

Organizzazione e funzionamento del muscolo scheletrico - 1



Organizzazione della lezione

- Cenni sull'organizzazione anatomica del muscolo
- La fibra muscolare: citologia
- Il sarcomero:
 - Organizzazione ultrastrutturale
 - Actina e miosina
 - Meccanismo molecolare della contrazione:
 - ✓ Eccitazione della membrana
 - ✓ Accoppiamento eccitazione/contrazione
 - ✓ Scorrimento dei filamenti
 - ✓ Recupero energetico

Il muscolo scheletrico

- **è un organo** poiché costituito da cellule di diversi tessuti (cellule del sistema nervoso, del tessuto connettivo e del tessuto muscolare stesso).
- **è l'organo più grande**, rappresenta il 40 - 50% del peso totale dell'essere umano.
- **è l'organo più rappresentato**, ce ne sono più di 600 in tutto il corpo umano

I muscoli - funzioni:

- la funzione primaria è muovere le ossa dello scheletro alle quali i muscoli sono collegati tramite i tendini (tessuto connettivo) per produrre il **movimento** del corpo
- mantengono la **postura**
- **accumulano e mobilitano sostanze** nel corpo
- generano **calore**

Struttura anatomica del muscolo

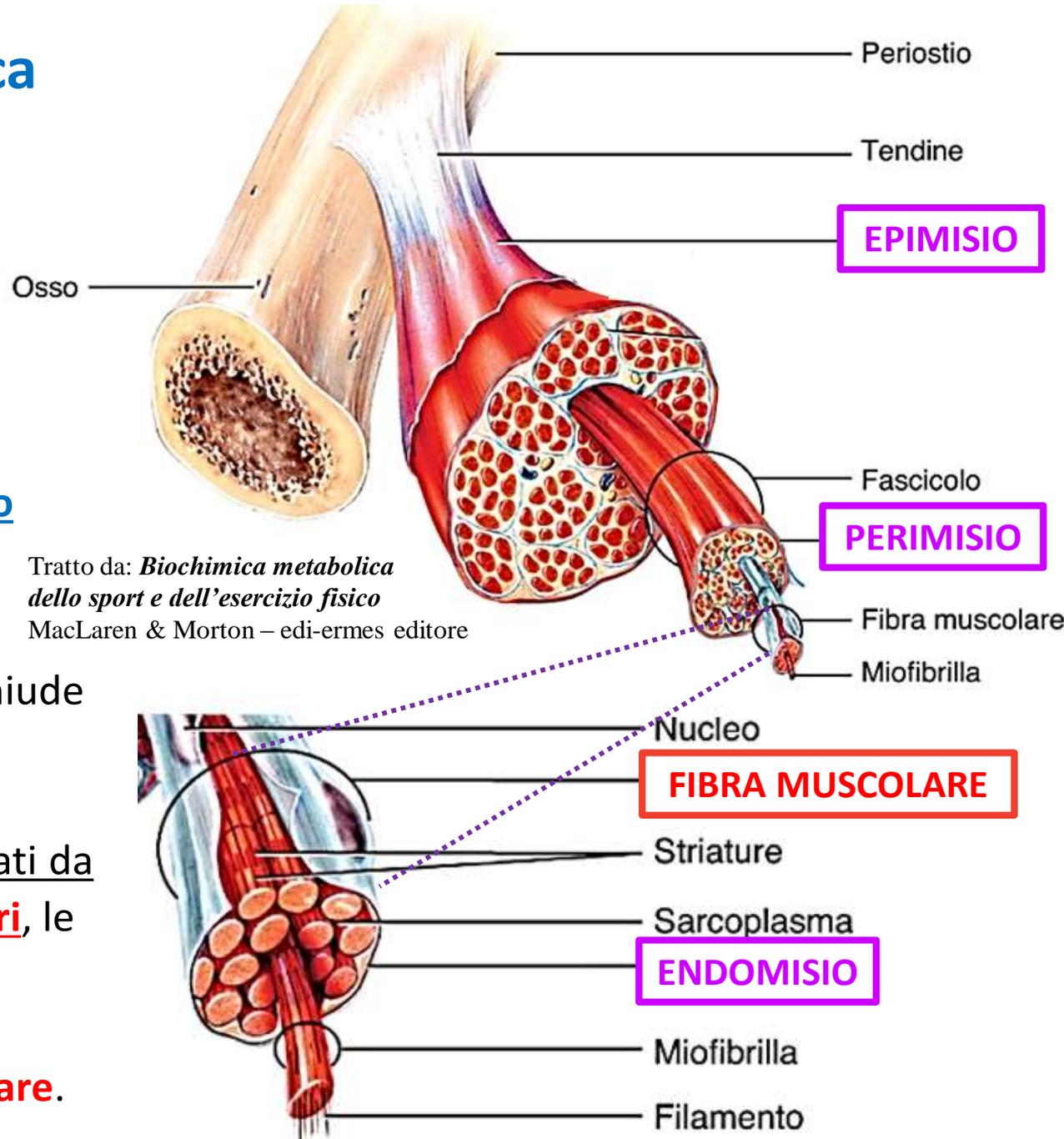
- Tessuto connettivo
- **Vasi sanguigni**
- **Nervi**
- **Fasci di fibre muscolari**

Tre strati separati di tessuto connettivo rinforzano e proteggono il muscolo:

Epimisio, più esterno, racchiude gruppi di **fascicoli**.

Perimisio, avvolge ciascun fascicolo (questi sono formati da dieci a cento fibre muscolari, le cellule muscolari).

Endomisio (sarcolemma) contorna ogni **fibra muscolare**.

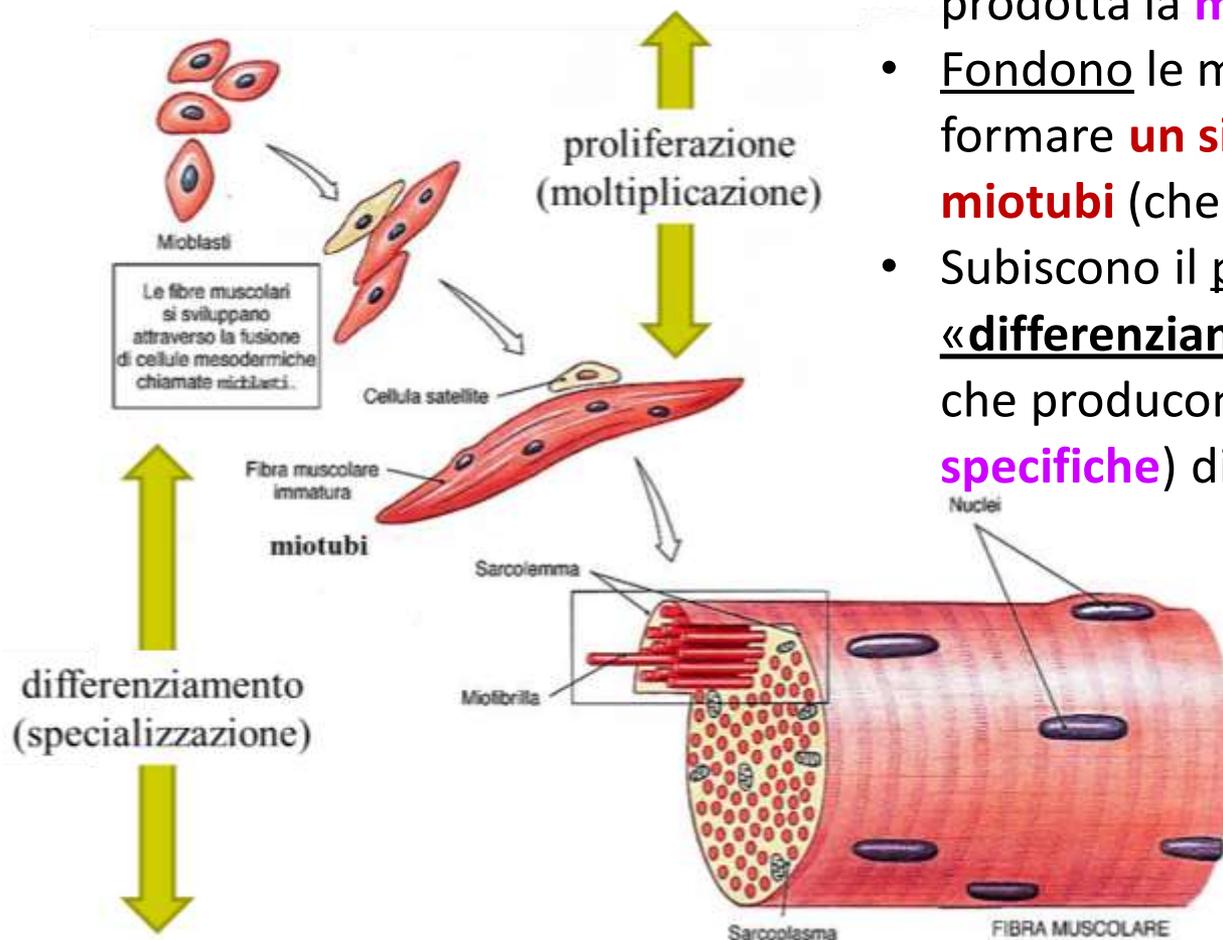


Fibra muscolare (cellula muscolare scheletrica)

Il numero delle fibre muscolari presenti in un singolo muscolo varia da diverse centinaia a più di un milione

- La fibra muscolare ha una **forma tipica** (allungata-cilindrica) ed è costituita da acqua (75%), proteine (20%), altre sostanze (5%, vitamine, minerali, ioni, aminoacidi, carboidrati e grassi).
- Si **estende per tutta la lunghezza del muscolo** ... lunghezza variabile a seconda del muscolo: muscoli dell'occhio → lunga pochi millimetri; muscoli della coscia → lunga fino a 30 cm
- Contiene numerosi **mitocondri** (in numero variabile a seconda del **grado di allenamento della fibra**)
- È un **sincizio plurinucleato** (la cellula ha più di cento nuclei) ed ha perso la capacità di replicare (per mitosi)

La fibra muscolare è un **sincizio plurinucleato** derivato dalla fusione di cellule mesodermiche (**mioblasti**)



Miogenesi (sviluppo embrionale)

- I **mioblasti** moltiplicano quando sono presenti i fattori mitogeni (**FGF**, **TGFβ** e **IGF**).
- Smettono di replicare quando viene prodotta la **miogenina**
- Fondono le membrane cellulari per formare **un sincizio** trasformandosi in **miotubi** (che non possono più replicare).
- Subiscono il processo di «differenziamento» (attivazione dei geni che producono le **proteine muscolari specifiche**) diventando **fibre muscolari** con la formazione delle miofibrille contrattili.

Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore

Fibre muscolari

- il numero delle fibre muscolari contenute in un muscolo è stabilito alla nascita

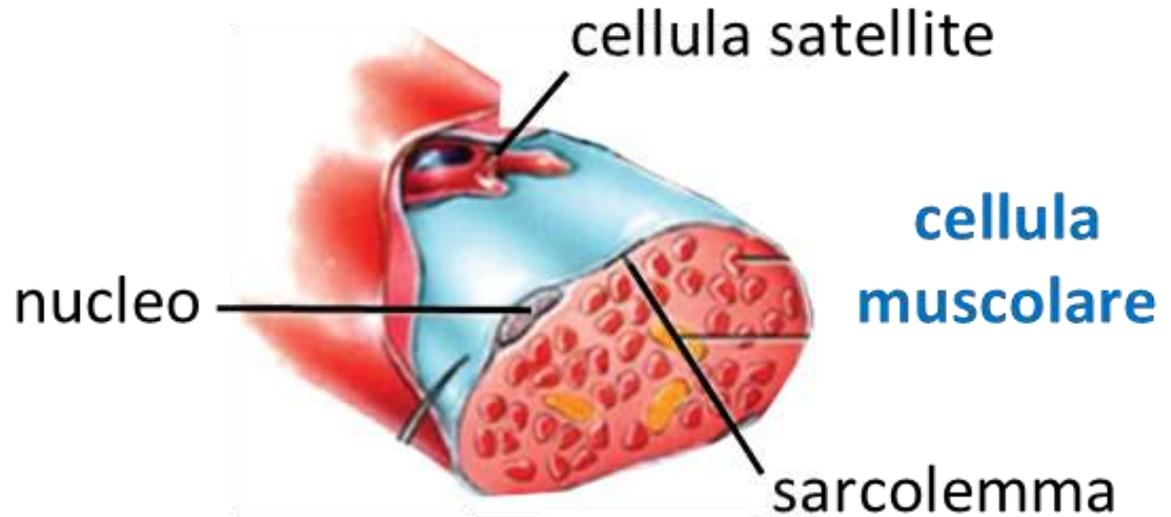
→ la **crescita del muscolo** che avviene dall'adolescenza all'età adulta è solamente dovuta **all'aumento di dimensioni delle fibre muscolari** preesistenti

Cellule satelliti

i mioblasti

permangono
anche durante la
vita adulta:

cellule satelliti



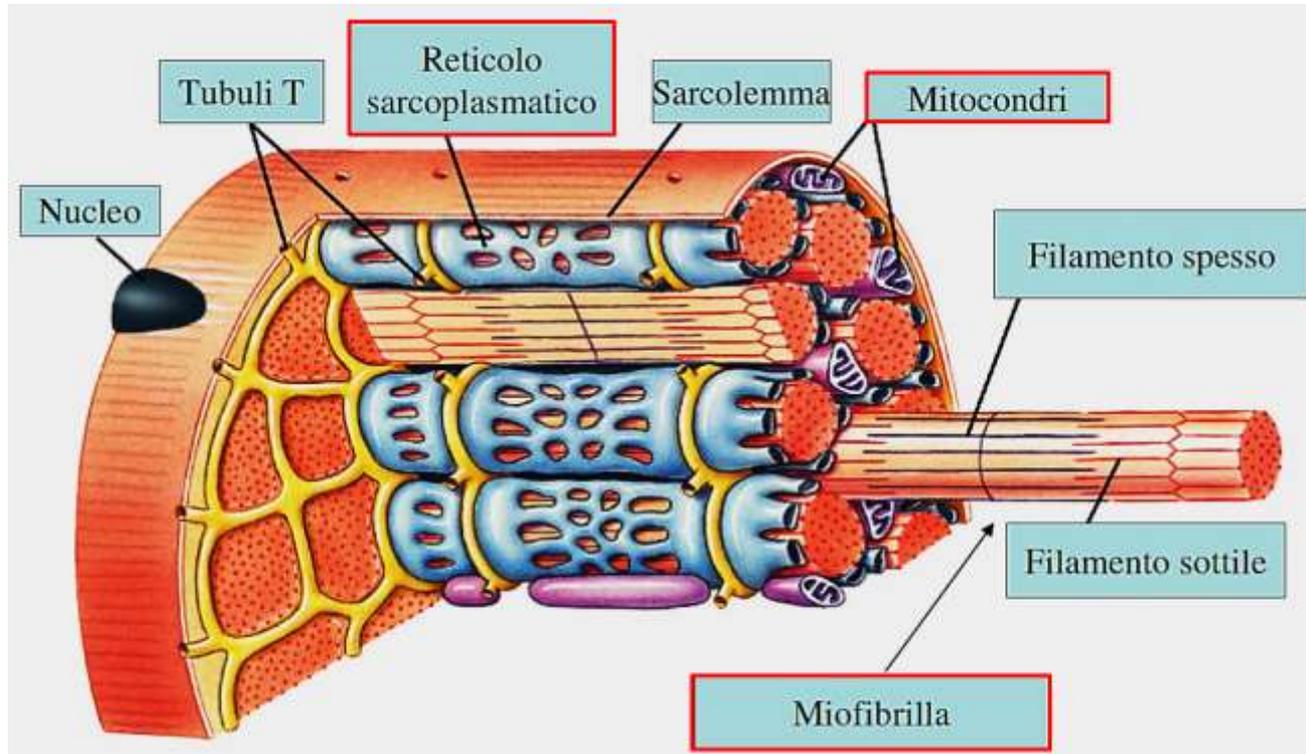
Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*
MacLaren & Morton – edi-ermes editore

- Sono **cellule mononucleate** con capacità di replicazione.
- Esse restano quiescenti attorno alla fibra muscolare fino allo stimolo opportuno (**infortunio, allenamento intenso, ormoni**)
- Possono **differenziare a fibre muscolari mature** in condizioni di infortunio o durante l'allenamento intenso, fondendo la loro membrana con quella della fibra muscolare di cui entrano a farne parte (allungamento ed ingrossamento della fibra muscolare).

l'**aumento della dimensione** delle fibre muscolari avviene **grazie alla proliferazione di cellule SATELLITI** → non è dovuto all'aumento del numero delle fibre ma SOLO all'aumento della loro larghezza e lunghezza

Le cellule satelliti si moltiplicano e poi si fondono con la fibra muscolare per aumentarne le dimensioni → accrescimento della massa muscolare

La fibra muscolare (cellula)



Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger* - Nelson & Cox – Zanichelli editore

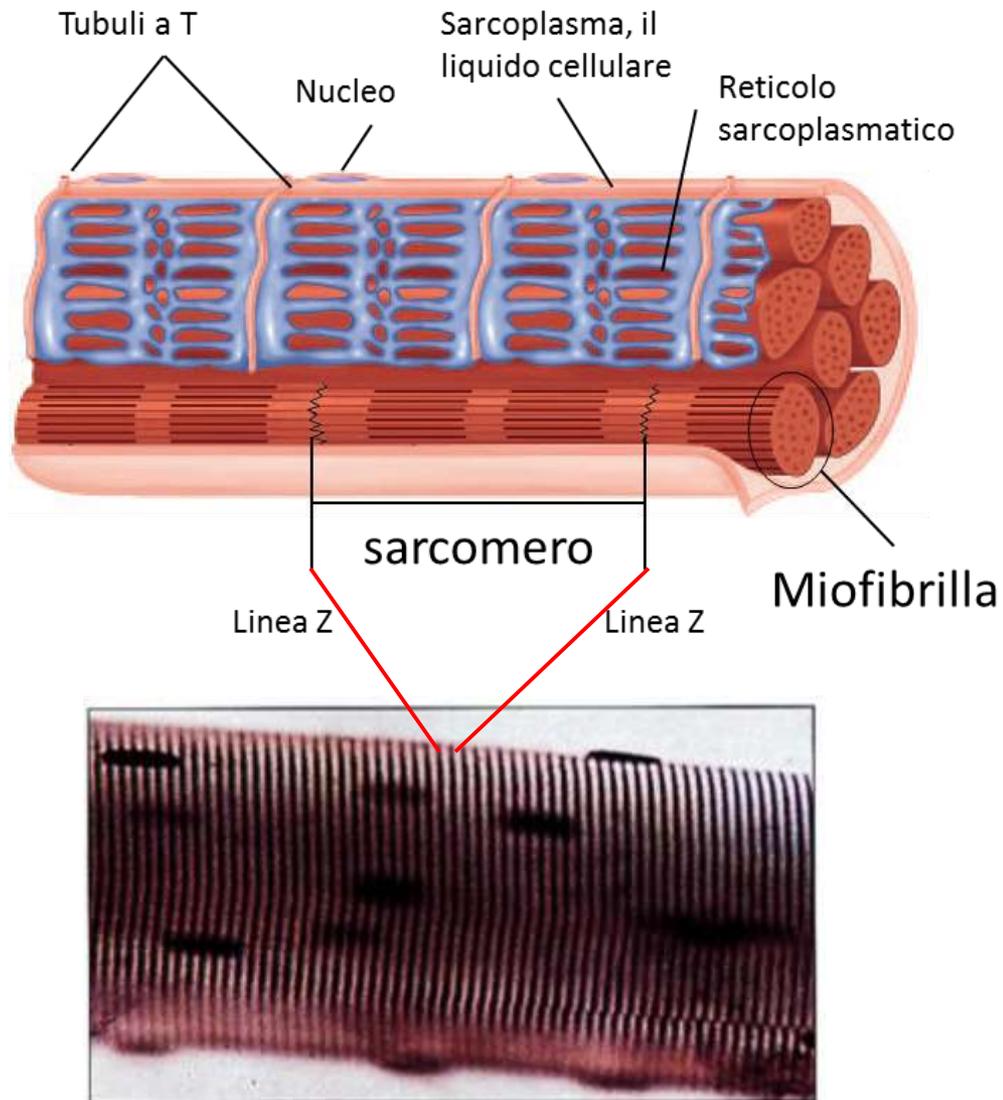
- delimitata esternamente dal **Sarcolemma** (membrana plasmatica a doppio strato lipidico) che si infila all'interno della fibra come tante dita (**tubuli T o tubuli trasversi**: estremamente importanti nella contrazione del muscolo, in quanto permettono al potenziale d'azione di propagarsi all'interno delle fibre e di attivare tutto l'apparato contrattile)

La fibra muscolare (cellula)

Il **citoplasma** delle fibre del muscolo scheletrico (**Sarcoplasma**)

- contiene tutti gli **organelli subcellulari** (mitocondri, nuclei, **reticolo sarcoplasmatico**, etc.)
- contiene anche i **depositi energetici** come il glicogeno muscolare (la forma di deposito dei carboidrati nelle cellule muscolari) e i trigliceridi muscolari (la forma di deposito dei grassi delle cellule muscolari) così come una piccola quantità di ATP.
- contiene la proteina **mioglobina**, che funziona come deposito di ossigeno per i mitocondri che lo utilizzano per la produzione di ATP.
- **contiene le miofibrille** che sono la componente più abbondante.

le **fibre muscolari** contengono numerose **miofibrille** (contrattili) mediamente 2000 miofibrille per fibra muscolare adulta



il **numero delle miofibrille** dipende dallo **stato di allenamento** o di **inattività** del muscolo
→ IMP - durante l'inattività si riduce il numero delle miofibrille e NON quello delle fibre muscolari (una fibra persa non può essere recuperata, le miofibrille sì).

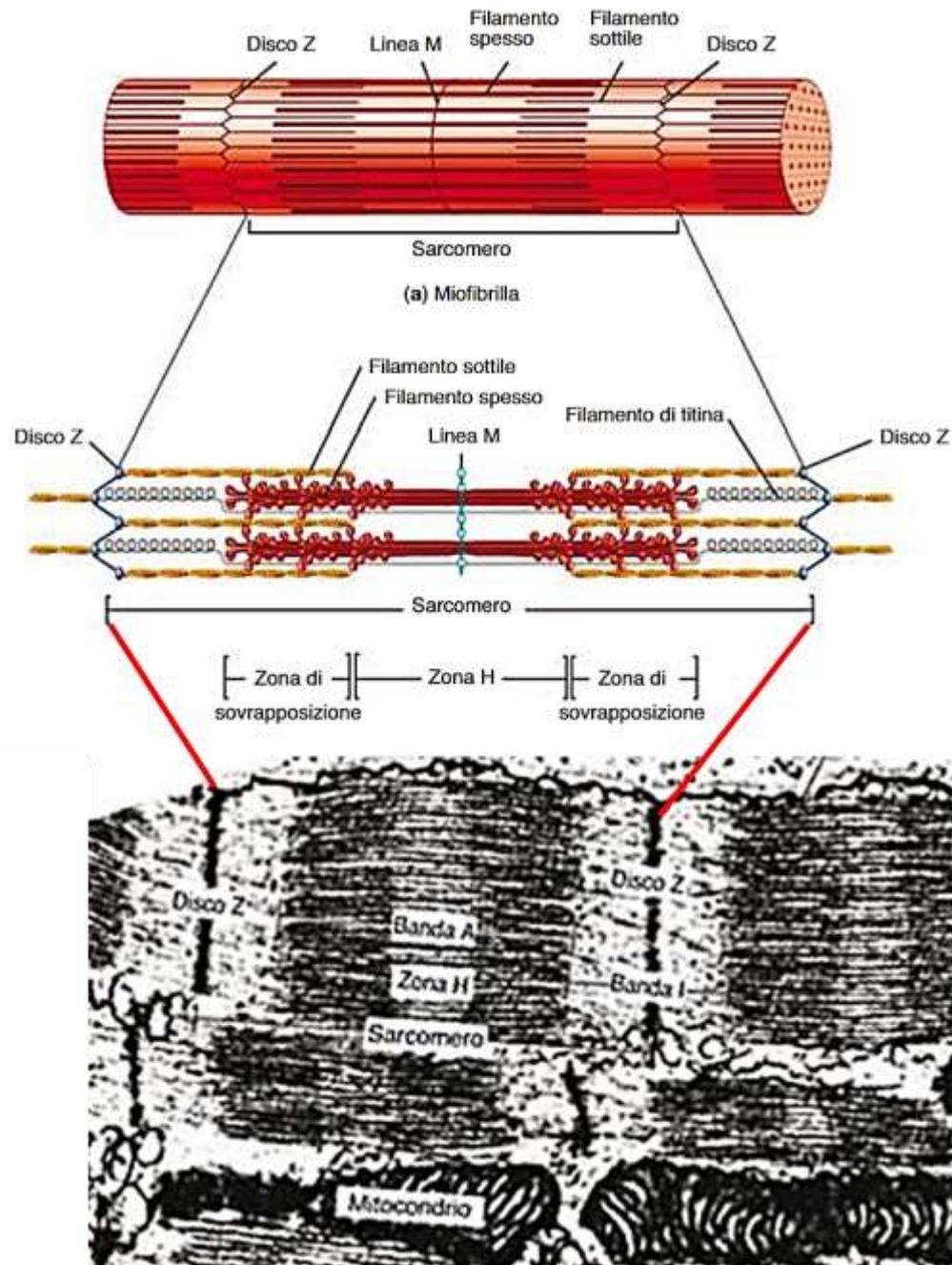
- ogni miofibrilla è formata dalla ripetizione di **unità contrattili** disposte in catena, i **sarcomeri**.

Le Miofibrille ricordano una fune di acciaio

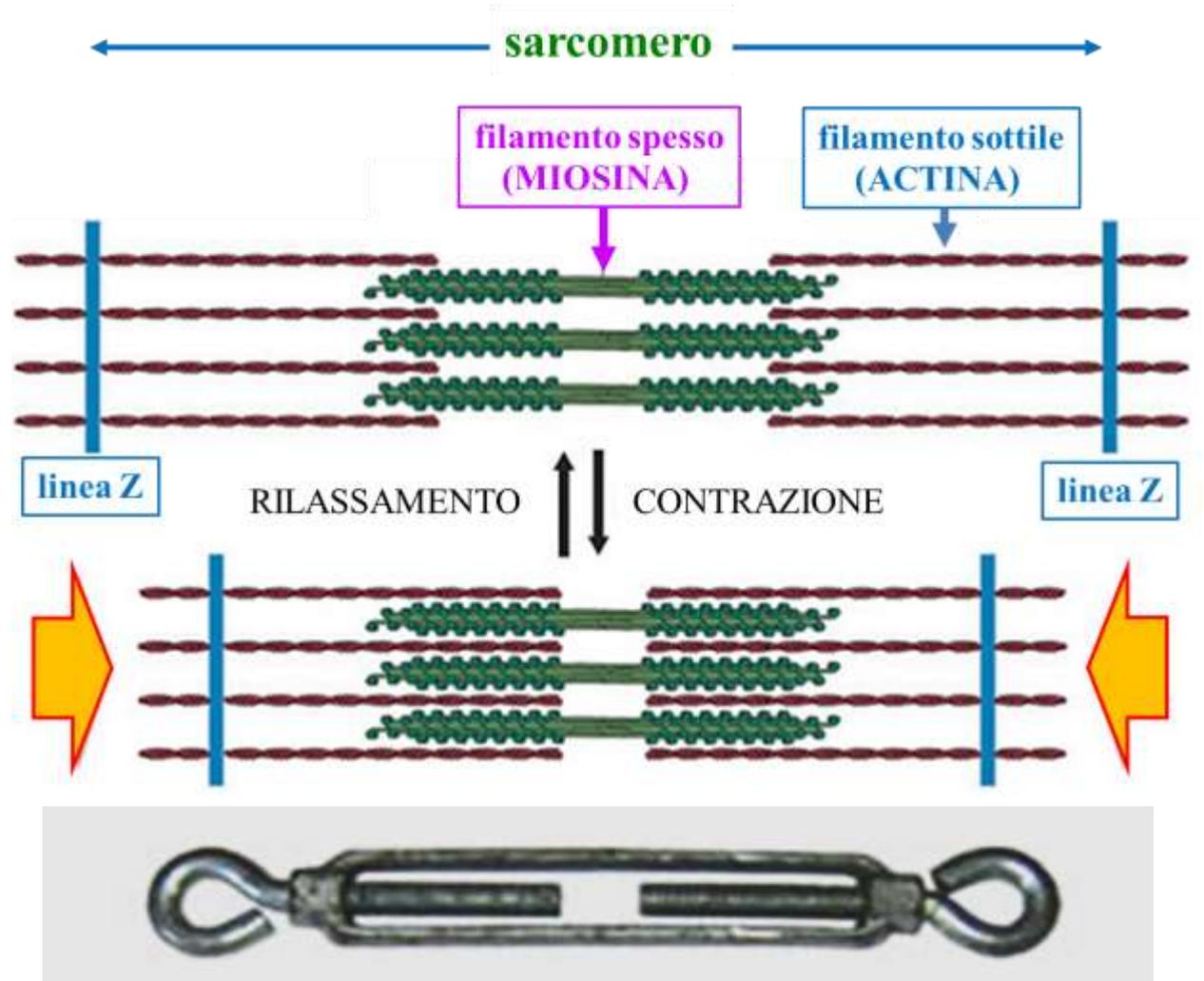
- sono **lunghe quanto la fibra** muscolare
- il loro **numero** è **variabile** (con lo stato di allenamento)
- sono **l'apparato contrattile** della fibra muscolare poiché contengono le **proteine contrattili** (che rappresentano l'85% del contenuto proteico totale): l'**actina**, ripetuta in catene omopolimeriche, forma i **filamenti sottili**; la **miosina** forma i **filamenti spessi**).

Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*

MacLaren & Morton – edi-ermes editore

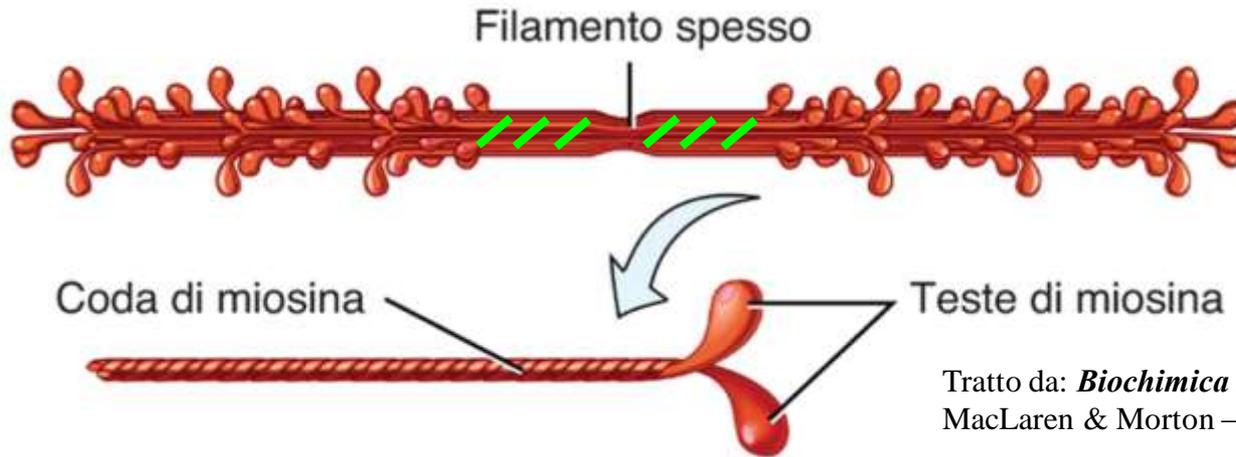


- i **sarcomeri** sono costituiti dai **filamenti sottili** e **filamenti spessi** disposti tra loro parallelamente, i filamenti spessi ruotano e avanzano sui filamenti sottili (come una vite) determinando la contrazione del sarcomero



ContraZIONE:
richiede ATP

Il filamento spesso è formato dalla miosina

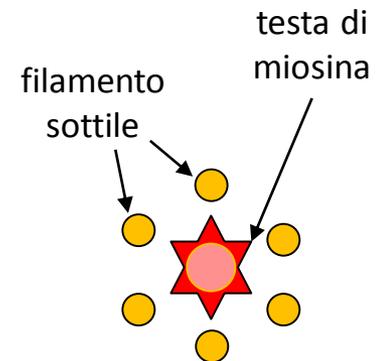


composto da **300 molecole di miosina** disposte a formare due porzioni simmetriche.

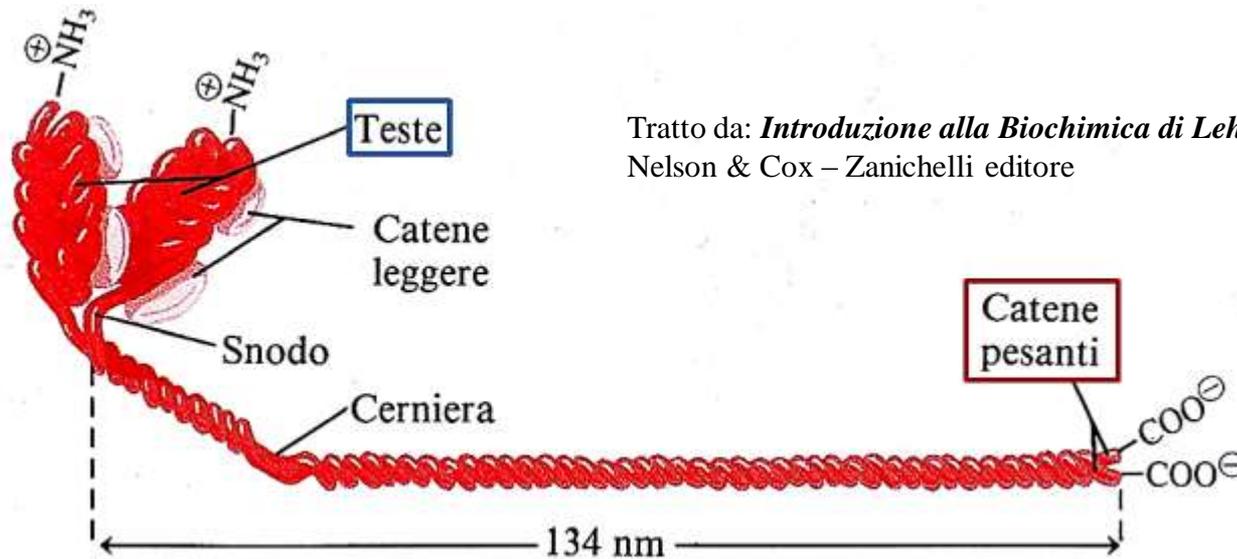
Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*
MacLaren & Morton – edi-ermes editore

La molecola di miosina assomiglia a due mazze da golf attorcigliate tra loro. Le molecole di miosina sono stabilizzate tra loro lungo l'asse longitudinale del filamento dalla proteina **titina**

- la **coda di miosina** (cioè l'asta della mazza da golf) è orientata verso il centro del sarcomero (linea M).
- le **teste di miosina** si proiettano verso l'esterno rispetto all'asse definito dalla coda di miosina, seguendo un andamento a spirale (come la filettatura di una vite), sporgendosi verso uno dei sei filamenti sottili che circondano ogni singolo filamento spesso



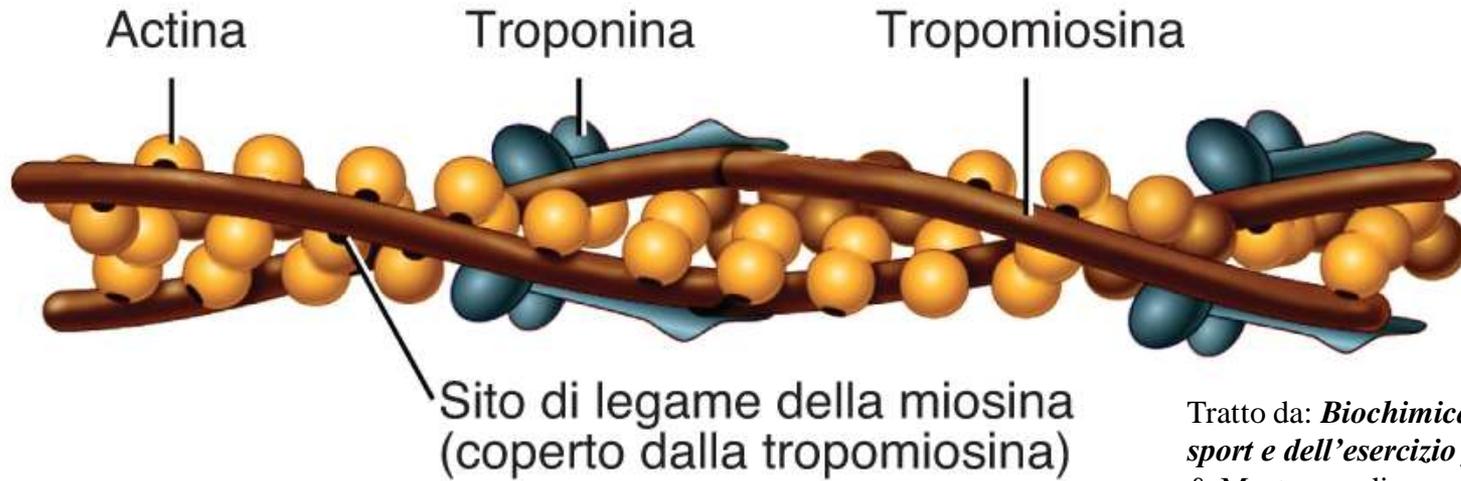
la molecola **MIOSINA** è formata da 6 proteine



Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore

- **2 catene pesanti della miosina (in rosso)** (Myosin Heavy Chains - **MHCs**) formate da una **coda** ad α -elica e da una **testa globulare** che possiede attività **ATPasica** ed è in grado di **legarsi ai monomeri di actina** dei filamenti sottili.
- **4 catene leggere della miosina (in rosa)** (Myosin Light Chains - MLCs) .

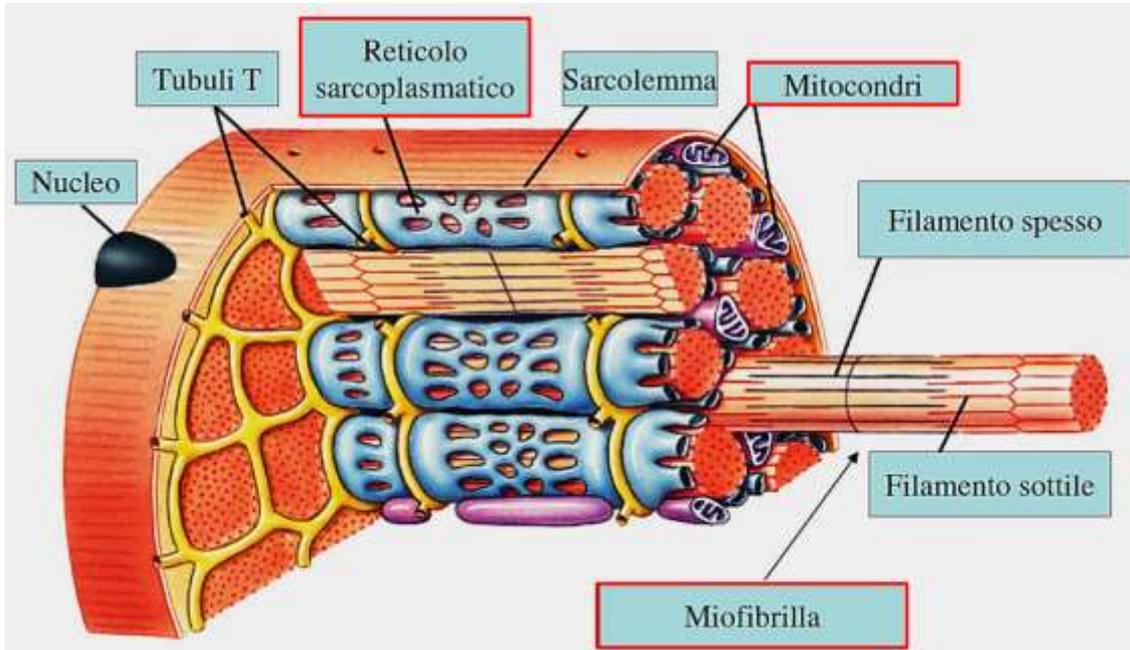
Il filamento sottile è formato dalla **actina**



Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico* - MacLaren & Morton – edi-ermes editore

- sono **lunghi polimeri di actina** in **struttura ad elica**
- l'**actina** contiene un **dominio di legame con la miosina**, dove la testa di miosina può attaccarsi per iniziare la contrazione muscolare,
- ma nel muscolo rilassato è coperto dal filamento della tropomiosina che impedisce l'interazione della testa di miosina

Reticolo sarcoplasmatico



- **.rete di canali membranosi** che circonda la miofibrilla come una **guaina**
- è un **deposito** per gli **ioni calcio**

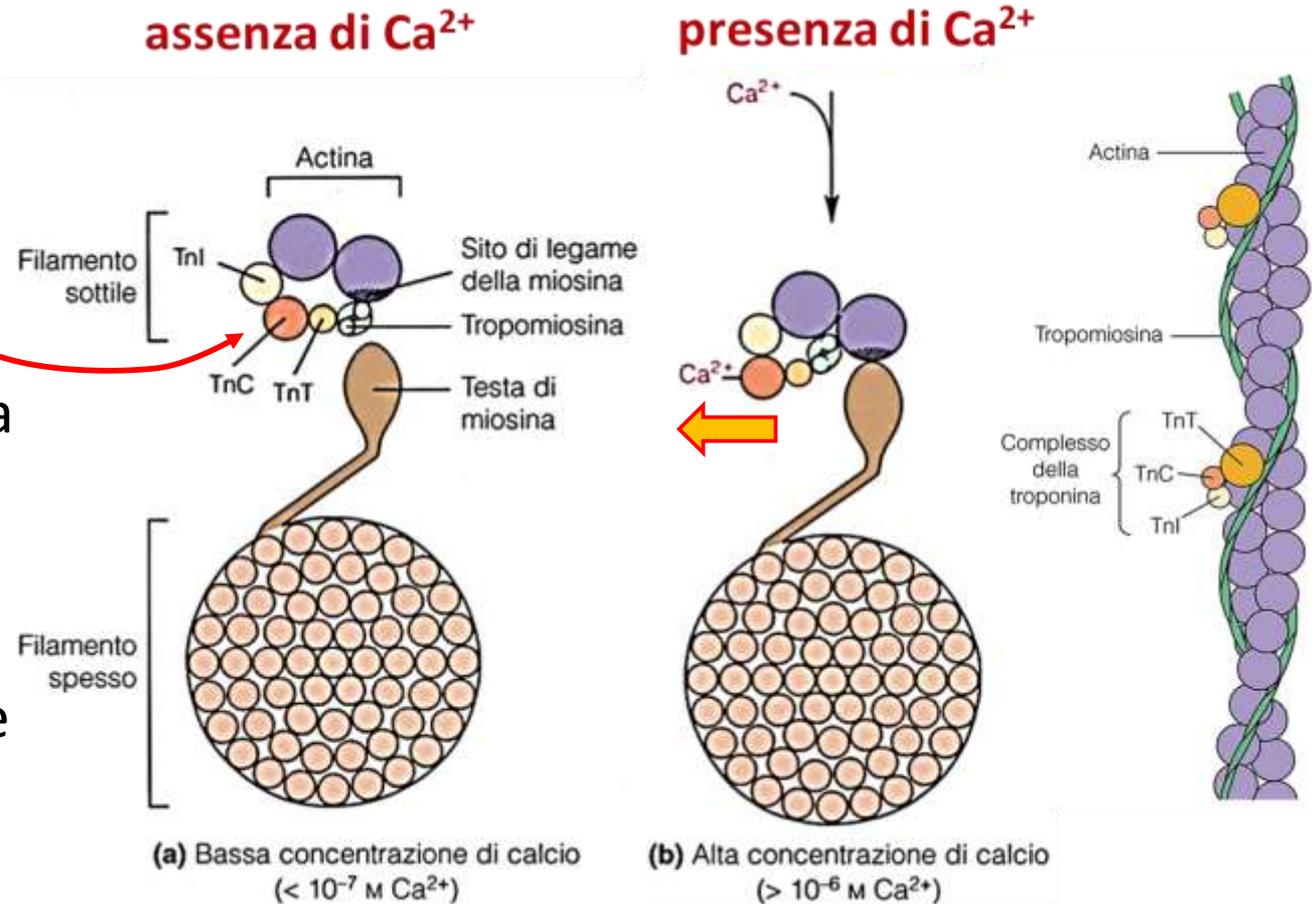
Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger* - Nelson & Cox – Zanichelli editore

Il Ca^{2+} è la molecola che innesca la contrazione (interruttore molecolare)

NB: ma il suo rilascio necessita di uno stimolo nervoso

La contrazione muscolare viene **innescata dall'uscita del Ca^{2+}** dal Reticolo Sarcoplasmatico che arriva nel sarcoplasma dove si trovano le miofibrille

il Ca^{2+} si lega alla **troponina C** che così cambia struttura e sposta la **tropomiosina** scoprendo il **sito di legame della miosina** presente sull'**actina**



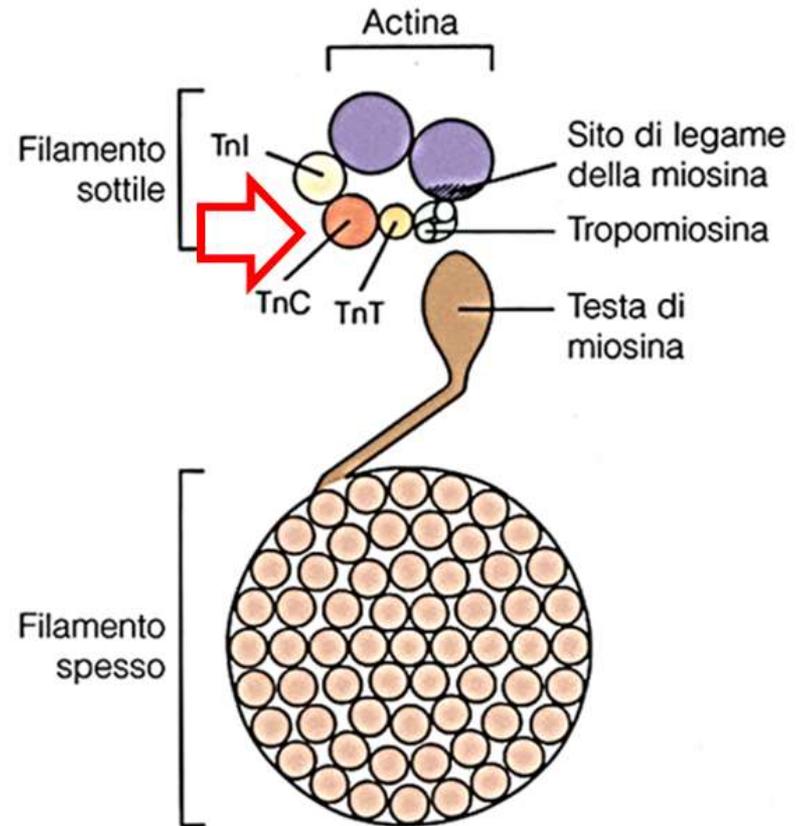
la **testa di miosina** si attacca al
filamento sottile innescando la contrazione muscolare.

Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore

Alla fine dell'esercizio fisico ...

- la **pompa Calcio-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SERCA)**, presente sulla sua membrana, riporta gli ioni Ca^{2+} nelle cisterne del RS
- L'**assenza di Ca^{2+}** rimodella la struttura della **troponina C** e **la tropomiosina** torna a nascondere il sito per la miosina sul filamento sottile

assenza di Ca^{2+}



(a) Bassa concentrazione di calcio
($< 10^{-7}$ M Ca^{2+})

Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore

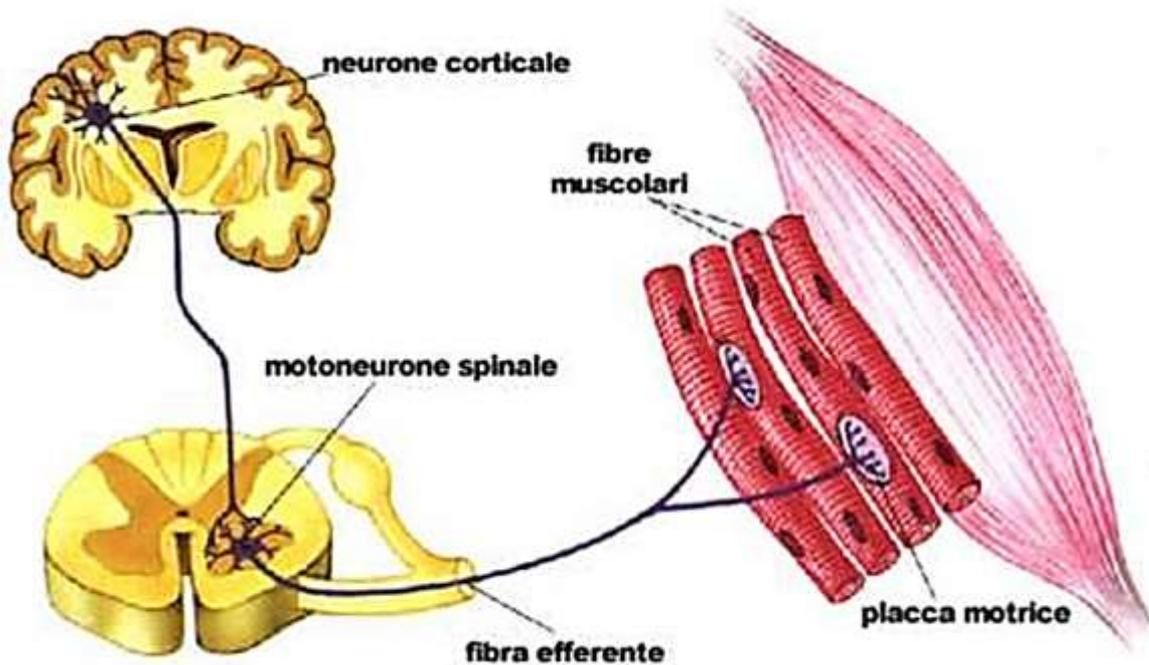
La contrazione muscolare richiede 4 attività funzionali coordinate e compartimentalizzate:

- 1) Eccitazione della membrana**
- 2) Accoppiamento eccitazione/contrazione**
- 3) Contrazione**
- 4) Ripristino delle molecole energetiche**

Propagazione dell'impulso contrattile

Lo stimolo nervoso

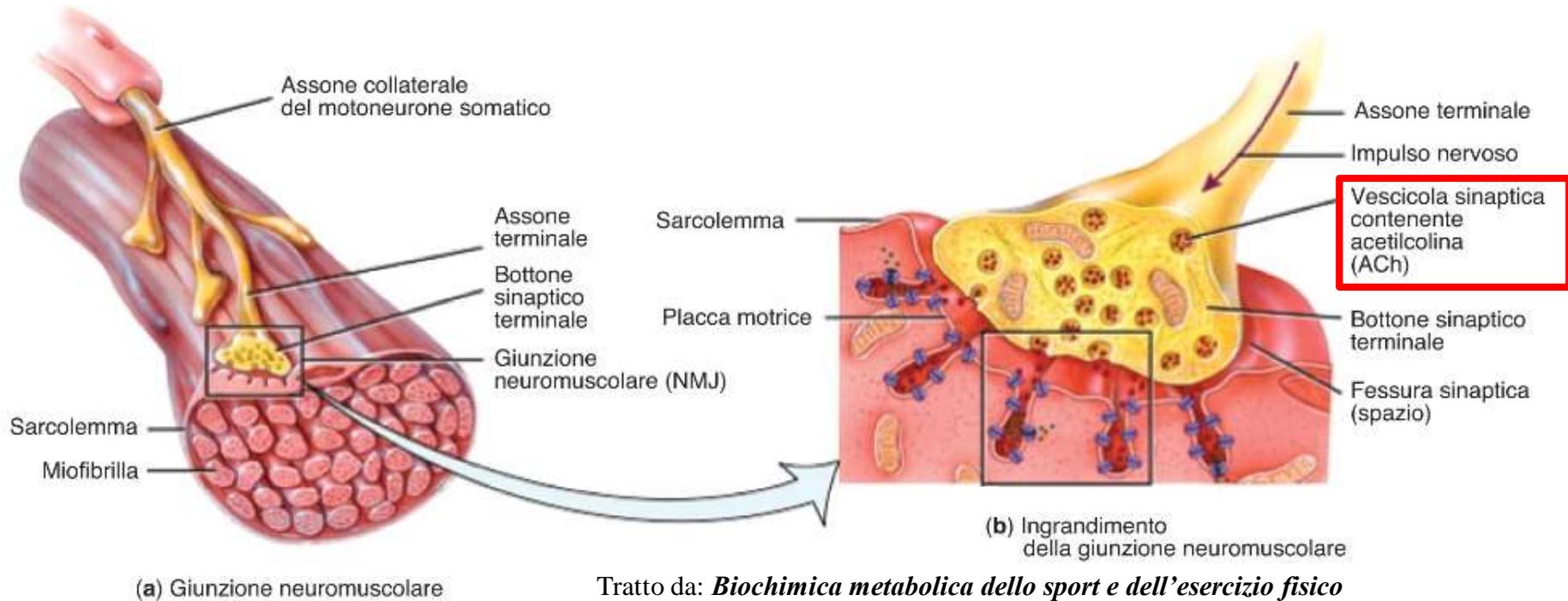
- La contrazione muscolare volontaria comincia con un impulso nervoso che parte dalla **corteccia motoria del cervello** e si propaga lungo il midollo spinale fino al motoneurone α .



- I **motoneuroni α** , cellule nervose poste nel midollo spinale con assoni filiformi che si estendono fino ai gruppi di fibre muscolari, innervano il muscolo senza prendere contatto diretto con esso (resta uno spazio detto **fessura sinaptica**).

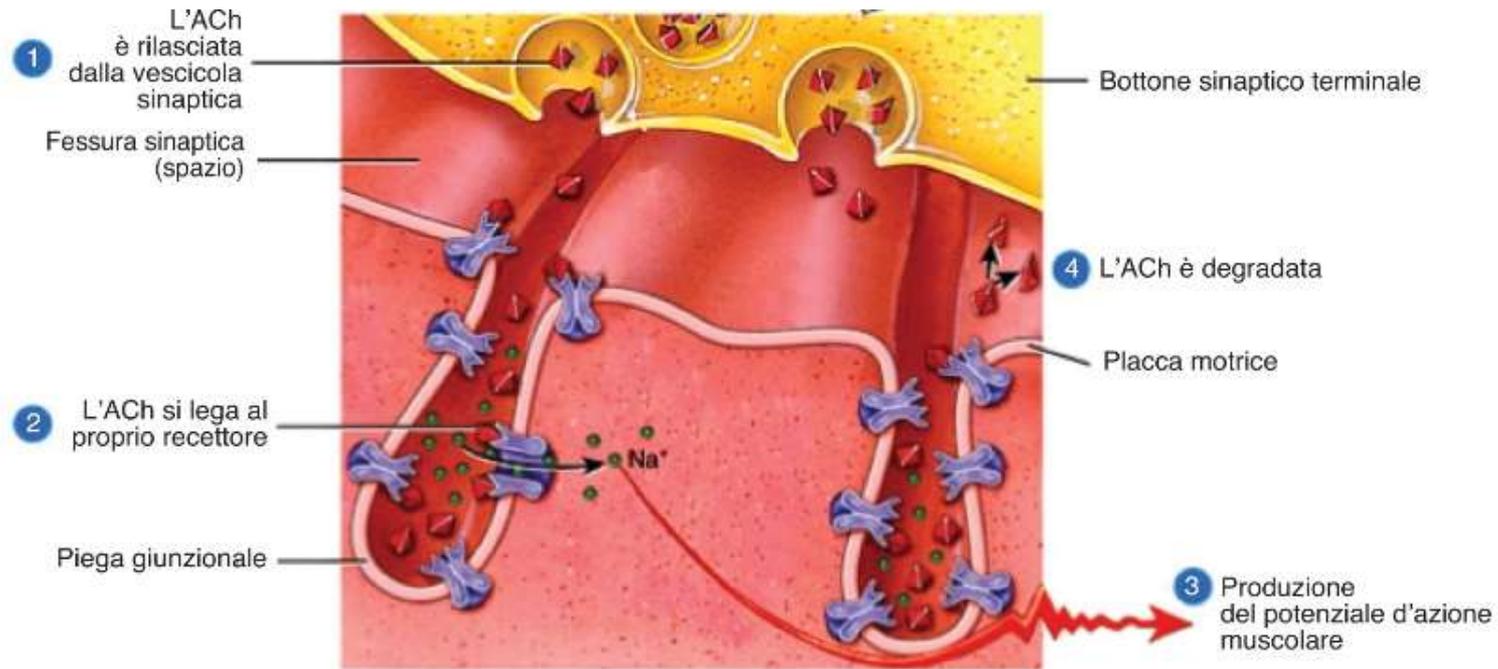
Propagazione dell'impulso contrattile

Accoppiamento eccitazione/contrazione



Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*
MacLaren & Morton – edi-ermes editore

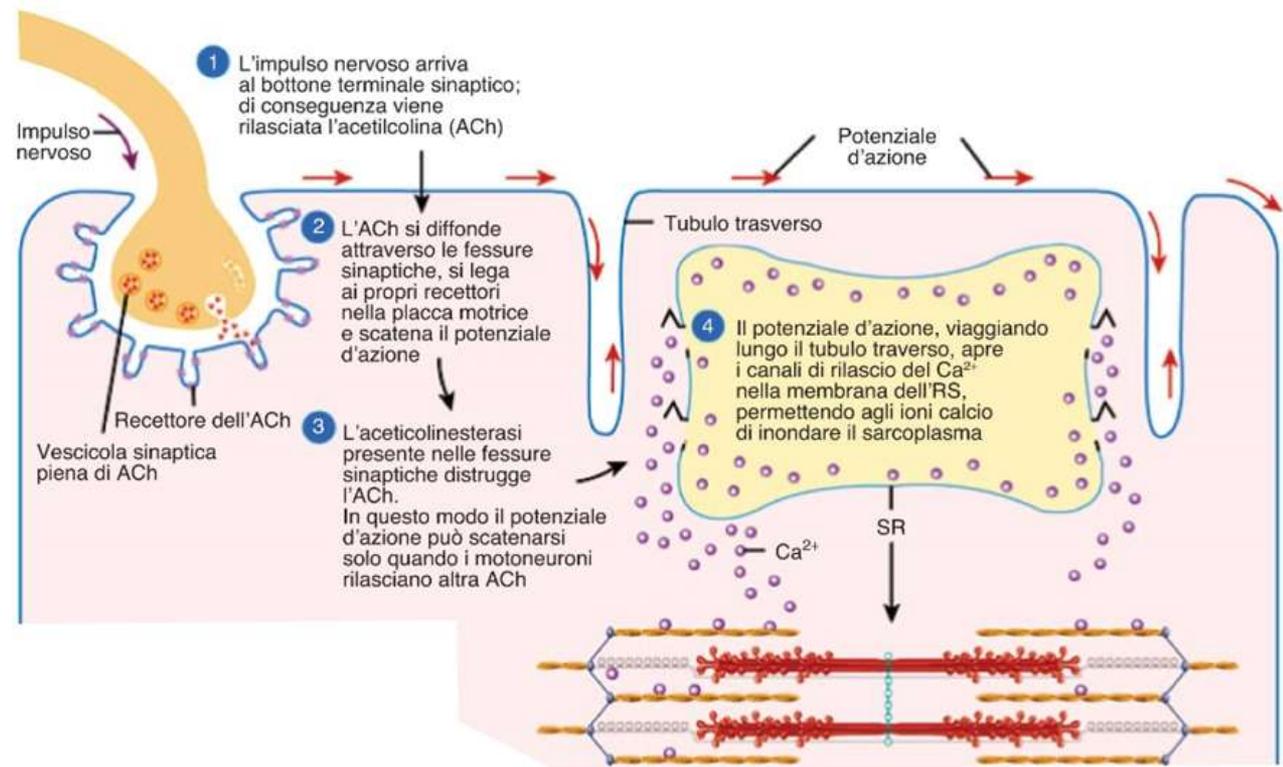
- L'impulso nervoso corre lungo l'assone dei motoneuroni α fino al suo terminale, il **bottone sinaptico**, dove causa il **rilascio dell'acetilcolina** nella fessura sinaptica.
- L'acetilcolina si lega al recettore dell'acetilcolina



Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*
 MacLaren & Morton – edi-ermes editore

- L'acetilcolina si lega al recettore dell'acetilcolina presente nella regione del sarcolemma posta di fronte al bottone sinaptico terminale, la **placca motrice**.
- L'interazione dell'acetilcolina col suo recettore trasforma quest'ultimo in un **canale ionico aperto**, che viene percorso da un flusso di ioni Na⁺ che entra nella fibra muscolare → la faccia interna della fibra si carica positivamente (prima era carica -) depolarizzando la membrana plasmatica → **potenziale d'azione muscolare**

Il **potenziale d'azione** si propaga rapidamente lungo il sarcolemma ed arriva in profondità nel muscolo grazie ai **tubuli T**, dove attiva il meccanismo della contrazione in tutte le miofibrille contenute nella fibra muscolare.



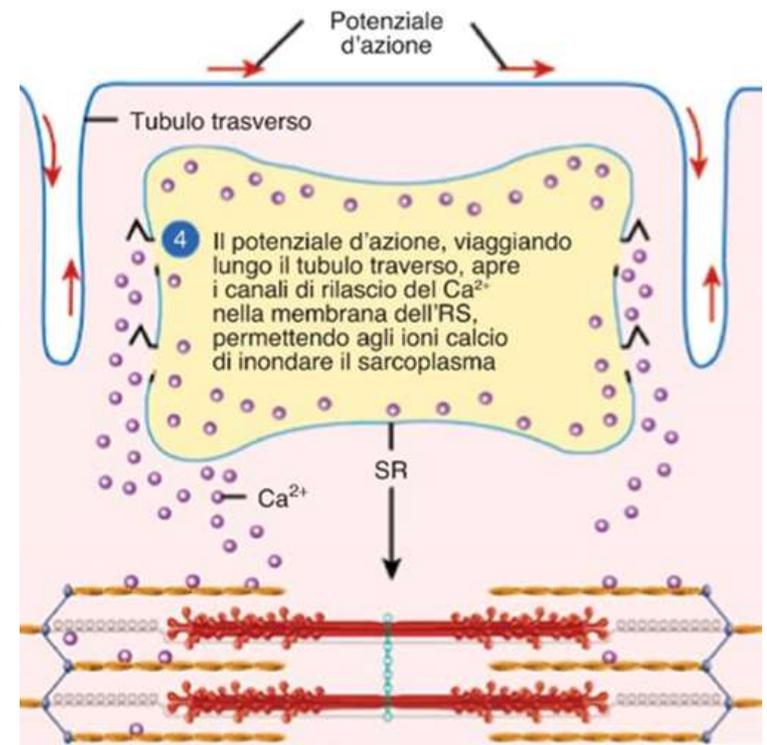
Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*
MacLaren & Morton – edi-ermes editore

- l'enzima **acetilcolinesterasi** (attaccato alle fibre di collagene della matrice extracellulare nella fessura sinaptica) degrada rapidamente acetilcolina disinnescando la depolarizzazione → fine dell'impulso contrattile.

Per innescare una nuova contrazione è necessario che arrivi un nuovo stimolo dalla corteccia motoria cerebrale.

La contrazione muscolare

- Il potenziale d'azione giunto nei tubuli T causa un cambiamento conformazionale di un canale voltaggio-dipendente noto come **recettore della diidropiridina (DHP)**. Questo cambiamento conformazionale induce l'apertura dei canali per il calcio presenti sulla membrana del RS, i **recettori della rianodina (RyR)**.
- $[Ca^{2+}]$ nel RS = 10 mM, mentre $[Ca^{2+}]$ nel sarcoplasma = 1 μ M \rightarrow il Ca^{2+} esce secondo gradiente elettrochimico attraverso i canali della rianodina aperti ed arriva nel sarcoplasma dove stimola la contrazione del sarcomero (\rightarrow vedremo il Meccanismo di scorrimento dei filamenti)
- Finito il potenziale d'azione i canali del calcio si richiudono e il calcio ritorna nel RS grazie all'azione della **pompa Ca^{2+} -ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SERCA)**, dove resta in attesa che arrivi un nuovo potenziale d'azione.



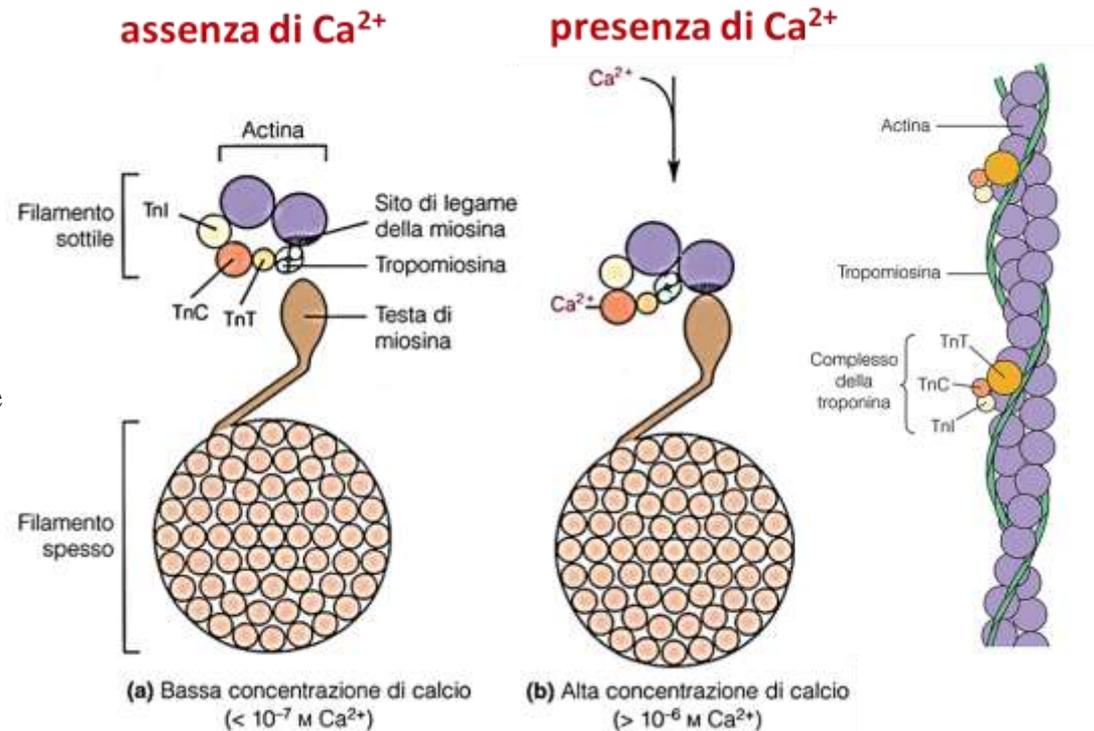
Meccanismo di scorrimento dei filamenti

- La contrazione muscolare coinvolge il legame delle teste di miosina ai filamenti di actina.
- Lo scatto della testa della miosina determina lo scorrimento dei filamenti spessi e sottili uno sull'altro, quelli spessi restano fermi al centro e quelli sottili (actina) vengono tirati verso il centro del sarcomero: la lunghezza del sarcomero si riduce e le fibre muscolari si contraggono.

Meccanismo di scorrimento dei filamenti

- Nel **muscolo a riposo**: la miosina non può legarsi all'actina perché la tropomiosina nasconde i siti di legame per la miosina. La tropomiosina è mantenuta in questa posizione da tre troponine, una delle quali è la troponina C.

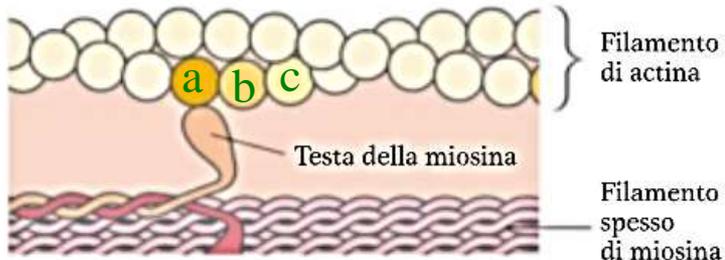
Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore



- Nel **muscolo in attività**: il Ca^{2+} rilasciato nel sarcoplasma si lega alla troponina C, ne altera la struttura spostando la tropomiosina dal sito di legame per la miosina sul filamento di actina, innescando un ciclo di contrazione-rilassamento (in quattro fasi):

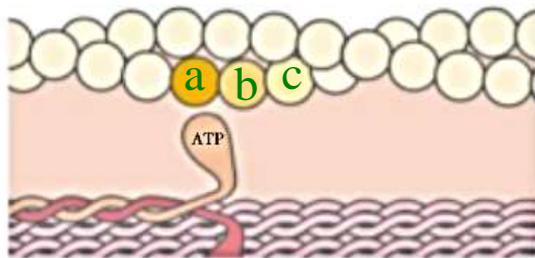
0

Meccanismo di scorrimento dei filamenti



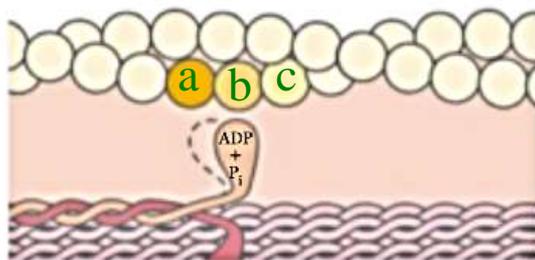
1

ATP
L'ATP si lega alla testa della miosina e causa la dissociazione dall'actina



2

L'ATP saldamente legato è idrolizzato, e avviene una modificazione conformazionale. ADP e P_i restano legati alla testa della miosina



3

P_i
La testa della miosina si attacca al filamento di actina e il P_i è rilasciato



ciclo di contrazione-rilassamento

(quattro fasi)

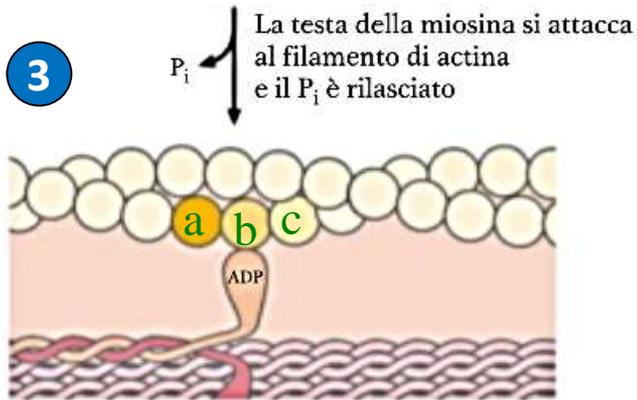
0. l'arrivo del Ca^{2+} → la **miosina** (*forma ad angolo*) si attacca all'**actina** (a)

1. l'**ATP si lega alla miosina** (solo quando la miosina è legata all'actina può legare ATP) → la miosina si stacca dall'actina;

2. l'**enzima miosina-ATPasi** idrolizza l'ATP legato alla miosina (in ADP e fosfato inorganico che rimangono legati alla testa di miosina impedendo il ritorno alla forma ad angolo) → la miosina si proietta in avanti (*forma distesa*)

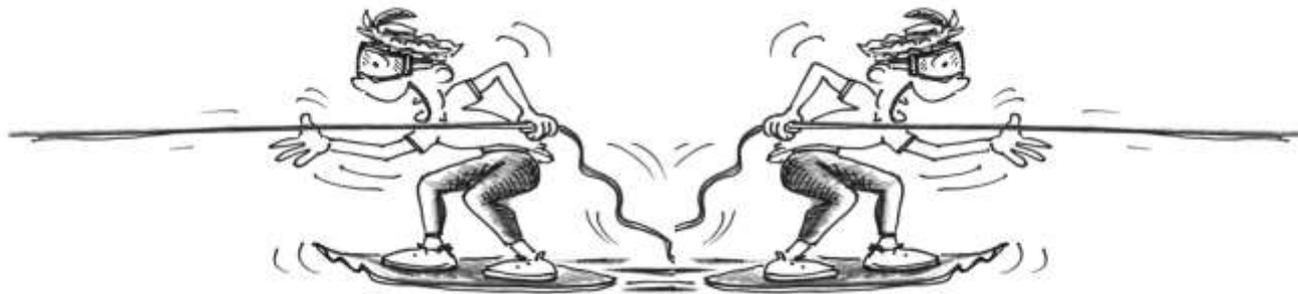
3. la **miosina si attacca sull'actina** (b) ...

Meccanismo di scorrimento dei filamenti



Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore

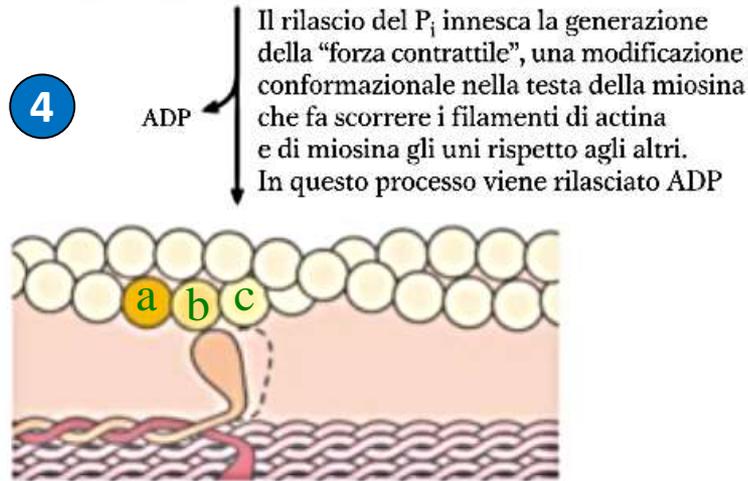
3. la **miosina si attacca sull'actina (b)** e il fosfato inorganico si stacca, permettendo alla testa di miosina di inclinarsi e tornare alla *forma ad angolo (sviluppo di forza)*, che tira i filamenti di actina verso il centro del sarcomero e permette lo scorrimento dei filamenti spessi e sottili gli uni sugli altri.



Le teste della miosina «camminano» sui filamenti sottili

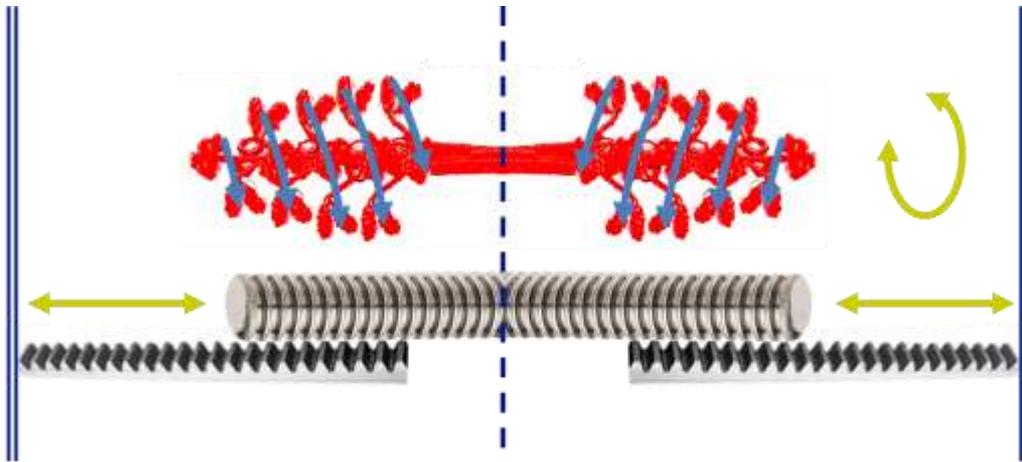
Questo evento può essere paragonato all'azione del tiro della fune: il movimento alternato delle teste di miosina permette di tirare a sé i filamenti di actina (le linee Z di ambo i lati vengono portate verso il centro del sarcomero, mentre il filamento spesso rimane fermo in centro)

Meccanismo di scorrimento dei filamenti

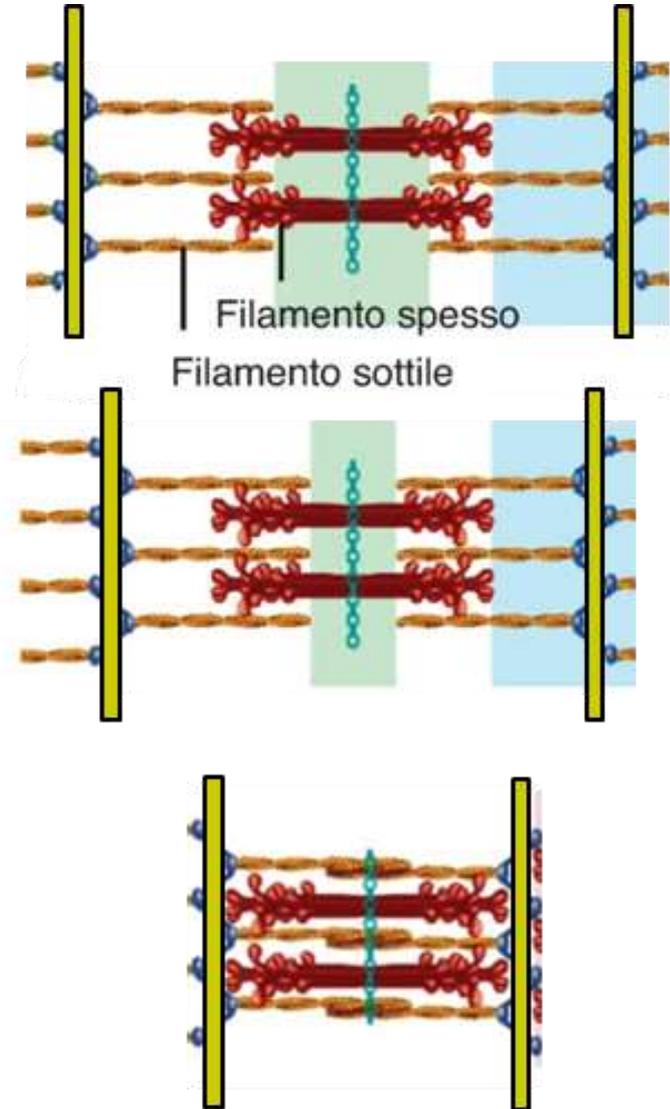


Tratto da: *Introduzione alla Biochimica di Lehninger*
Nelson & Cox – Zanichelli editore

4. **distacco della miosina dall'actina** - alla fine dell'evento di sviluppo di forza, la **miosina** rilascia l'ADP e **rimane legata all'actina fino a che una nuova molecola di ATP si lega alla miosina** e un nuovo ciclo di contrazione può iniziare (da 1)



La rotazione del **filamento spesso** permette alle teste di miosina equidistanti tra loro (un giro l'elica) di prendere contatto con lo stesso filamento di actina tirandolo verso l'asse del sarcomero (contrazione)



Tratto da: *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*
MacLaren & Morton – edi-ermes editore

RIASSUMENDO: nel meccanismo di contrazione...

- 1) l'**impulso** nervoso raggiunge la **placca neuromotrice**;
- 2) si libera **acetilcolina**;
- 3) raggiunge il **sarcolemma** e lo eccita, **modificando la permeabilità** agli ioni sodio (**depolarizzazione**);
- 4) attraverso il sistema dei tubuli T, l'eccitazione (la depolarizzazione) **raggiunge tutte le miofibrille** e il reticolo sarcoplasmatico che le avvolge;
- 5) dal reticolo sarcoplasmatico **si liberano ioni calcio**;
- 6) questi raggiungono i filamenti sottili di actina e spostano **le proteine inibitrici, troponina e tropomiosina**;
- 7) la **miosina** prende contatto con il filamento di actina, si carica di ATP e lo scinde, si stacca dal filamento di actina per legarsi ad esso un po' più avanti e quindi si contrae spontaneamente tirando a se il filamento;
- 8) i **sarcomeri si accorciano**, si accorciano le miofibrille e, di conseguenza, le fibre muscolari: **il muscolo si contrae**;
- 9) nel frattempo **termina l'eccitazione** (ripolarizzazione del sarcolemma);
- 10) il **calcio ritorna nel reticolo sarcoplasmatico**;
- 11) la **troponina e tropomiosina** impediscono lo stabilirsi dei legami actina-miosina;
- 12) **il muscolo si rilascia**.

In conclusione nella lezione....

- ✓ abbiamo visto come è formato il muscolo, imparando a riconoscerlo come una ripetizione di unità contrattili fondamentali, i sarcomeri, formati da actina e miosina.
- ✓ abbiamo capito a livello molecolare come avviene il processo di innesco della contrazione muscolare e l'importanza dell'ATP nella modificazione della struttura della miosina.

Materiale didattico di supporto

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

Raccomandazione importante: Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.