamentale della materia vivente

Dagli organismi unicellulari a quelli più evoluti, la motilità si manifesta nelle forme più svariate

La espressione più evidente della motilità è la contrazione muscolare

Le varie forme di movimento (flusso assonico, moto flagellare, segragazione dei cromosomi, endo- ed esocitosicontrazione, etc...) sono riconducibili all'azione di particolari proteine motrici, specializzate per convertire l'energia chimica in energia meccanica

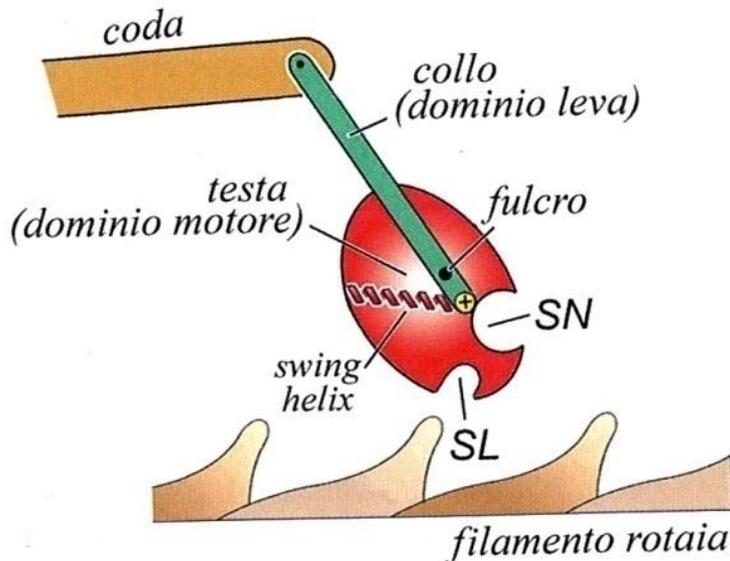
Le proteine motrici sono generalmente enzimi ATPasici capaci di tradurre l'energia liberata dall'ATP in una precisa deformazione strutturale della propria molecola

Questo moto intramolecolare elementare delle proteine motrici genera tutte le forme di movimento note

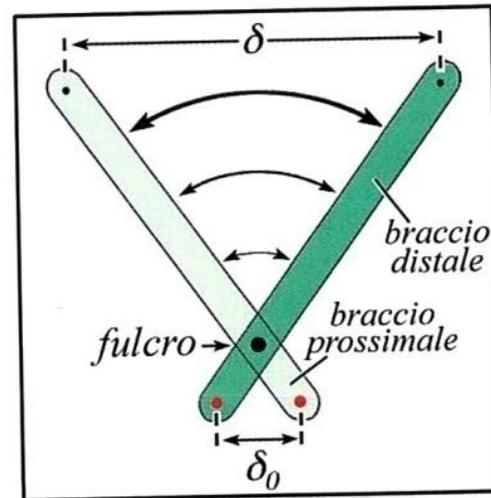
Le proteine motrici sono pertanto dei motori molecolari, dei dispositivi che trasformano l'energia in forza meccanica e/o spostamento dissipando calore

Ciclo operativo delle proteine motrici

MOTORI MOLECOLARI



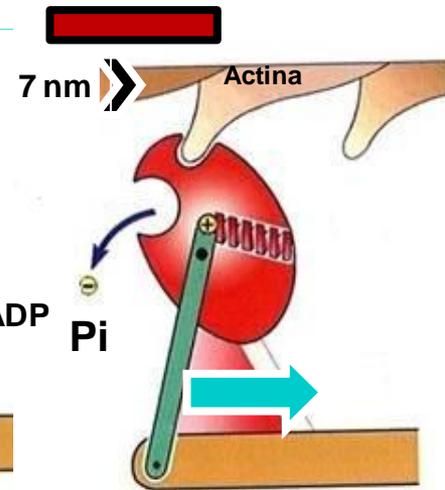
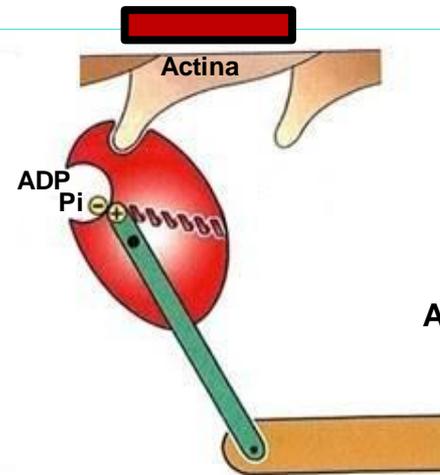
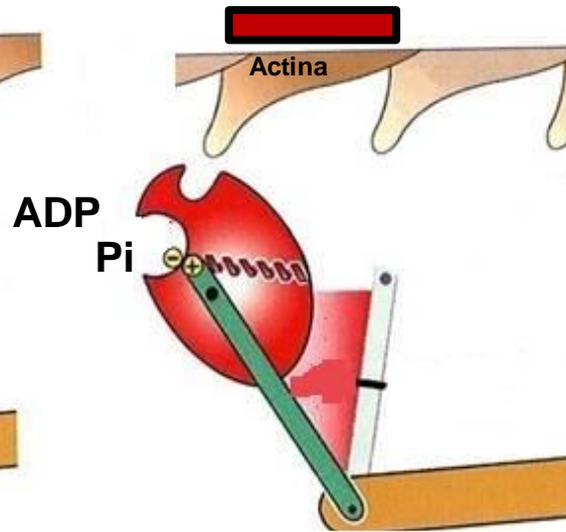
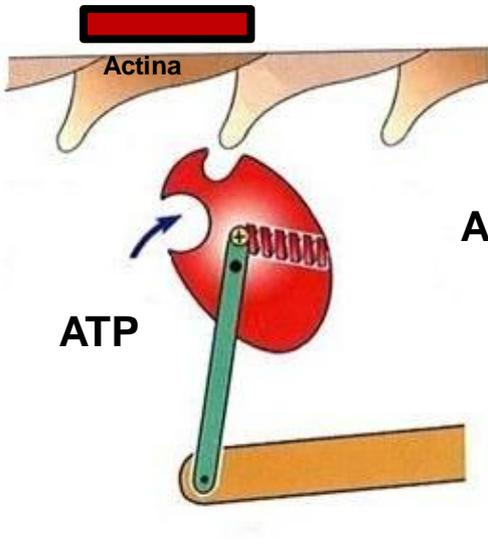
Passo $\delta=7\text{nm}$



Velocità di accorciamento del sarcomero $10 \mu\text{m s}^{-1}$

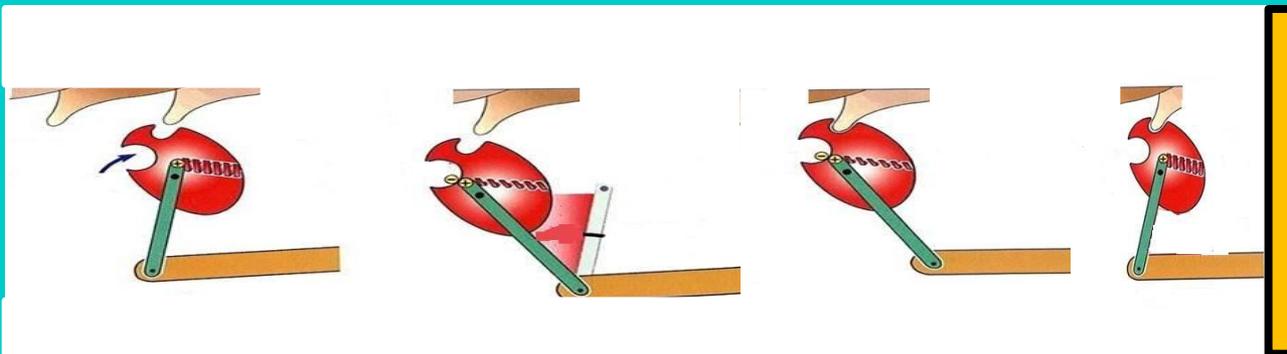
Recovery stroke

Power stroke



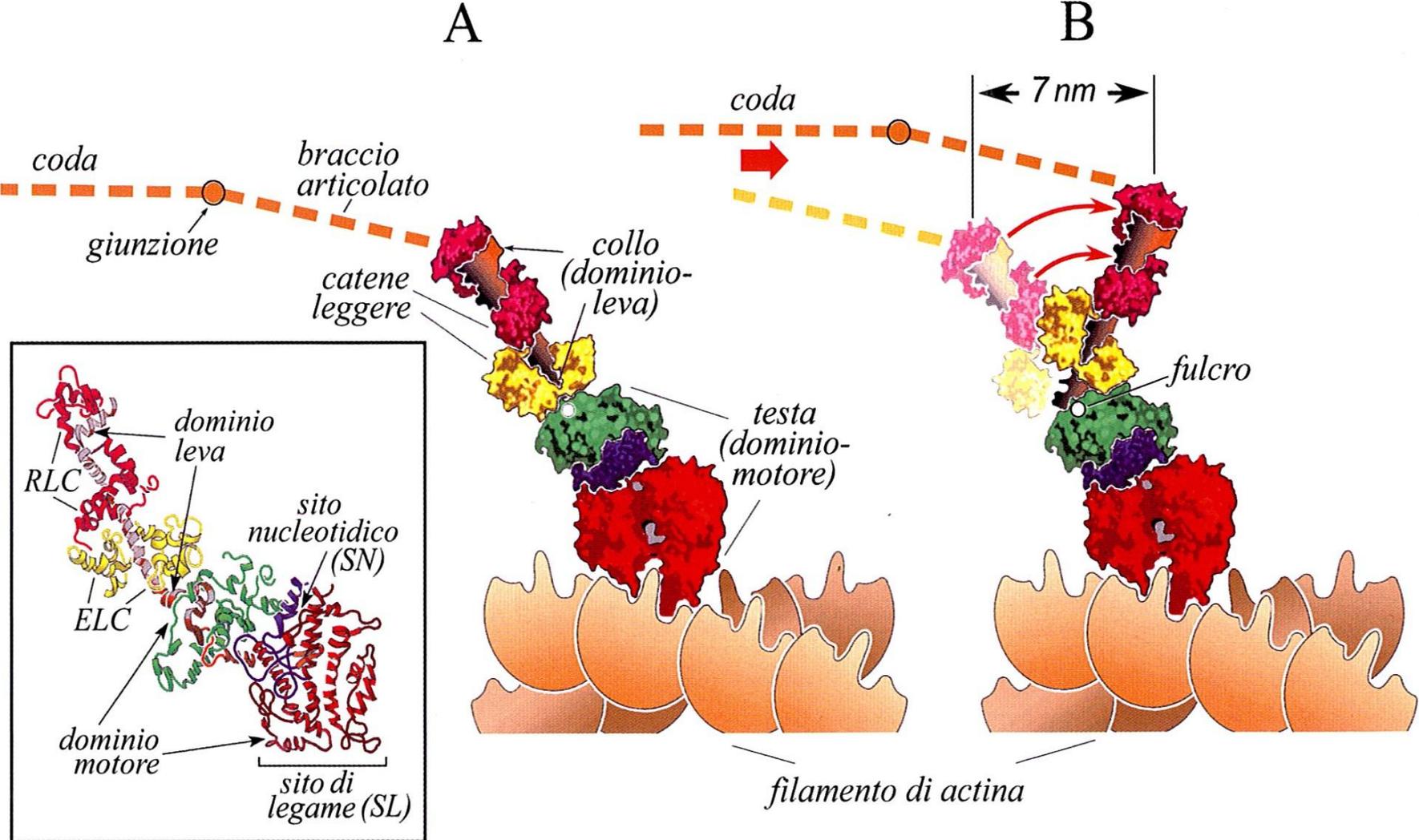
Fase distacco- estensione

Fase attacco-flessione



Linea M del sarcomero

ATP + H₂O = ADP + Pi + Energia (7,3 calorie per mole di ATP)



I tre tipi di muscolo

a - Muscolo scheletrico

È costituito da cellule multinucleate striate (per la presenza regolare di actina e miosina) ed è inserito sulle ossa dello scheletro. Controlla i movimenti del corpo e risponde solo ad impulsi provenienti da motoneuroni (volontario); rappresenta il 40% della massa corporea.

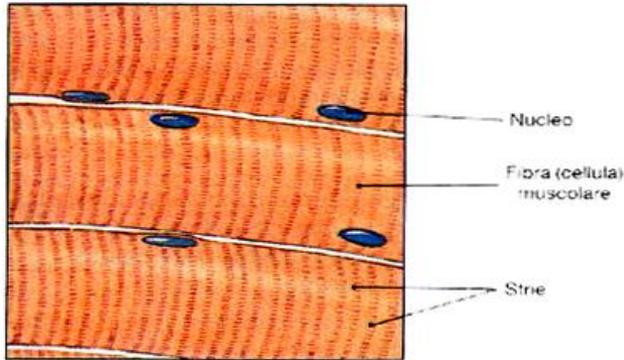
b - Muscolo cardiaco

È costituito da cellule mononucleate striate. Si trova solo nel cuore e si contrae spontaneamente (involontario); rappresenta il 5% della massa corporea.

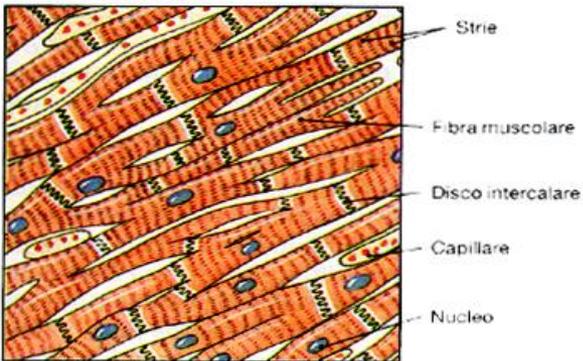
c - Muscolo liscio

È costituito da cellule mononucleate non striate. È il muscolo principale degli organi interni e cavi ed è controllato dal sistema nervoso autonomo (involontario); rappresenta il 5% della massa corporea.

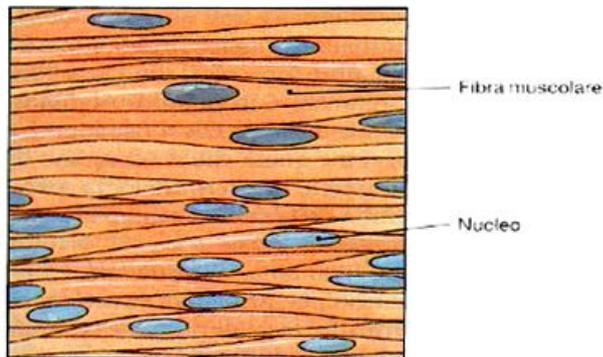
(a) Muscolo scheletrico



(b) Muscolo cardiaco



(c) Muscolo liscio



Proprietà del tessuto muscolare

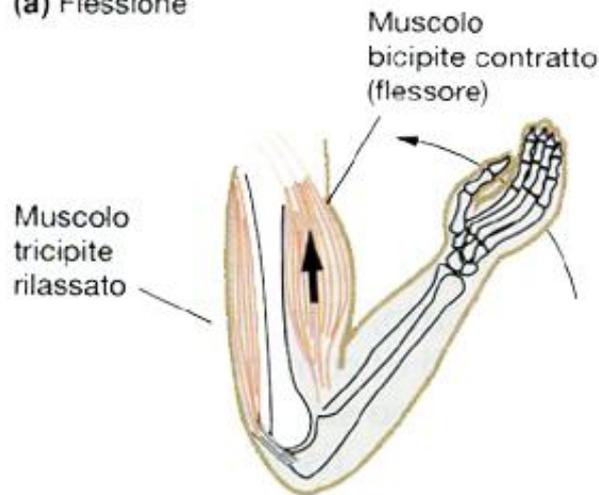
- **eccitabilità**
- **accorciamento, tensione**
- **estensibilità**
- **elasticità**

Funzioni del muscolo

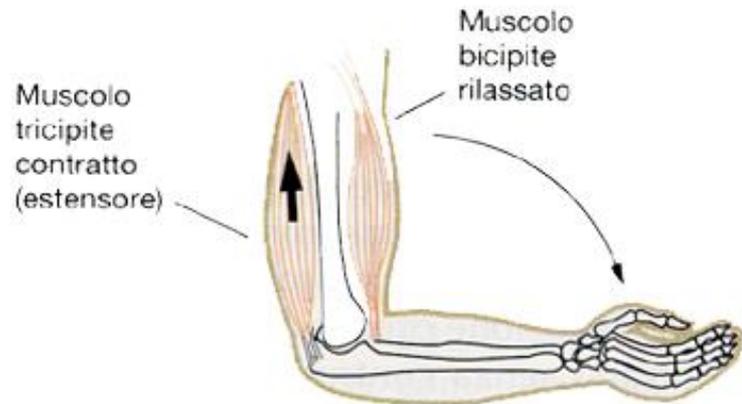
- **movimento**
- **postura**
- **produzione di calore**

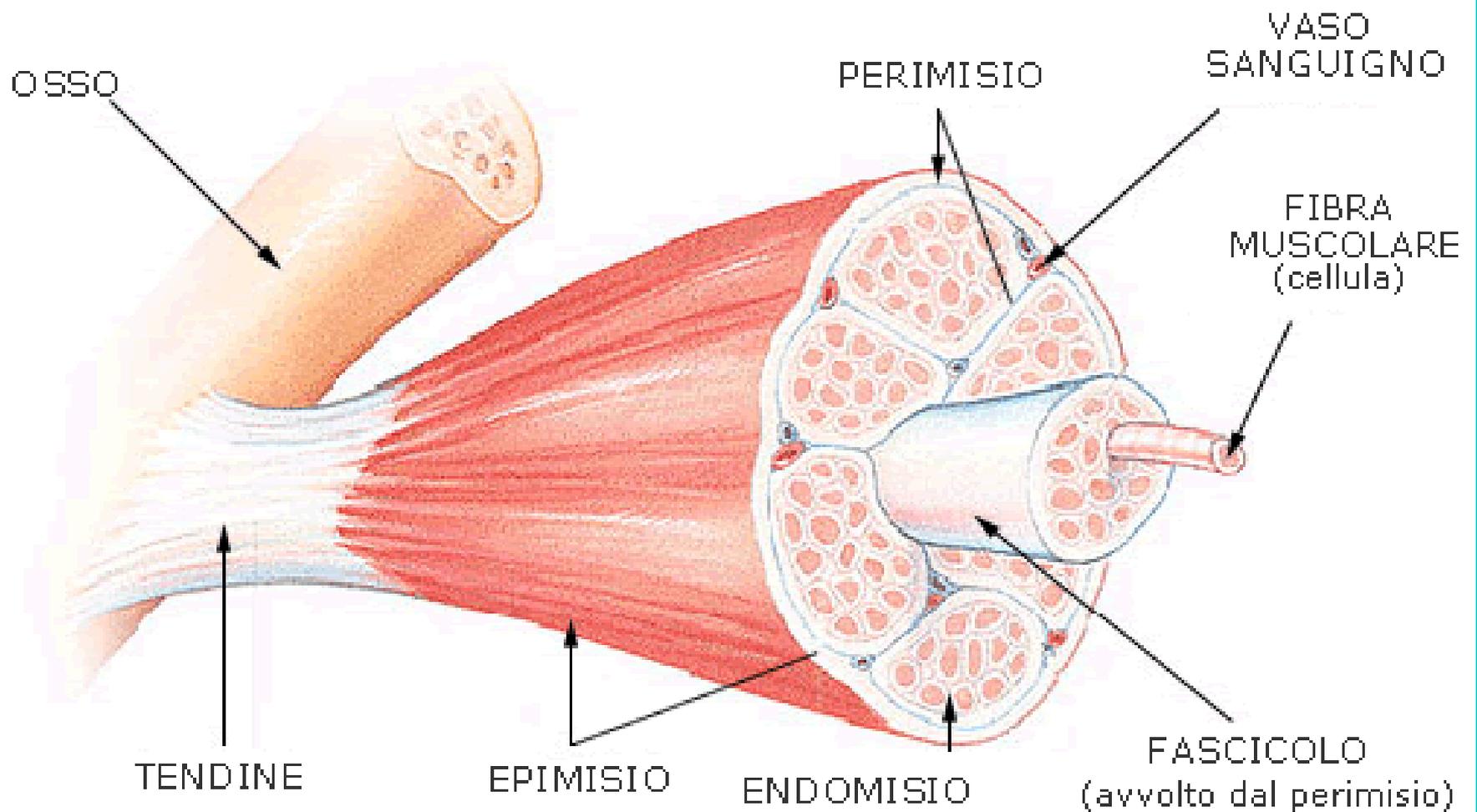
Muscoli agonisti e antagonisti. I muscoli scheletrici possono contrarsi per avvicinare un segmento osseo, ma non per allontanarlo. Quindi solitamente i muscoli del corpo controllano i movimenti in coppie o gruppi come nel caso del bicipite e tricipite del braccio che funzionano come flessore ed estensore. In questo caso i due muscoli si definiscono *antagonisti*. Quando i muscoli agiscono consensualmente per produrre uno stesso movimento vengono definiti *sinergisti*.

(a) Flessione



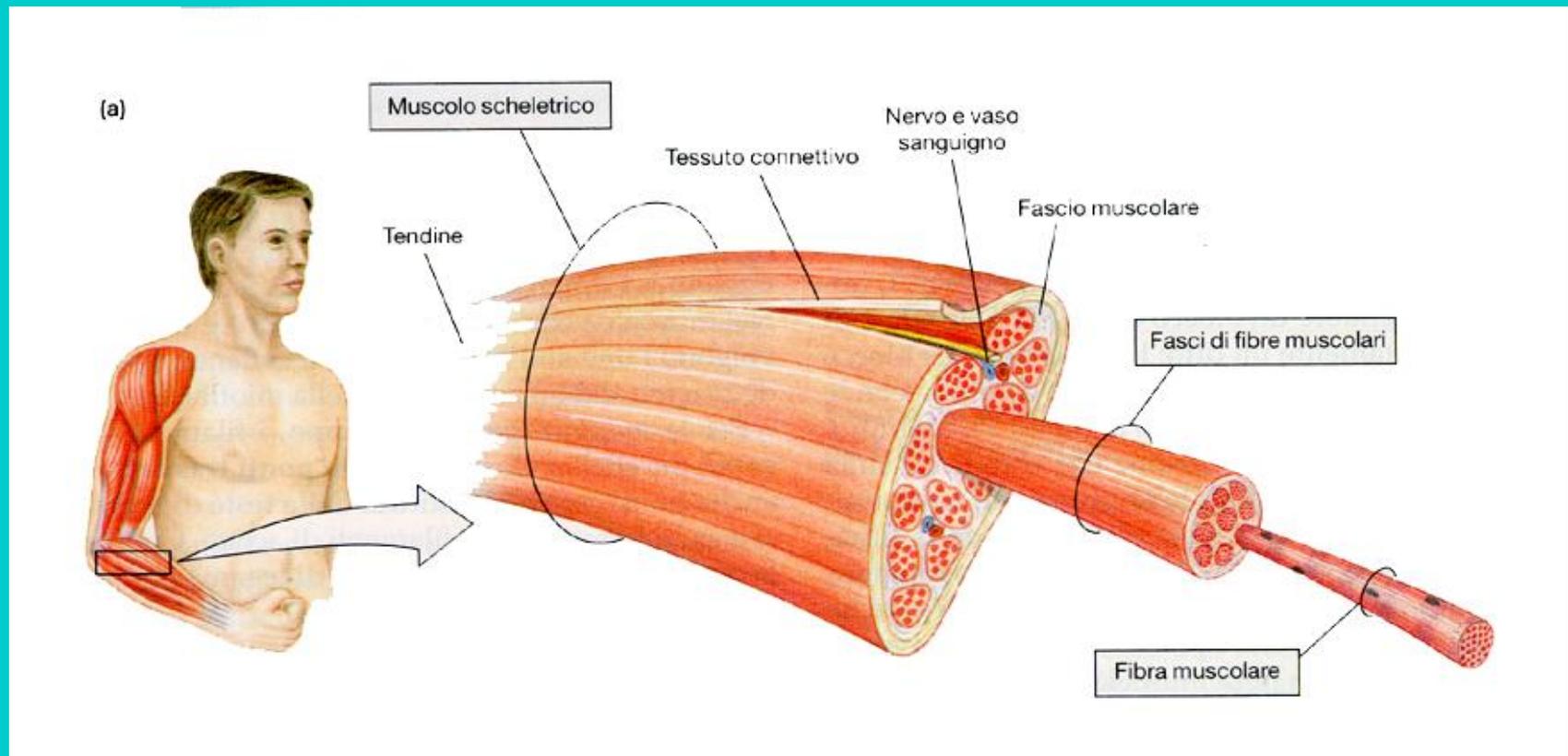
(b) Estensione



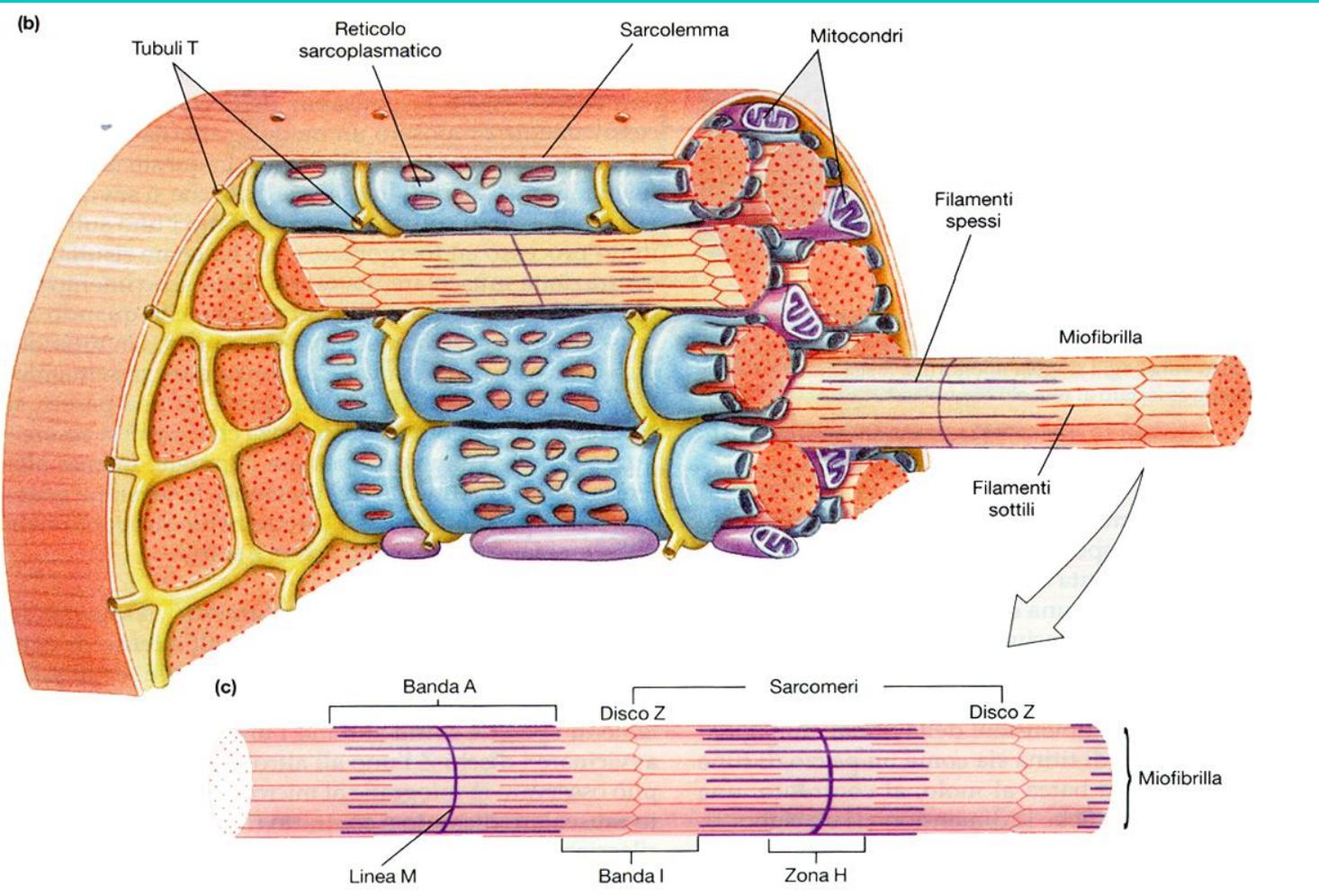


Muscolo, fasci e fibre.

I muscoli sono collegati alle ossa attraverso tendini costituiti di collagene e rivestiti da una guaina connettivale. Sono costituiti da fasci di fibre che sono separati da tessuto connettivo contenente vasi, nervi e fibre elastiche.

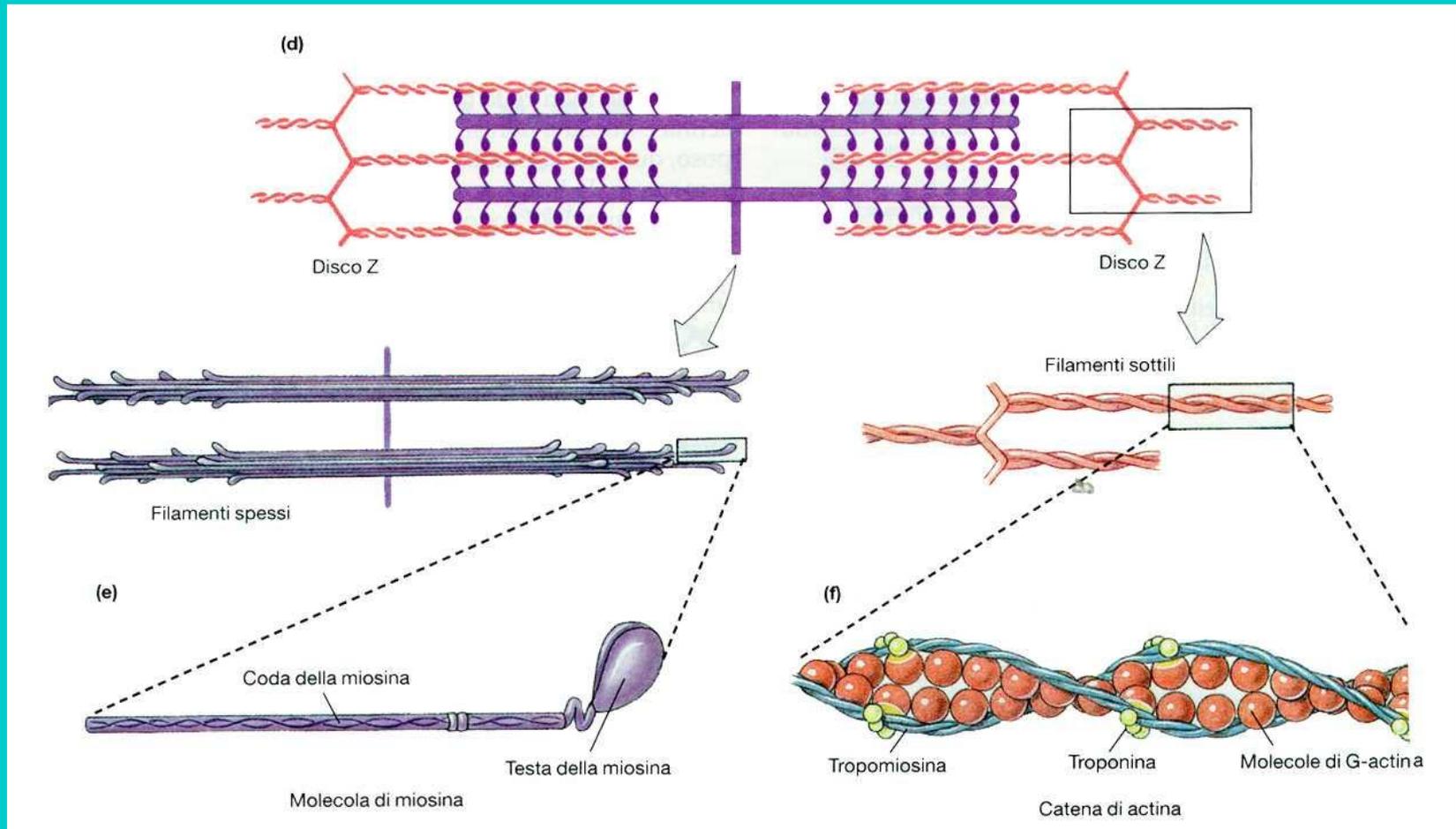


La fibra muscolare e le miofibrille

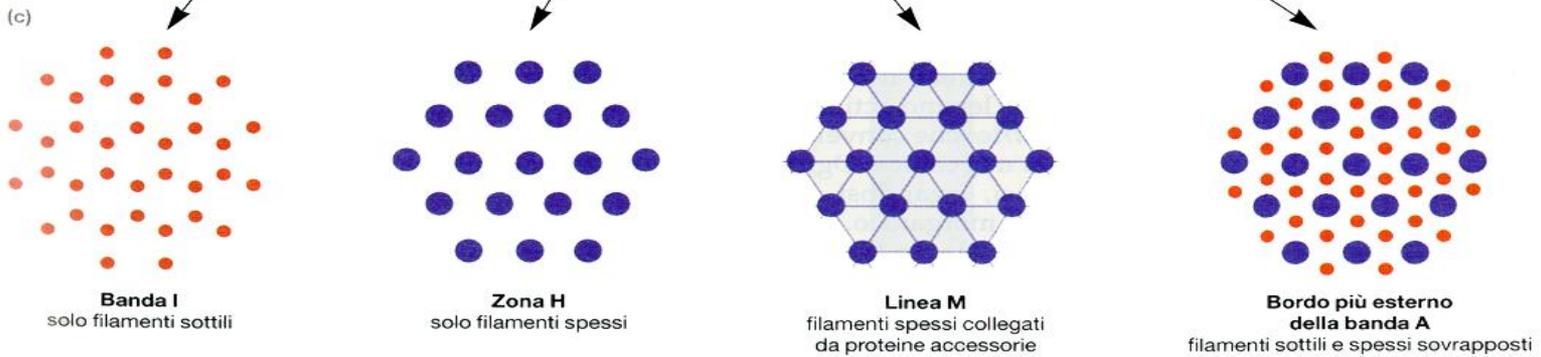
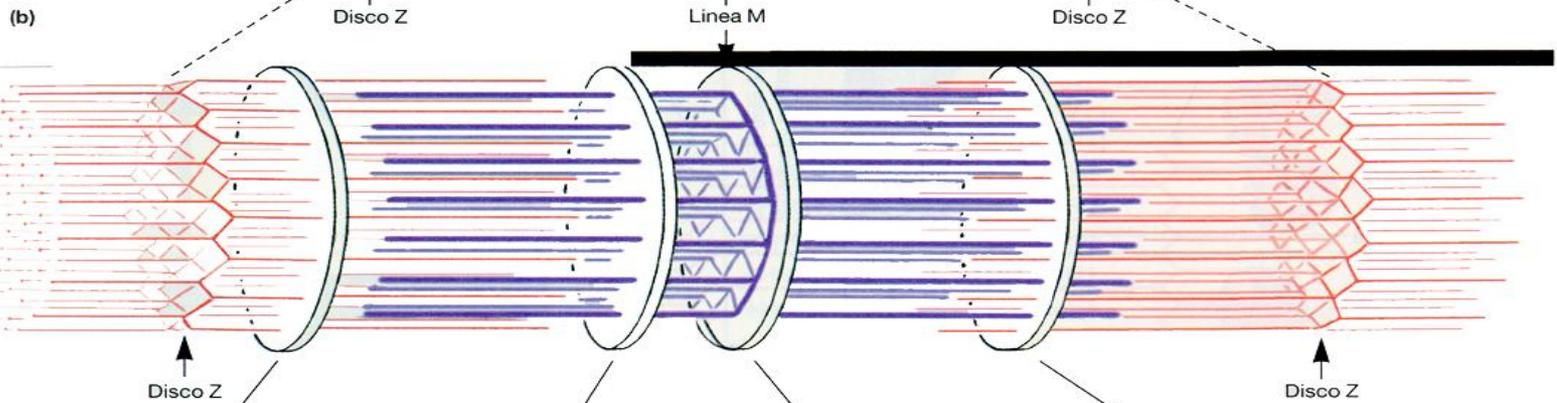
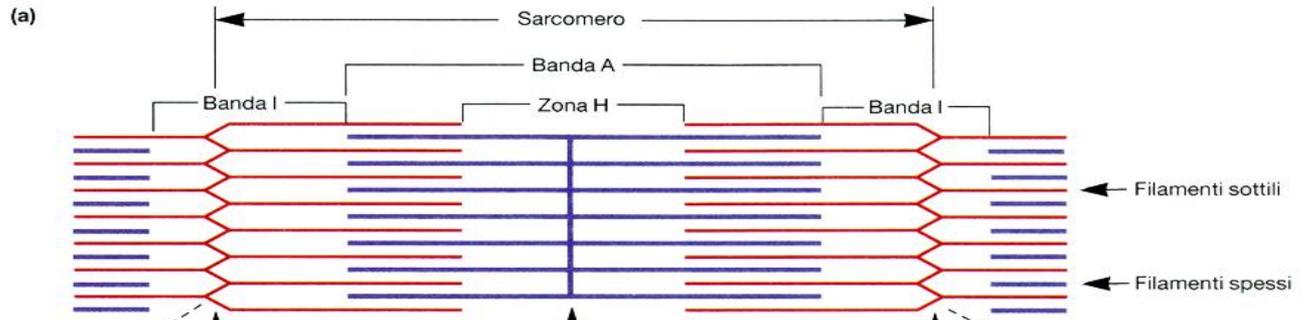


Zona H (*helleschiaro*) filamenti di miosina
Banda I (*isotropo*) filamenti di actina
Banda A (*anisotr.*) sovrapposizione di filamenti di miosina e di actina
Linea M (*mittel*) connette filamenti di miosina adiacenti all'interno della zona H
Disco Z (*zwischen-tira*) taglia a zig zag attraverso ciascuna banda I

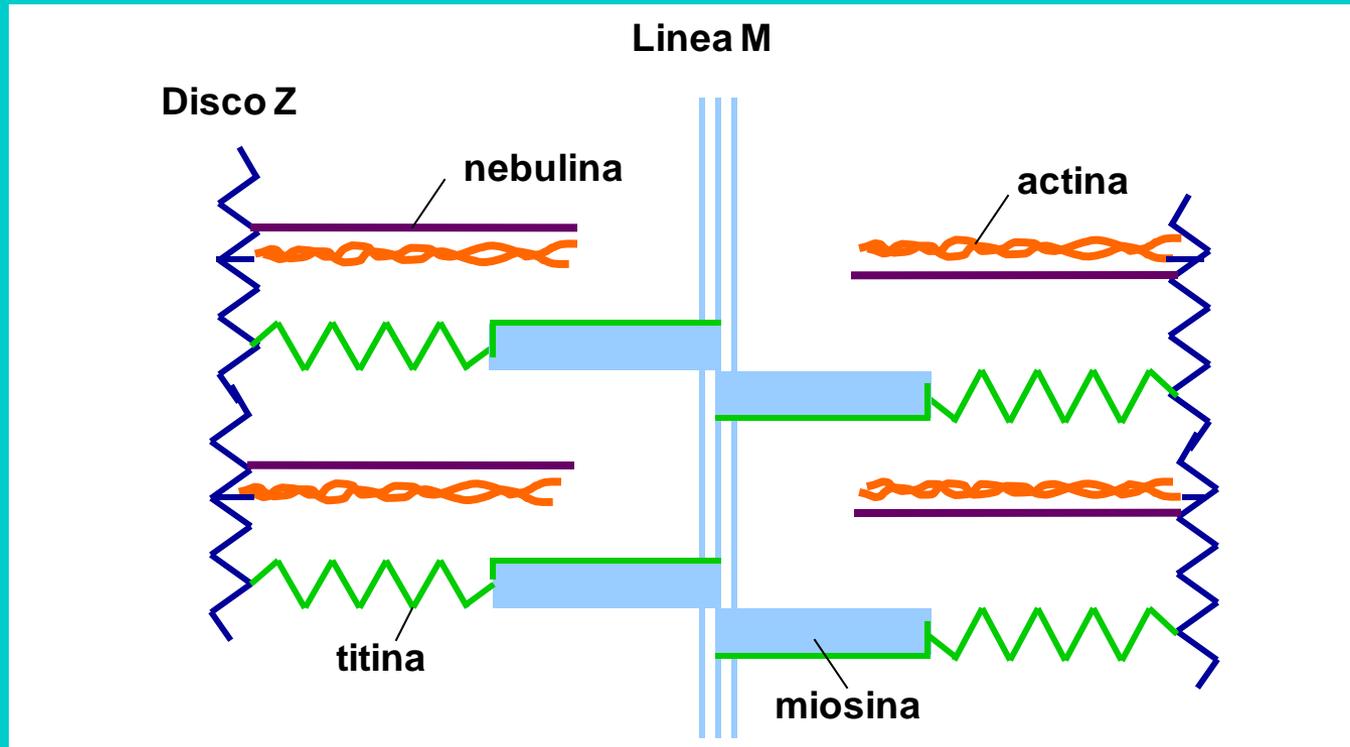
Il sarcomero: rappresenta l'unità funzionale contrattile del muscolo striato che si estende da una linea Z alla successiva. Contiene diverse proteine la cui interazione genera la contrazione (miosina e actina (contrattili), troponina e tropomiosina (regolatorie), titina e nebulina (giganti accessorie)).

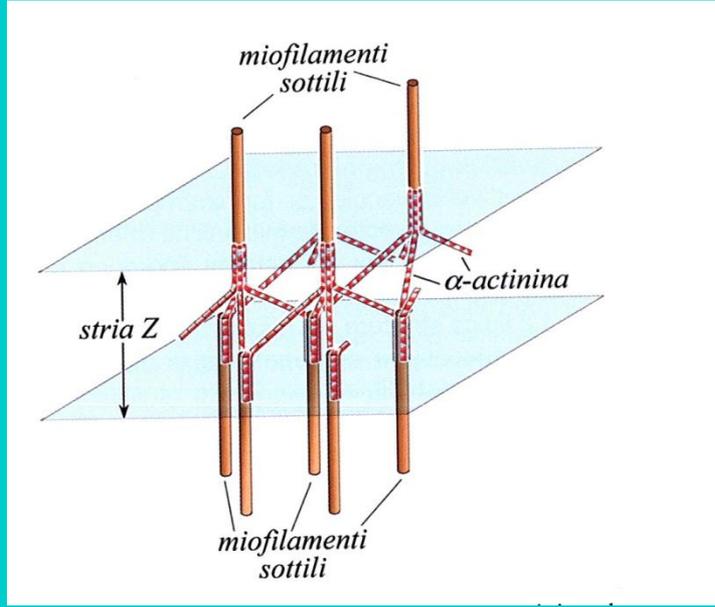
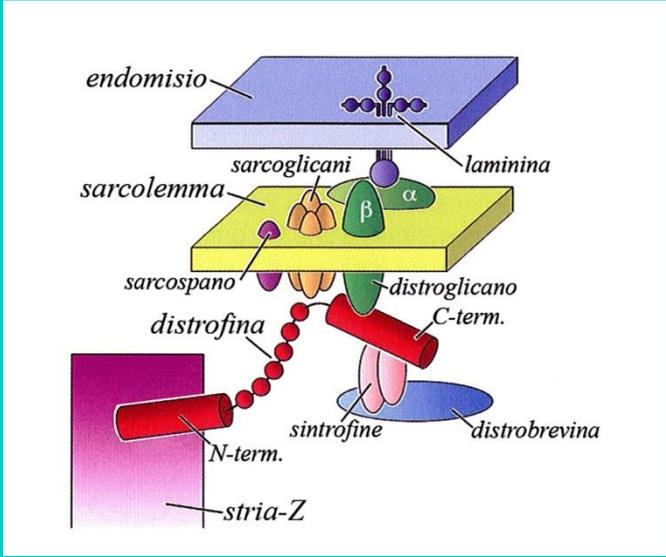
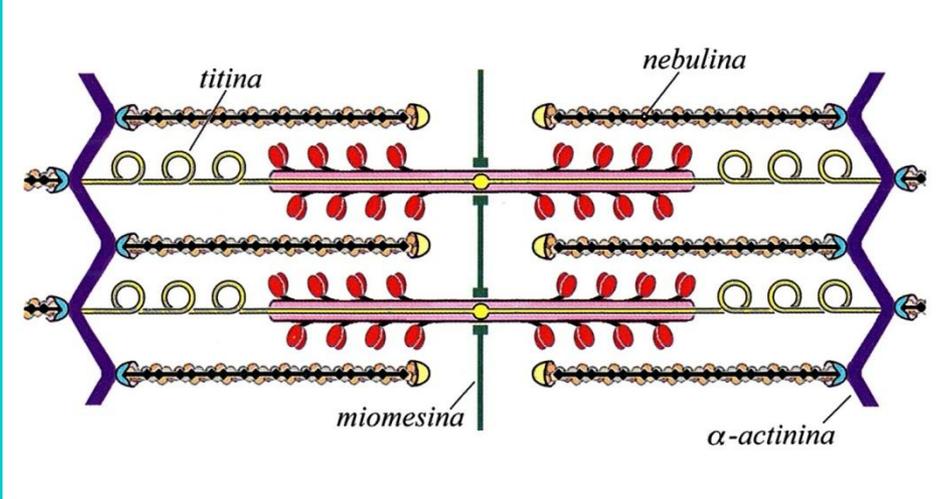


Miosina: esamero; MW 520,000; 2 catene pesanti MW: 220,000 ciascuna. C-terminale: un'elica, N-Terminale: testa Globulare

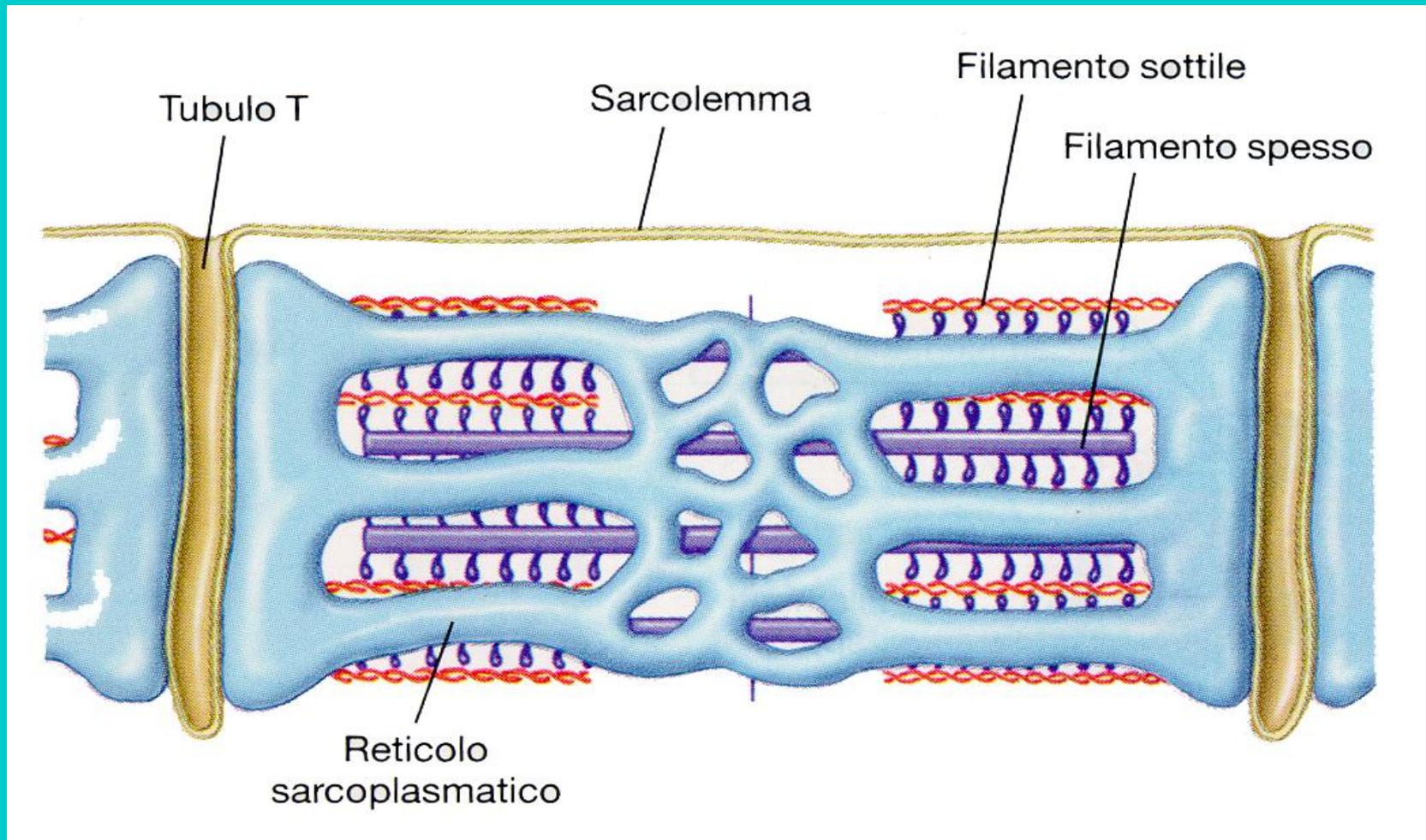


Le proteine del sarcomero

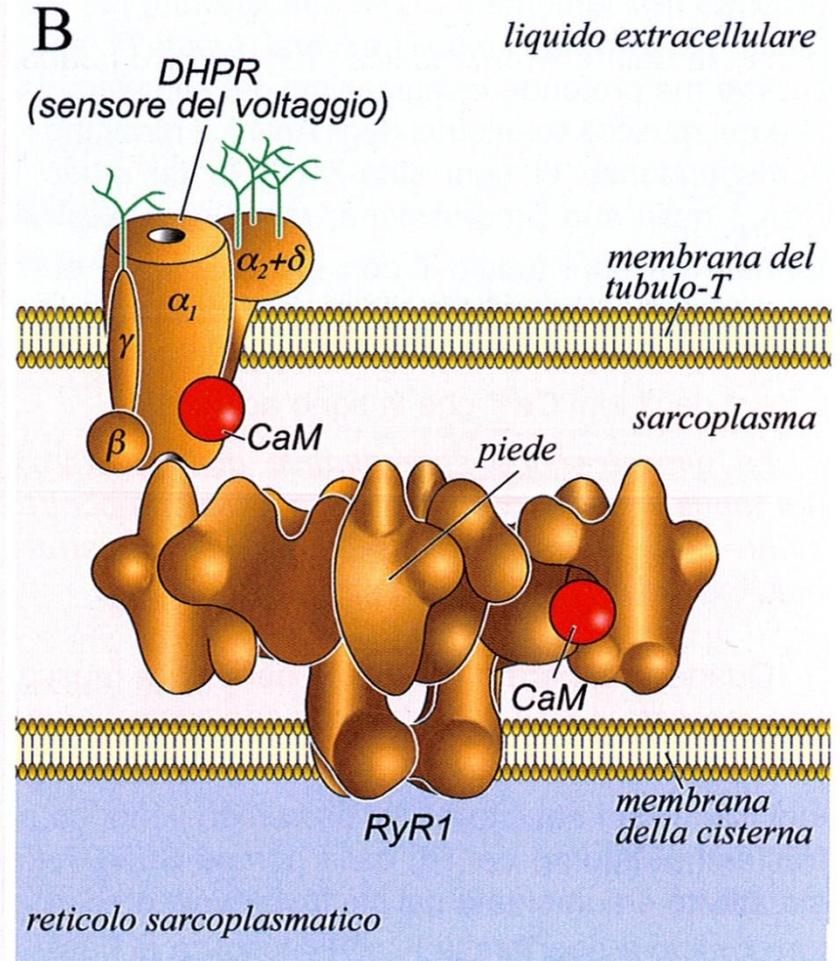
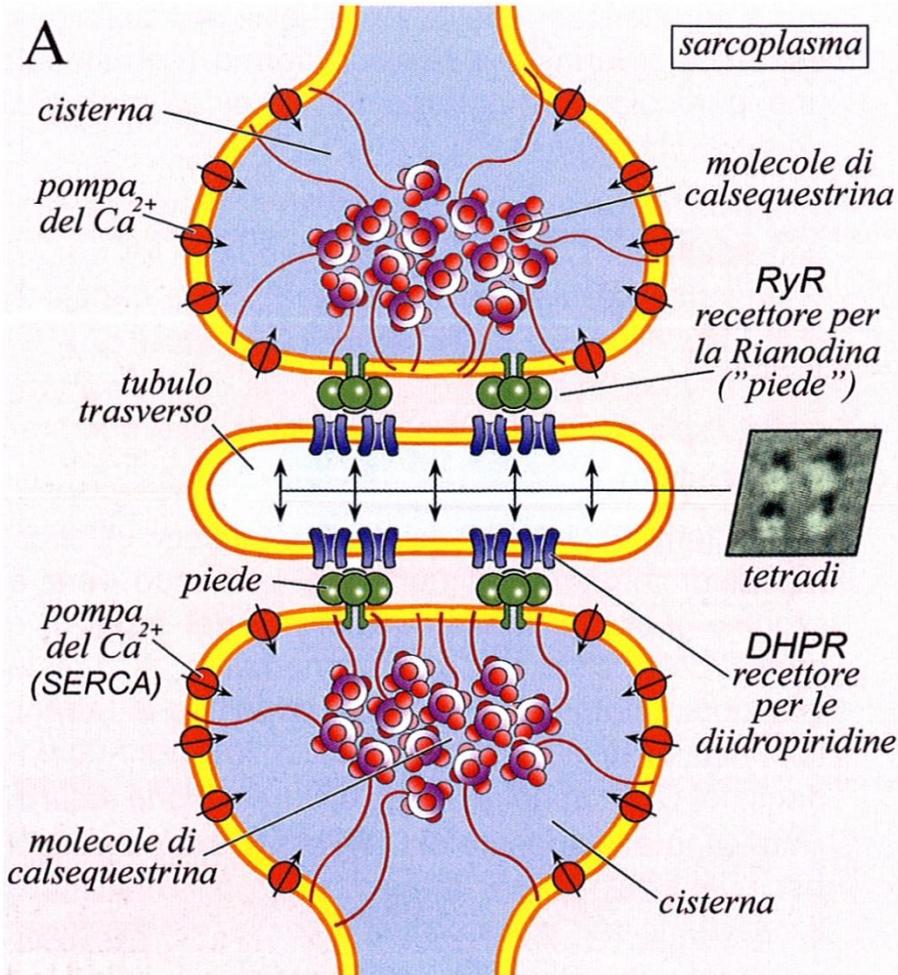




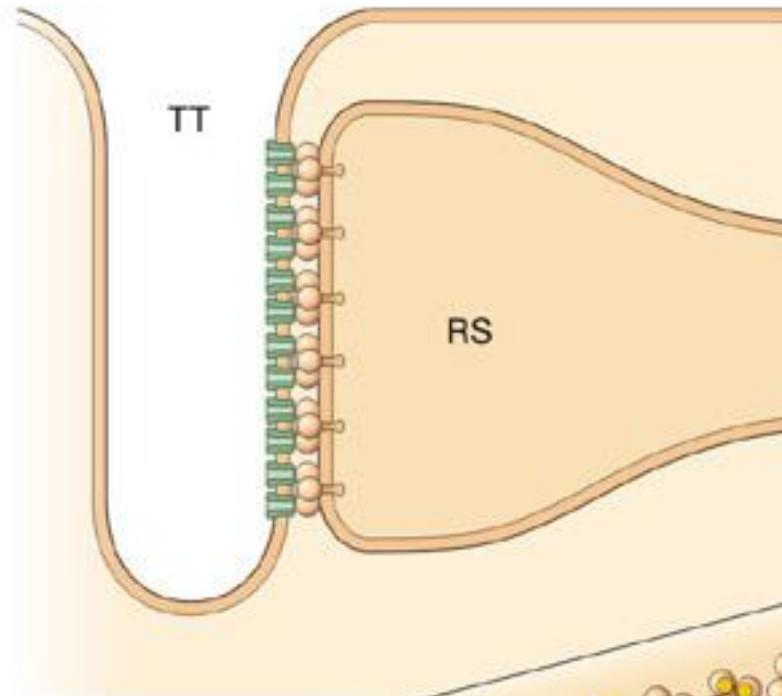
Il Reticolo Sarcoplasmatico: avvolge ogni singola miofibrilla ed è il sistema di membrane che controlla la concentrazione di Ca^{2+} citoplasmatica.



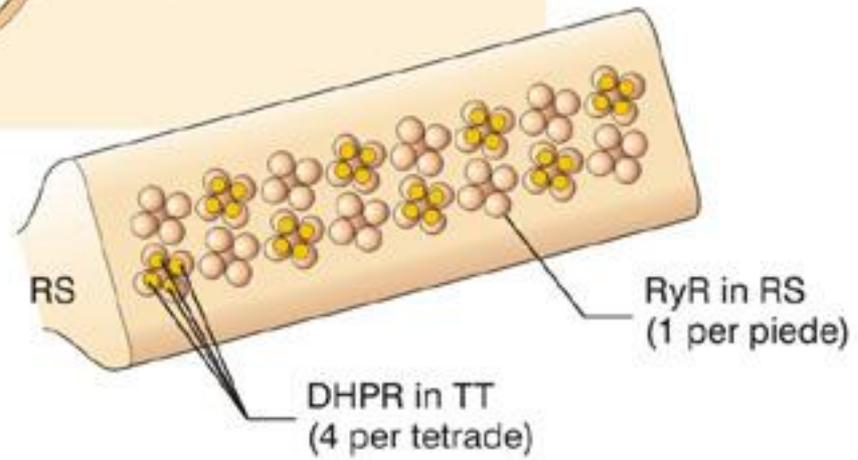
TESSUTI MUSCOLARI



Muscolo scheletrico



a



Un neurone innerva più fibre muscolari scheletriche

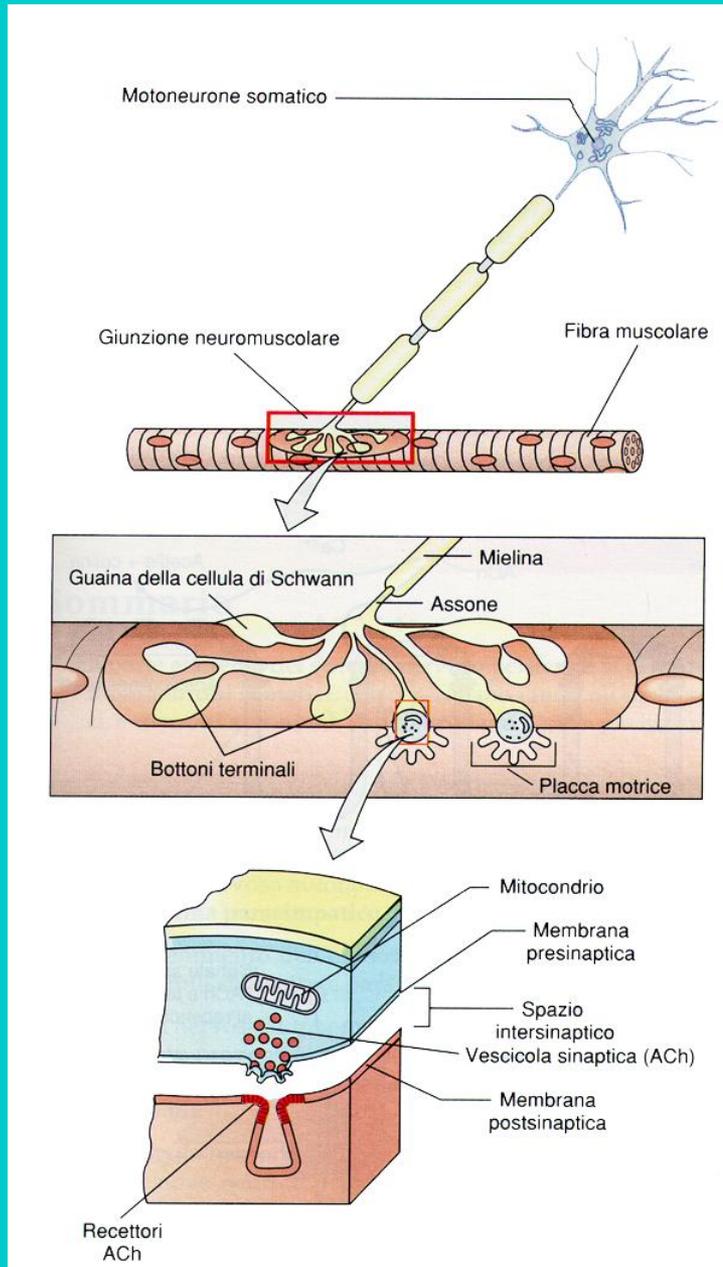


La giunzione neuromuscolare si ramifica a formare diverse placche motrici

I corpi cellulari dei neuroni somatici si trovano all'interno della sostanza grigia del midollo spinale o del cervello.

L'assone è singolo e raggiunge la cellula bersaglio che può anche essere molto lontana (fino ad un metro di distanza).

L'impulso trasmesso dal sistema nervoso al muscolo scheletrico è sempre di tipo eccitatorio.

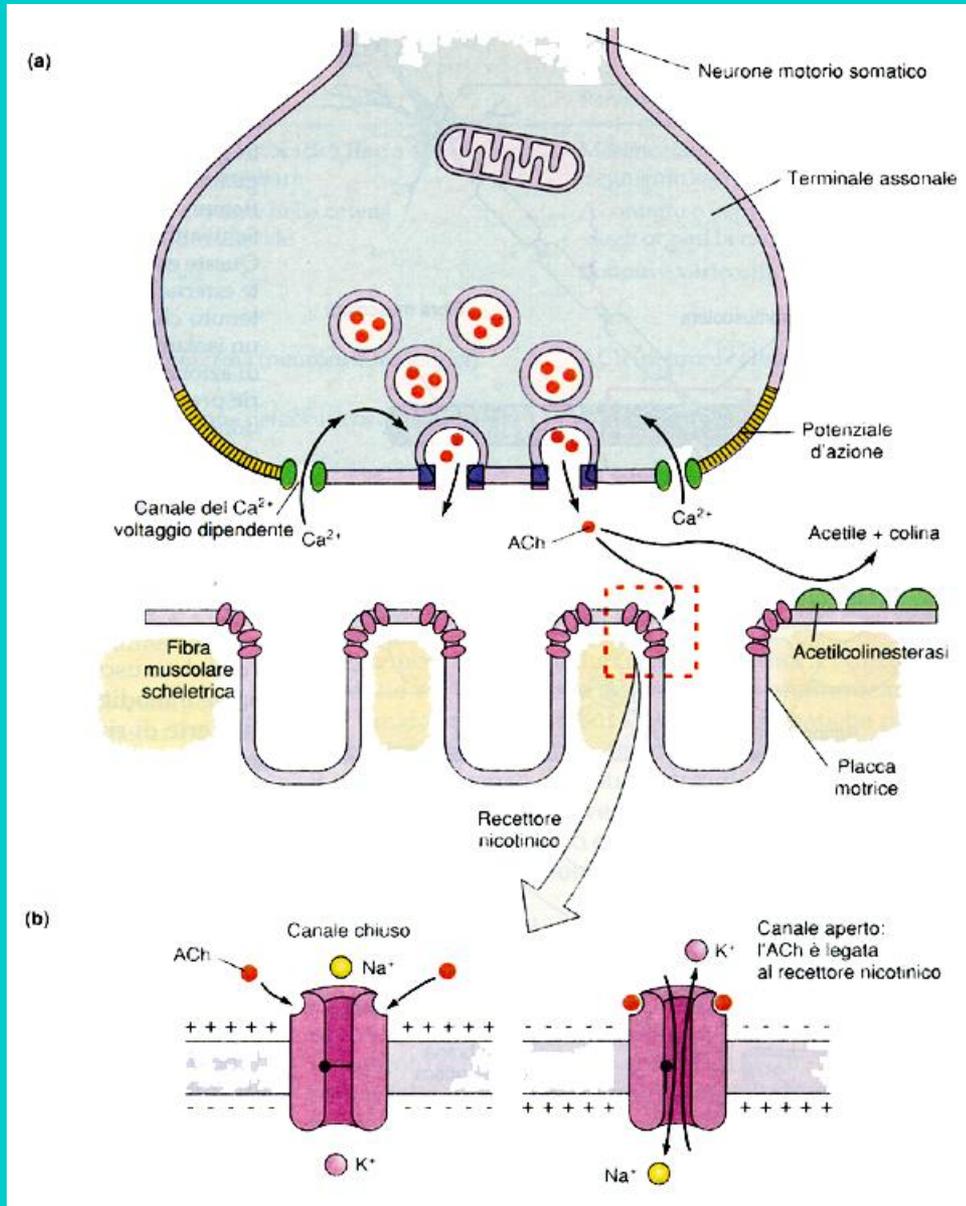


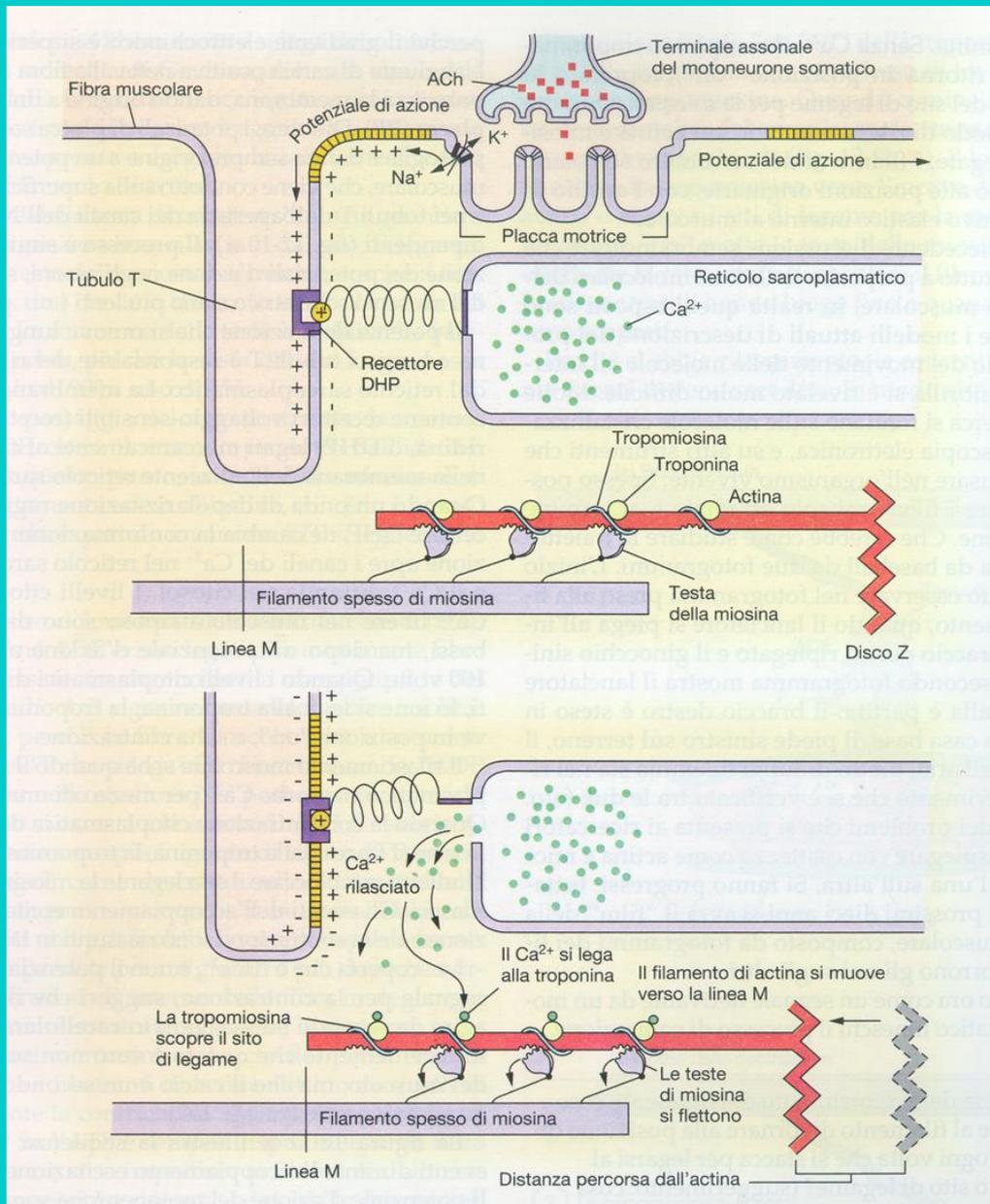
Acetilcolina e depolarizzazione del sarcolemma

L'acetilcolina viene rilasciata nello spazio intercellulare della placca motrice in seguito alla depolarizzazione del terminale assonale.

L'acetilcolina si lega ai recettori nicotinici della membrana postsinaptica che formano canali per cationi monovalenti (Na^+ e K^+).

L'apertura di questi canali permette l'ingresso di Na^+ e quindi depolarizzazione della membrana plasmatica della fibra muscolare.





**Accoppiamento
eccitazione-
contrazione.**
È il processo che trasduce il
segnale elettrico proveniente
dai motoneuroni in
contrazione muscolare.
L'acetilcolina genera un
potenziale di placca che
determina l'origine del
potenziale d'azione muscolare
(PDA). Questo potenziale
d'azione scatena il rilascio di
Ca²⁺ dagli stores intracellulari.

La teoria dello scorrimento dei filamenti

Formulata da Hugh Huxley nel 1969 e basata sull'evidenza sperimentale derivante da

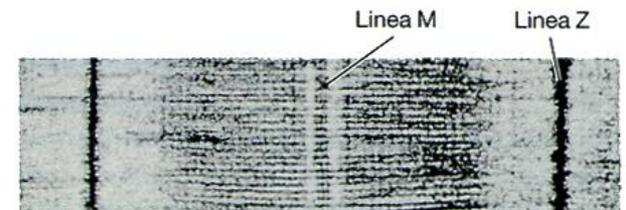
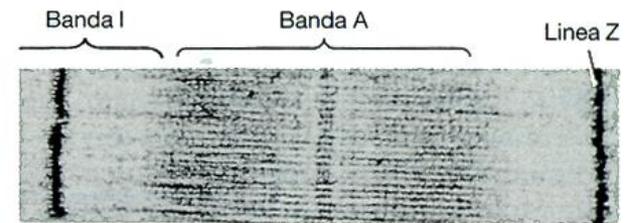
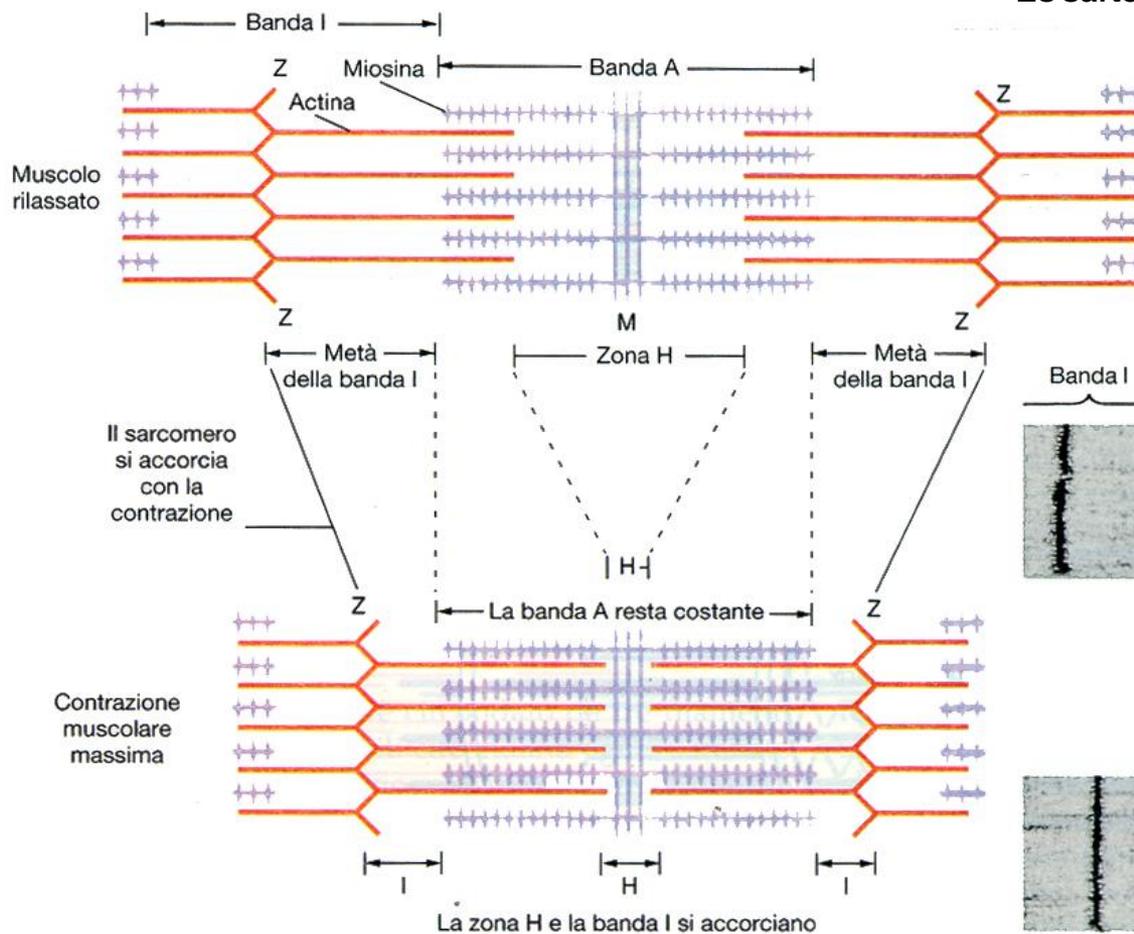
- microscopia elettronica
- diffrazione a raggi X sul muscolo vivente
- analisi biochimica delle proteine muscolari

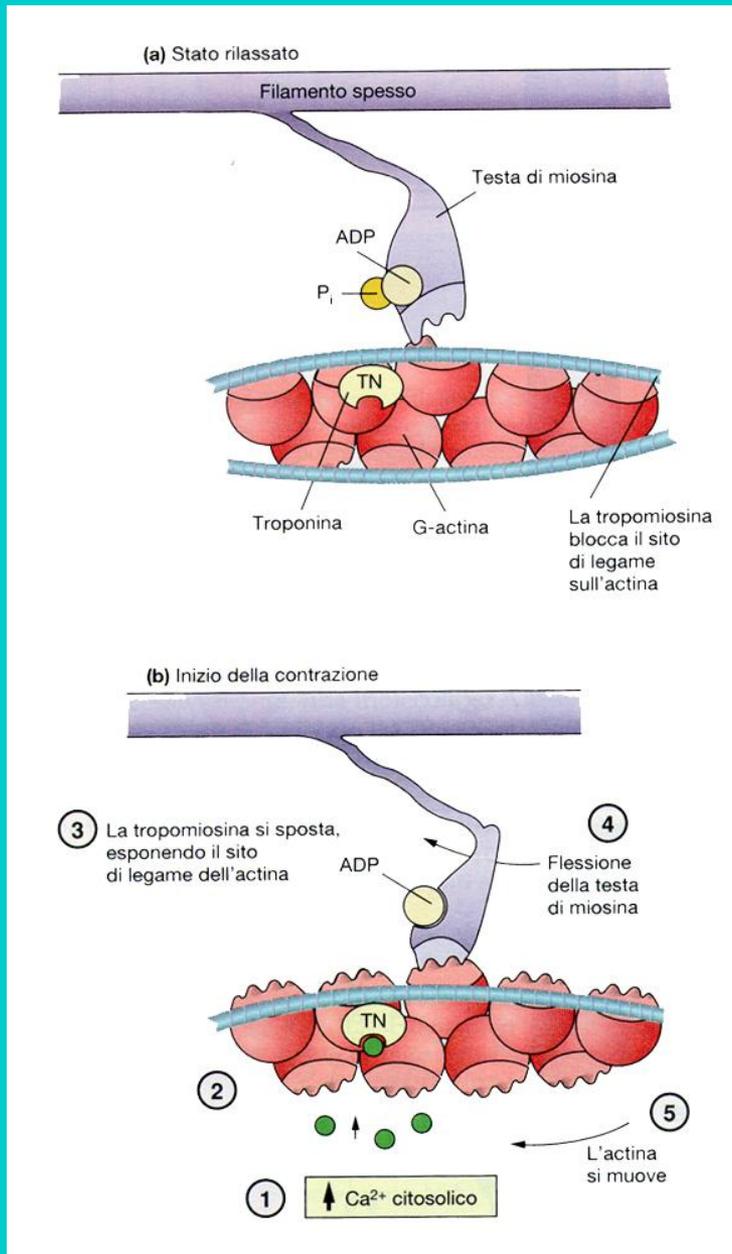
Accorciamento sarcomero 400 nm circa

Accorciamento ai tendini:

400nm x numero sarcomeri

Es sartorio di rana = 16 mm, si accorcia di 3,2 mm
(circa 8000 sarcomeri)



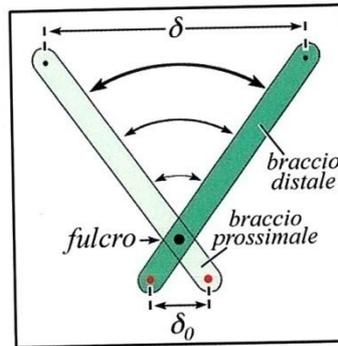
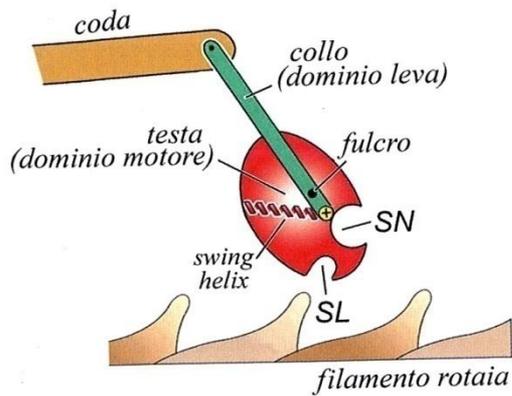


Il ruolo regolatorio di tropomiosina e troponina nella contrazione.

Queste due proteine hanno il ruolo di regolare la contrazione.

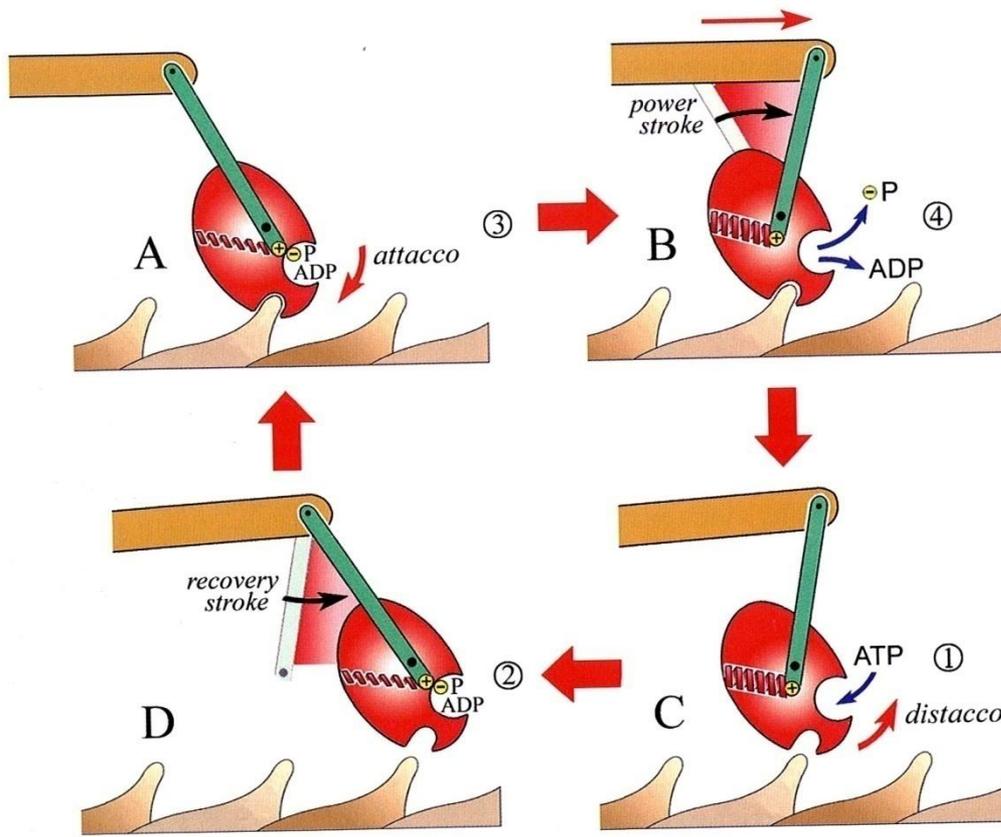
La tropomiosina blocca il sito di legame della miosina all'actina (**posizione off**).

La troponina C è in grado - legando il Ca^{2+} - di muovere la tropomiosina dalla **posizione off** alla **posizione on** liberando così il sito di legame miosina-actina e attivando così la contrazione. Il muscolo si rilasserà solo quando la concentrazione mioplasmatica del Ca^{2+} diminuirà.

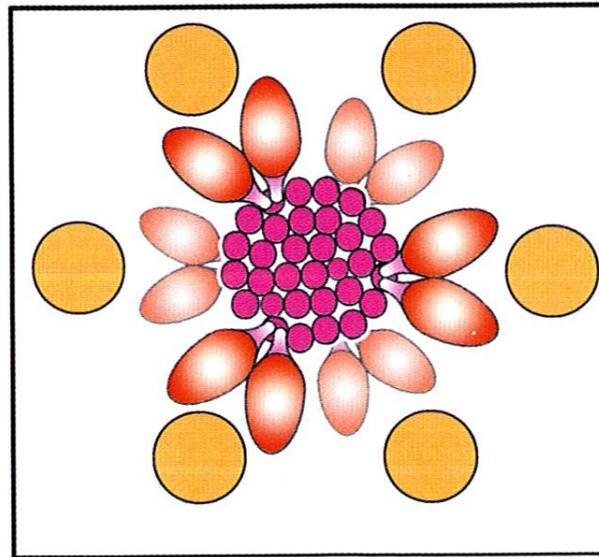
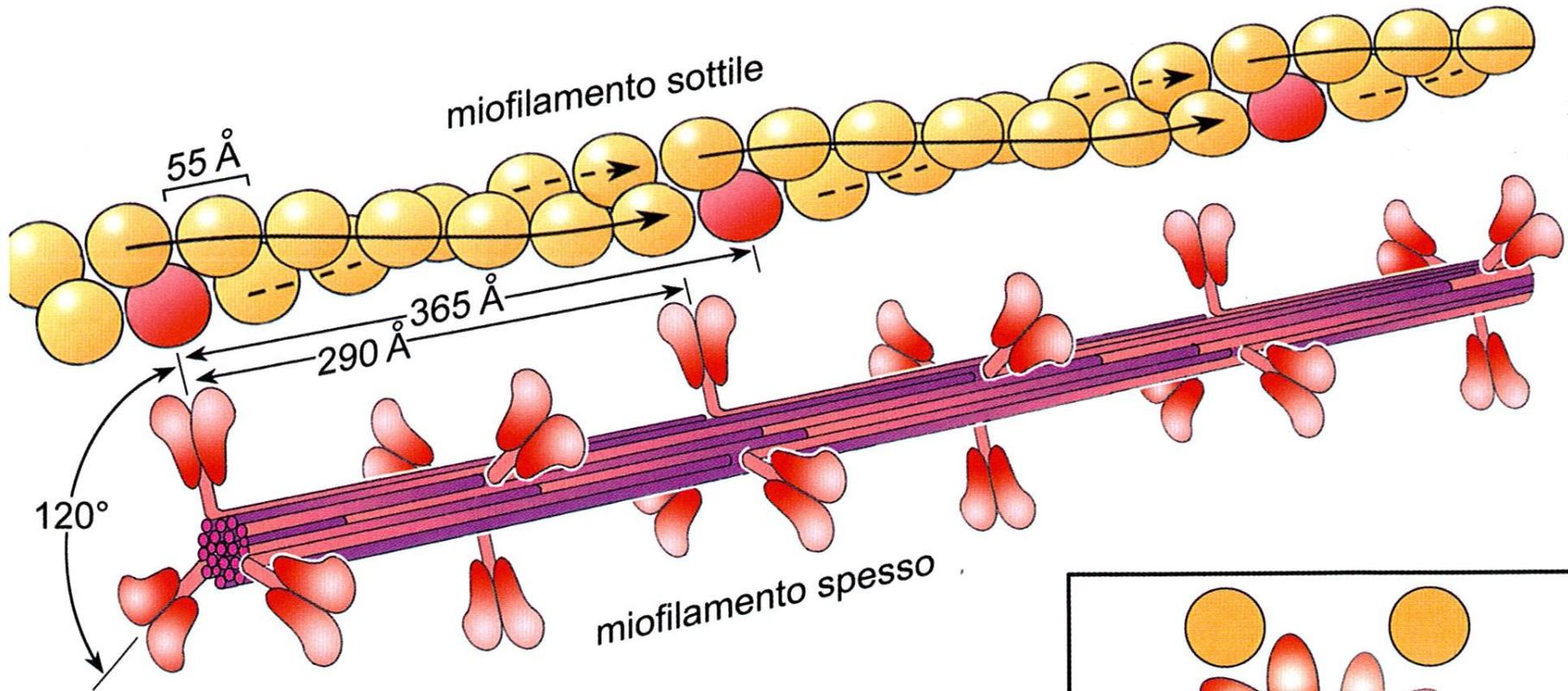


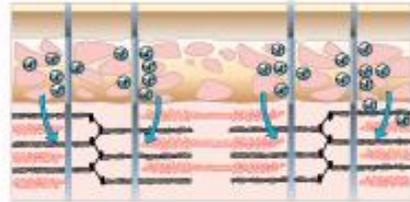
Ciclo operativo delle proteine motrici

Passo $\delta=7\text{nm}$



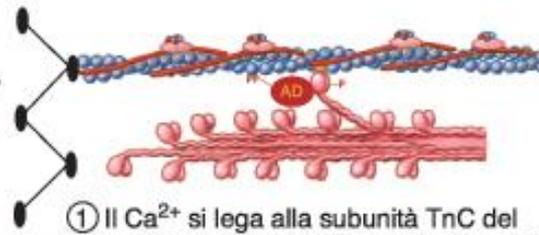
Velocità di accorciamento del sarcomero $10 \mu\text{m s}^{-1}$



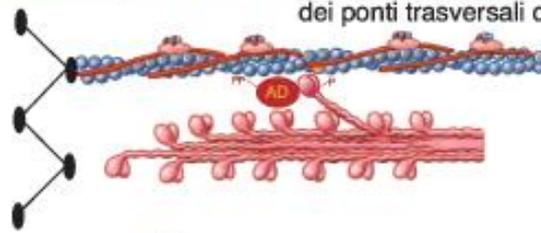


Nella fibra muscolare, la contrazione ha inizio con la liberazione di Ca^{2+} .

La depolarizzazione di membrana ad opera del potenziale d'azione causa la liberazione di ioni Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico.



① Il Ca^{2+} si lega alla subunità TnC del complesso Troponina-Tropomiosina. Ciò dà origine a modificazioni conformazionali che alla fine spostano la posizione della tropomiosina esponendo i siti di legame per la miosina situati sull'actina. A quel punto viene liberato P_i .

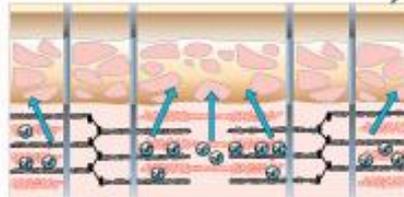


Se il Ca^{2+} è presente, i cicli dei ponti trasversali continuano

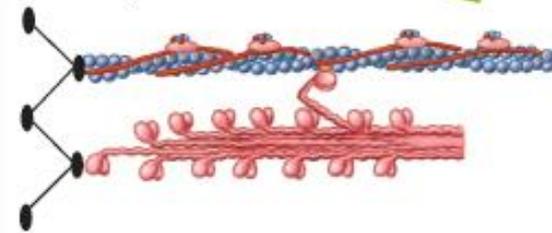
Se il Ca^{2+} è rimosso il ciclo si interrompe e il muscolo si rilassa.

Se l'ATP è rimosso, i ponti trasversali rimangono attaccati e insorge il rigor mortis. Il ciclo si interrompe qua.

La ripolarizzazione della membrana consente la ricaptazione di ioni Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico.

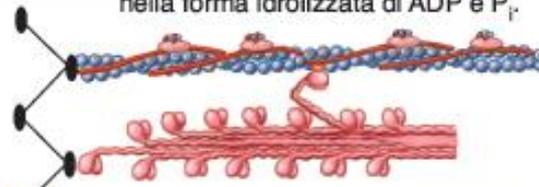


Fino a quando Ca^{2+} e ATP sono presenti il ciclo continua. La linea Z è tirata sempre più vicina alle estremità dei filamenti spessi.



② Il rilascio di P_i scatena il "colpo di potenza" della contrazione. L'energia necessaria è fornita dall'idrolisi di $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i + \text{E}$. Nel corso del "colpo di potenza" la testa della miosina ruota di 45° portando la linea Z più vicina al filamento spesso. A quel punto è liberato l'ADP.

④ L'ATP si lega alle teste di miosina liberando il ponte trasversale. Esso rimane legato nella forma idrolizzata di ADP e P_i .



③ La miosina rimane nella posizione legata fino a quando l'ATP si lega alla testa della miosina o è rimosso il Ca^{2+} .



Basi molecolari della contrazione

- 1 - La testa della miosina è legata ad una molecola di G-actina**
- 2 - Il legame dell'ATP alla testa della miosina induce il rilascio**
- 3 - L'idrolisi dell'ATP induce il movimento della miosina**
- 4 - La testa della miosina si lega ad una nuova G-Actina**
- 5 - ADP e fosfato vengono rilasciati**
- 6 - La testa ruota generando quindi lo scorrimento**

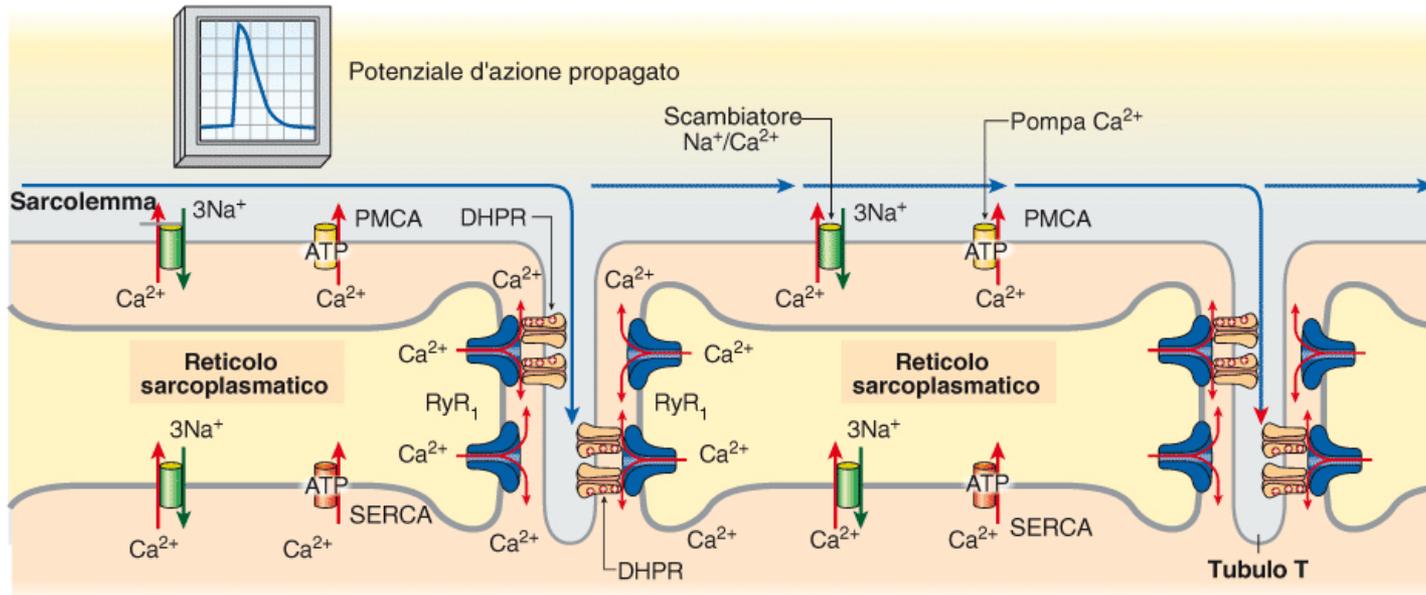
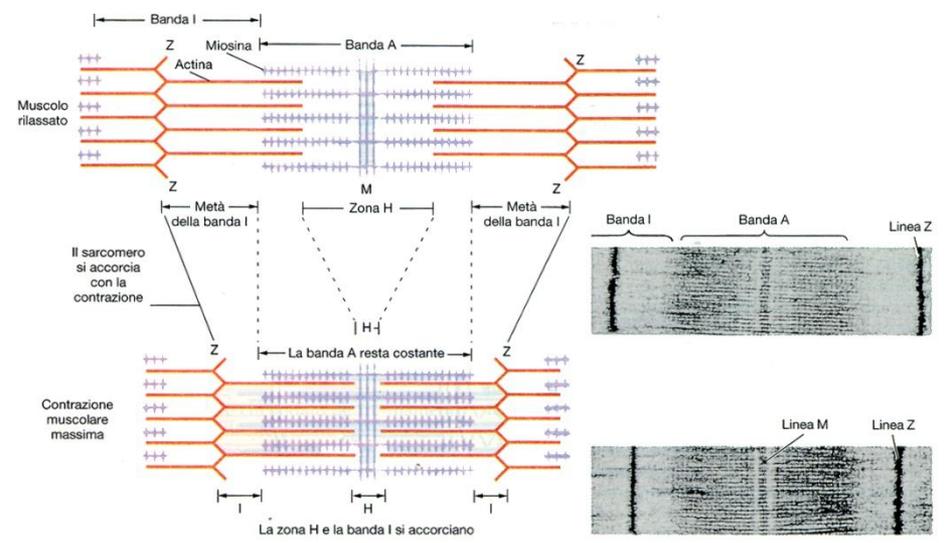


Figura 8.9 Recettori DHPR (sensori del potenziale) presenti nella membrana del tubulo T e raggruppati in tetradi. Accoppiamento eccitazione contrazione ed eventi che determinano l'aumento del Ca^{2+} nel sarcoplasma. PMCA, pompa del Ca^{2+} ; DHPR, recettore per la diidropiridina; RyR₁, recettore per la rianodina; SERCA, proteina di trasporto del calcio del reticolo sarcoplasmatico.



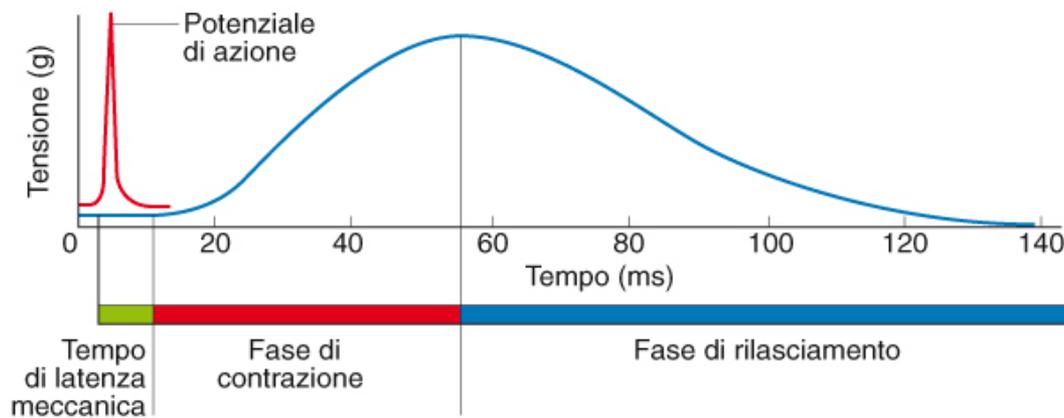
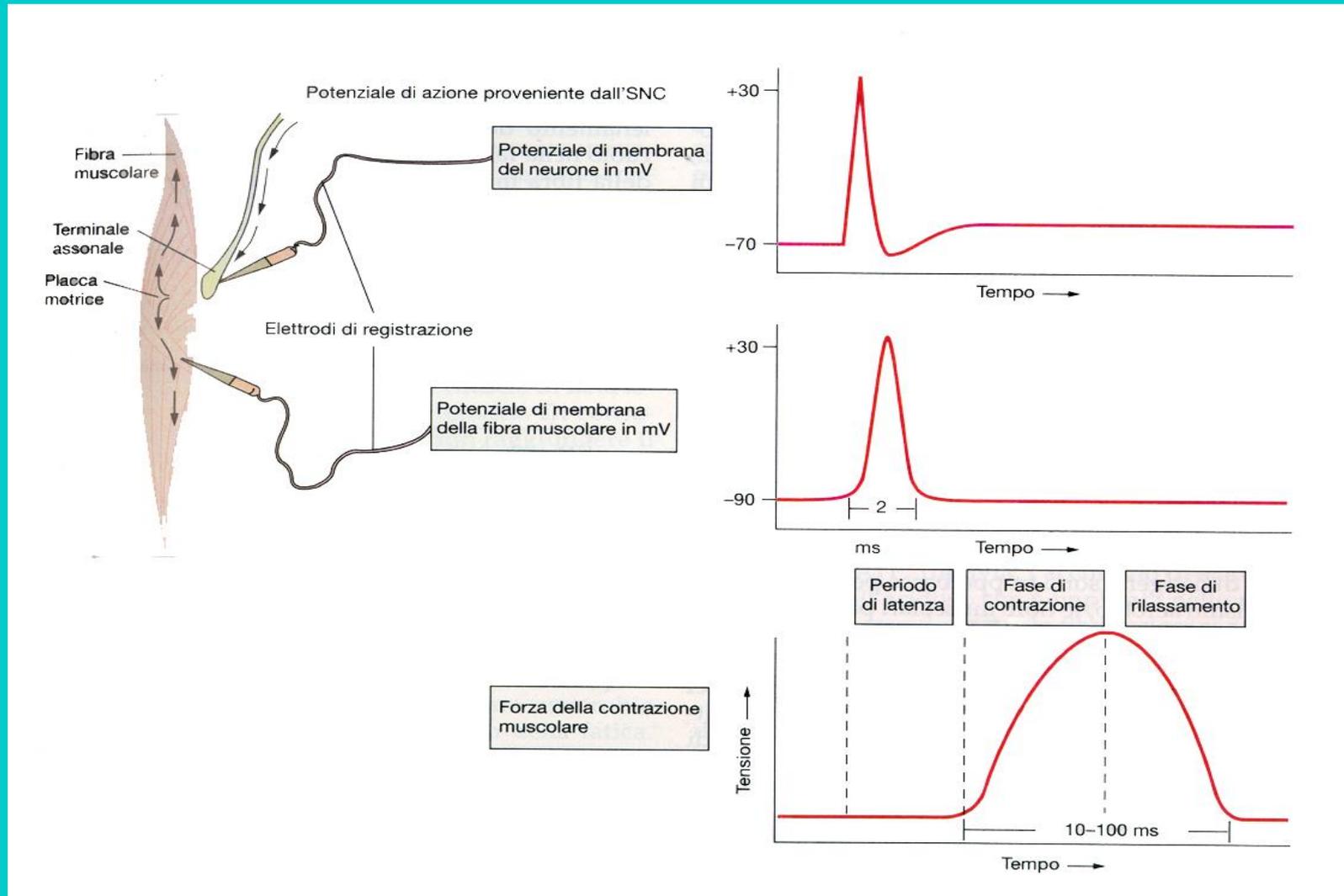


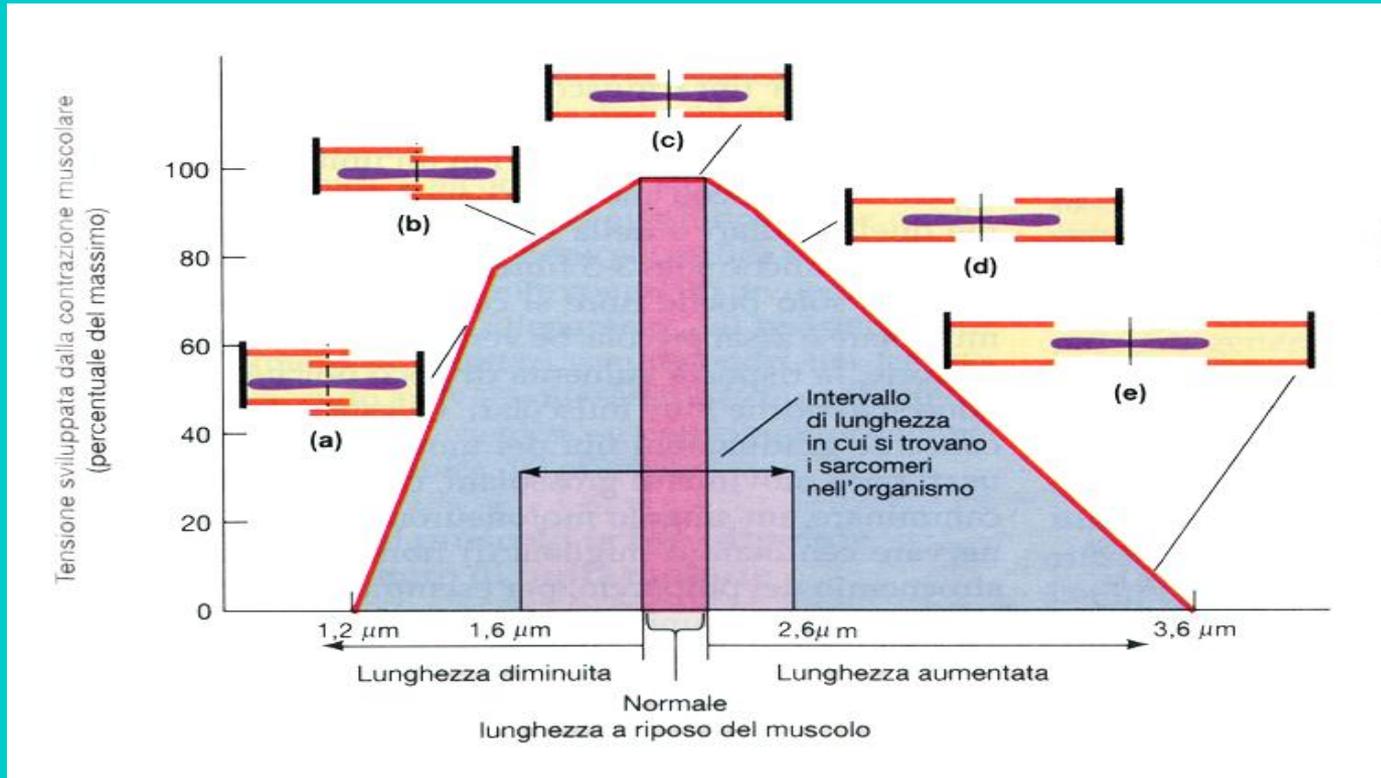
Figura 8.10 Relazione temporale tra evento elettrico (eccitazione, potenziale d'azione, in rosso) e evento meccanico (sviluppo di tensione durante la contrazione, curva in azzurro) durante una scossa singola.

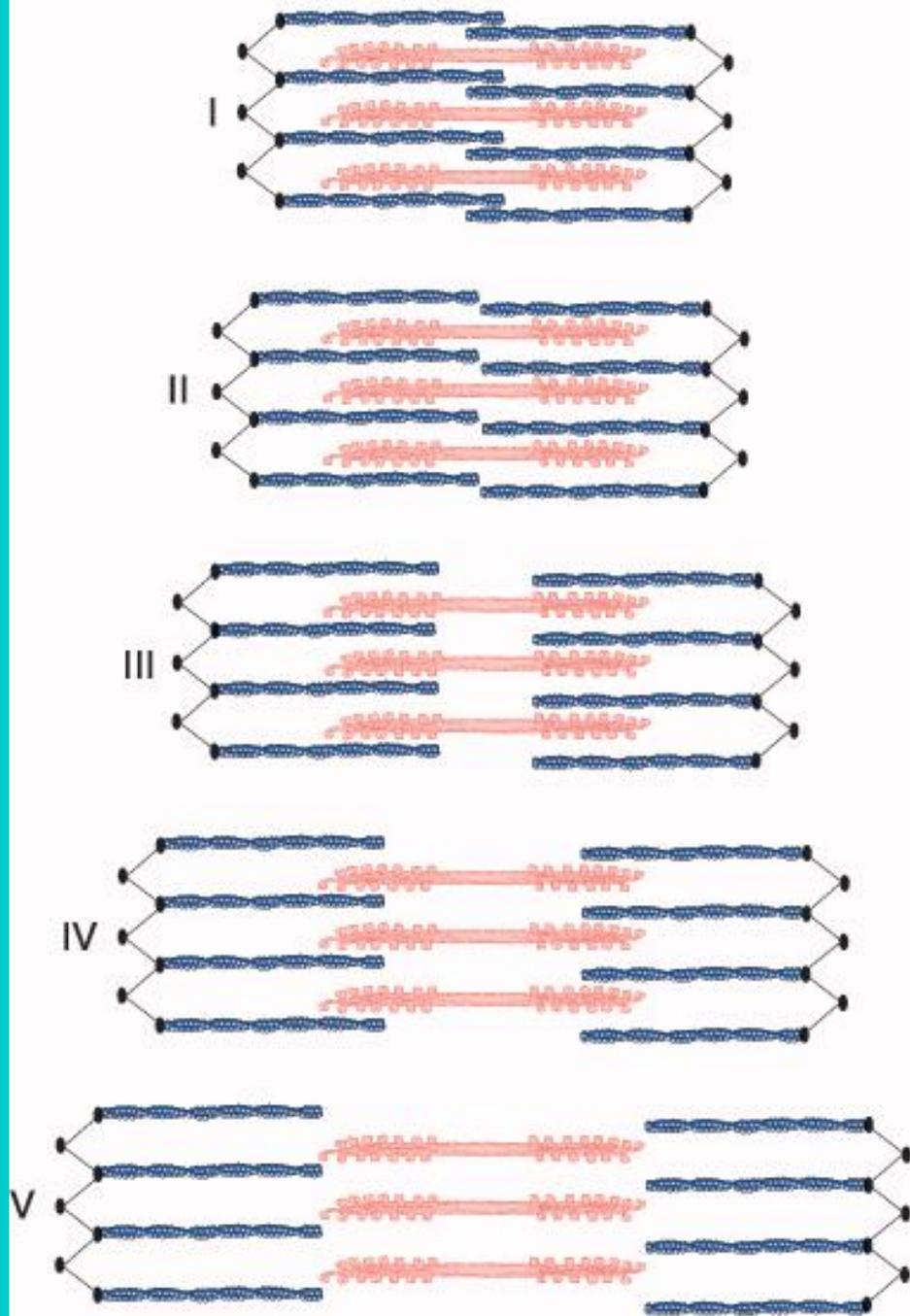
Eventi elettrici ed eventi meccanici



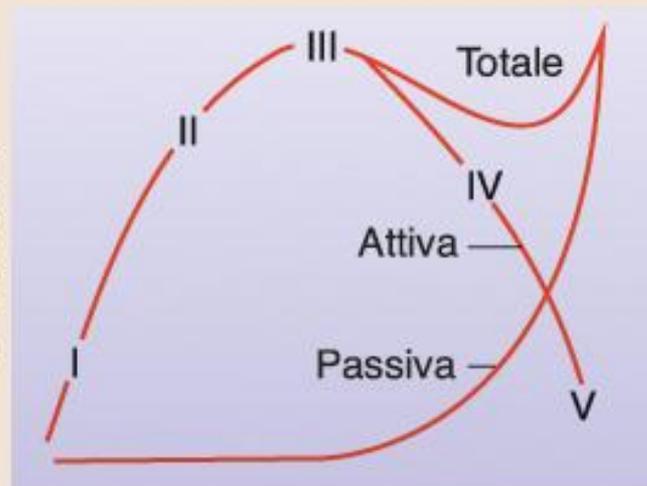
Regolazione lunghezza-tensione

La tensione e quindi la forza sviluppata dal muscolo è funzione della lunghezza del sarcomero. In condizioni normali la lunghezza a riposo dei muscoli scheletrici garantisce che essi si trovino alla lunghezza ottimale all'inizio della contrazione.





FORZA

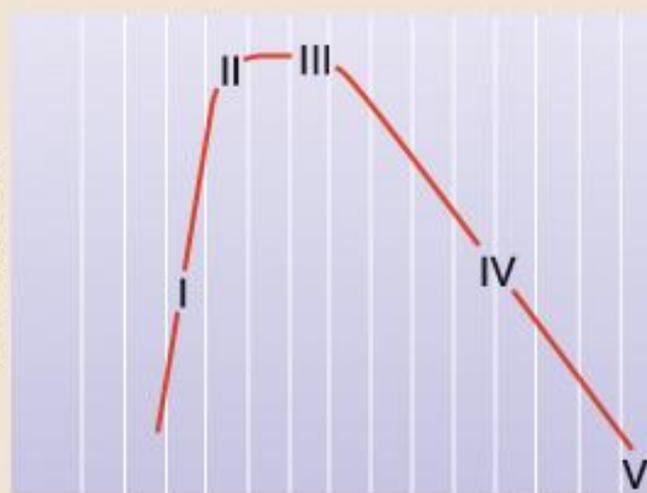


1.2 1.6 2.0 2.4 2.8 3.2 3.6

Lunghezza (μm)

MUSCOLO INTERO

FORZA



1.2 1.6 2.0 2.4 2.8 3.2 3.6

Lunghezza (μm)

SARCOMERO SINGOLO

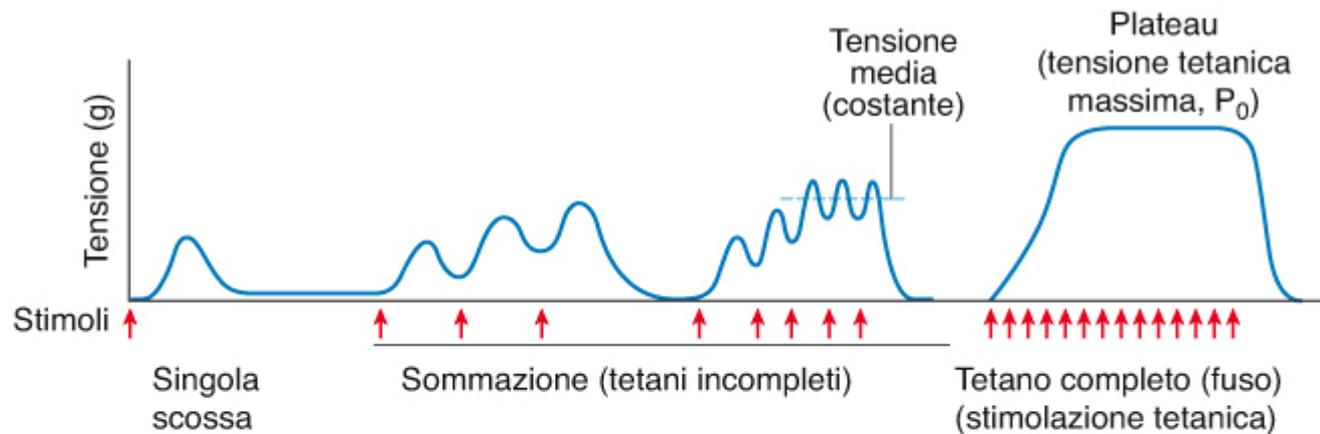


Figura 8.15

Scossa singola, tetani incompleti a due frequenze di stimolazione e tetano completo.

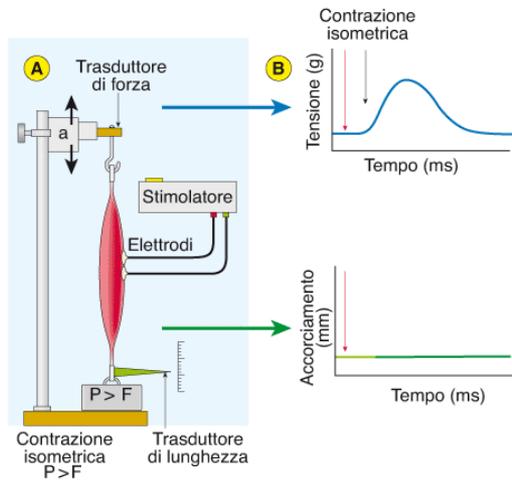
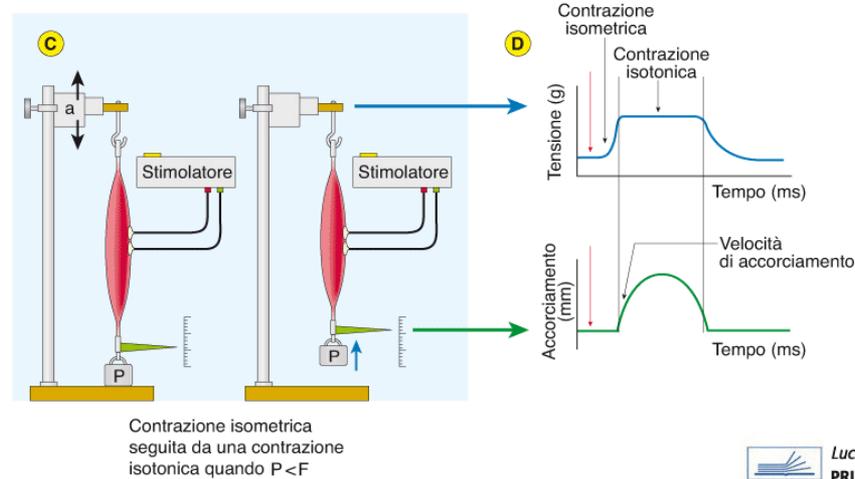


Figura 8.12 (A) Preparato sperimentale e (B) registrazioni simultanee di tensione sviluppata e accorciamento (pari a zero) durante una scossa singola in condizioni isometriche. (C) Preparato sperimentale e (D) decorso temporale della tensione e dell'accorciamento durante una contrazione isometrica seguita (dopo che la forza sviluppata dal muscolo ha superato il peso) da contrazione isotonica. La velocità di accorciamento è calcolata dalla tangente all'inizio della curva di accorciamento.



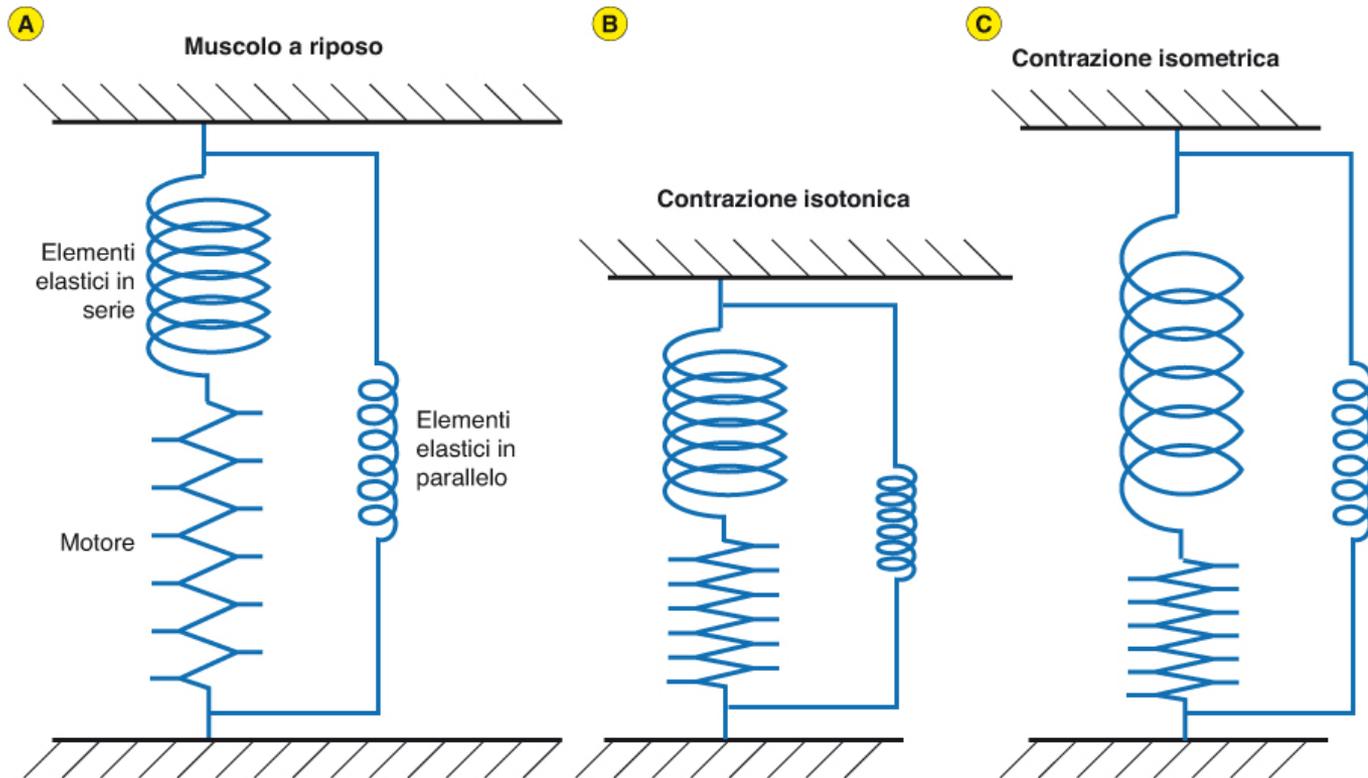
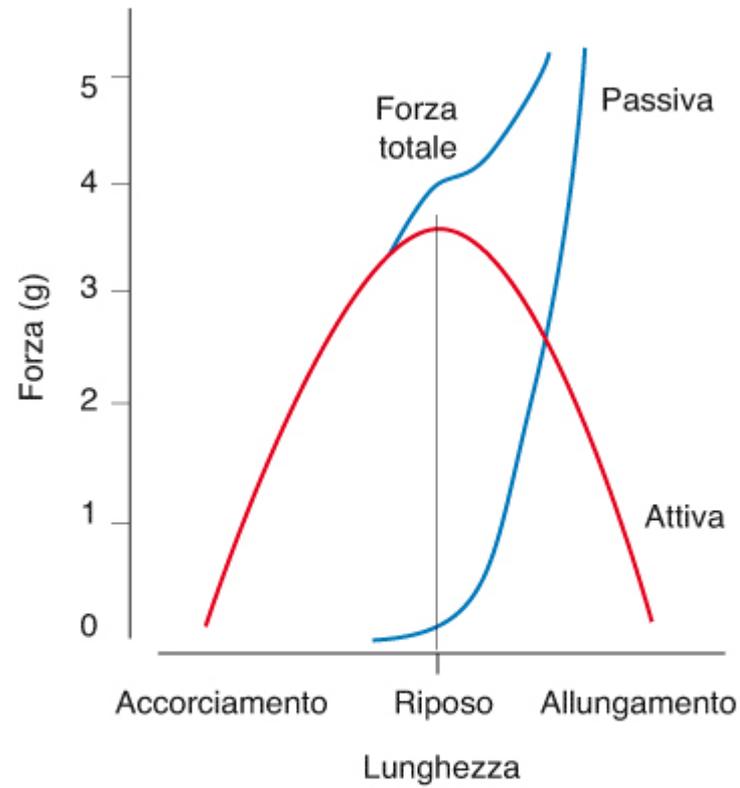
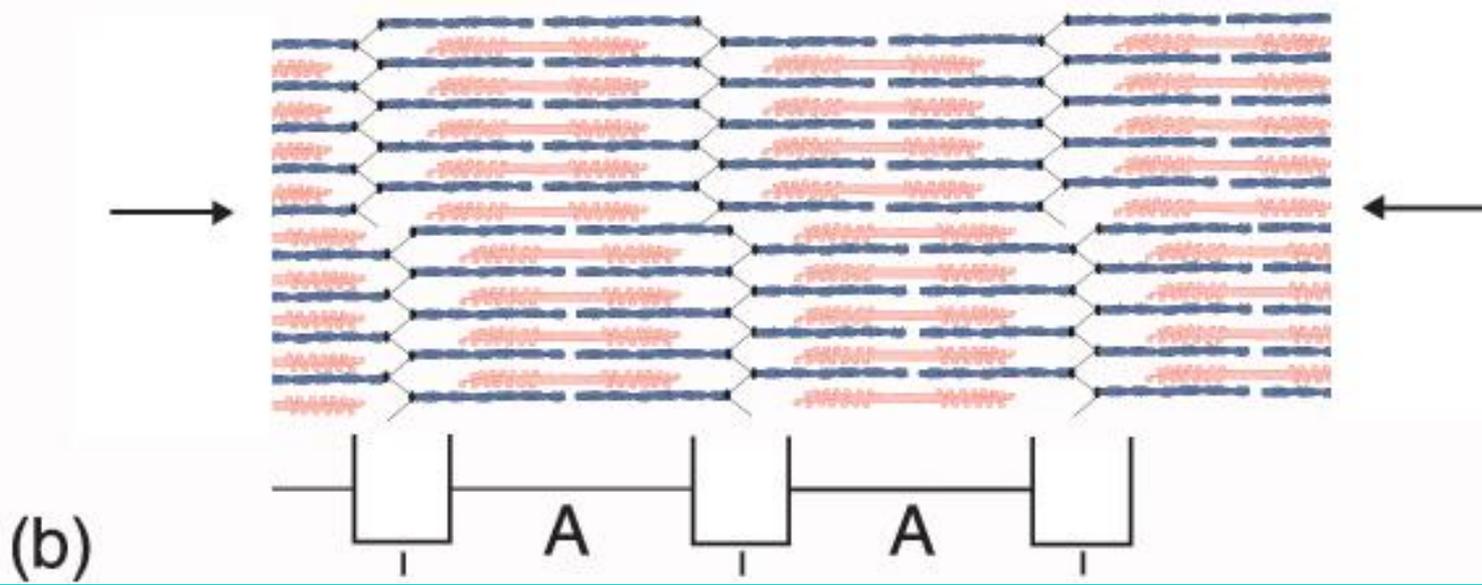
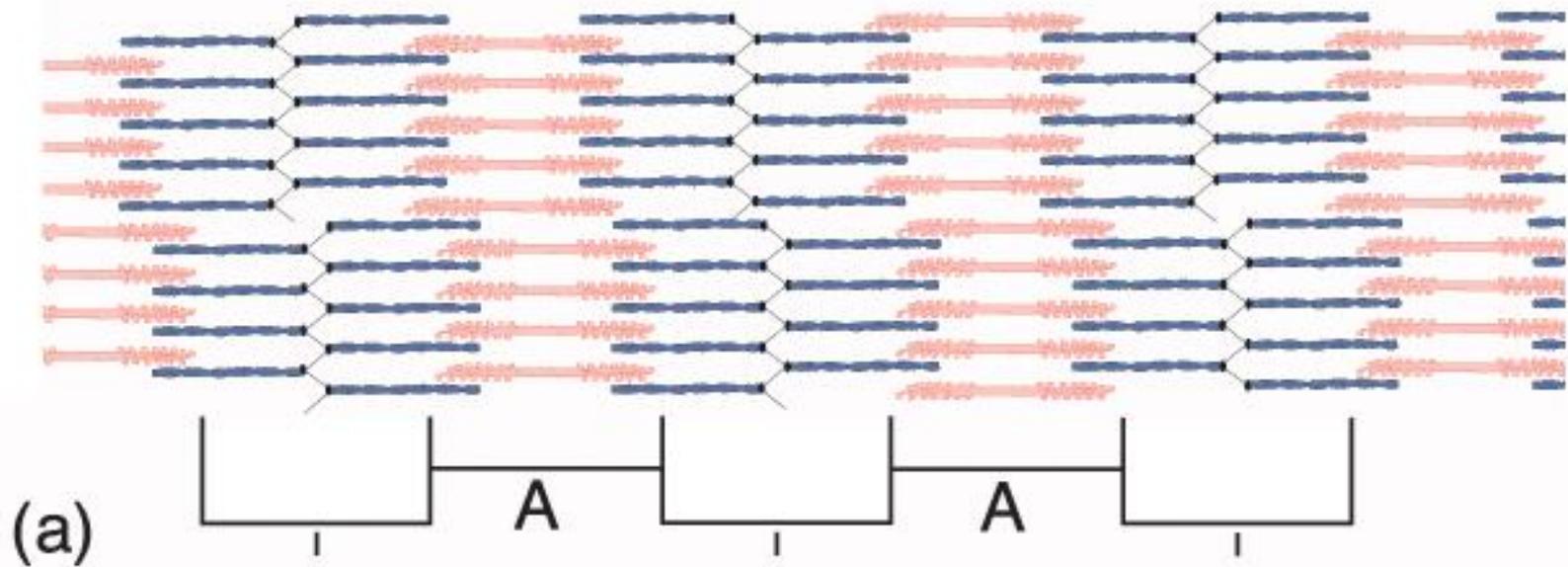


Figura 8.13 Il "motore" rappresenta gli elementi contrattili (sarcomeri); le molle gli elementi elastici in serie (tendini) e in parallelo (membrane e fasce connettivali).





La scossa semplice

Un singolo ciclo eccitazione-contrazione è definito scossa muscolare

- Periodo latente: breve periodo tra lo stimolo elettrico e l'inizio della contrazione. Tempo durante il quale il Ca^{2+} è rilasciato dal SR, tanto da iniziare l'accorciamento (ca. 2 msec)
- Periodo di contrazione: parte in salita del tracciato (da 10 ad 100 msec)
- Periodo di rilasciamento: parte del tracciato in discesa (10-80 msec). Uptake attivo di Ca^{2+} da parte del SR
- Periodo refrattario: 5 msec. Assoluto e relativo.

Sommazione di contrazioni

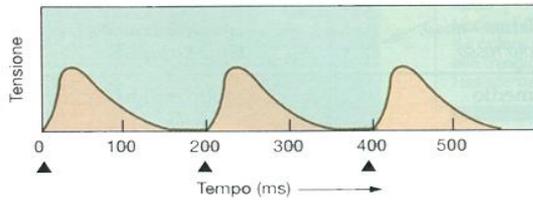
La forza generata dalla contrazione aumenta quando aumenta la frequenza dei potenziali d'azione.

Quando gli intervalli fra le singole contrazioni sono lunghi la fibra ha la possibilità di rilassarsi.

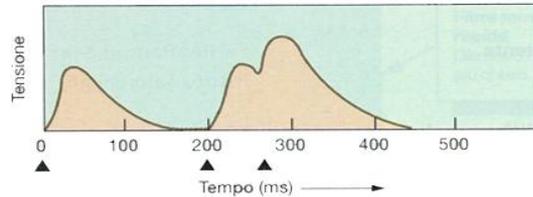
Quando invece la fibra muscolare non si sarà completamente rilassata avremo sommazione.

La sommazione porterà al tetano incompleto o completo.

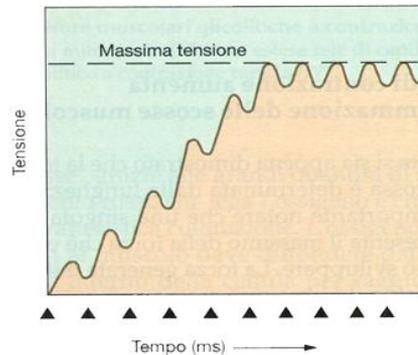
(a) Scosse singole



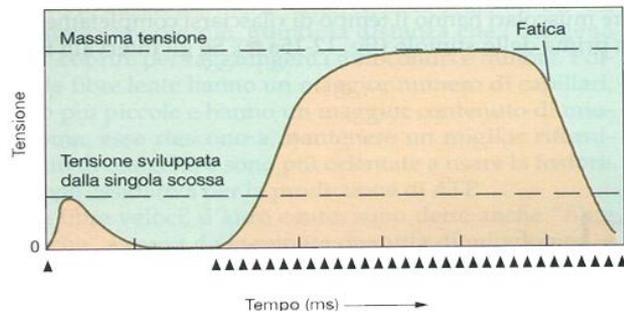
(b) Sommazione

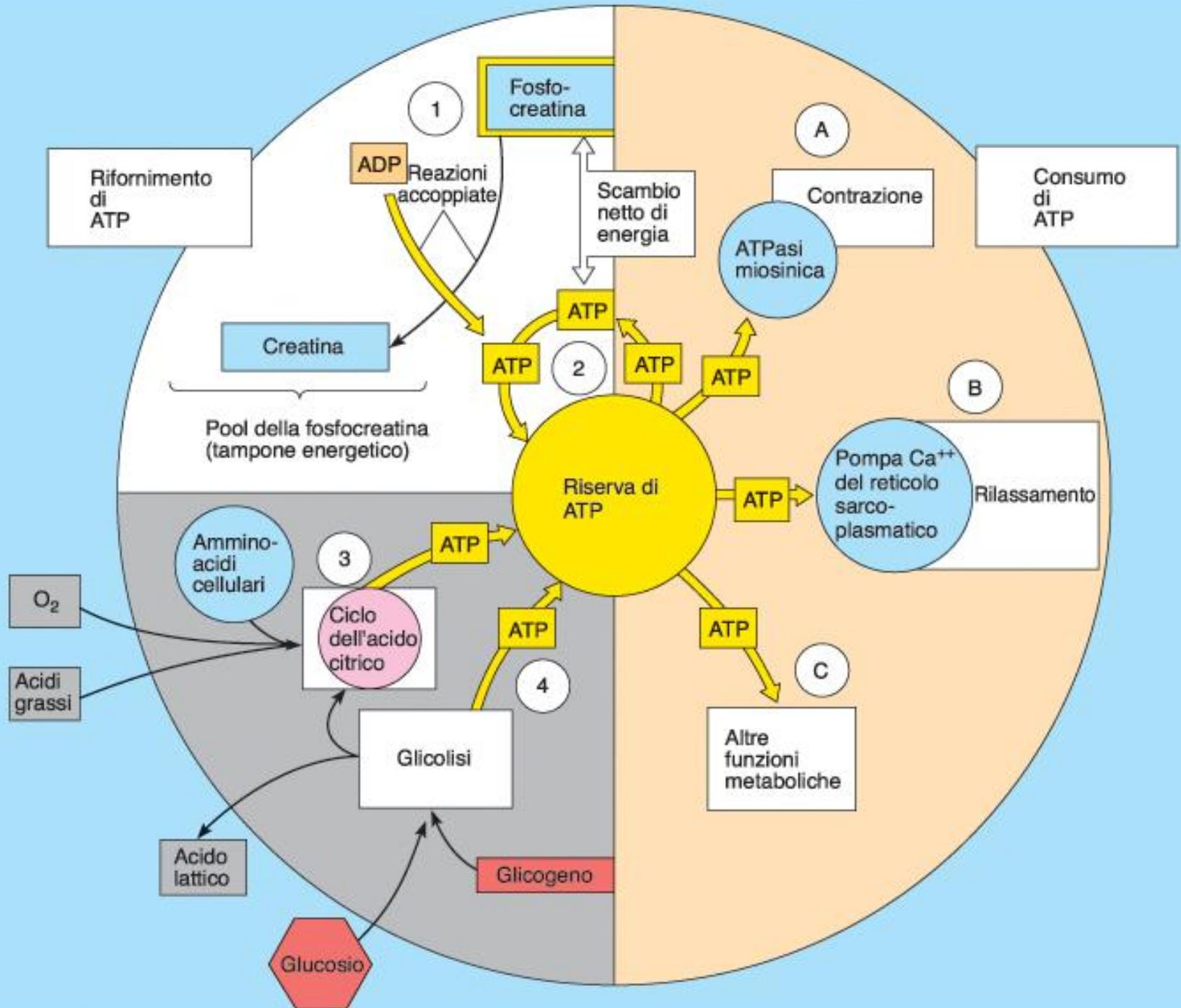


(c) La sommazione porta al tetano incompleto



(d) La sommazione conduce al tetano completo





La contrazione del muscolo scheletrico dipende dal rifornimento continuo di ATP

Fonti di ATP

- L'ATP presente in un muscolo a riposo è sufficiente per pochi secondi
- La fonte principale di ATP extra è quella che deriva dal trasferimento di fosfato dalla **fosfocreatina** all'ADP durante una contrazione muscolare, anche se è sufficiente per altri pochi secondi.
- Per le contrazioni sostenute, l'ATP deriva dalla scissione di glicogeno immagazzinato nel muscolo in glucosio e successivo suo metabolismo. In parte può derivare anche dal metabolismo di grassi e aminoacidi.

Ritorno allo stato di riposo

- Il muscolo scheletrico a riposo produce più ATP di quanto ne necessita. L'ATP trasferisce energia alla fosfocreatina



- La scissione di glucosio per formare ATP continua fino a che è ristabilito il livello di riposo di fosfocreatina

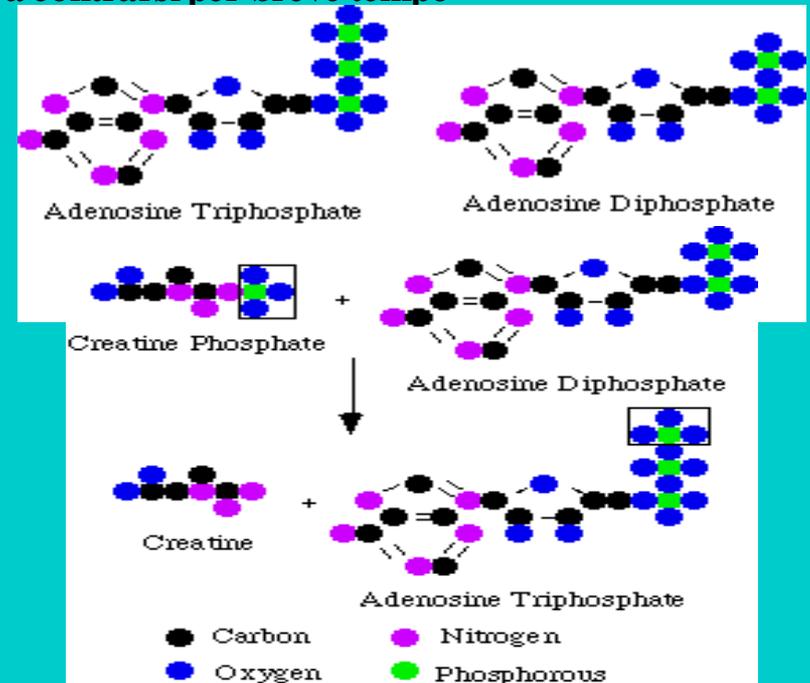
Dove avviene questo?

La glicolisi nel citoplasma (2 ATP)

La fosforilazione ossidativa nei mitocondri (34 ATP)

Strenuo lavoro

- Glicolisi - il glucosio è tagliato in due molecole di ac. piruvico (2 molecole ATP)
- Respirazione aerobica - l'ac. piruvico entra nei mitocondri nel ciclo dell'ac. citrico (34 molecole ATP)
- Ac. Piruvico + O₂ ⇒ CO₂ + H₂O + energia
- L'O₂ fornito ai muscoli può non essere adeguato a scindere l'ac. piruvico in CO₂ e H₂O tanto che l'ac. piruvico è ridotto ad ac. lattico, respirazione anaerobica (non richiede O₂). I muscoli continuano a contrarsi per breve tempo



Fatica muscolare

Fatica e' un termine che viene usato per descrivere una condizione in cui il muscolo non e' piu' in grado di generare o mantenere la potenza attesa.

Diversi fattori giocano un ruolo nella fatica:

1 - alterazioni nella composizione ionica della fibra dovuta alle numerose contrazioni

2 - mancanza di nutrienti muscolari (es. mancanza di glicogeno)

3 - diminuita produzione di neurotrasmettitore

3 - mancanza di accoppiamento eccitazione-contrazione

4 - abbassamento del livello di K^+

5 - abbassamento del pH

• Debito di O_2 - un quantitativo di O_2 extra è necessario per metabolizzare l'ac. lattico accumulato e riportare l'ATP ai livelli normali

• Non modifica negli impulsi nervosi, giunzioni neuromuscolari o stimolazione di fibre muscolari.

• Le contrazioni diventano sempre più deboli fino a che i muscoli cessano di contrarsi a causa di

- insufficiente ATP
- accumulo di prodotti tossici (CO_2 e ac. lattico)
- disturbi del sistema circolatorio che alterano il rifornimento di nutrienti e la rimozione di scorie
- Il muscolo non si contrae, ma neppure si rilascia. La fatica completa può essere confusa con un crampo muscolare. Se si continua ad usarlo, convetirà le proteine presenti nelle fibre in energia.

La fatica centrale

La fatica centrale comprende sintomi di stanchezza e desiderio di interrompere l'attività fisica.

Questo tipo di fatica precede la fatica fisiologica del muscolo stesso ed è probabilmente un meccanismo di difesa dell'organismo indotto forse dall'acido lattico.

Classificazione delle fibre

In base alla velocità di contrazione e alla resistenza alla fatica le fibre muscolari scheletriche possono essere classificate in:

- 1 - fibre **glicolitiche** a contrazione **rapida (IIx)**
- 2 - fibre **ossidative** a contrazione **rapida (IIa)**
- 3 - fibre **ossidative** a contrazione **lenta (I)**

Le fibre muscolari a contrazione rapida sviluppano tensione due o tre volte più velocemente delle fibre a contrazione lenta e presentano dei cicli e-c (ca. 30 msec). La differenza in velocità è dovuta a diverse isoforme della miosina che possiedono diverse velocità ATPasiche.

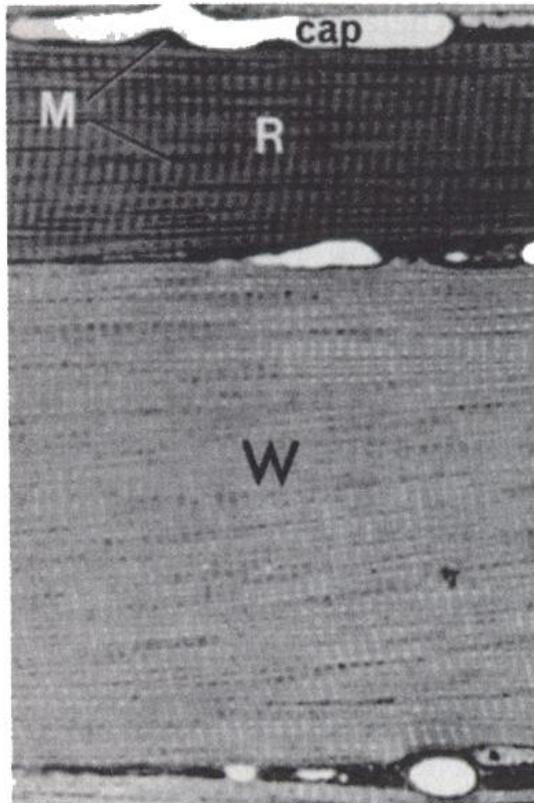
La durata della contrazione dipende dalla velocità con cui le fibre rimuovono il Ca^{2+} dal citosol.

Le fibre rapide utilizzano principalmente la glicolisi anaerobica, mentre le fibre lente utilizzano il ciclo dell'acido citrico.

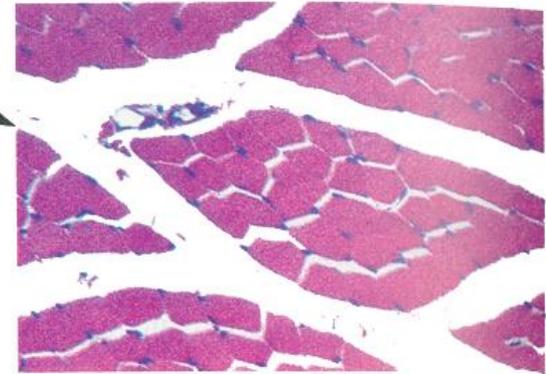
Le fibre lente sono più vascolarizzate.

Le fibre lente sono anche definite fibre rosse, mentre le veloci vengono chiamate fibre bianche.

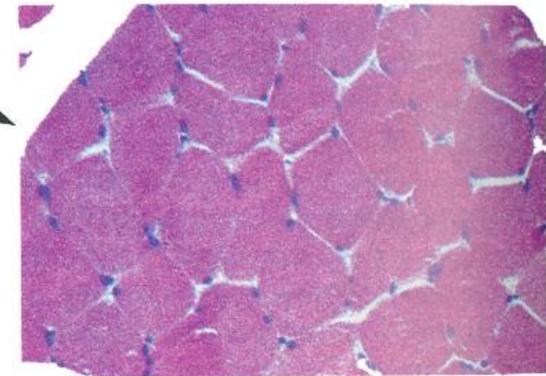
Fibre rosse e fibre bianche: questa classificazione è dovuta alla presenza o meno di mioglobina, una proteina che lega con alta affinità l'ossigeno aumentando quindi la velocità di trasporto all'interno della fibra. Le fibre rosse hanno generalmente anche un diametro più piccolo.



Fibre muscolari ossidative lente
Notare il diametro inferiore e il colore più scuro dovuto alla mioglobina.
Resistente alla fatica.



Fibre muscolari glicolitiche rapide
Diametro maggiore, colore più chiaro. Si affatica facilmente.



Classificazione delle fibre

	<i>Ossidativo lento; muscolo rosso</i>	<i>Ossidativo rapido; muscolo rosso</i>	<i>Glicolitico rapido; muscolo bianco</i>
Tempo di sviluppo della tensione massima	Molto lento	Intermedio	Molto rapido
Attività ATPasica della miosina	Lenta	Rapida	Rapida
Diametro	Piccolo	Medio	Grande
Durata contrazione	Molto lunga	Breve	Breve
Attività della Ca ²⁺ -ATPasi nel SR	Moderata	Elevata	Elevata
Resistenza alla fatica	Resistente	Resistente	Facile affaticamento
Uso	Molto usato: posizione eretta, camminare		Meno usato: saltare
Metabolismo	Ossidativo; aerobio; numerosi grandi mitocondri	Glicolitico, ma diventa ossidativo con l'allenamento di resistenza	Glicolitico: più anerobio rispetto al tipo ossidativo rapido
Colore	Rosso scuro a causa della mioglobina	Rosso	Pallido