

# Struttura e Funzioni del Muscolo Scheletrico

## Richiami necessari:

- PRINCIPI DI BASE CHE REGOLANO IL COMPORTAMENTO DEL MS. SCHELETRICO  
(Contrattilità; eccitabilità)

- MECCANISMI PRINCIPALI DI CONTROLLO DELLA PRESTAZIONE MUSCOLARE IN CORSO DI DIVERSE ATTIVITÀ MOTORIE

- PRINCIPALI PROCESSI DI DIFFERENZIAZIONE DEI DIVERSI TIPI DI FIBRE MUSCOLARI E LORO MODIFICABILITÀ (PLASTICITÀ)



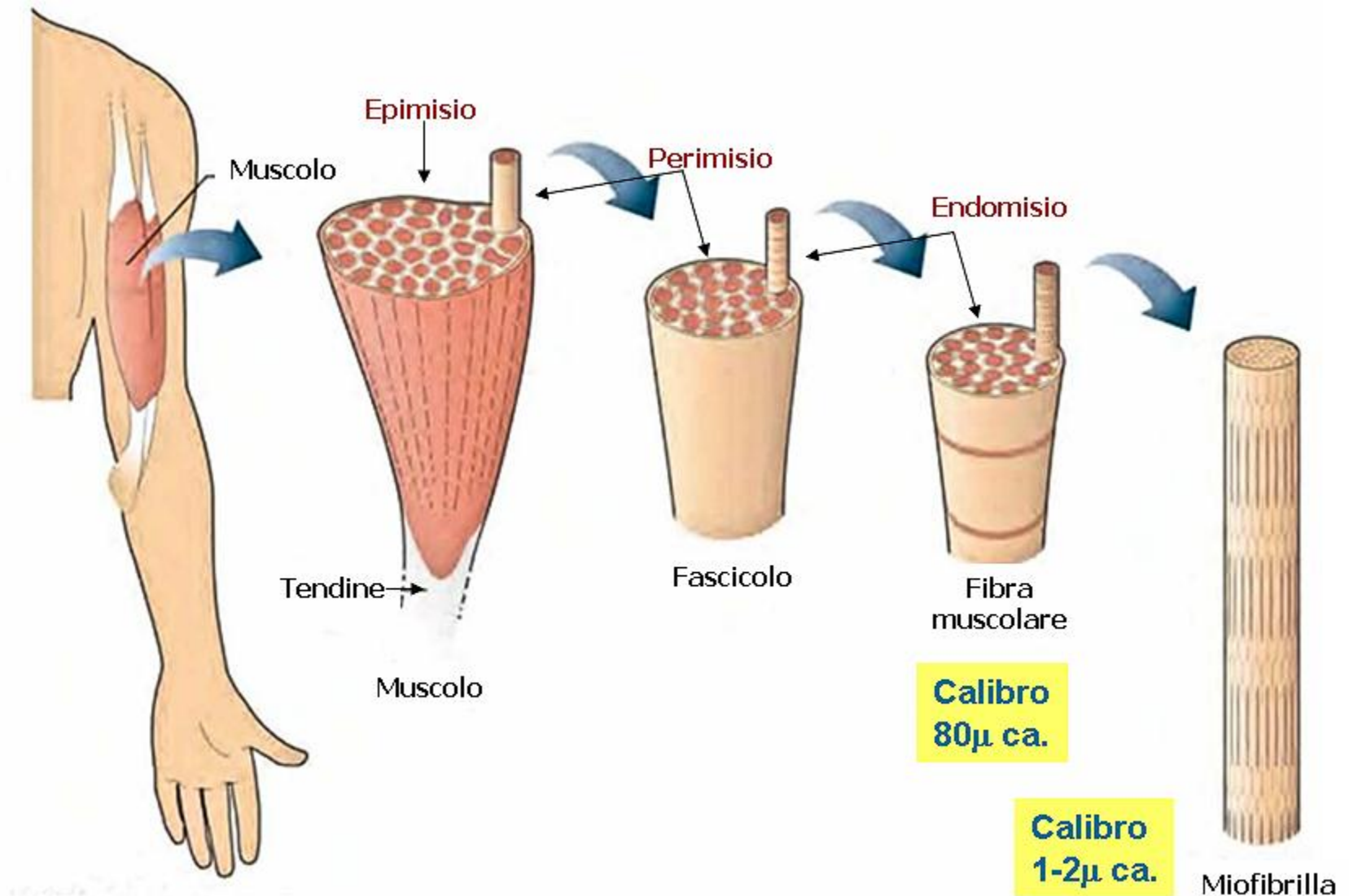
# Il Muscolo scheletrico

- Il corpo umano contiene circa 400 muscoli
  - 40-50% del peso totale del corpo
- Funzioni del muscolo scheletrico
  - Produzione di forza per locomozione e respirazione
  - Produzione di forza per gli aggiustamenti posturali
  - Produzione di calore per l'omeostasi termica

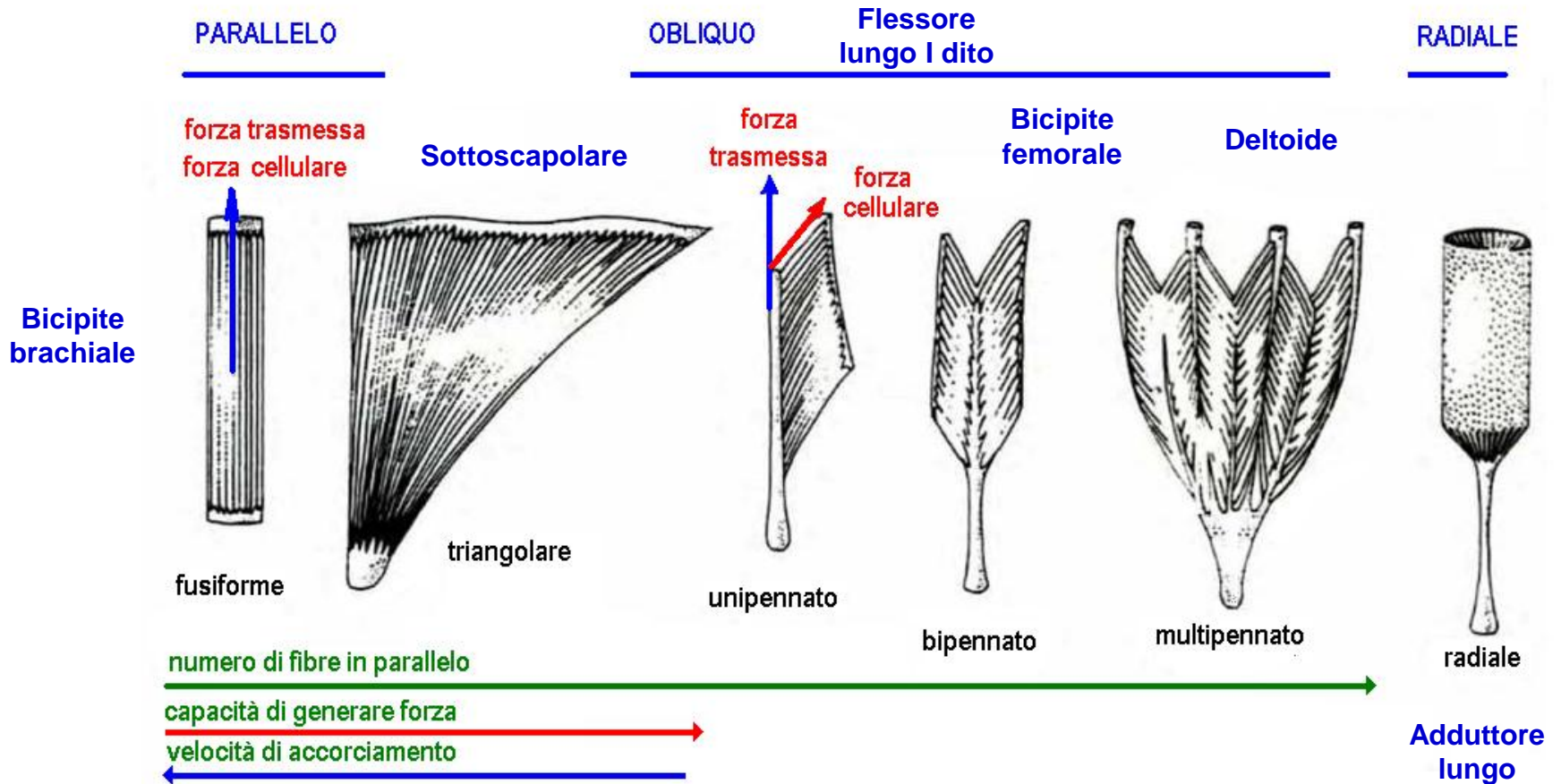
## Struttura macroscopica del muscolo scheletrico: *Componente Connettivale*

- Epimisio (sopra)
  - Circonda l'intero muscolo
- Perimisio (attorno)
  - Circonda gruppi di fibre muscolari
    - Fascicoli
- Endomisio (dentro)
  - Circonda le singole fibre muscolari

# Muscolo scheletrico: dalla struttura macroscopica a quella microscopica

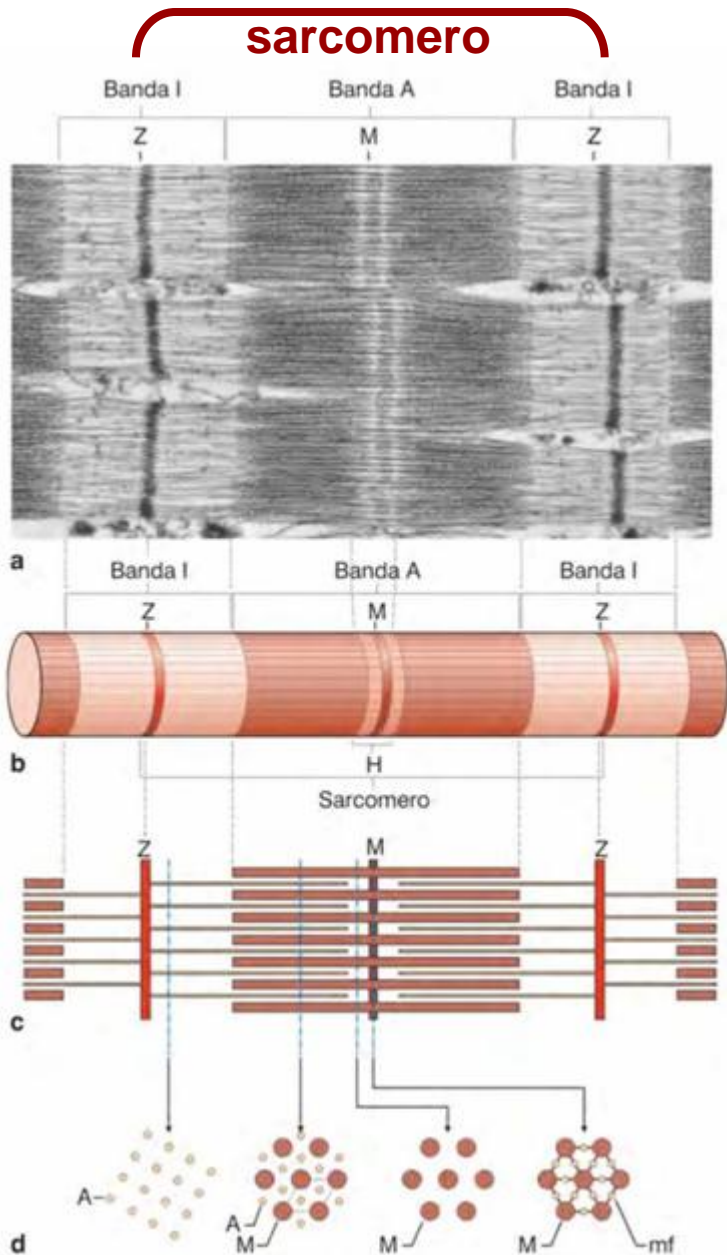


# Disposizione delle fibre muscolari nei ms. scheletrici



# Muscolo scheletrico: ultra struttura

- Sarcolemma
  - Membrana che avvolge la cellula muscolare
- Miofibrille
  - Bande all'interno delle fibre muscolari
  - Actina (filamenti sottili)
    - Troponina
    - Tropomiosina
  - Miosina (filamenti spessi)



## Rapporti miosina/ actina

Per fibra:

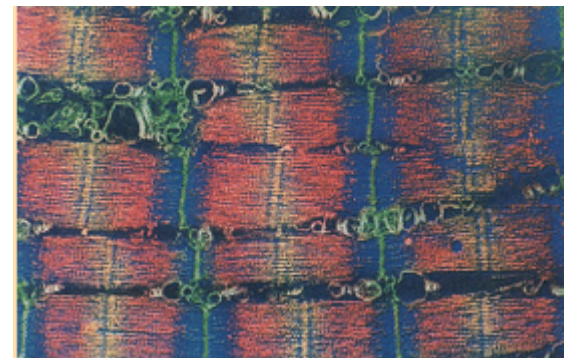
$16 \cdot 10^{-9}$  filamenti spessi

$64 \cdot 10^{-9}$  filamenti sottili

Per emisarcomero:

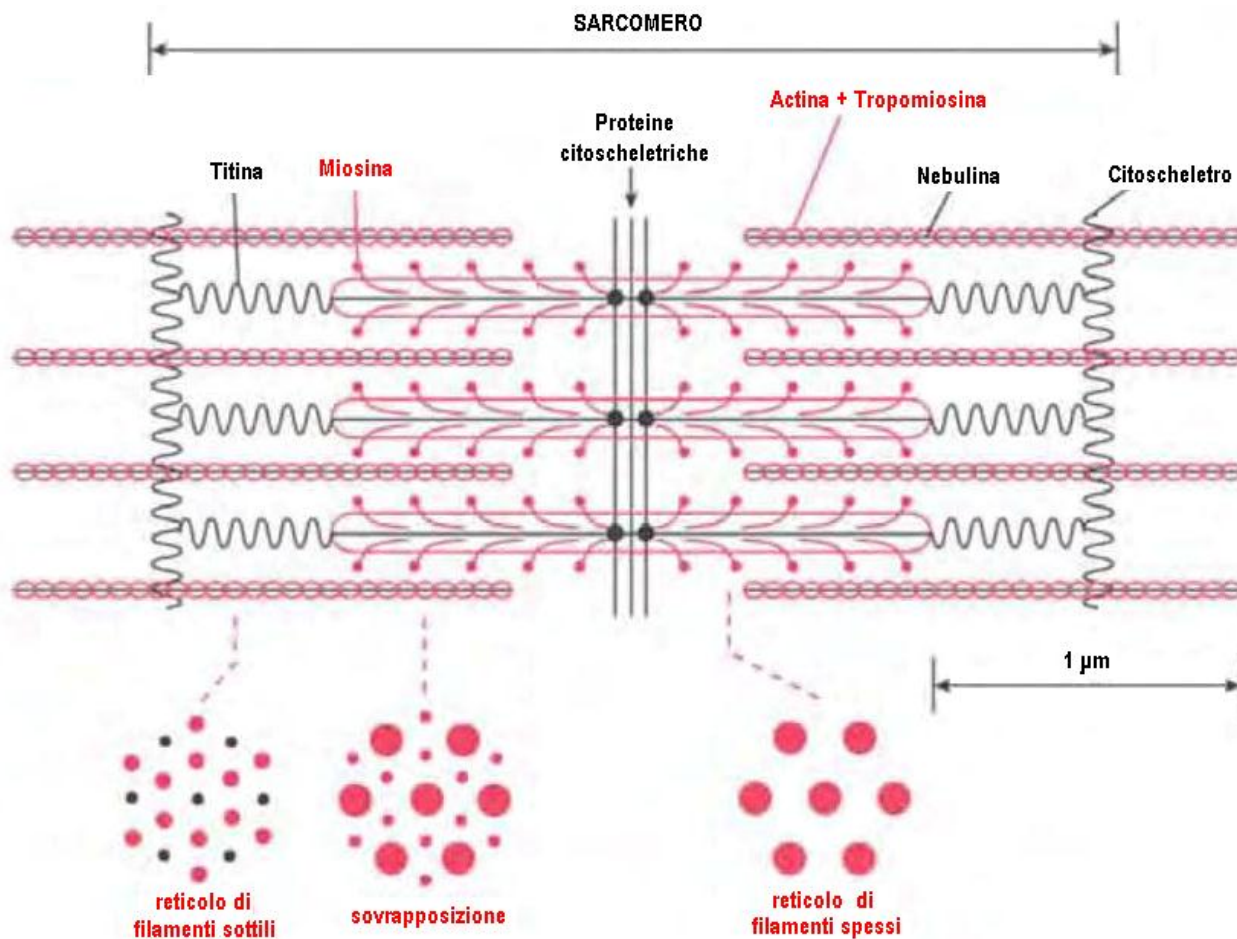
filamenti spessi/filamenti sottili

= 1/2





# Il sarcomero è composto da elementi proteici contrattili, strutturali e metabolici



Component	Location	Molecular Weight	%
Myosin	Thick filaments	485,000	44
Actin	Thin filaments	42,000	22
Tropomyosin	Thin filaments	68,000	5
Troponin	Thin filaments	70,000	5
TnC		18,000	
TnI		21,000	
TnT		31,000	
Titin	Gap filament	700,000–1,000,000	10
Nebulin	N line	600,000	5
C-Protein	Thick filament	140,000	2
Myomesin	M line	165,000*	2
$\alpha$ -Actinin	Z line	180,000–190,000	2
$\beta$ -Actinin	Thin filament	71,000	<1
$\gamma$ -Actinin	Thin filament	35,000*	<1
Eu-Actinin	Z line	42,000	<1
Creatine kinase	M line	84,000	<1
55 kDalton protein	Z line	55,000*	<1
H protein	Thick filament	74,000	<1
I protein	A band	50,000	<1
Filamin	Z band	480,000	<1
Desmin	Peripheral	55,000*	<1
Vimentin	filaments of	58,000	<1
Synemin	the Z line	280,000	<1

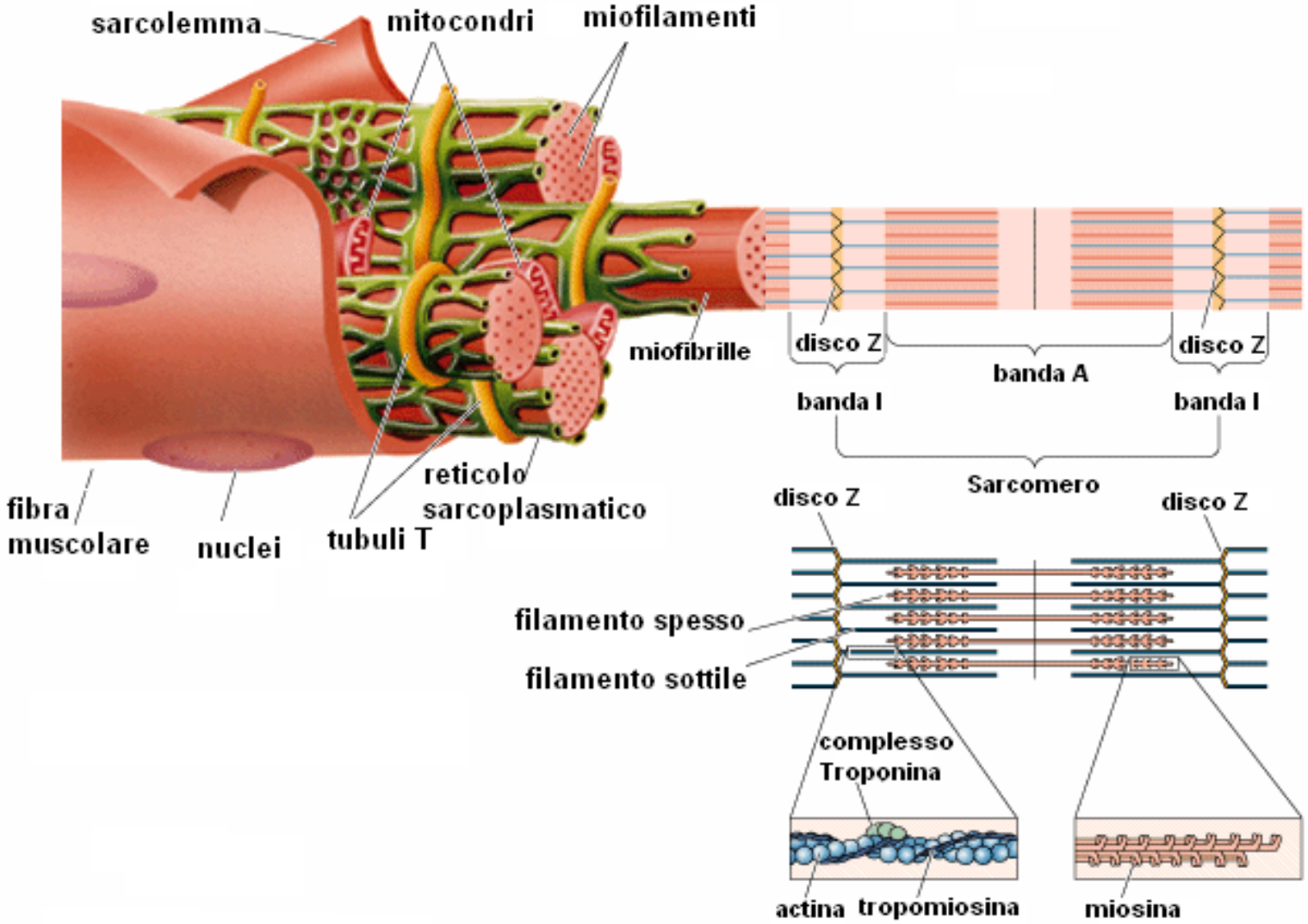
\*Subunit weight.



# Muscolo scheletrico: IL SARCOMERO

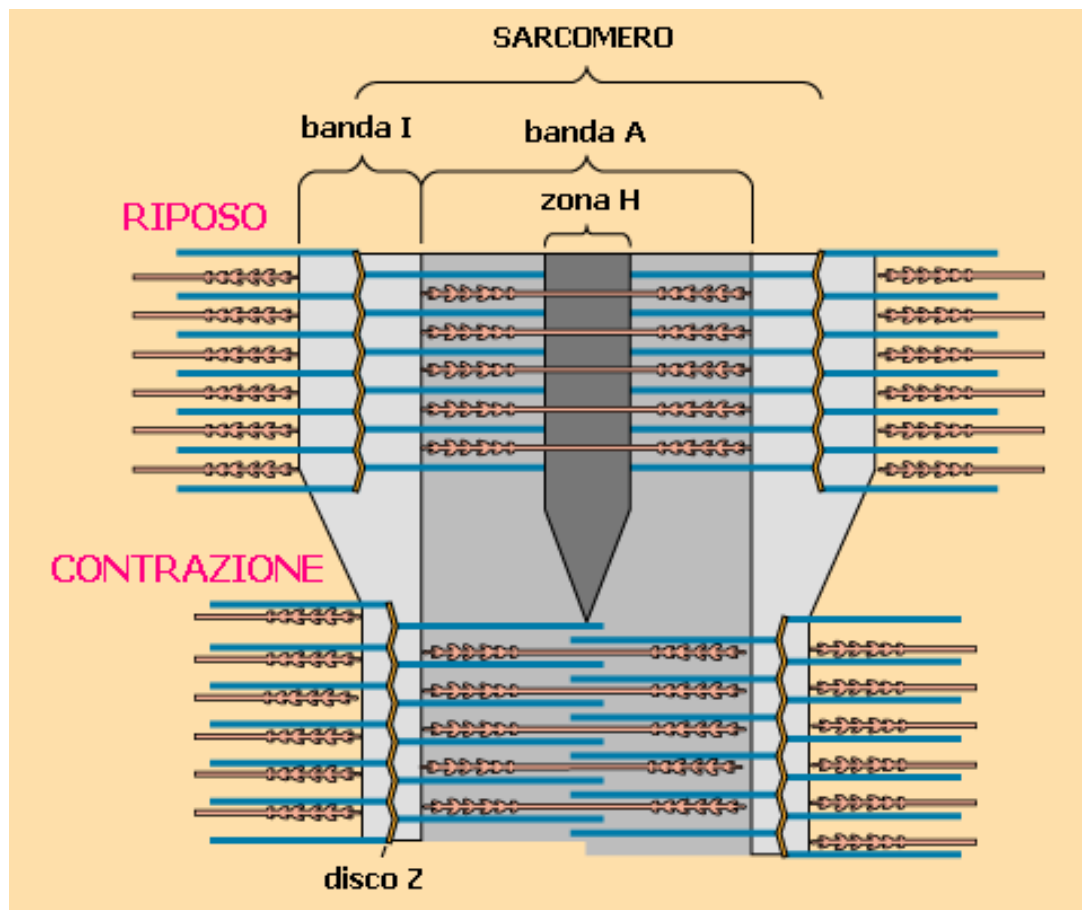
- Ulteriore divisione delle miofibrille
  - Linee - Z
  - Bande - A
  - Bande - I
- All'interno del sarcoplasma
  - Reticolo Sarcoplasmatico
  - Siti di immagazzinamento degli ioni  $\text{Ca}^{++}$
  - Tubuli Trasversi
  - Cisterne Terminali

**ORGANIZZAZIONE DELLA FIBRA MUSCOLARE**

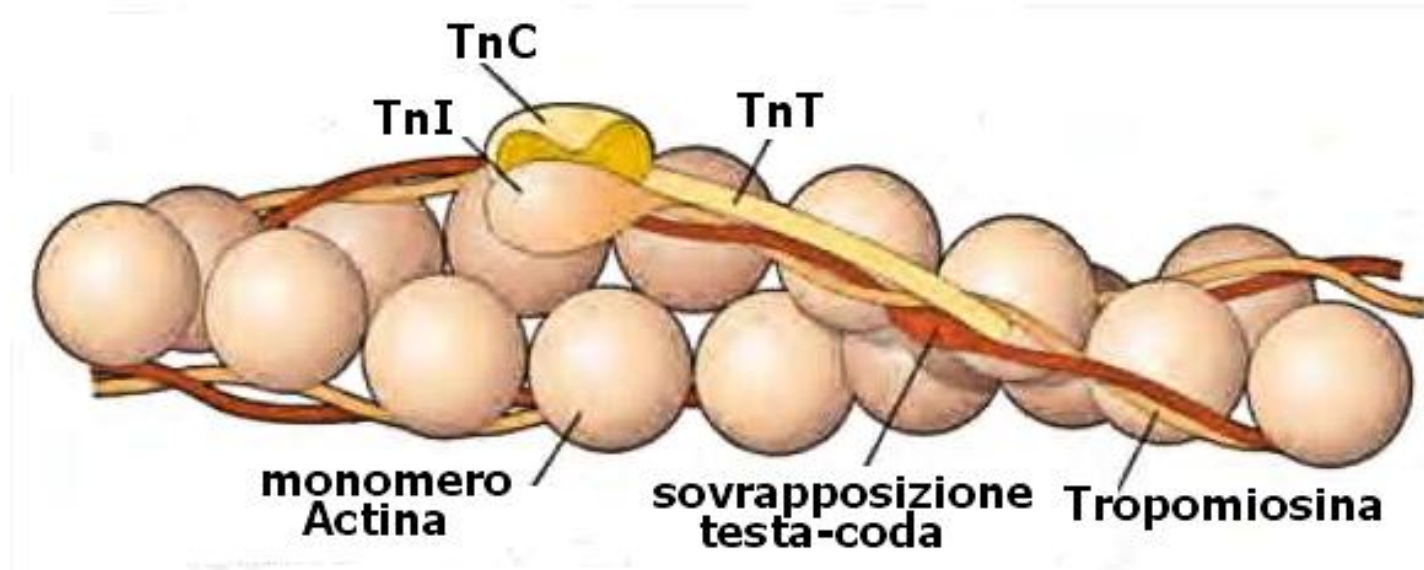


# Il meccanismo molecolare della contrazione muscolare

- Il modello a filamenti scorrevoli
  - L'accorciamento muscolare si deve al movimento dei filamenti di actina su quelli di miosina
  - Si formano dei ponti trasversi tra i due filamenti
  - Si ha la riduzione delle interdistanze tra le linee Z del sarcomero

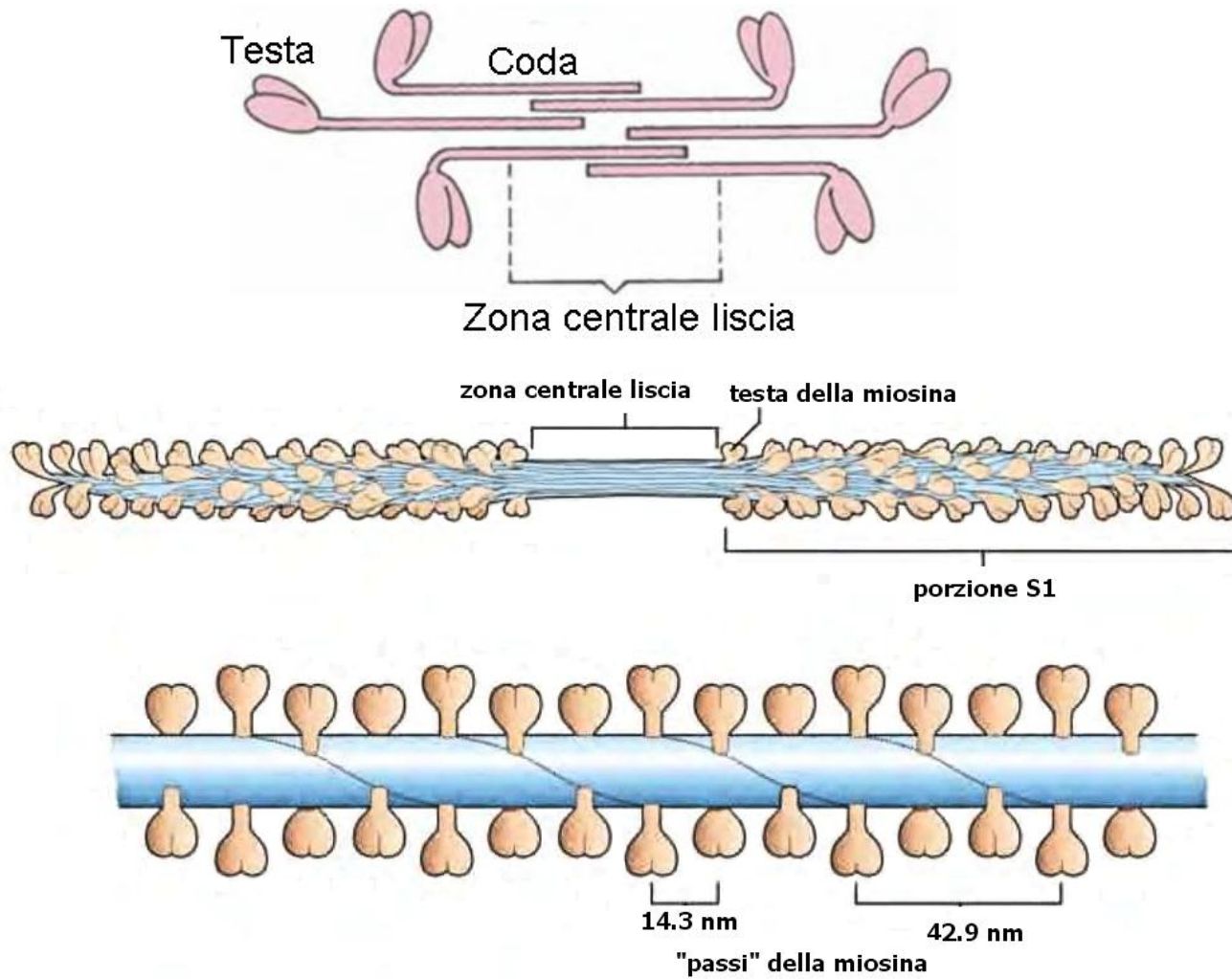


## Struttura del filamento sottile:



**Actina + Tropomiosina  
(è il segmento che scorre)**

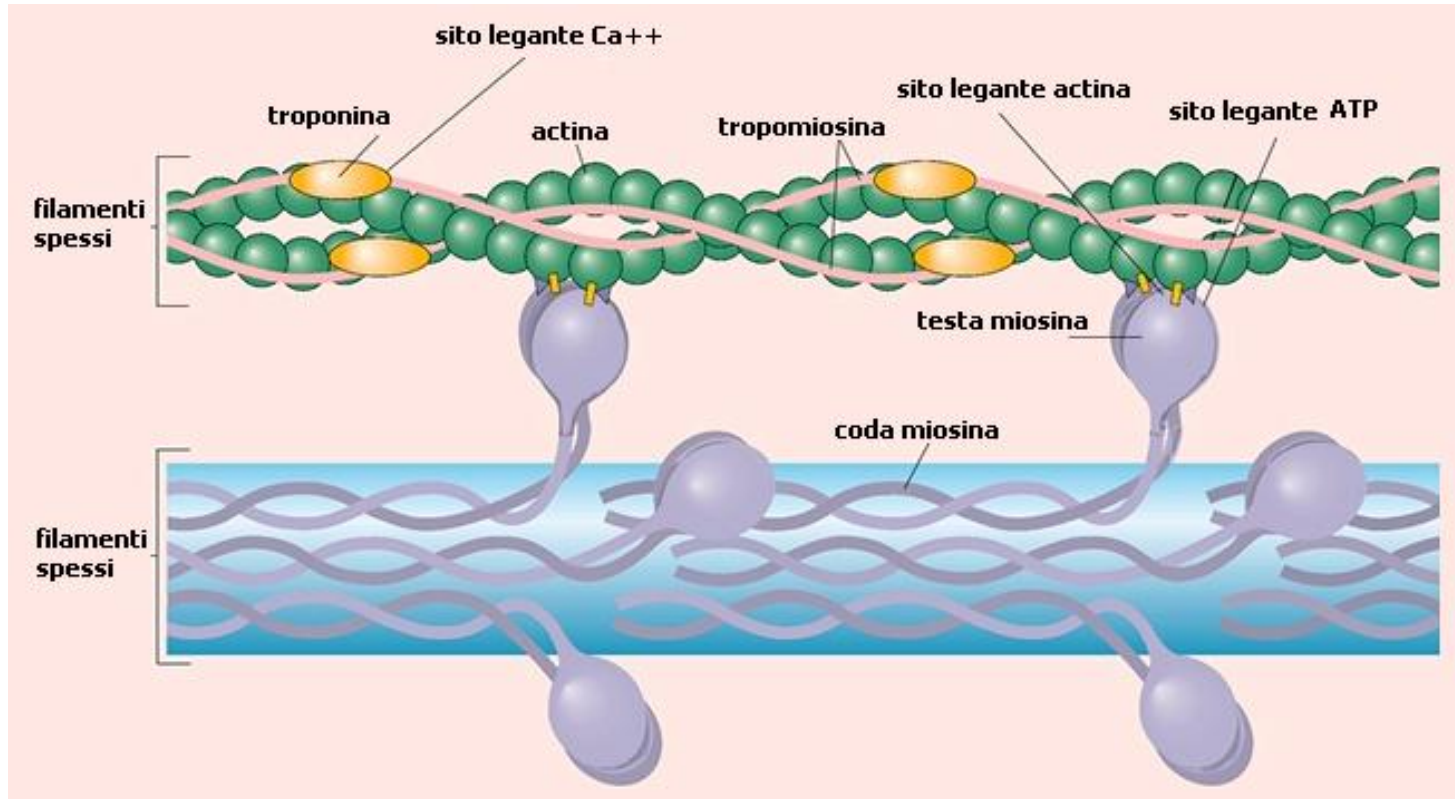
# Struttura del filamento spesso:



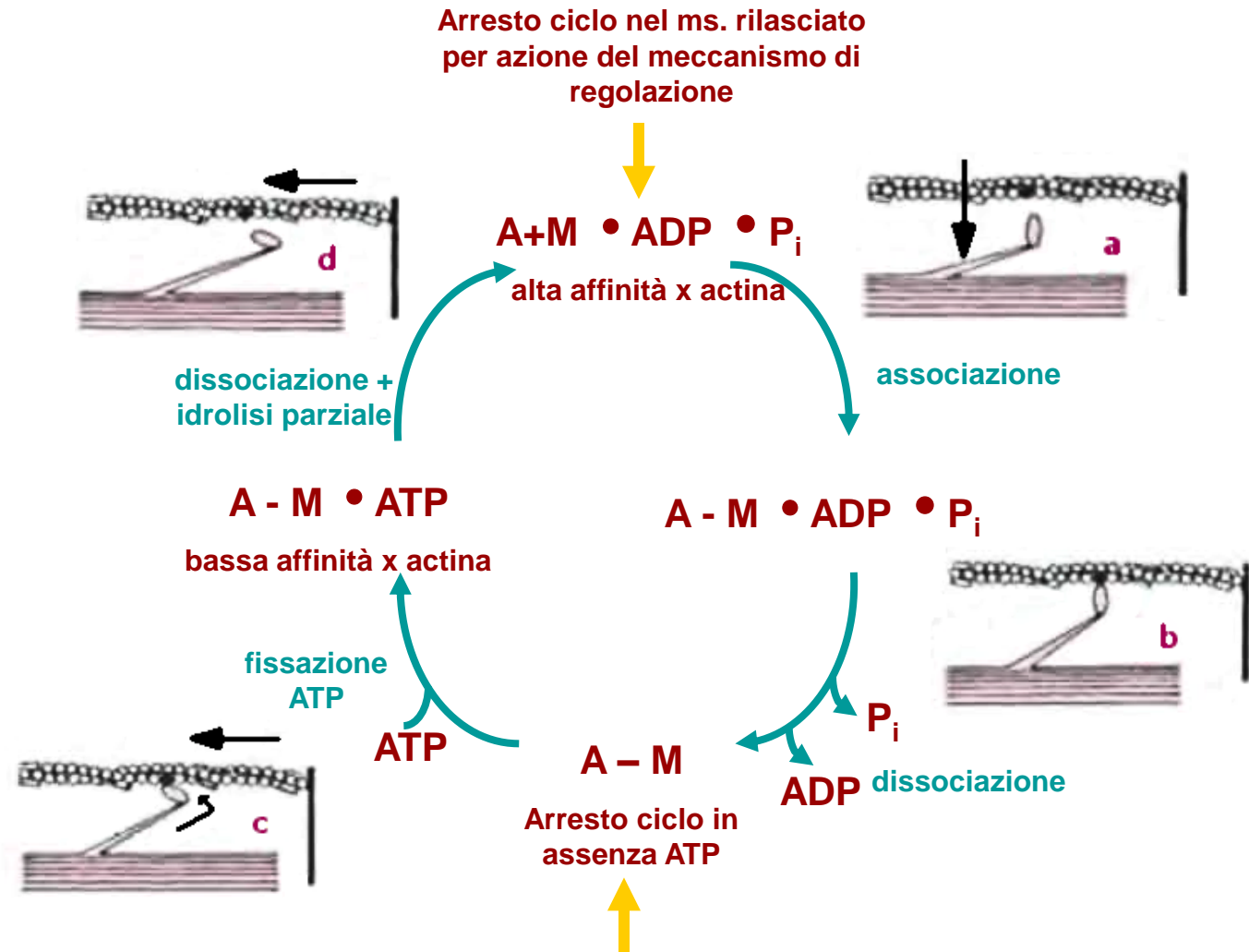
**Miosina**  
(è il segmento fisso)



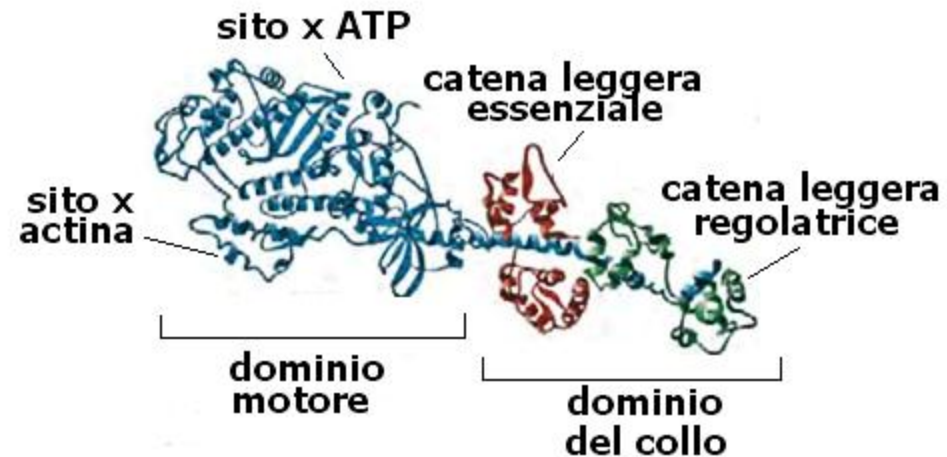
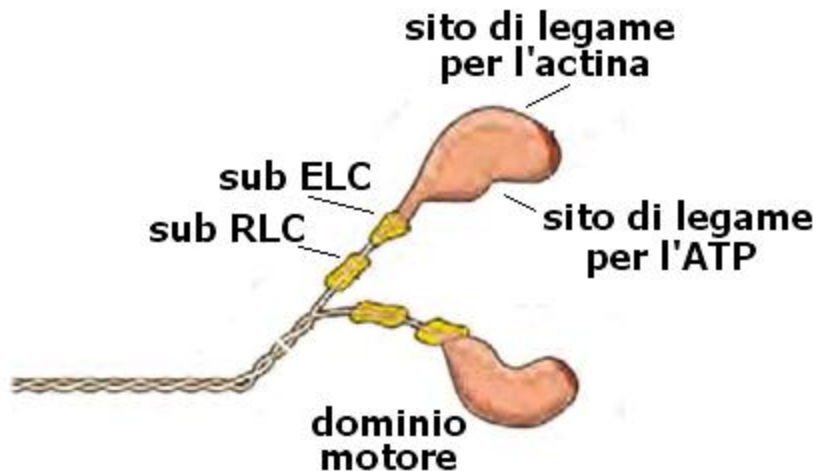
# Formazione dei ponti trasversi durante la contrazione



# CICLO DEI PONTI TRASVERSALI (power stroke)

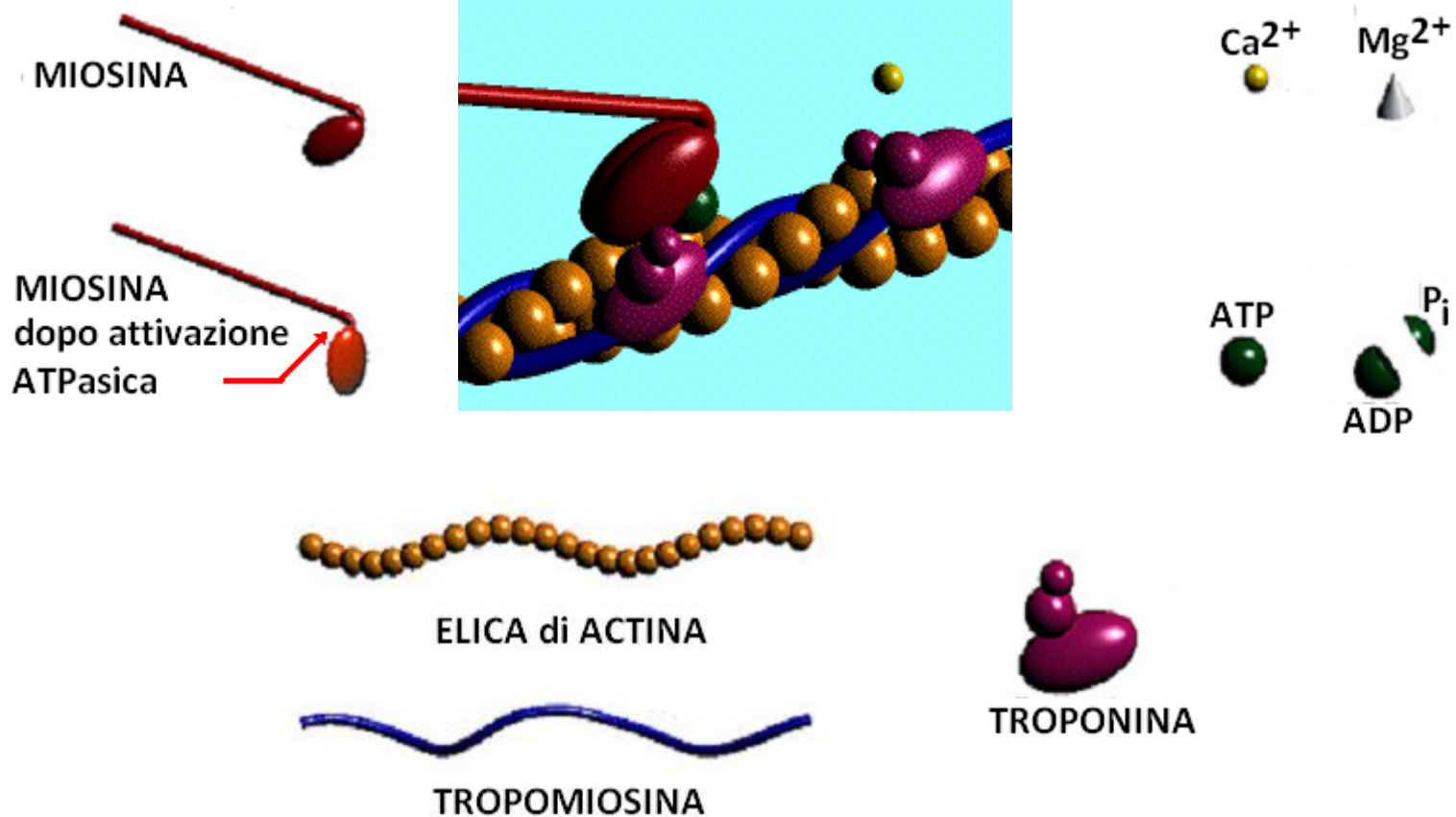


# STRUTTURA DELLA TESTA DELLA MIOSINA



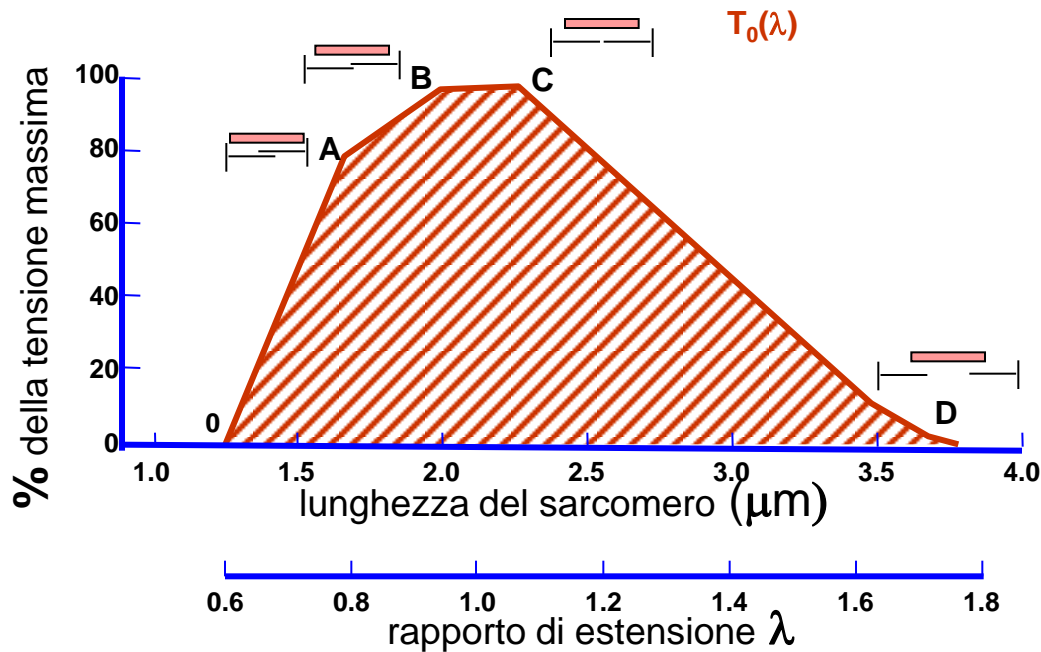
La velocità della contrazione dipende anche dalla capacità legante del sito attivo della testa della miosina, esistono varie forme isomorfe (isomiosine fast e slow) che hanno velocità di legame (affinità ATPasica) diverse

# SCORRIMENTO DELLA TESTA DELLA MIOSINA

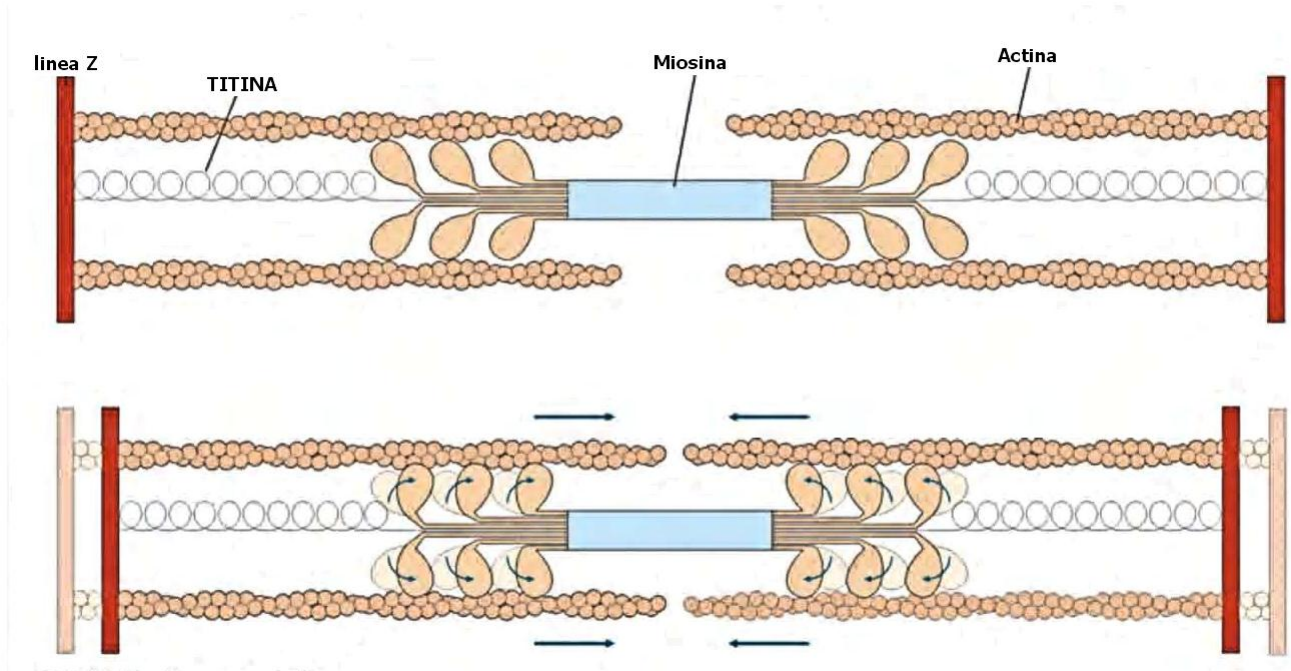


# *Sovrapposizione dei filamenti e tensione*

La *tensione massima* si ha quando i due filamenti sono sovrapposti per tutta la loro lunghezza, e quindi il numero di ponti è massimo.

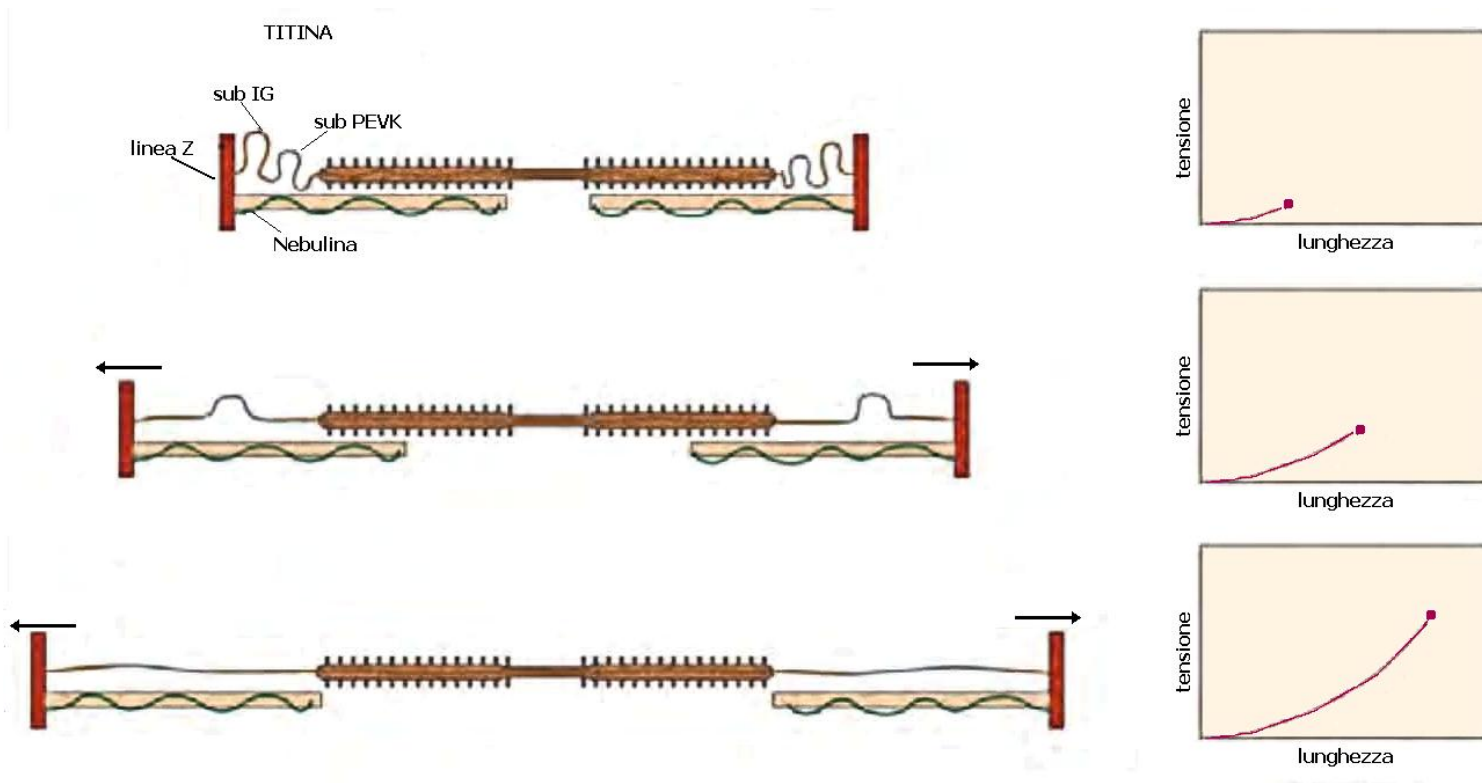


# I sarcomeri possiedono anche una componente elastica



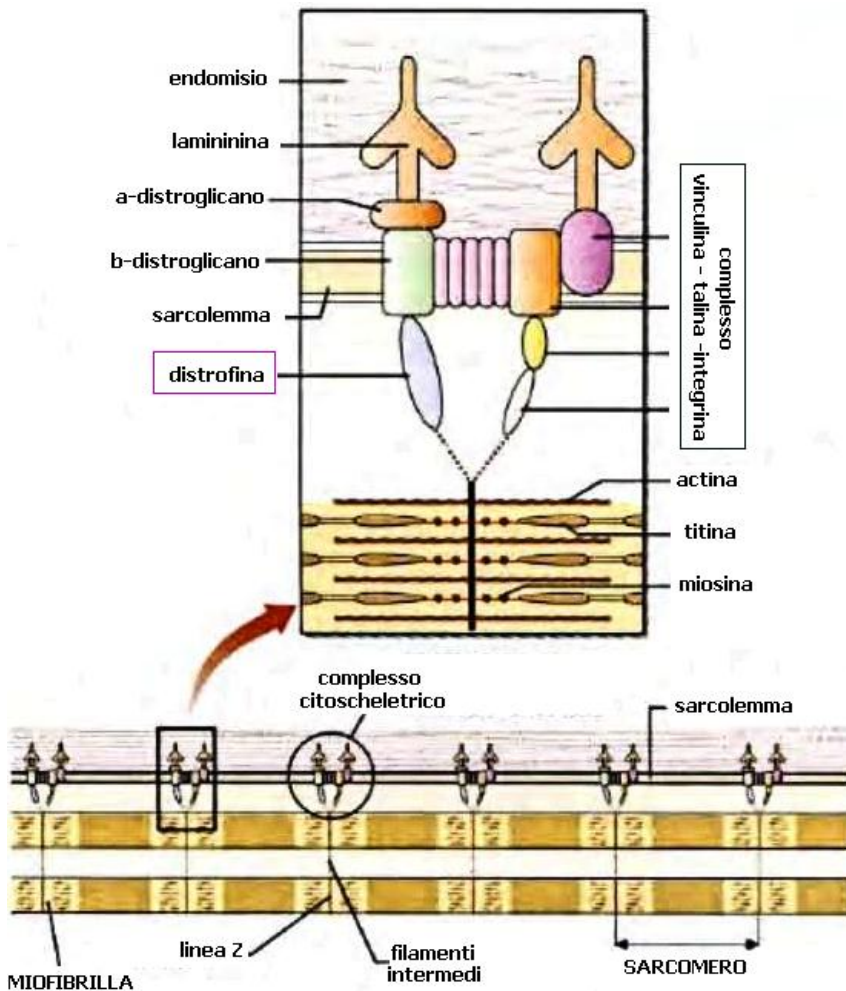


# Effetto della componente elastica sulla contrazione

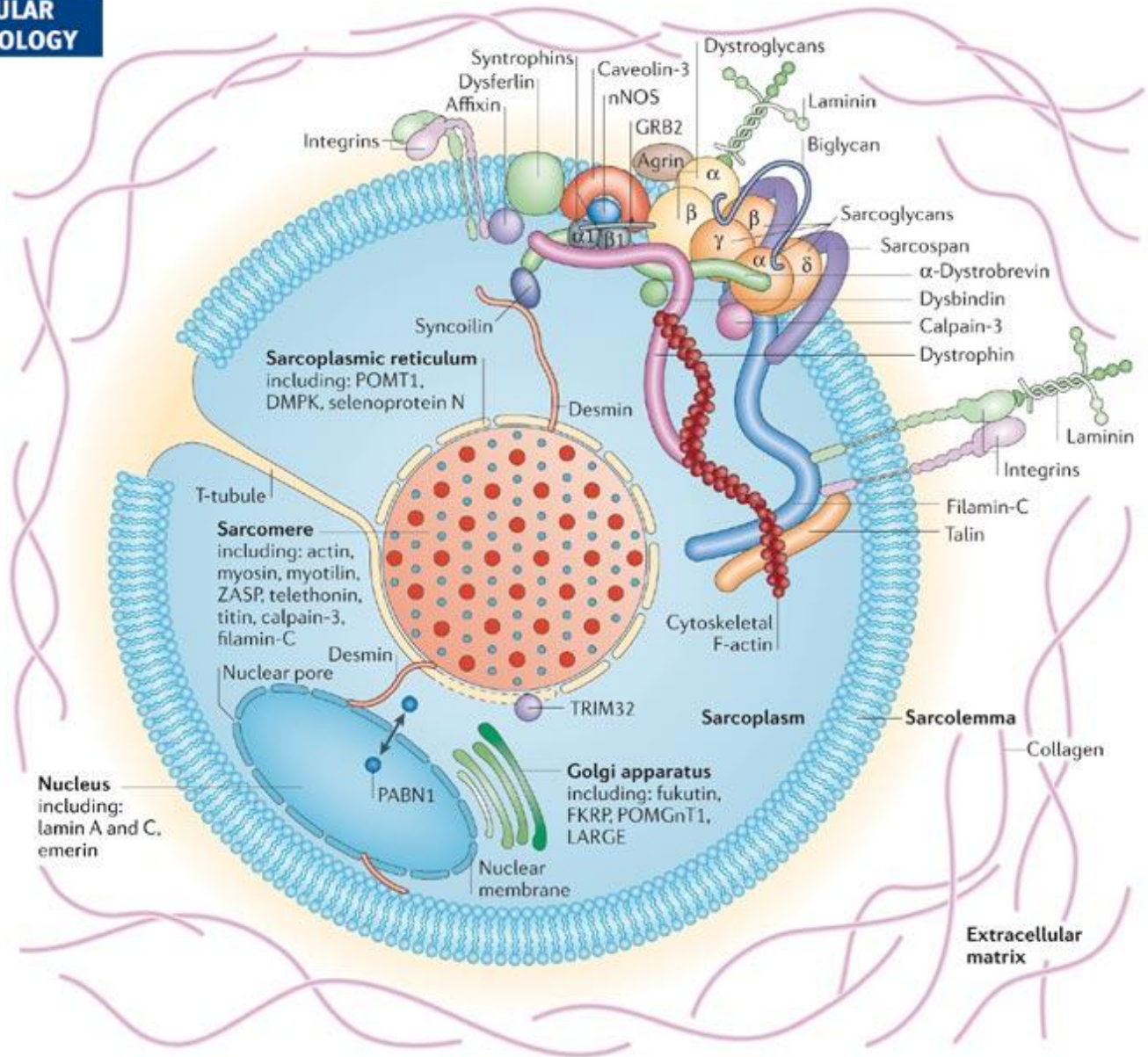


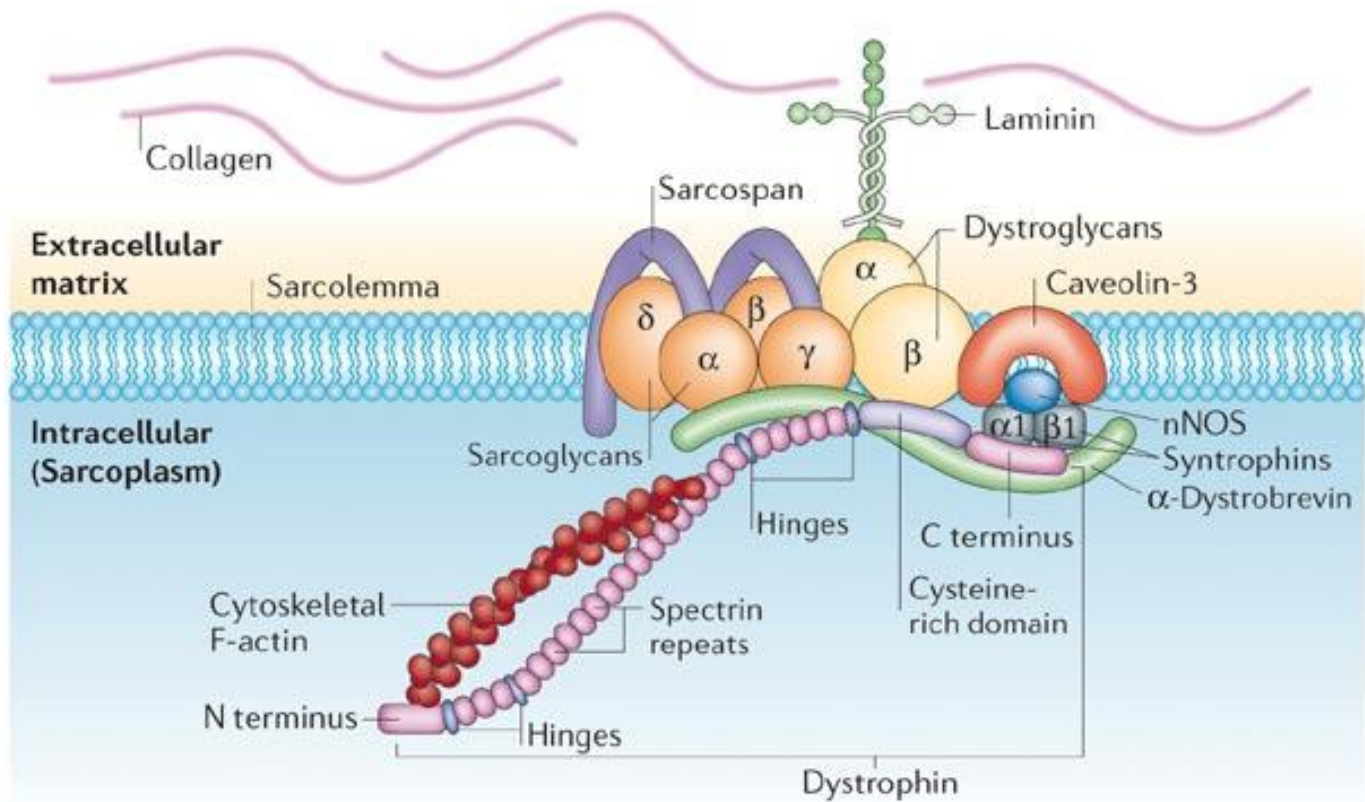
Il complesso della Titina è responsabile del comportamento elastico del sarcomero e determina la rigidità del sistema a livello molecolare

# SCHEMA DI COMPLESSO COSTAMERICO



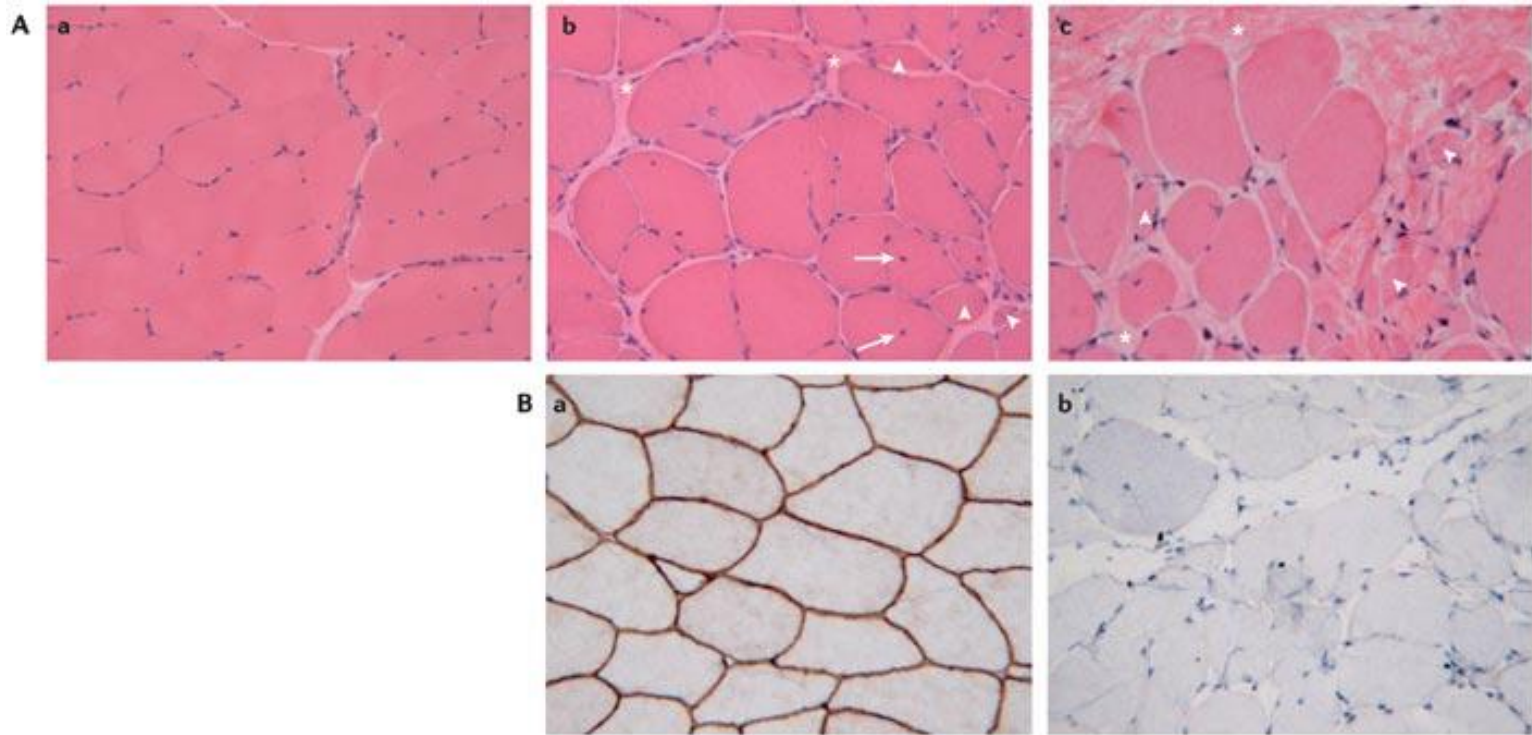
Le cellule muscolari oltre alla componente contrattile ed a quella elastica possiedono complessi strutturali che consentono il collegamento "meccanico" con le altre cellule







Molte mm. Neuromuscolari sono dovute a danni o malfunzionamenti di queste componenti

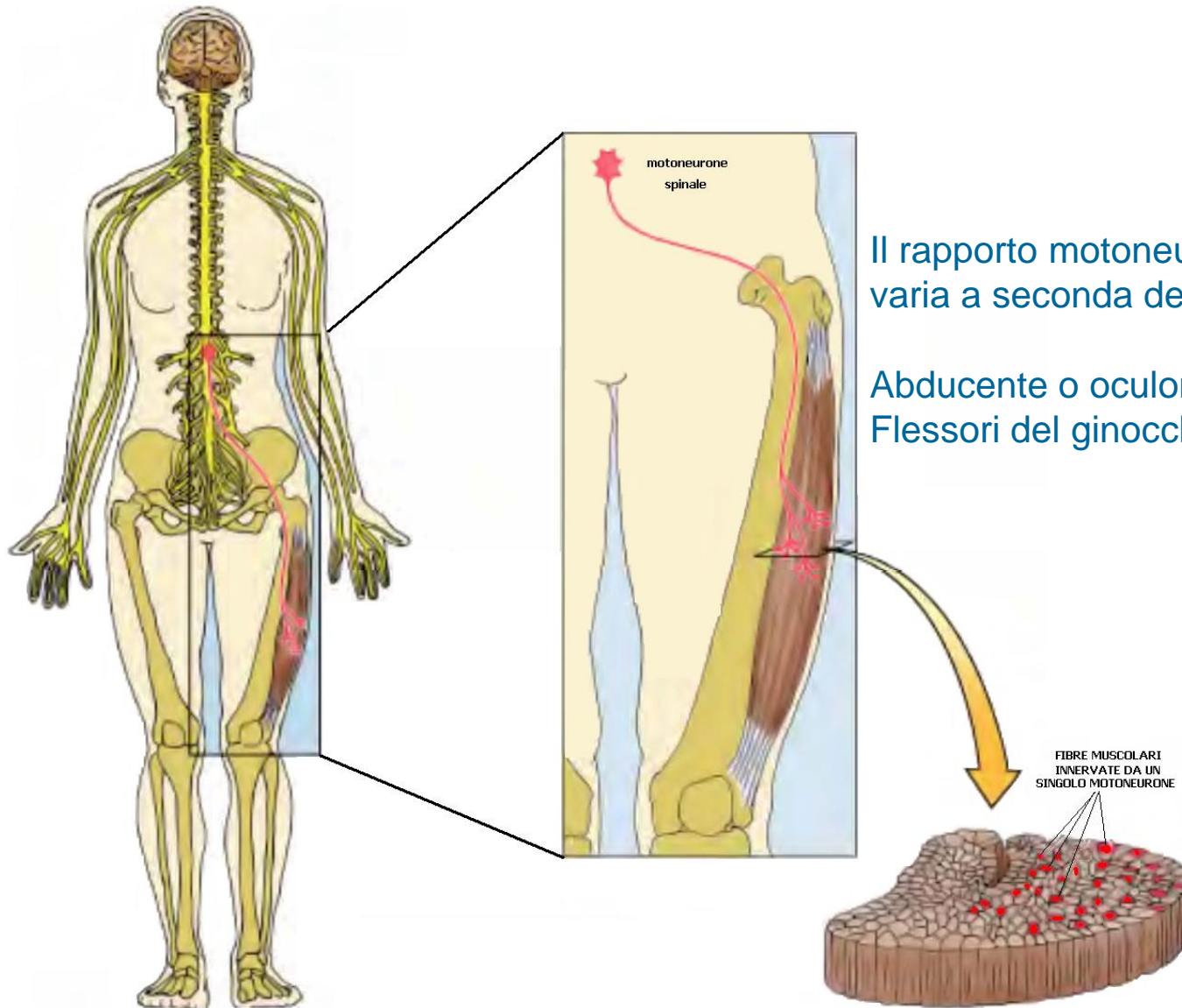


Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

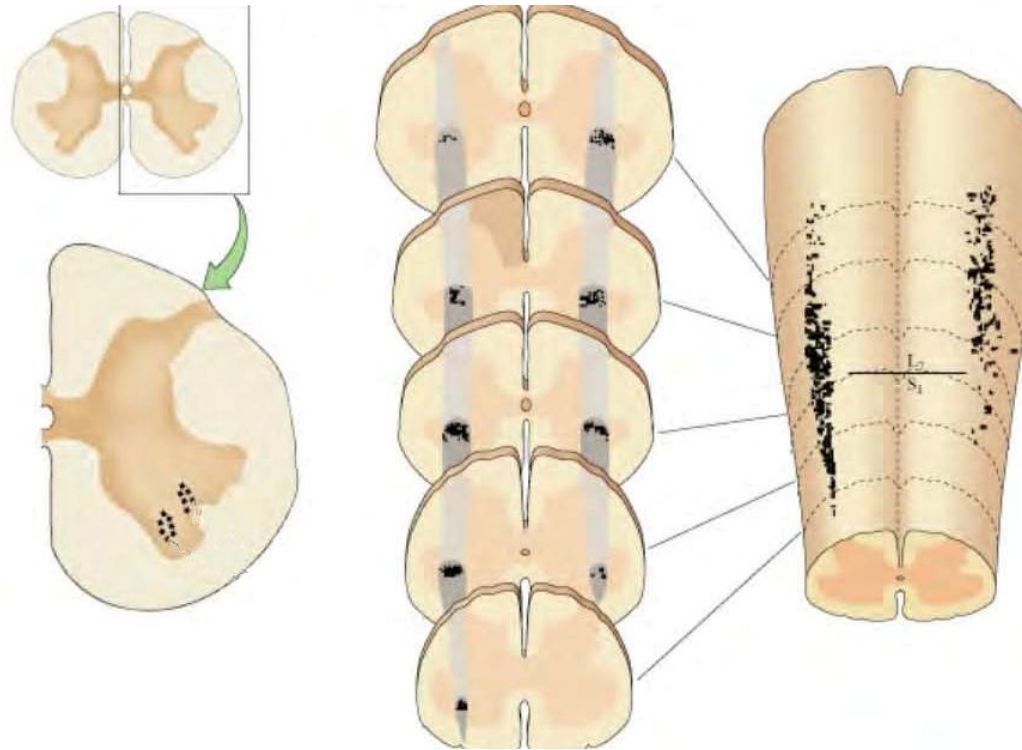
# MUSCOLI ED INNERVAZIONE



# Unità Motoria: un singolo motoneurone e le fibre muscolari che innerva



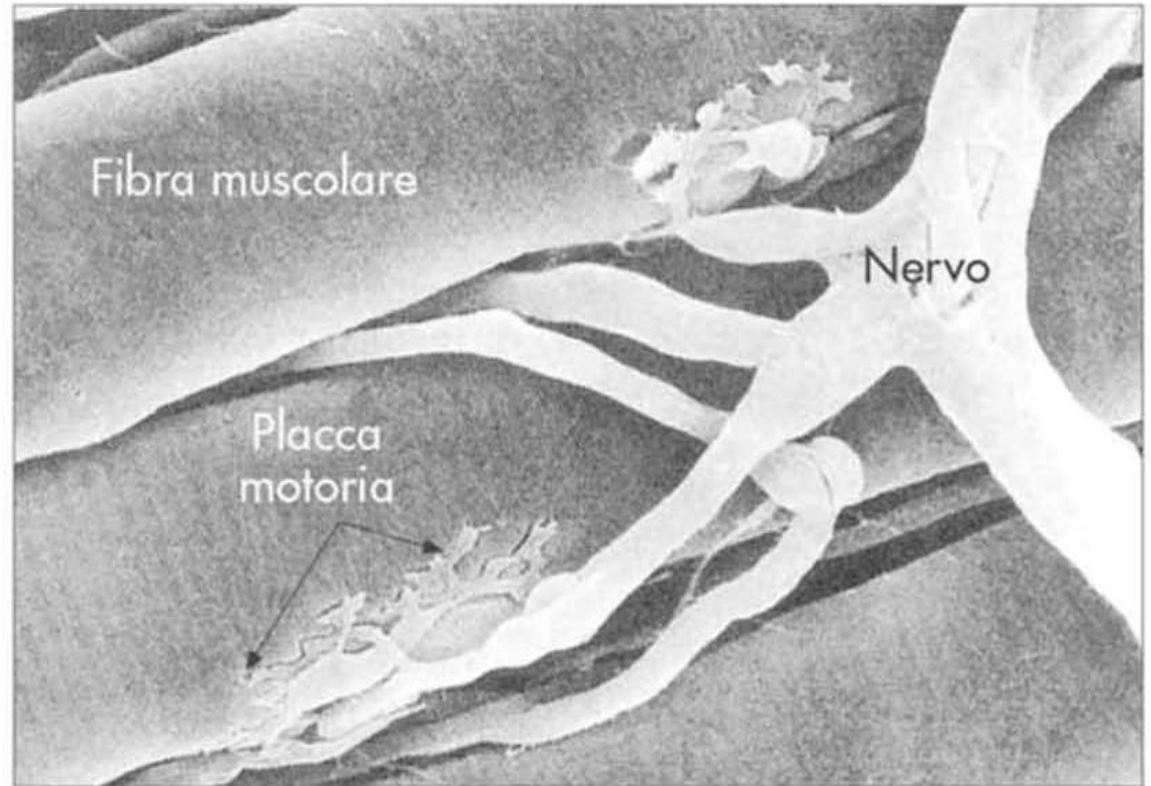
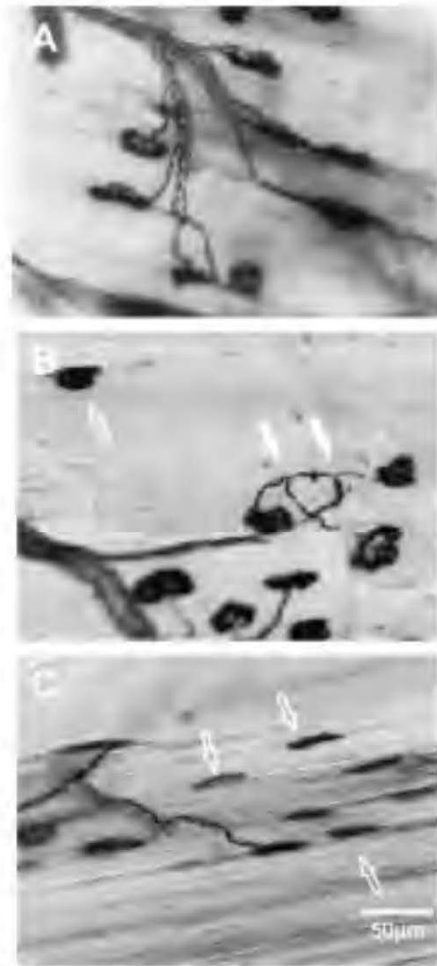
**I motoneuroni che vanno a comporre le UM di un singolo muscolo hanno una disposizione colonnare**



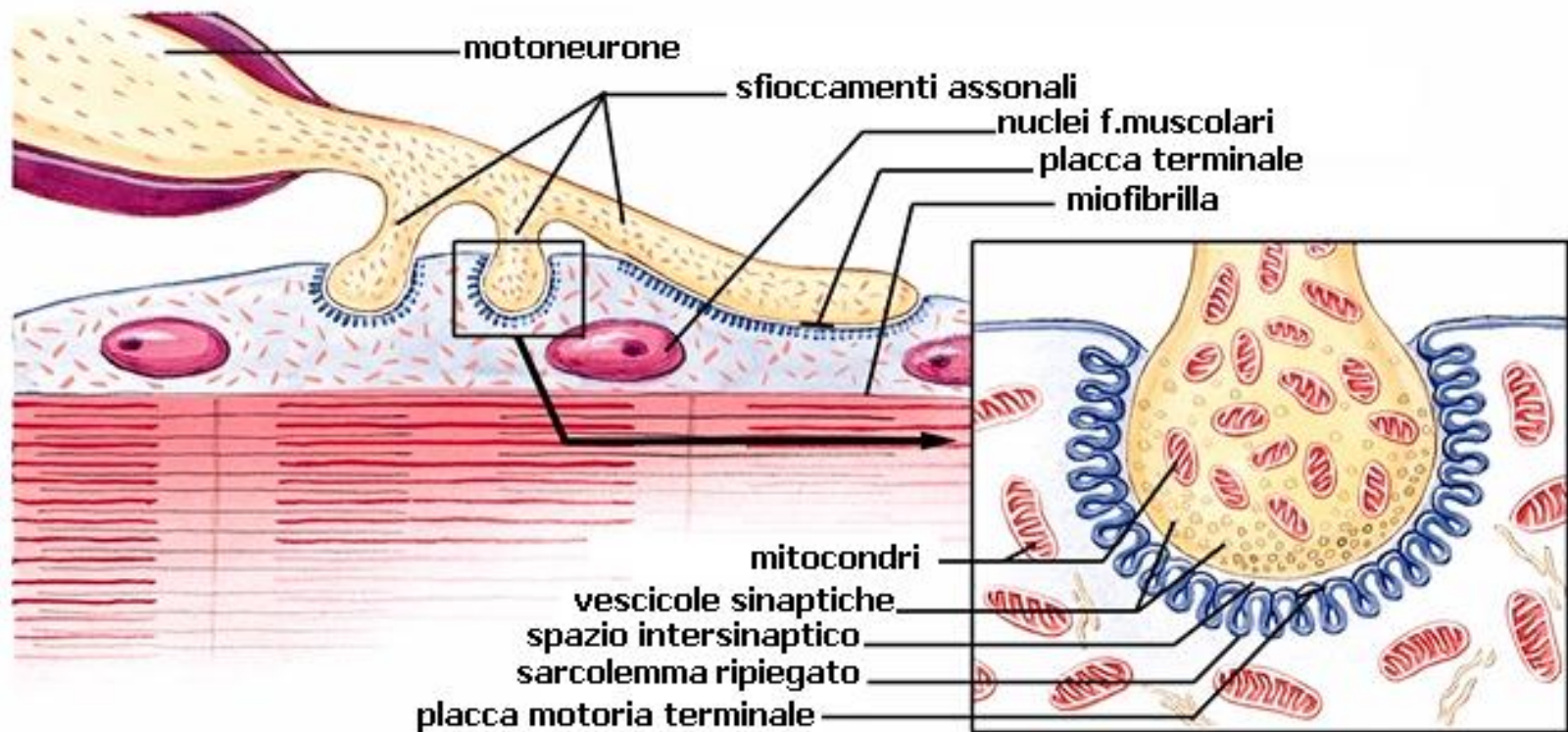
# Giunzione Neuromuscolare

- Sito dove i motoneuroni prendono contatto con la fibra muscolare
  - Separate da uno spazio (fessura intersinaptica)
- Placca terminale motoria (placca neuromotoria)
  - Tasca che il sarcolemma forma attorno al motoneurone
  - Acetilcolina trasmettitore rilasciato dal motoneurone
  - Causa il potenziale di placca (EPP)
    - Depolarizzazione delle fibre muscolari

# Giunzione Neuromuscolare

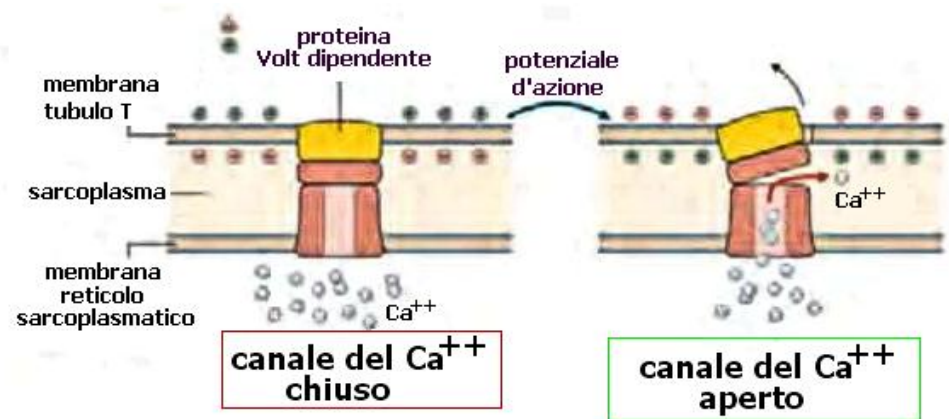
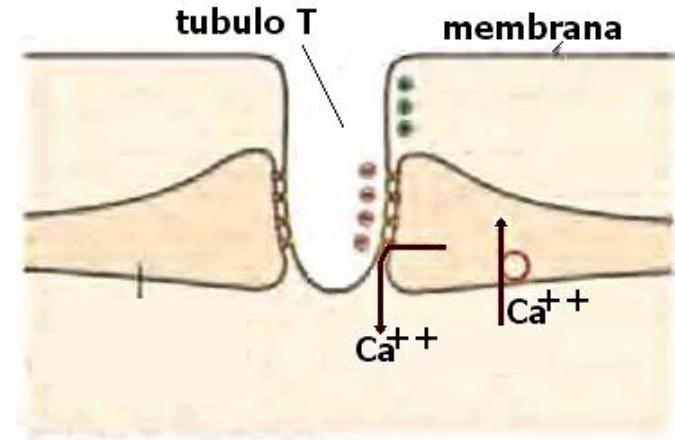
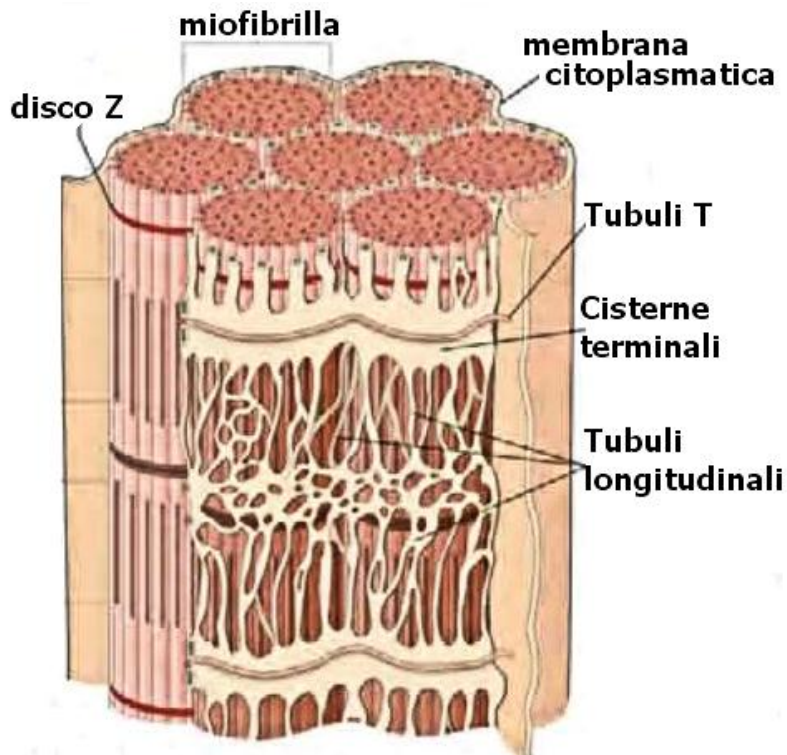


# Giunzione Neuromuscolare



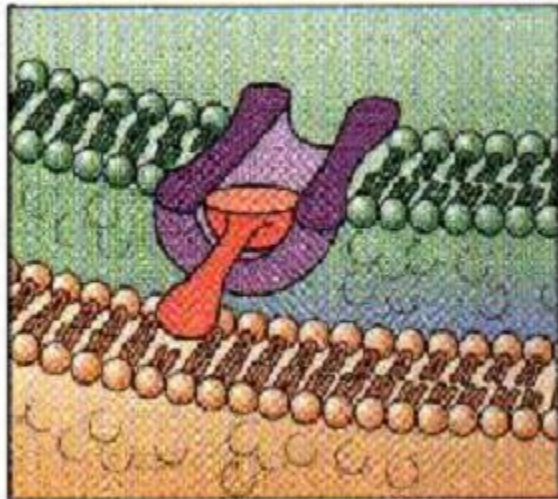


# Il sistema sarcotubulare ed il flusso del $Ca^{++}$

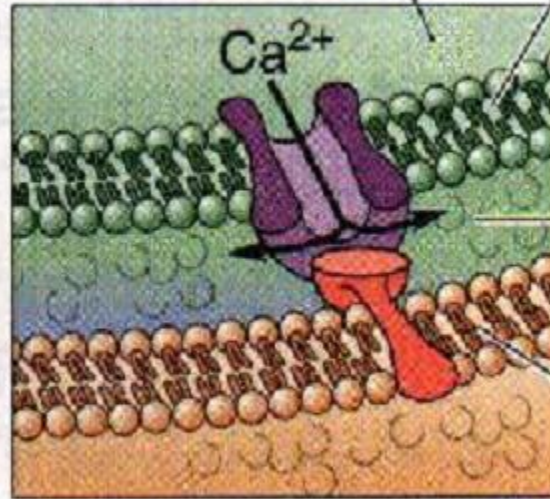




INTERNO DEL RETICOLO SARCOPLASMATICO



RIPOSO



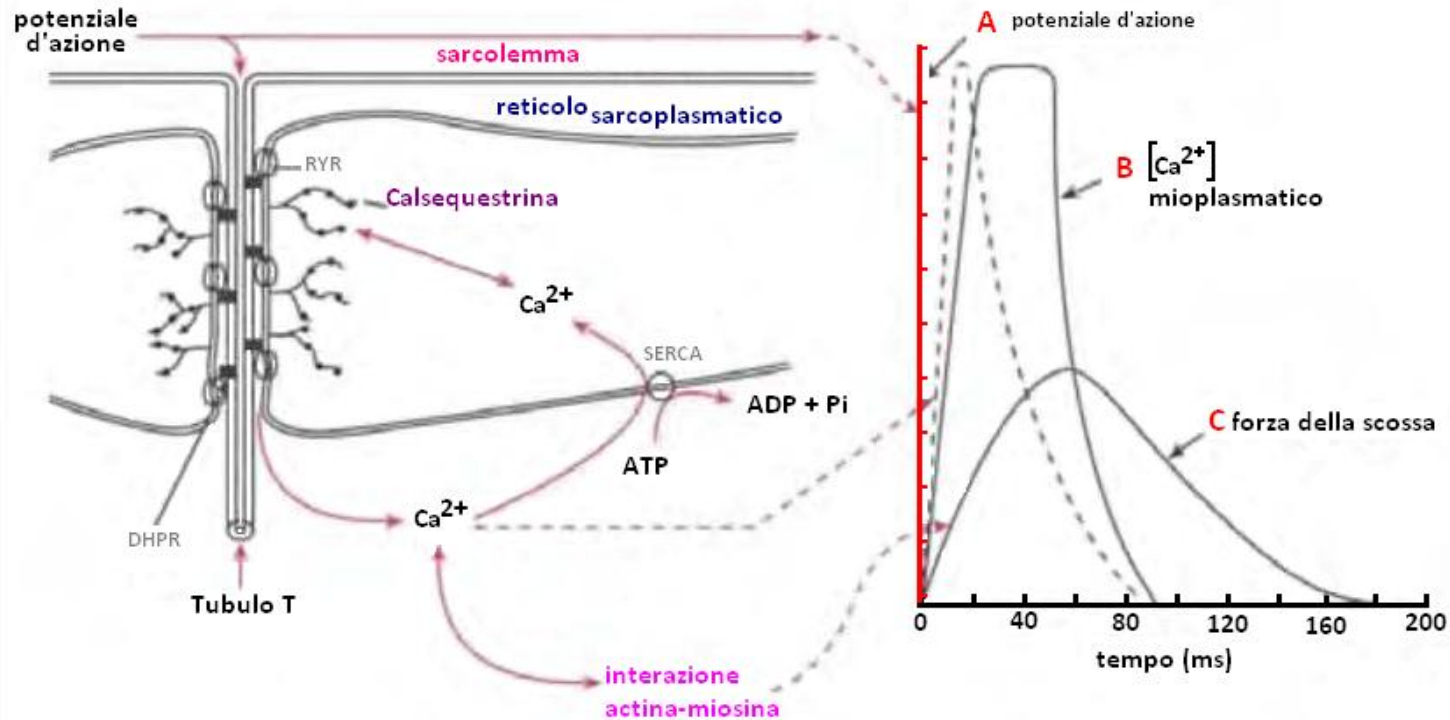
DEPOLARIZZAZIONE

Sezione della Membrana del Reticolo sarcoplasmatico

Citosol della fibra muscolare

Sezione della membrana del Tubulo a T

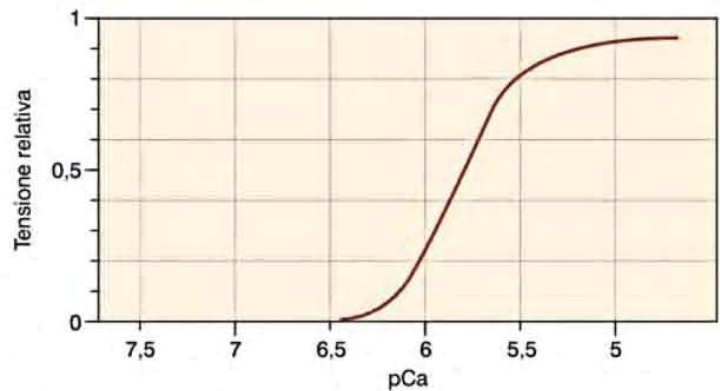
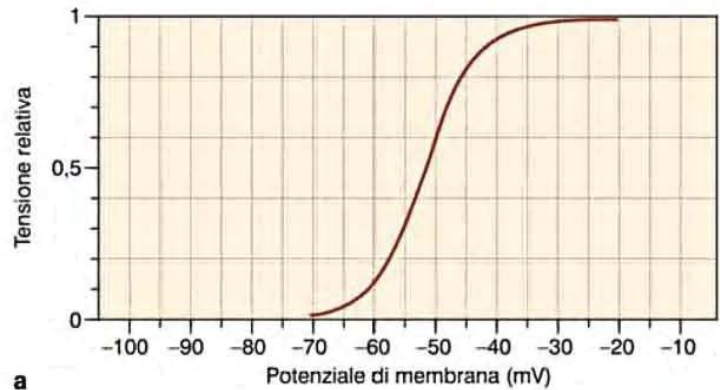
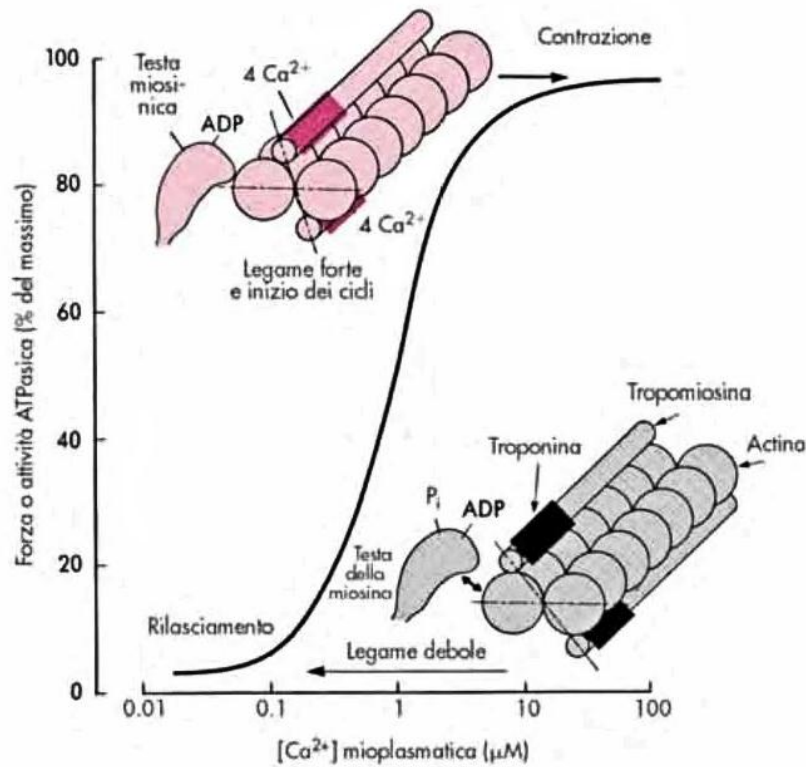
## Il sistema sarcotubulare ed il flusso del $\text{Ca}^{2+}$



Il P.A. si propaga lungo i tubuli T dove ci sono proteine Voltaggio dipendenti che determinano l'apertura di canali per il Ca,  
La rapidità di rilascio dipende dall'azione di pompe per il Ca ATP dipendenti e da proteine specifiche (parvalbumina)

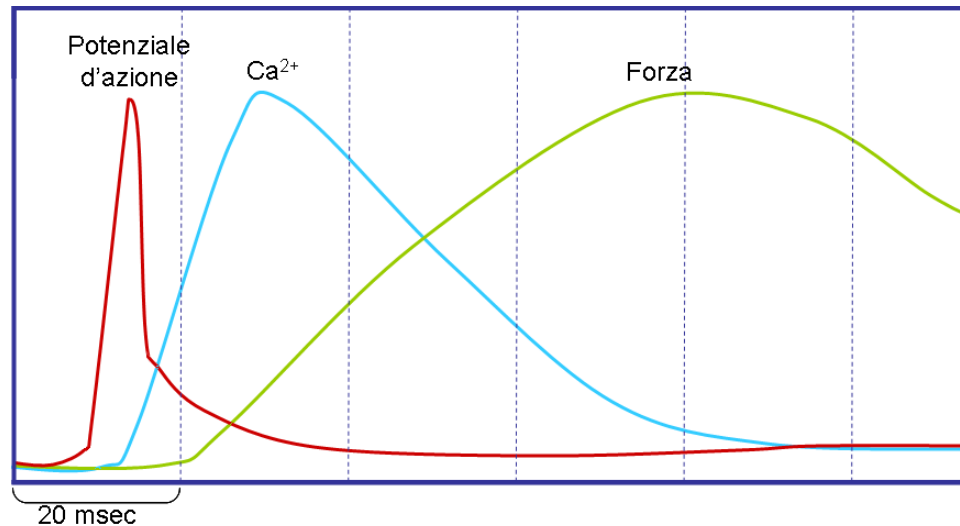
# ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE

la depolarizzazione di membrana provoca il flusso di  $Ca^{++}$



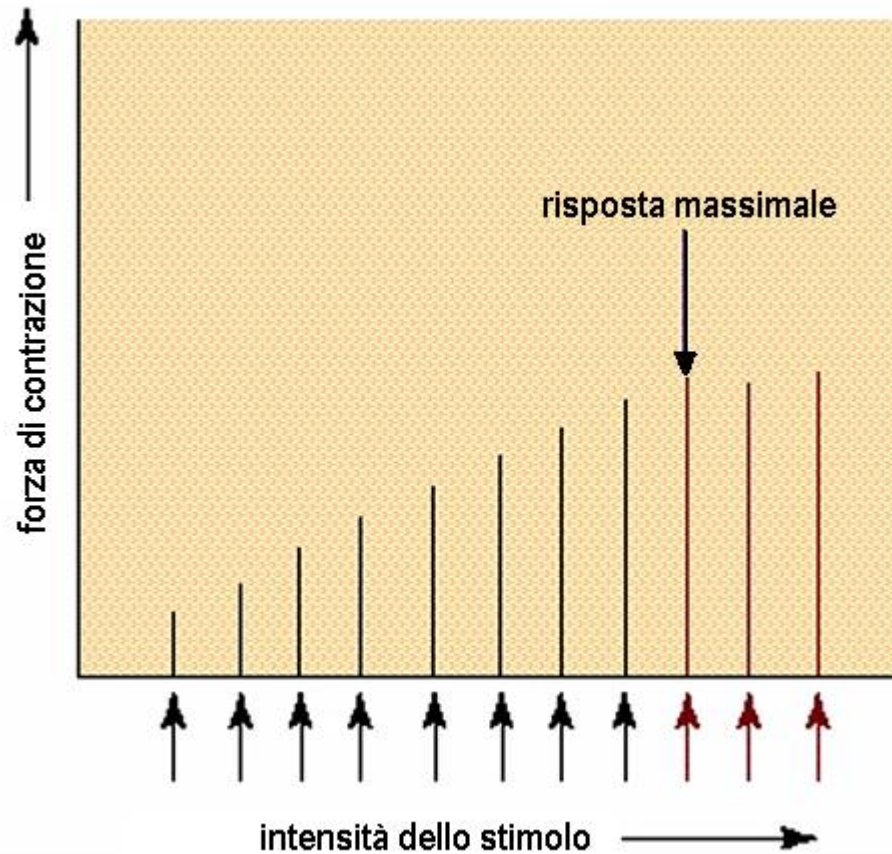
## SEQUENZA TEMPORALE ECCITAZIONE/CONTRAZIONE:

la fase di depolarizzazione è brevissima e si esaurisce prima dello sviluppo effettivo della forza, tra i due fenomeni si inserisce il movimento dei  $\text{Ca}^{2+}$ , questo fenomeno è alla base della SOMMAZIONE TEMPORALE di singoli effetti (clono, tetano)



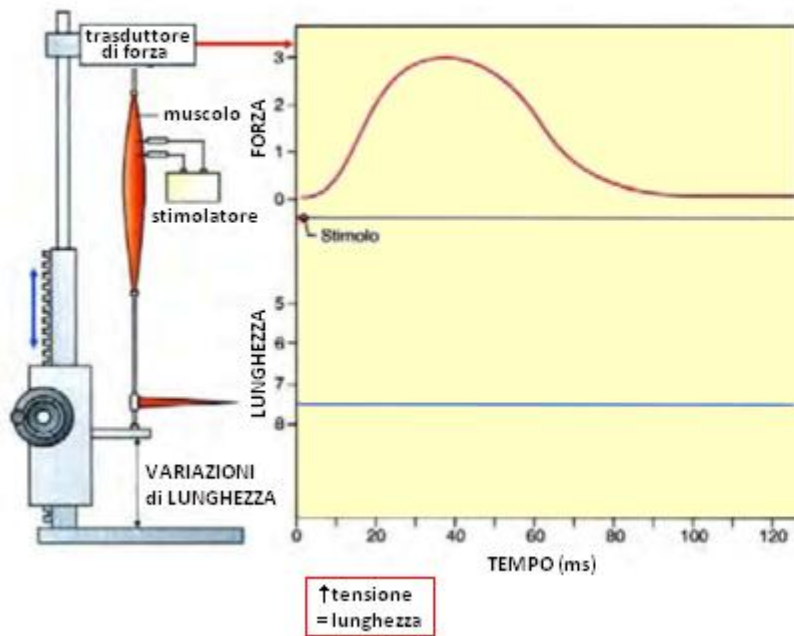
## Relazione tra intensità dello stimolo e contrazione:

Esiste un limite (tetano) oltre il quale aumentando l'intensità dello stimolo non si ottiene ulteriore incremento della forza di contrazione

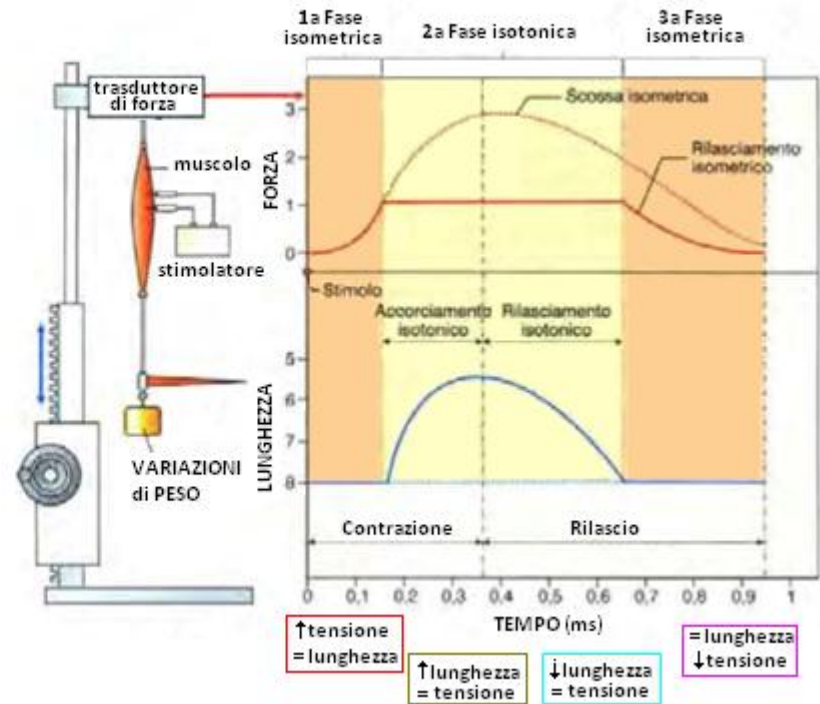




Contrazione isometrica: studia lo sviluppo di forza nel tempo rispetto ad una data lunghezza della fibra muscolare

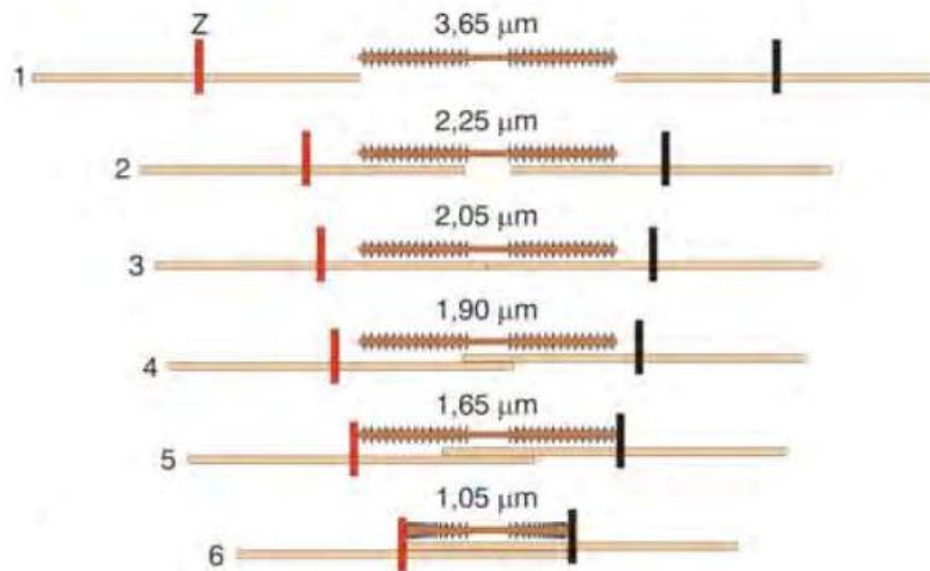
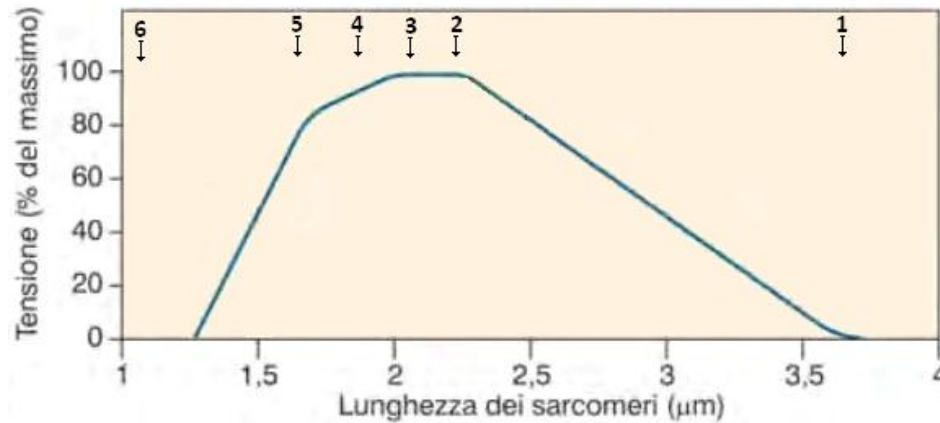


Contrazione isotonica: studia la velocità di contrazione rispetto ad un carico dato

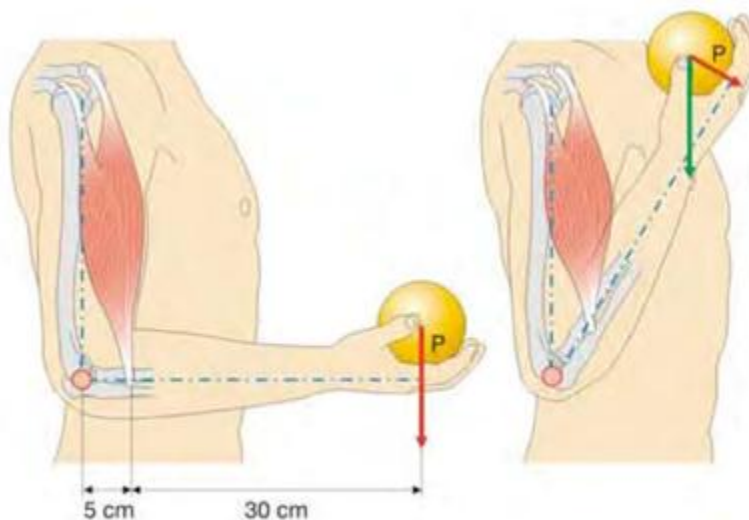


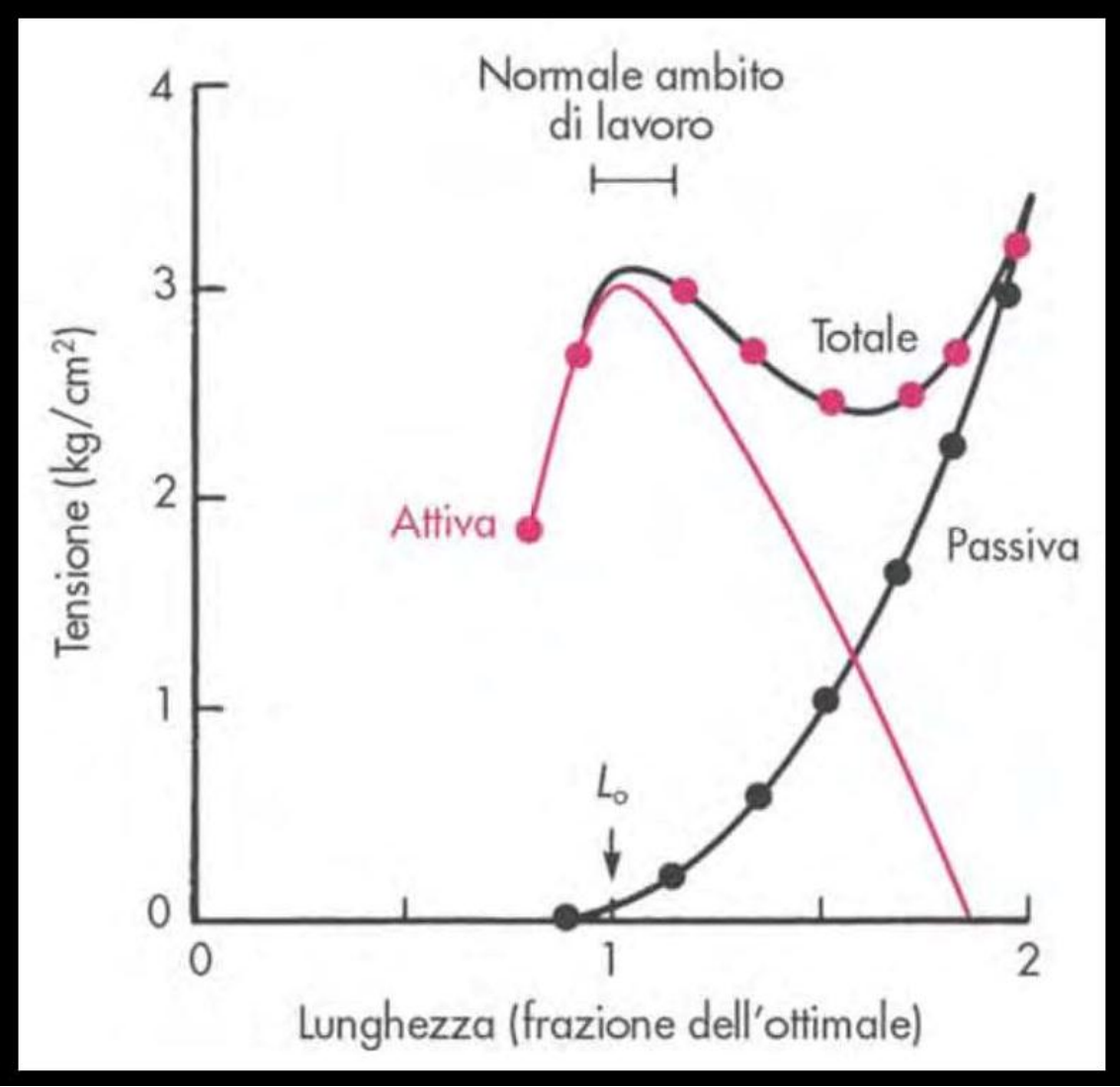


*La tensione attiva dipende dalla sovrapposizione dei filamenti e, quindi, dalla lunghezza del sarcomero max tra 2 e 2,3  $\mu\text{m}$*

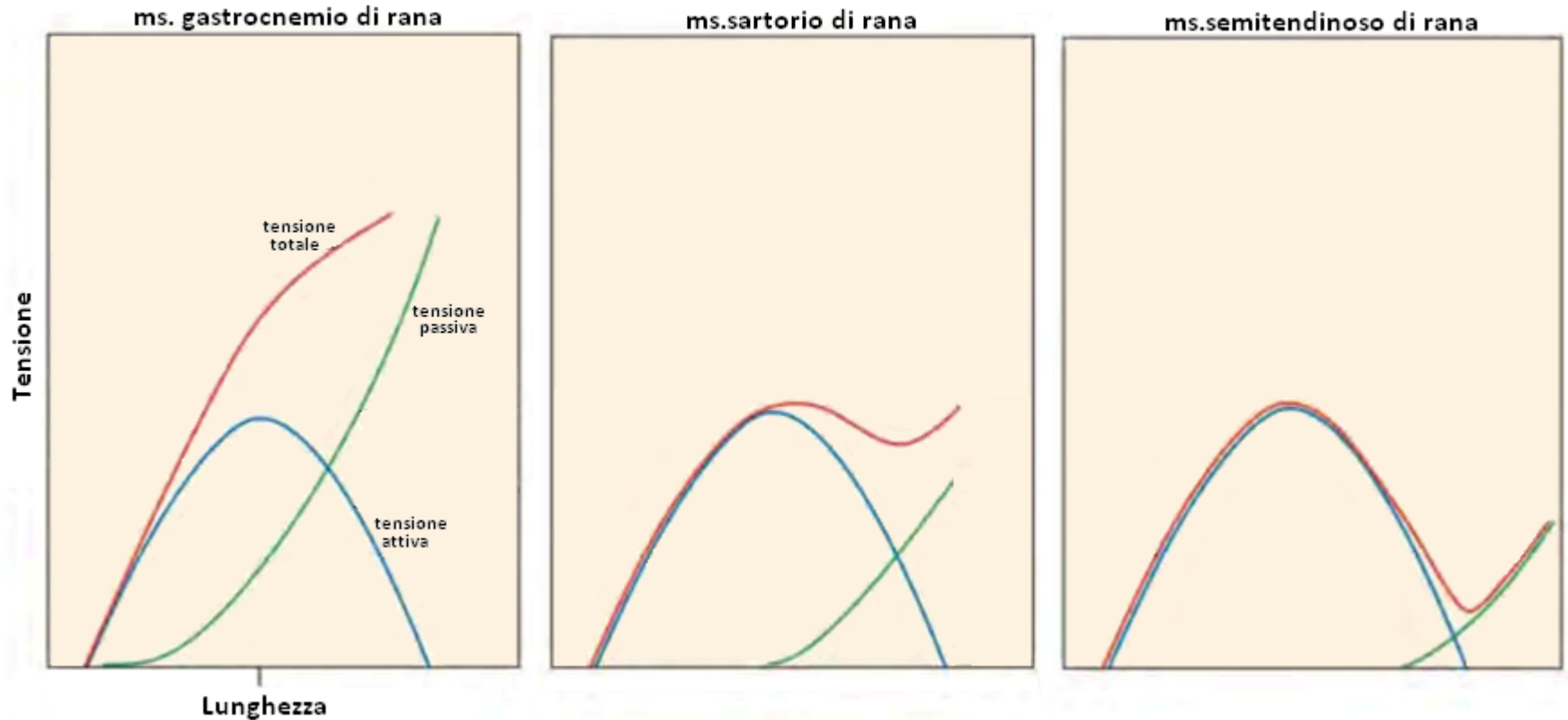


N.B.: Nel movimento in vivo, a causa delle connessioni meccaniche del muscolo, la contrazione non è mai isotonica ed è condizionata dalla risposta elastica del connettivo (tensione passiva)





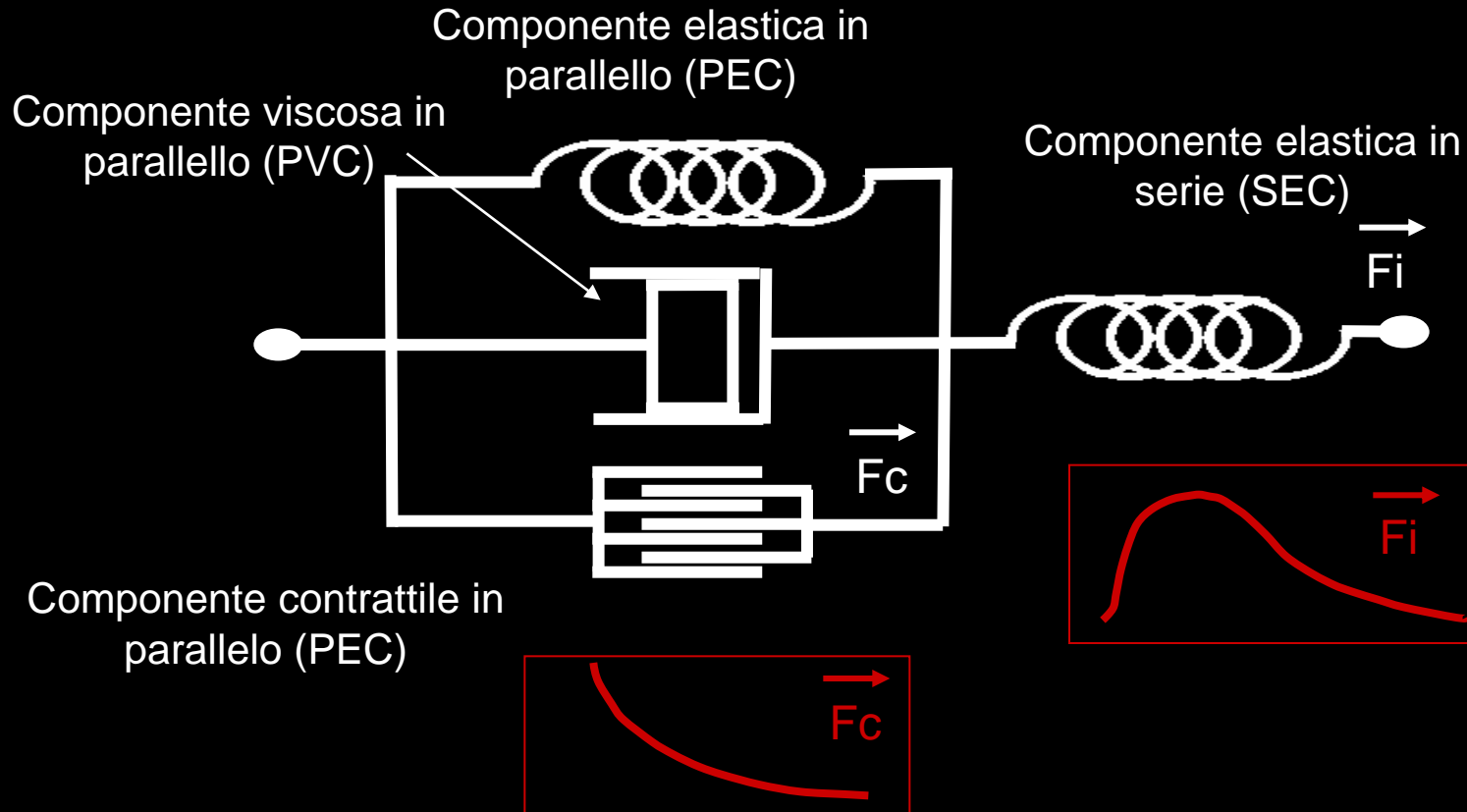
# LA TENSIONE PASSIVA DIPENDE DALLE COMPONENTI ELASTICHE DEL MUSCOLO E DA PROTEINE SPECIFICHE QUALI LA TITINA



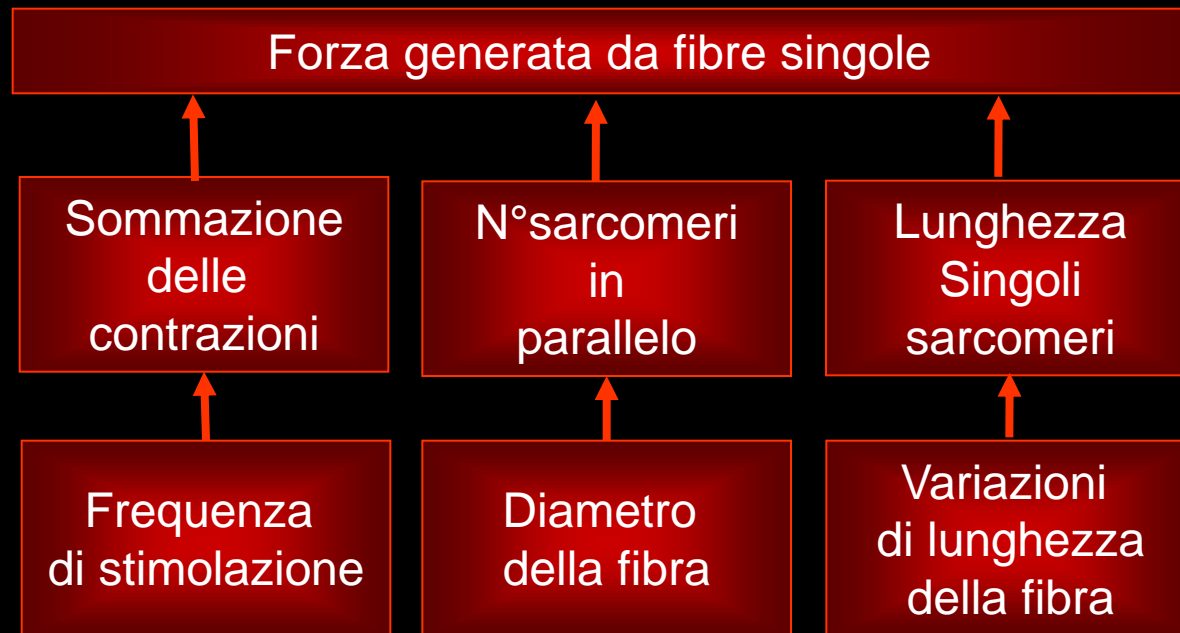
Curve lunghezza/tensione in ms. con quantità di connettivo diverse.

La tensione attiva è uguale, la tensione passiva decresce con il decrescere della quantità di tessuto connettivo

# Il modello viscoelastico di Hill



# FATTORI CHE INFLUENZANO LA FORZA GENERATA DALLA SINGOLA FIBRA





# FATTORI CHE INFLUENZANO LA FORZA GENERATA DAL MUSCOLO COMPLESSIVAMENTE



ADP

ATP

ribosio

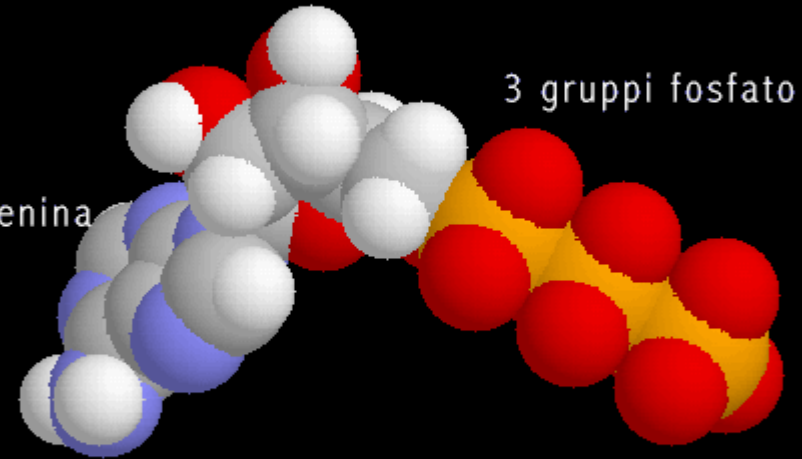
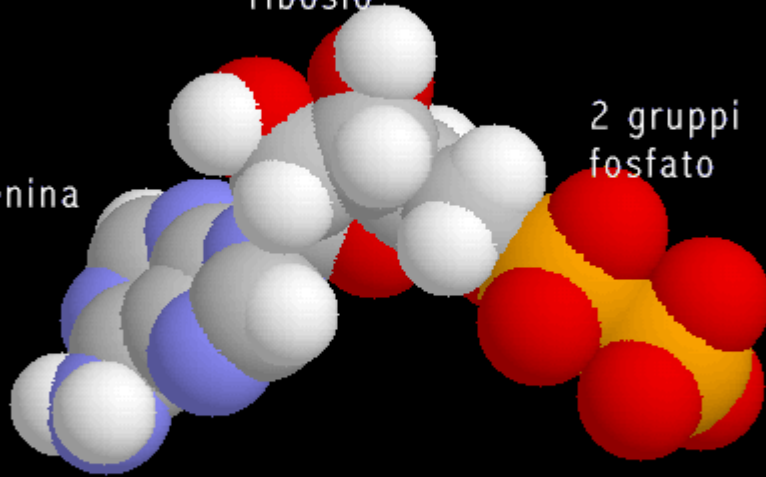
2 gruppi  
fosfato

ribosio

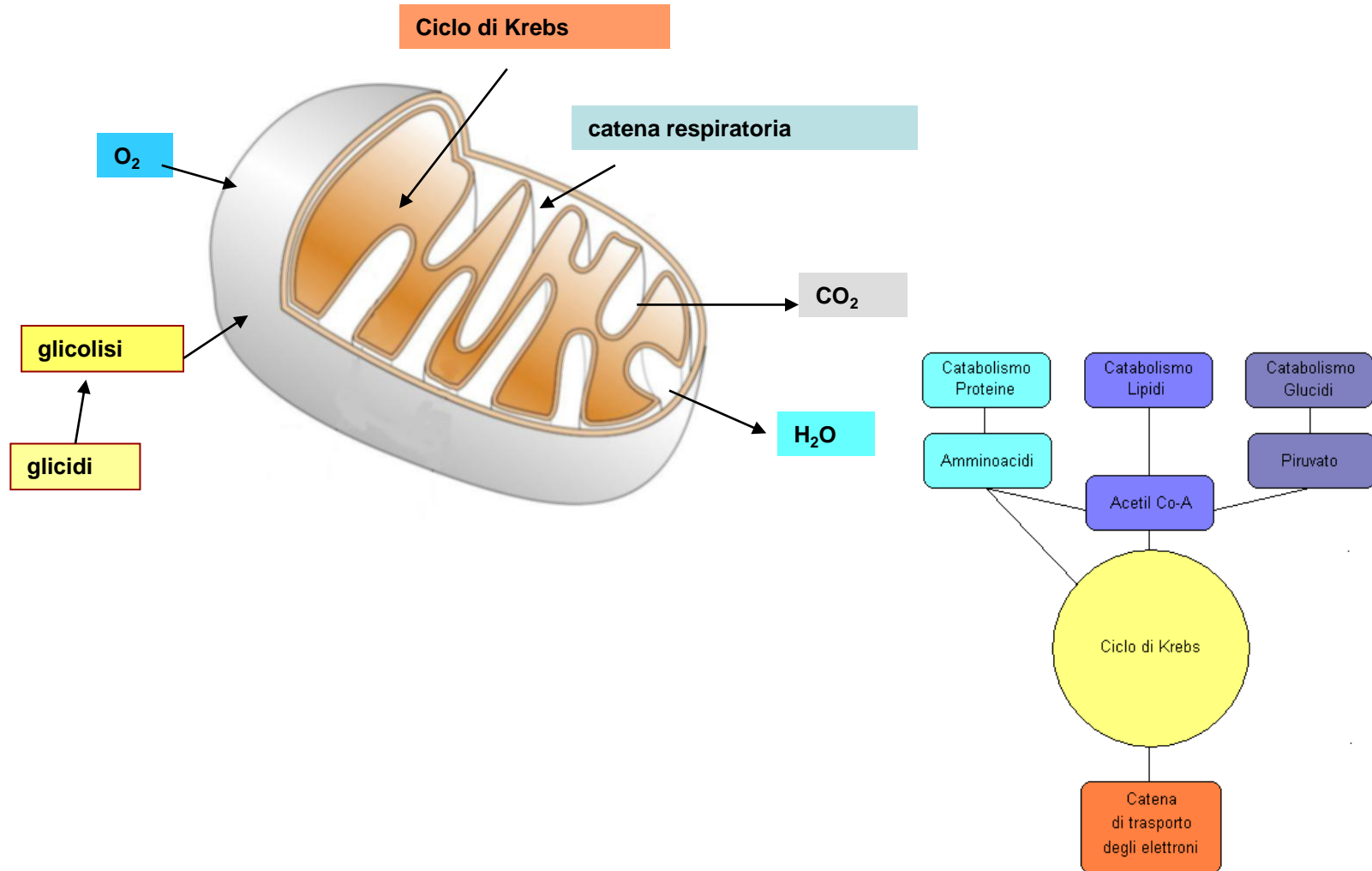
3 gruppi fosfato

adenina

adenina



# Localizzazione dei processi energetici (respirazione) mitocondriale



## ■ **Ossidazione del glucosio:**

processo a tre stadi libera energia dal glucosio per sintetizzare ATP:

la glicolisi e il ciclo di Krebs (fosforilazione del substrato)

la fosforilazione ossidativa (aggiunta di gruppi fosfati e rimozione di elettroni).

Vi partecipano due importanti coenzimi, i quali sono componenti non proteici (cofattori) aggiuntivi degli enzimi proteici.

I coenzimi hanno la funzione di facilitare (catalizzare) le reazioni chimiche pur non partecipando a tali reazioni.

Questi coenzimi sono il **flavin adenin-dinucleotide** (FAD), un derivato della vitamina B12 o riboflavina, e il **nicotinamide adenosin dinucleotide** (NAD<sup>+</sup>), un derivato della vitamina B3 (niacina)

# LA GLICOLISI:

avviene nel **citoplasma** senza bisogno di ossigeno.

1 molecola di glucosio + 2 coenzimi  $\text{NAD}^*$  + 2 ADP + 2 gruppi fosfati (Pi) reagiscono chimicamente per produrre:  
2 ATP.

Inoltre, si producono:

2 molecole di piruvato  $\mapsto$  per il **ciclo di Krebs** e

2 molecole di coenzima ridotto  $\text{NADH}$  + 2 ioni idrogeno ( $\text{H}^+$ )  $\mapsto$  per la **fosforilazione ossidativa**

## IL CICLO DI KREBS:

inizia quando il quando il **piruvato prodotto dalla glicolisi**, in presenza di **ossigeno**, entra nella matrice dei **mitocondri** e viene trasformato nel coenzima Acetil CoA durante un passaggio chimico di collegamento.

In sintesi,

2 molecole di piruvato + 8 NAD<sup>\*</sup> + 2 FAD + 2 ADP + 2 Pi + 6 H<sub>2</sub>O  
reagiscono chimicamente per produrre 2 ATP.

Si producono, inoltre,

6 CO<sub>2</sub> + 8 NADH + 8H<sup>+</sup> + 2 FADH<sub>2</sub> .

In **assenza di ossigeno**, il piruvato viene convertito in lattato (enzima lattato deidrogenasi), che consente di convertire il NADH in NAD<sup>\*</sup> e di alimentare almeno la glicolisi per produrre ATP



## FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA:

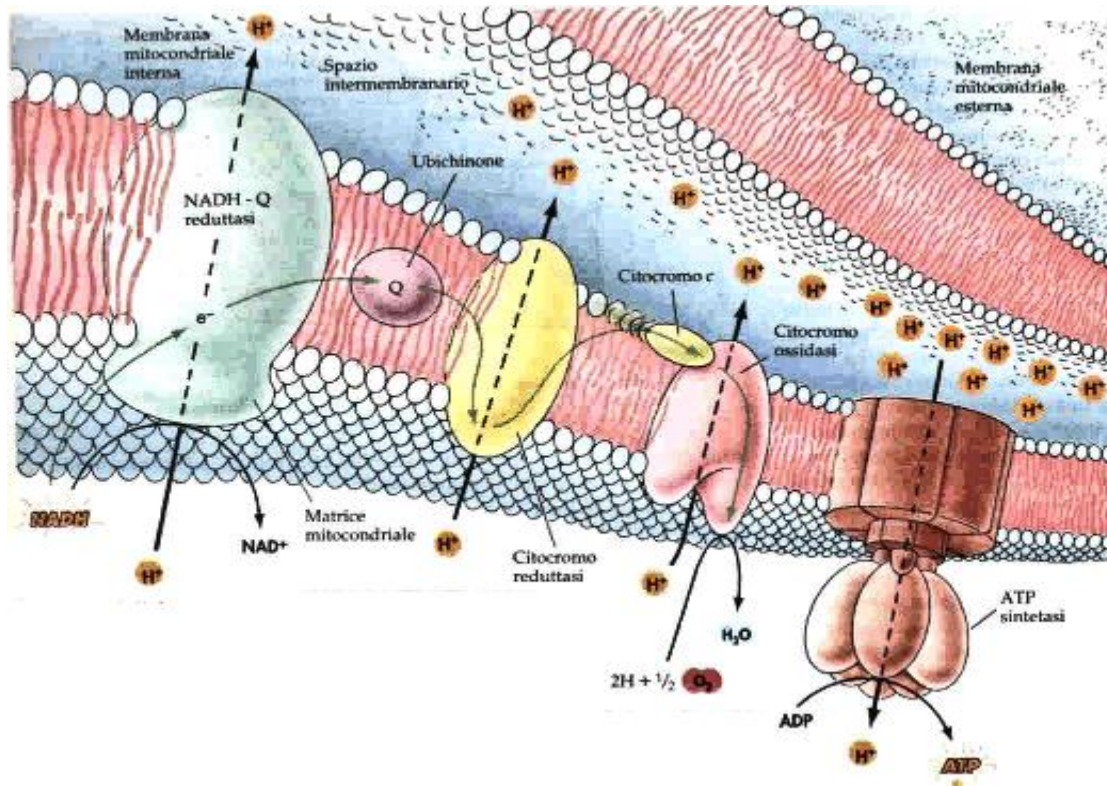
avviene **nella membrana mitocondriale** in presenza di **ossigeno** e si basa per gran parte sui coenzimi ridotti (con elettroni da cedere) e sull'anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) prodotti dalla glicolisi e dal Ciclo di Krebs.

La fosforilazione ossidativa comprende due processi simultanei:

- I) la catena di trasporto elettronico e
- II) l'accoppiamento chemiosmotico

## ■ LA CATENA DI TRASPORTO ELETTRONICO :

trasporta un **flusso di elettroni** dai coenzimi donatori (NADH e FADH<sub>2</sub>) all'ossigeno (accettore di elettroni). Per ogni coppia di elettroni del NADH si producono **3 ATP**, mentre per ogni coppia di elettroni del FADH<sub>2</sub> si producono 2 ATP. La scarsità di ossigeno riduce la produzione di ATP e i livelli di coenzima NAD<sup>+</sup> (necessari anche per glicolisi e ciclo di Krebs)



## ■ L'accoppiamento chemiosmotico:

stabilisce il legame tra il trasporto elettronico e la sintesi dell'ATP.

Usa l'energia liberata nella catena di trasporto elettronico per spostare ioni idrogeno attraverso la membrana mitocondriale interna ( $H_2$ ) contro il loro gradiente di concentrazione.

Tale spostamento attiva l'enzima ATP sintetasi che produce ATP mediante trasferimento di un gruppo fosfato (P) nell'ADP.

Nella **fosforilazione ossidativa**,  $10 \text{ NADH} + 10 \text{ H}^+ + 2 \text{ FADH}_2 + 34 \text{ ADP} + 34 \text{ Pi} + 6$  molecole di ossigeno ( $O_2$ ) reagiscono chimicamente per produrre **34 ATP**.

Inoltre si producono  $10 \text{ NAD}^* + 2 \text{ FAD} + 12 \text{ H}_2\text{O}$

# Prodotti di ossidazione del glucosio (riassunto)

1 molecola di glucosio + 6 O<sub>2</sub>

→

2 ATP nella glicolisi +

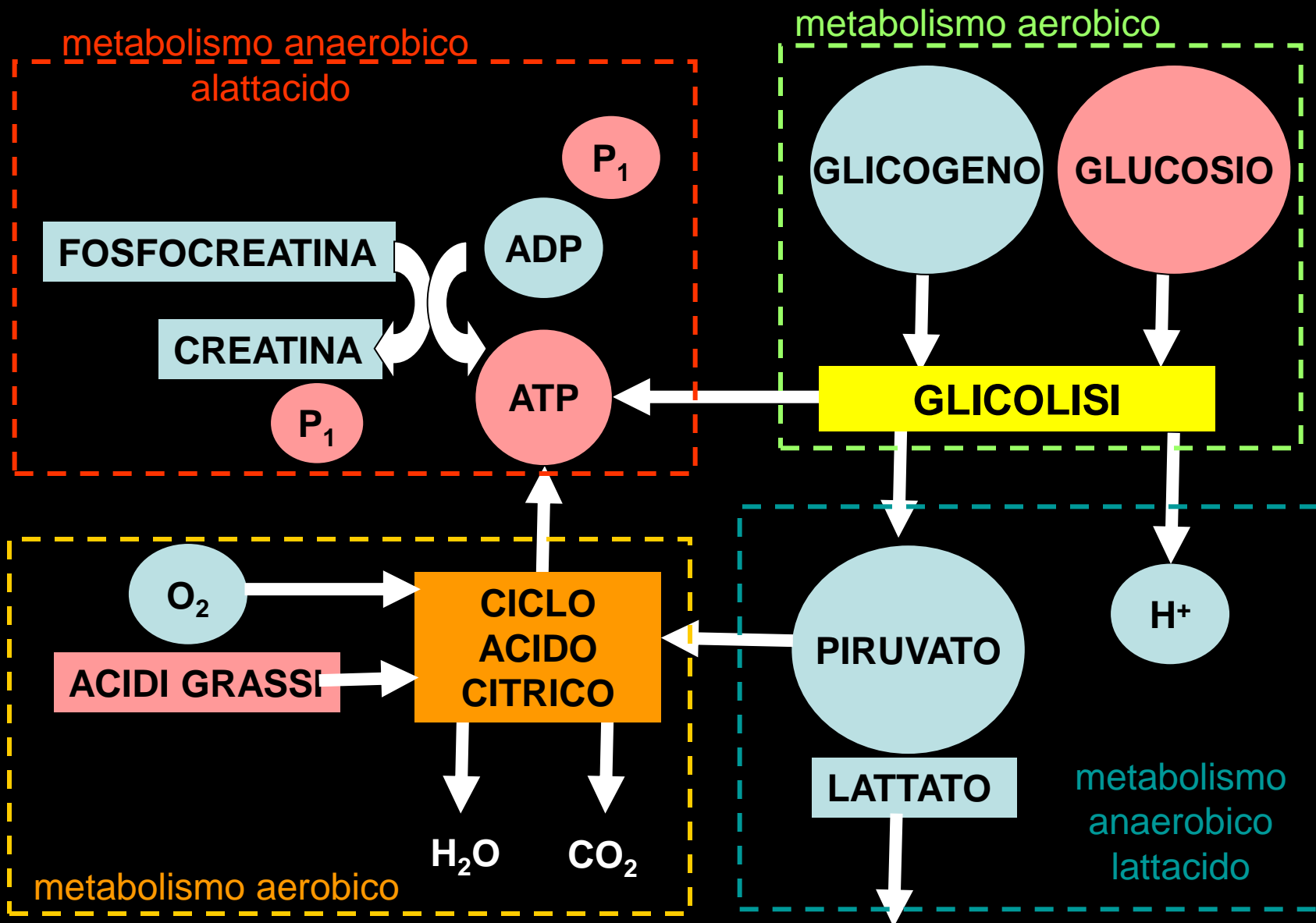
2 ATP nel Ciclo di Krebs (fosforilazione del substrato) +

34 ATP nella fosforilazione ossidativa +

6 CO<sub>2</sub> +

6 H<sub>2</sub>O

# PRINCIPALI FONTI ENERGETICHE DEL METABOLISMO CELLULARE



USCITA DALLA CELLULA

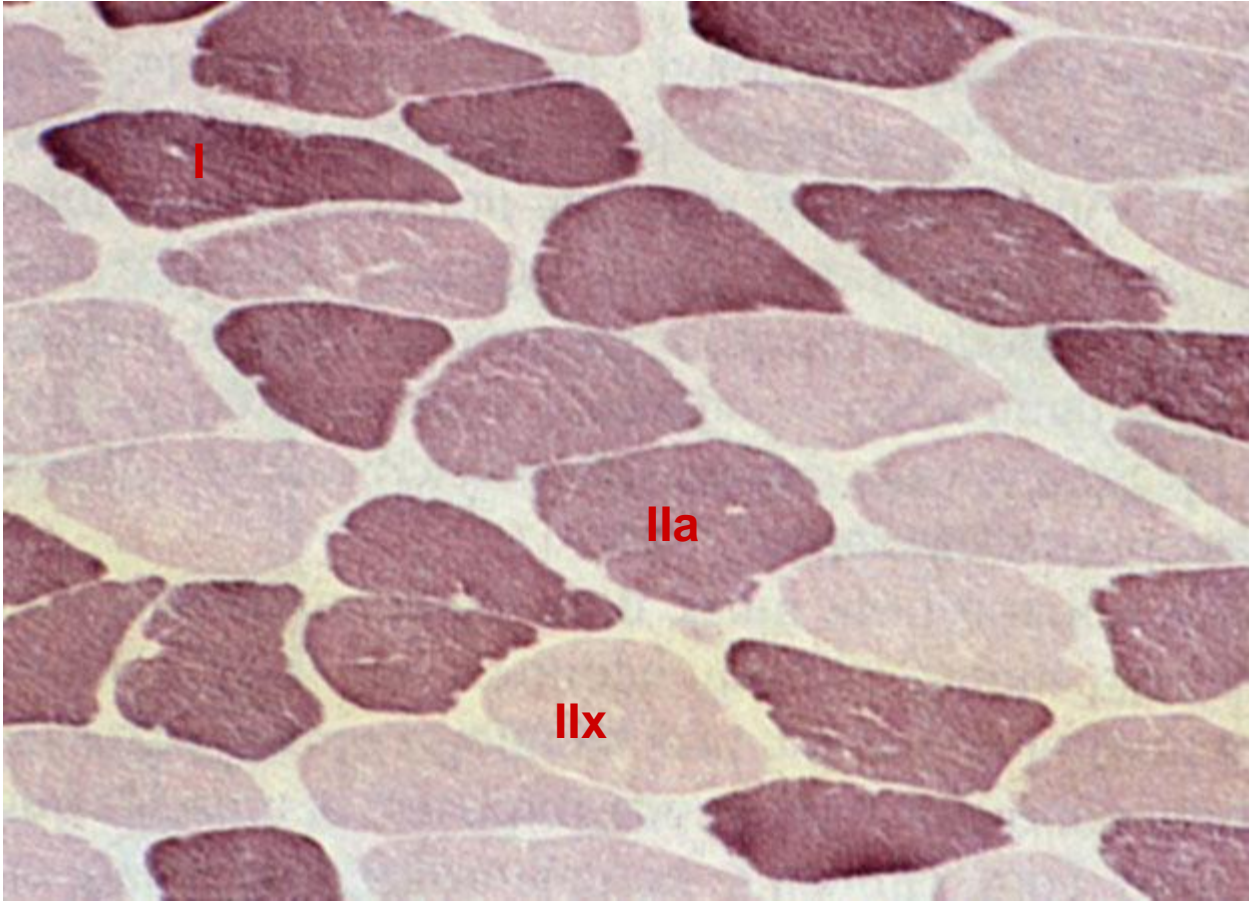
# 3 principali tipi di fibre muscolari (e di muscoli)

scossa lenta  
attività ossidativa  
alta

scossa rapida  
attività ossidativa  
alta

scossa molto rapida  
attività ossidativa  
bassa

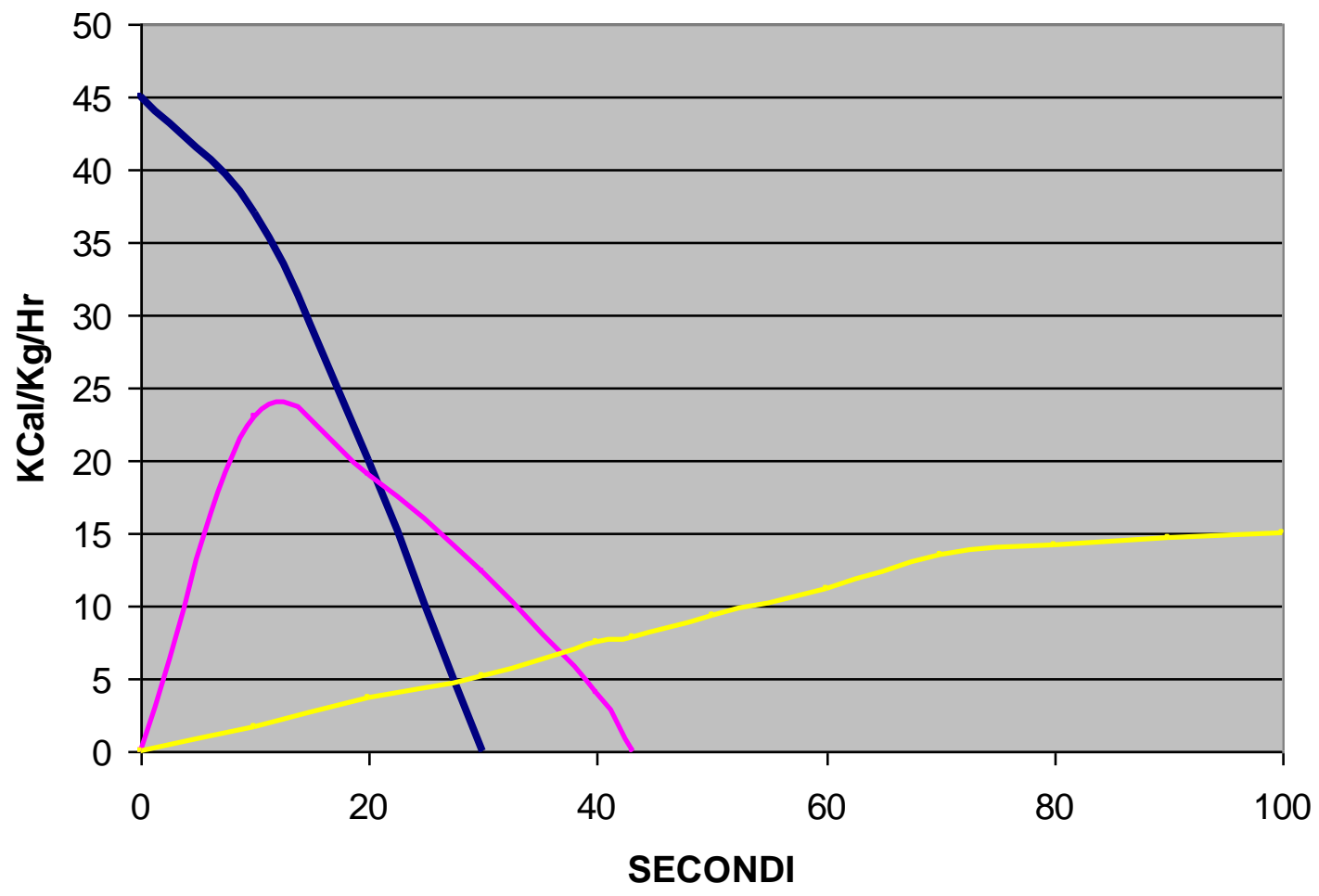
	<b>I</b>	<b>Ila</b>	<b>IIX</b>
Velocità di contrazione	lenta	rapida	molto rapida
Att. ATPasica	bassa	alta	alta
Fonte produzione ATP	fosforilazione ossidativa	fosforilazione ossidativa	glicolisi anaerobica
Att.enzim.glicolitica	bassa	intermedia	alta
Numero mitocondri	molti	molti	pochi
Capillari	molti	molti	pochi
Cont. Mioglobina	alto	alto	basso
Colore muscolo	rosso	rosso	bianco
Cont. Glicogeno	basso	intermedio	alto
Diametro fibra	piccolo	intermedio	grande
Comparsa fatica	lenta	intermedia	rapida



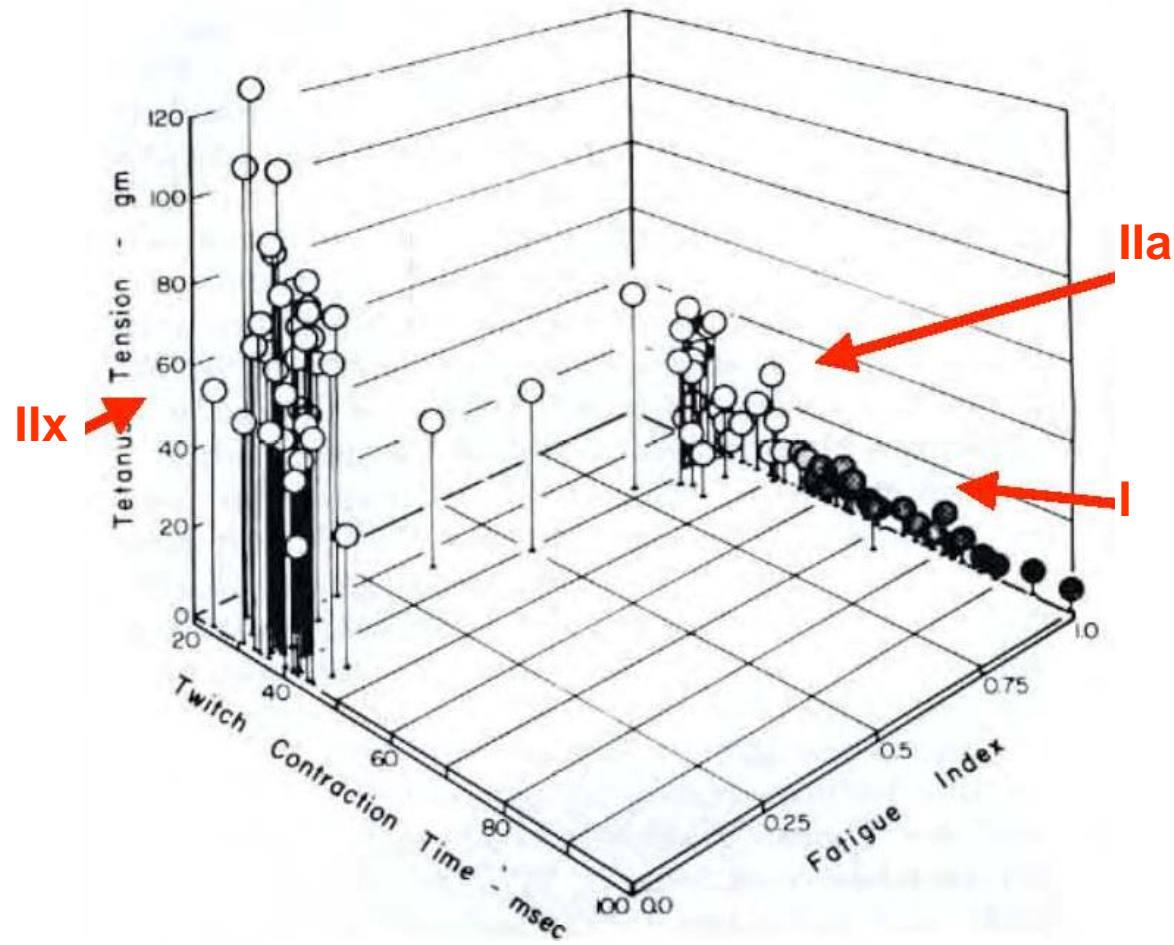


# ENERGIA SVILUPPATA DURANTE UNA CONTRAZIONE

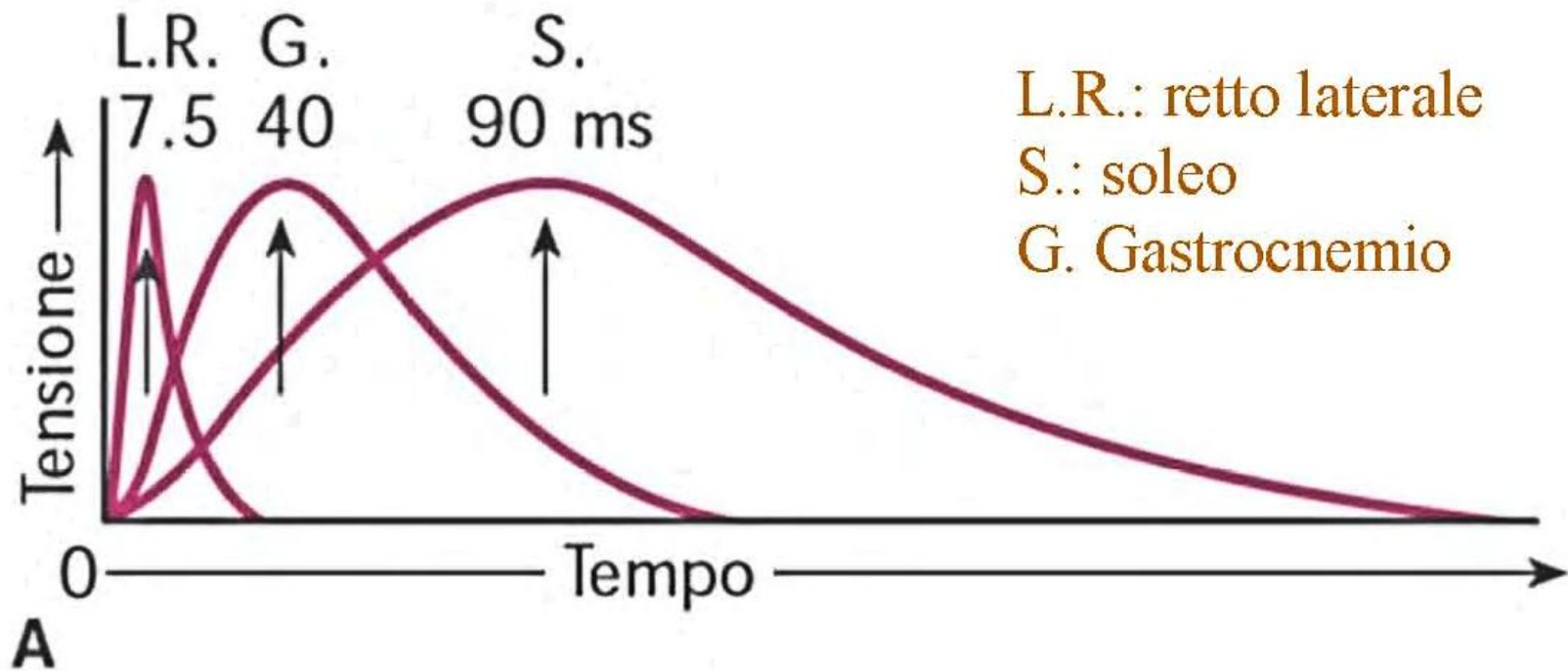
— II x (PCr) — II a (Glicolitiche) — I (Aerobiche)



**OGNI MUSCOLO È UN "COMPOSITO" DELLE 3 FIBRE**



**LA "COMPOSIZIONE" NELLE 3 FIBRE E' DIVERSA  
DA MUSCOLO A MUSCOLO**



## REGOLAZIONE DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE IN VIVO

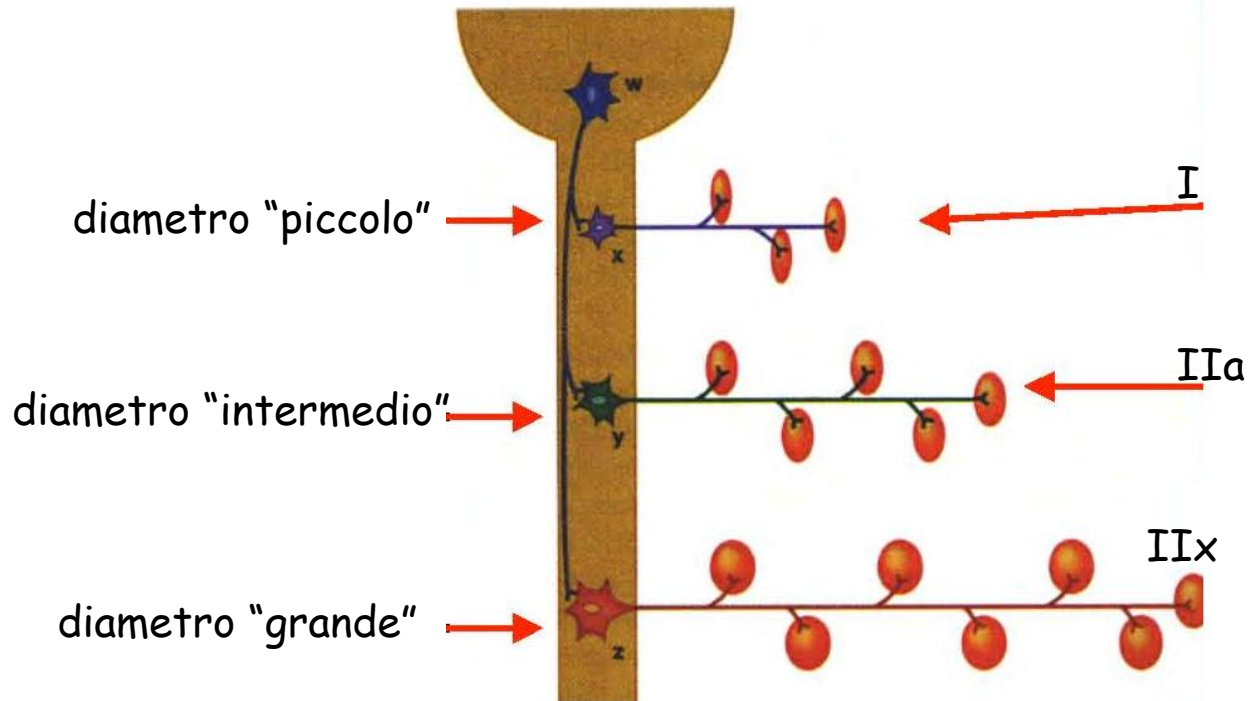
1 - LEGGE DEL TUTTO O NIENTE le fibre si contraggono completamente o non si contraggono del tutto

2 - variazione del numero di UM attive:  
RECLUTAMENTO

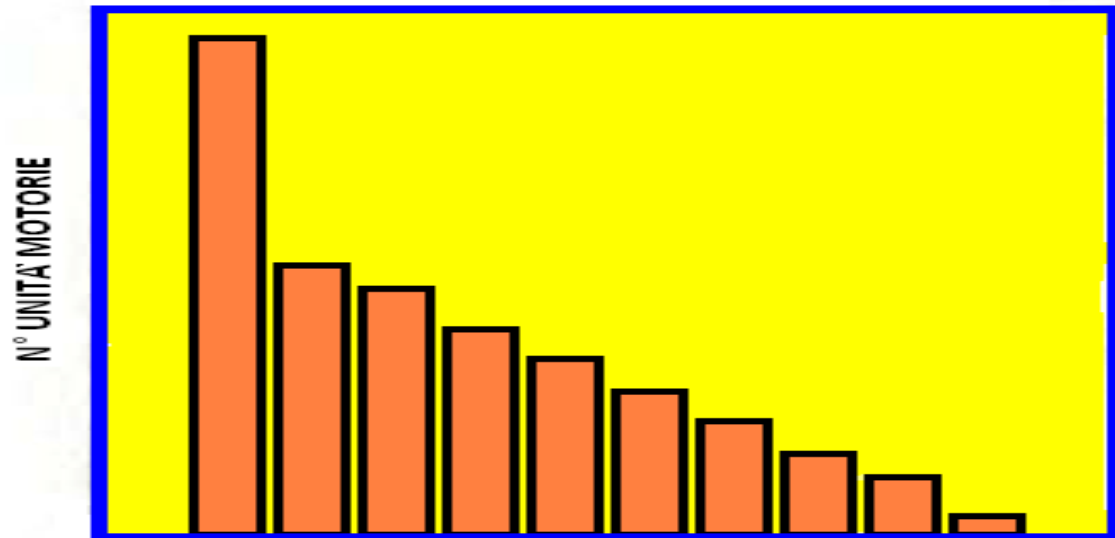
3 - variazione della frequenza di scarica nelle UM attive:  
SOMMAZIONE e ROTAZIONE (Burke)

## IL PRINCIPIO "DIMENSIONALE" DELL'ATTIVAZIONE

I motoneuroni più grandi conducono più velocemente ed innervano le UM composte da fibre più rapide

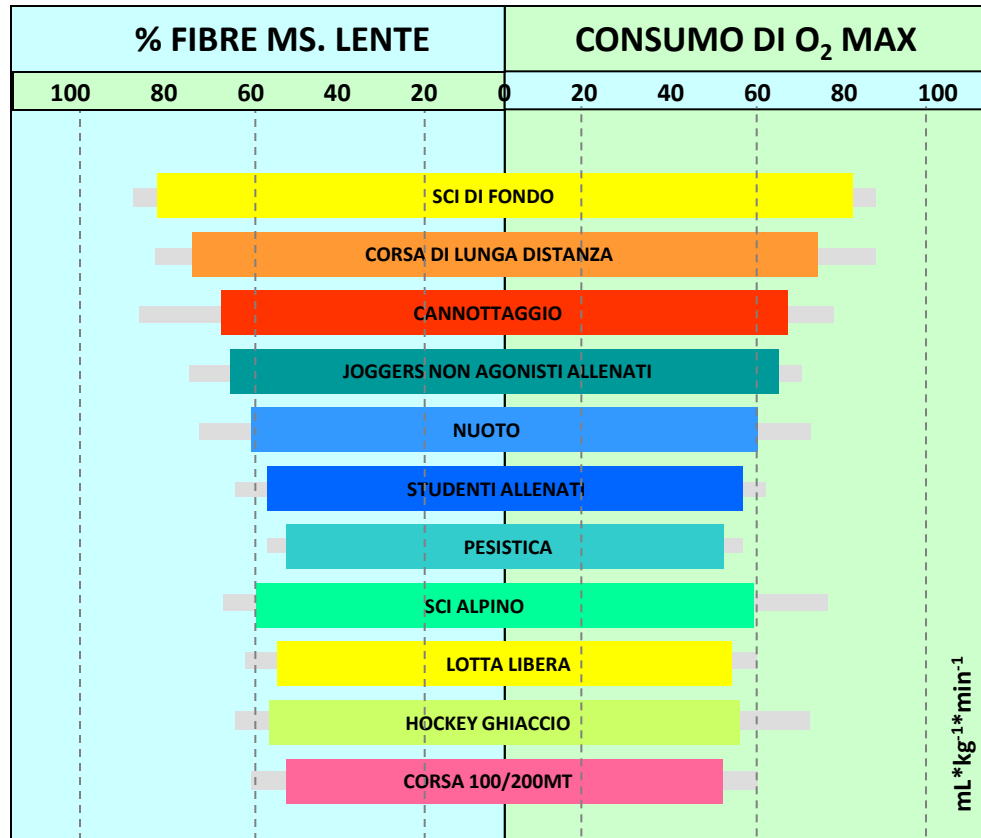


I motoneuroni più piccoli sono i più eccitabili e sono i primi ad essere reclutati



<b>N° UM</b>	<b>MOLTE</b>	<b>POCHE</b>
<b>CALIBRO UM</b>	<b>PICCOLO</b>	<b>GRANDE</b>
<b>N° TERMINAZIONI</b>	<b>POCHE</b>	<b>MOLTE</b>
<b>TENSIONE TETANICA(MAX)</b>	<b>PICCOLA</b>	<b>GRANDE</b>
<b>VELOCITA' CONTRAZIONE</b>	<b>LENTA O RAPIDA</b>	<b>RAPIDA</b>
<b>AFFATICAMENTO</b>	<b>POCO O NULLA</b>	<b>RAPIDO</b>
<b>METABOLISMO</b>	<b>AEROBICO</b>	<b>ANAEROBICO</b>
<b>MIOGLOBINA</b>	<b>ABBONDANTE</b>	<b>SCARSA</b>
<b>GLICOGENO</b>	<b>POCO</b>	<b>MOLTO</b>
<b>MITOCONDRI</b>	<b>MOLTO FITTI</b>	<b>POCO FITTI</b>
<b>CAPILLARI</b>	<b>ABBONDANTI</b>	<b>POCHI/NESSUNO</b>
<b>FIBRE MUSCOLARI</b>	<b>PICCOLE,ROSSE</b>	<b>GRANDI,PALLIDE</b>

- LE DIFFERENZE TRA I MUSCOLI SONO SOPRATTUTTO LEGATE ALLA LORO DIVERSA UTILIZZAZIONE (MS.POSTURALI)
- IL DIVERSO TIPO DI ESERCIZIO E' CONDIZIONATO E CONDIZIONA LA COMPOSIZIONE DEI MUSCOLI





In laboratorio è possibile diversificare le fibre simulando l'attività nervosa (frequenza di scarica)

## STIMOLAZIONE ELETTRICA A BASSA FREQUENZA

Stimolazione sincrona e non asincrona di tutte le UM

Abolisce il reclutamento fisiologico

Trasforma le fibre pallide in fibre rosse mediante simulazione continua di attività tonica

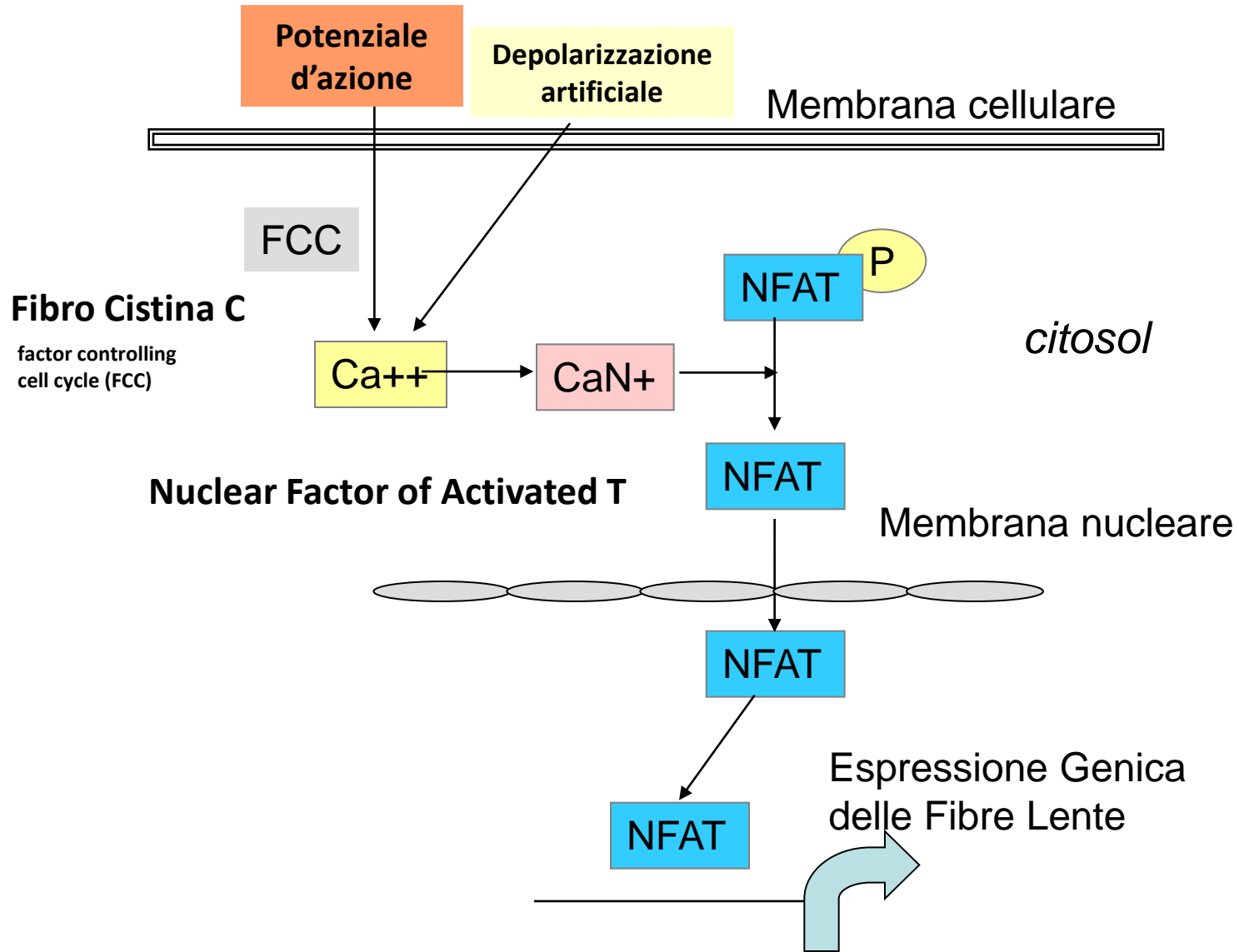
## STIMOLAZIONE ELETTRICA A ALTA FREQUENZA

Abolisce il reclutamento fisiologico

Trasforma le fibre rosse in fibre pallide solo se si inibisce completamente l'attività tonica

Simula uno schema continuo di scarica tipo IIX

# espressione genica NFAT-dipendente



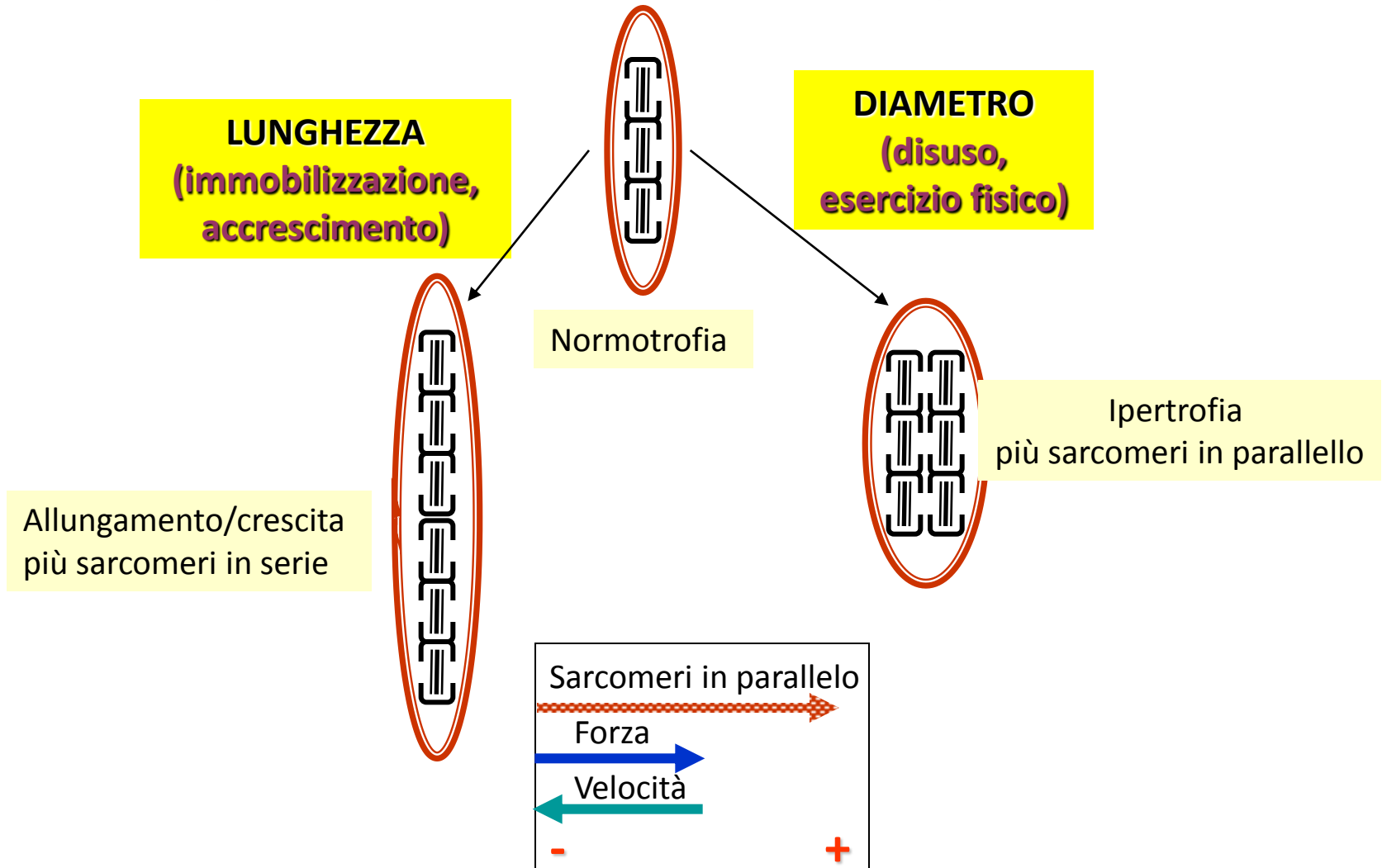
Peptide inibitore l'espressione genica all'interno del nucleo

Ad oggi non esiste nessuna chiara evidenza che con ES in condizioni fisiologiche si possa modificare l'ordine di reclutamento delle U.M. o la loro tipologia

Vi sono, tuttavia, numerosi fattori che a livello cellulare possono portare a profonde modificazioni morfologiche, biochimiche e funzionali delle fibre muscolari

# PLASTICITÀ MUSCOLARE

La fibra muscolare ha ampi margini di modificabilità, in rapporto a molti fattori ma, **soprattutto in base alla attività cui è sottoposta**, variano



# PLASTICITÀ MUSCOLARE

**Alterazioni della risposta plastica si possono avere in seguito a:**

- **Fattori legati all'uso: atrofia da disuso, accorciamento da immobilizzazione (contrattura vera / retrazione)**
- **Fattori legati al metabolismo energetico: malnutrizione**
- **Fattori legati allo sviluppo ed all'età**
- **Fattori endocrini (ormoni steroidei, tiroidei)**