

Fisiologia muscolare

Elena Pierpaoli

Scuola di Specializzazione in Fisica Medica - Pisa
Esame Fisiologia – Professoressa Morrone

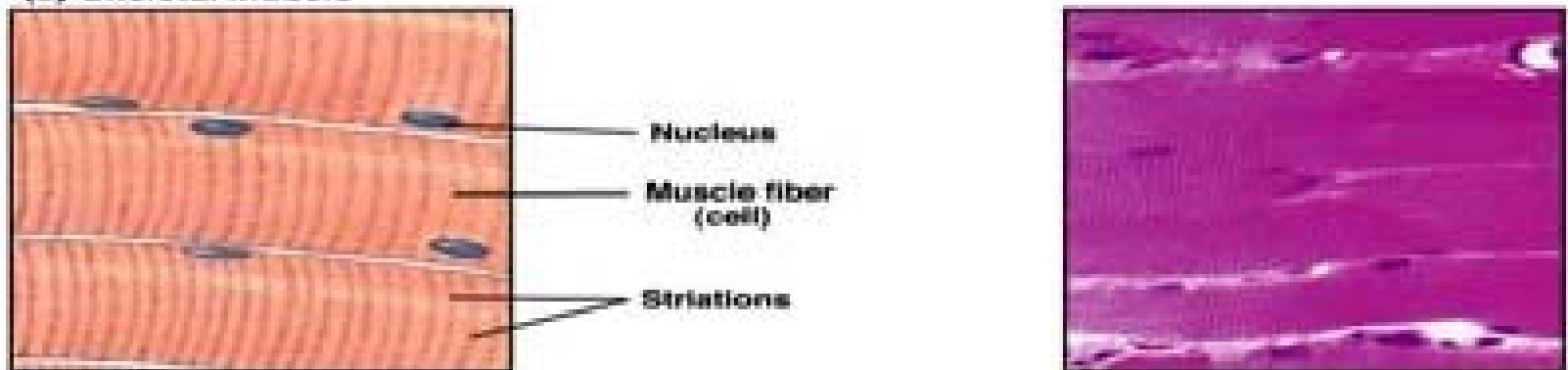
Il muscolo

- I muscoli sono organi costituiti da **tessuto contrattile**, formato da elementi allungati nella direzione della contrazione (*fibre muscolari*) raccolti in fasci. I muscoli costituiscono il sistema muscolare che assieme al sistema scheletrico, forma l'apparato locomotore.
- I muscoli oltre che del movimento vero e proprio sono anche **responsabili delle** variazioni di calibro dei vasi sanguigni, del battito cardiaco, della digestione, ecc.
- Fondamentalmente distinguiamo **tre tipi fondamentali** di muscolo, diversi oltre che per il tipo di tessuto da cui sono costituiti, anche per la funzione svolta e la loro posizione nel corpo.
- Come in tutti i sistemi contrattili (ciglia, flagelli, trasporto assonico, fuso mitotico, citodieresi, movimento ameboide, endocitosi, ciclosi), anche il tessuto muscolare ha la capacità di **trasformare l'energia** chimica in energia meccanica mediante l'utilizzo di ATP e contiene strutture filamentose orientate parallelamente alla direzione del movimento.

I muscoli striati

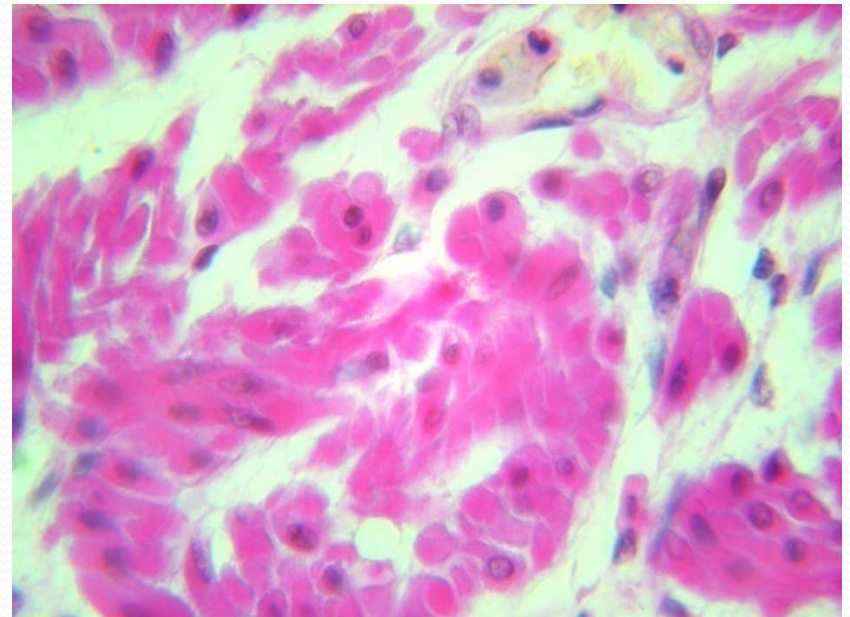
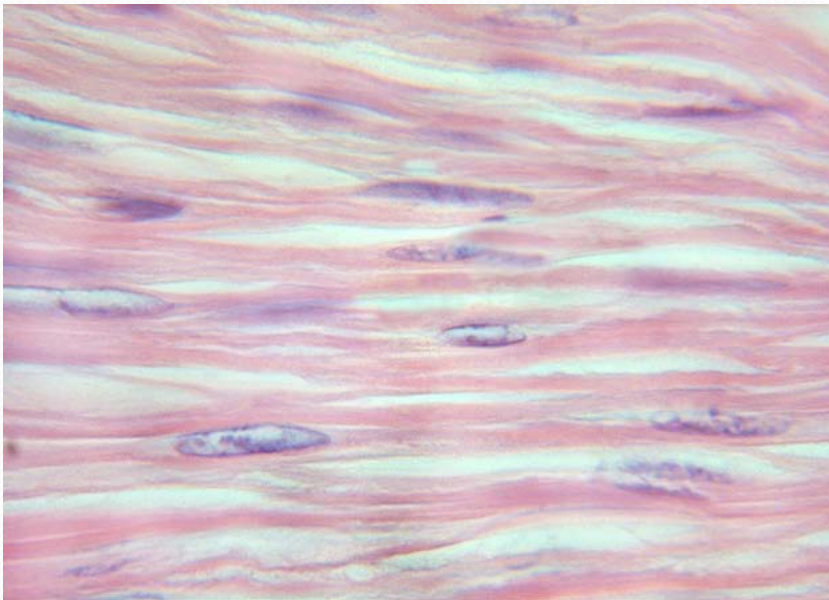
- Sono così chiamati per le bande alternate chiare e scure visibili al microscopio. La maggior parte di essi si inserisce sulle ossa e serve perciò a muovere lo scheletro (muscoli scheletrici). I muscoli striati si inseriscono nelle ossa per mezzo dei tendini, che sono dei fasci di tessuto connettivo fibroso. La contrazione dei muscoli striati è rapida e sotto il controllo della volontà.

(a) Skeletal muscle



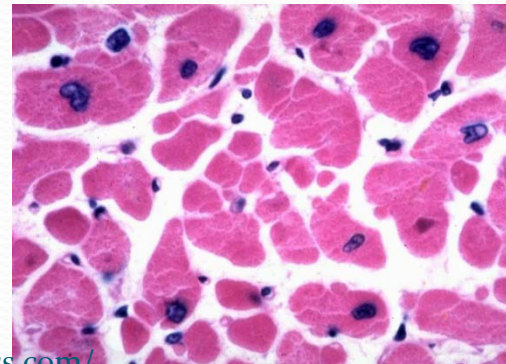
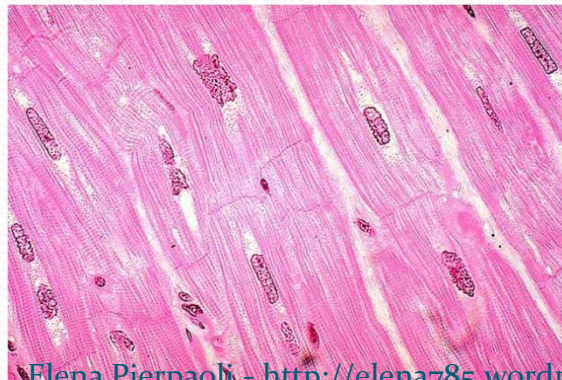
I muscoli lisci

- Controllano la mobilità dei visceri e dei vasi sanguigni; si contraggono lentamente ed in maniera prolungata ma involontaria.

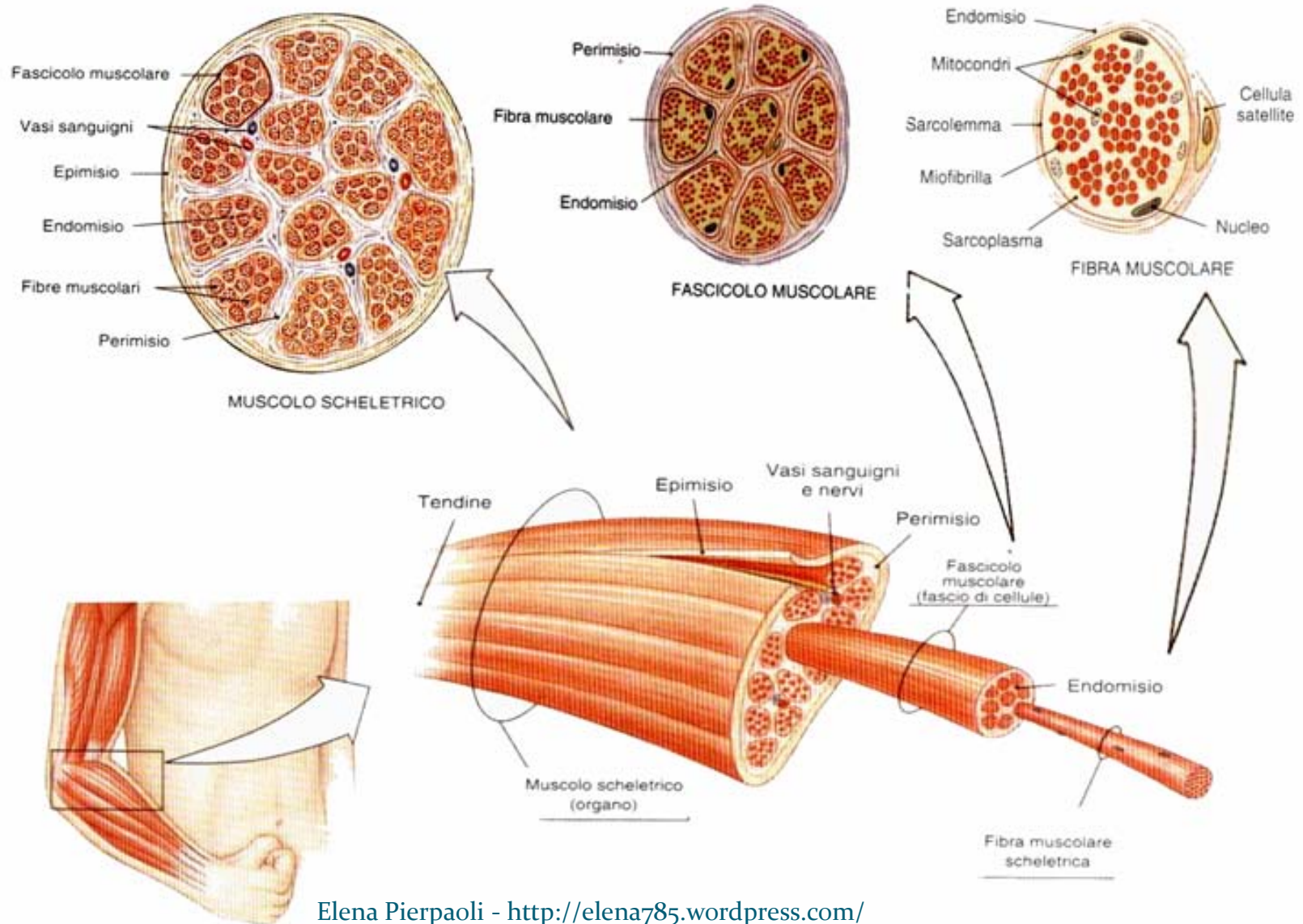


Il muscolo striato cardiaco

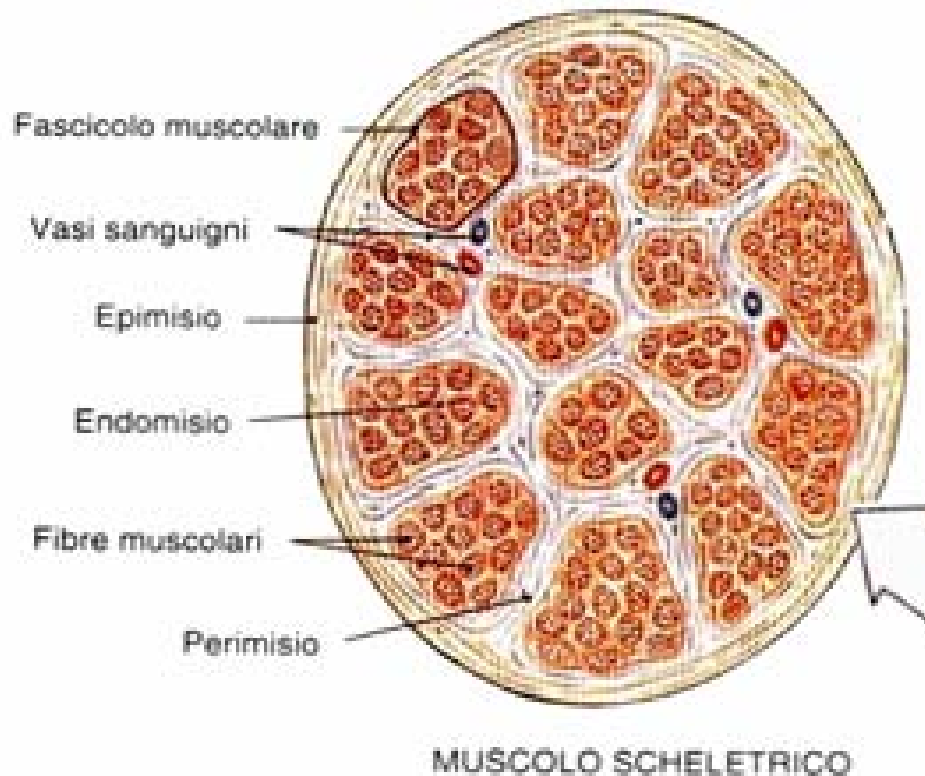
- Costituisce il miocardio
- È formato da sincizi polinucleati, è costituito da fibre cardiache che sono elementi cellulari distinti.
- È innervato dal sistema nervoso autonomo, quindi non si contrae sotto il controllo della volontà.
- L'inizio del battito cardiaco insorge spontaneamente in maniera ritmica in un gruppo di cellule muscolari specializzate costituenti il cosiddetto *nodo seno-atriale* e si propaga attraverso il *sistema di conduzione* a tutte le fibre cardiache.



IL MUSCOLO SCHELETRICO

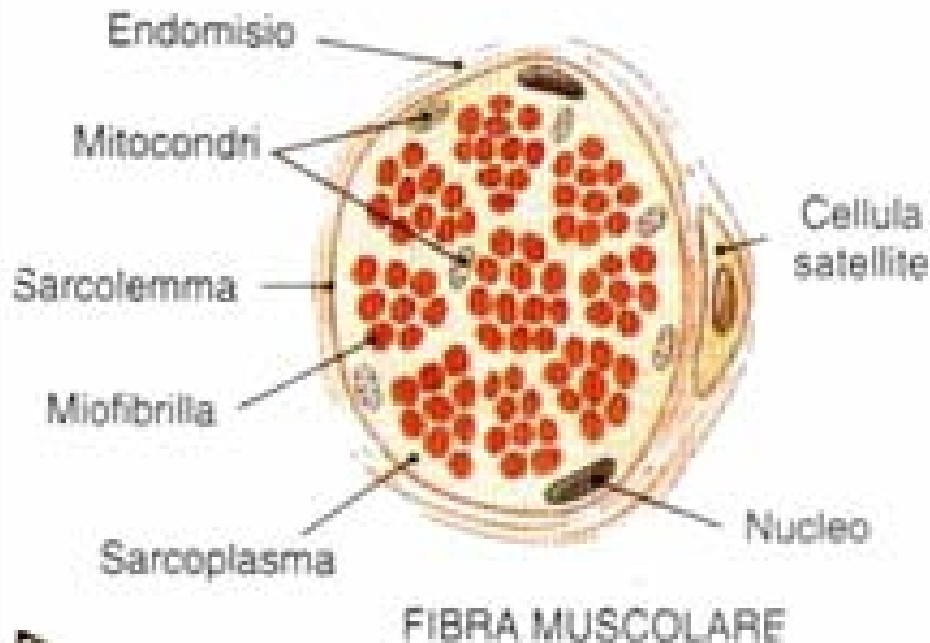


Struttura del muscolo scheletrico



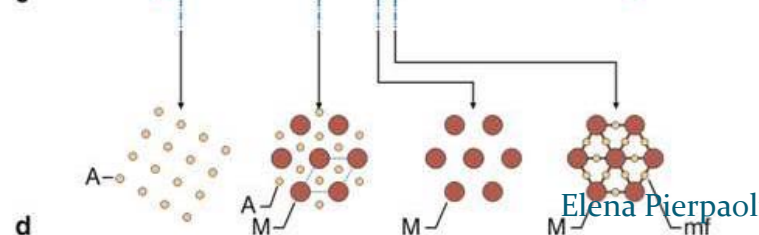
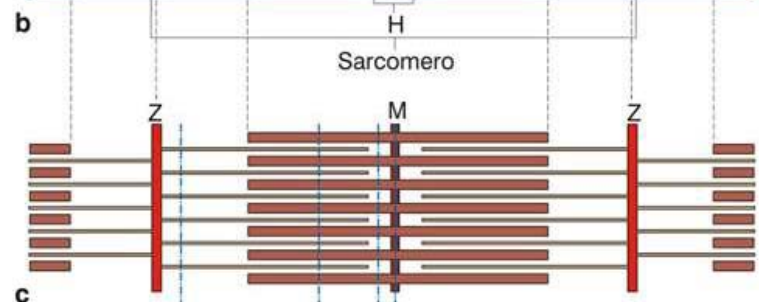
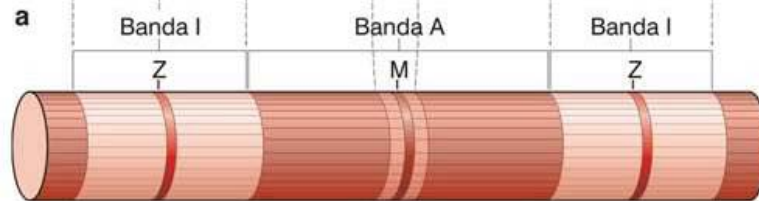
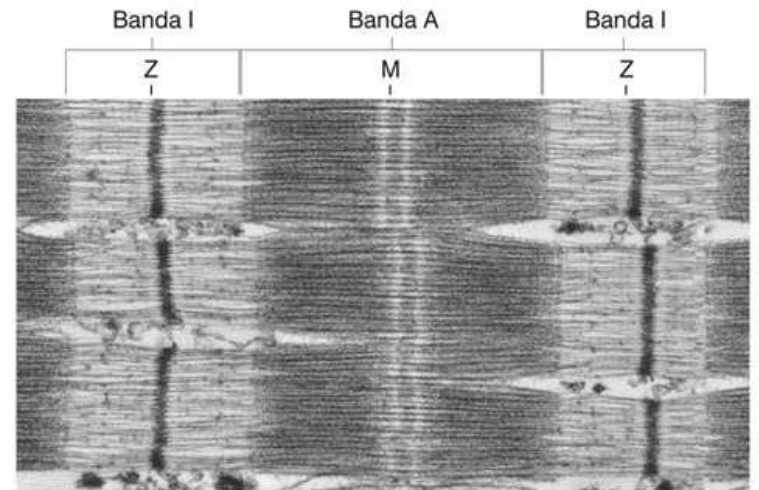
- Ogni *fibra muscolare* è circondata da un *endomisio*
- Le fibre sono raccolte in fasci da 150 fibre l'uno racchiuse in un *perimisio*
- Il muscolo scheletrico raccoglie diversi fasci e vasi sanguigni in un *epimisio*
- Endomisio, perimisio e epimisio sono fasce connettivali

Fibre muscolari



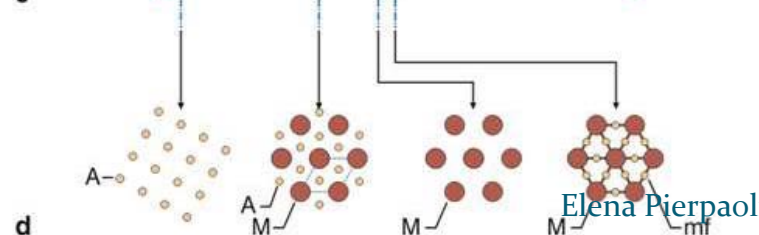
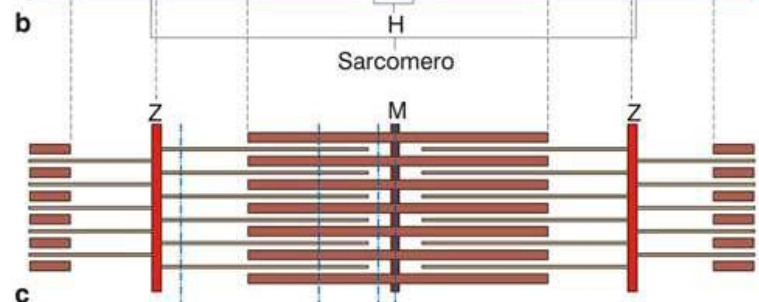
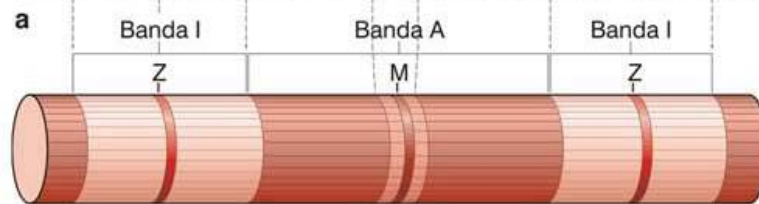
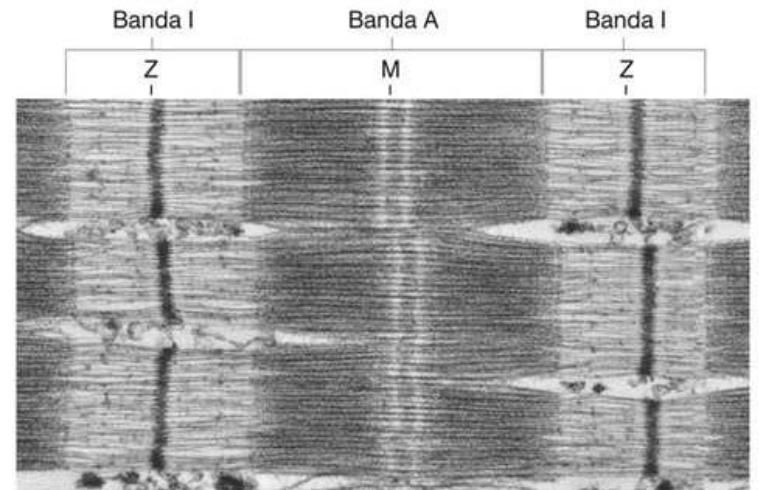
- L'andamento regolare e periodico delle due proteine filamentose **actina** e **miosina** a livello muscolare caratterizzano la striatura del muscolo.
- L'interno delle fibre è costituito da fasci di fibre più piccole detti **miofibrille** a loro volta costituite da miofilamenti che costituiscono uno schema ripetitivo regolare detto **sarcomero**: l'unità contrattile del muscolo

Sarcomeri e Miofibrille



- Il sarcomero (tra 2 linee Z) è l'unità anatomico-funzionale del muscolo. Esso può contenere due tipi di filamenti:
 - *Spessi*: situati nella regione centrale del sarcomero, formati da bande scure, (bande A) si vedono nei muscoli striati. Sono costituiti da miosina
 - *Sottili*: contengono l'actina e proteine di tipo regolatorio (es: troponina, tropomiosina). Sono fissati ai lati estremi del sarcomero a una struttura detta *linea Z*, che contiene la α - actinica e altre proteine strutturali che si estendono dalla linea Z verso il centro del sarcomero dove si interdigitano con i filamenti spessi (zona H).

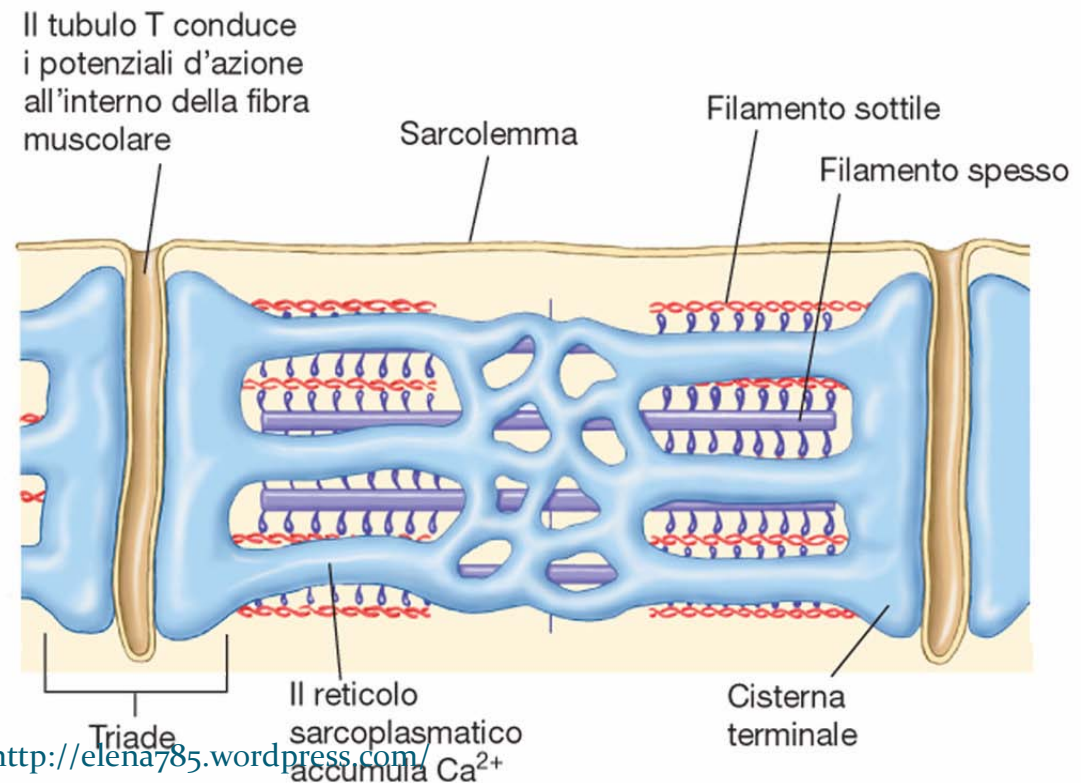
Sarcomeri e Miofibrille



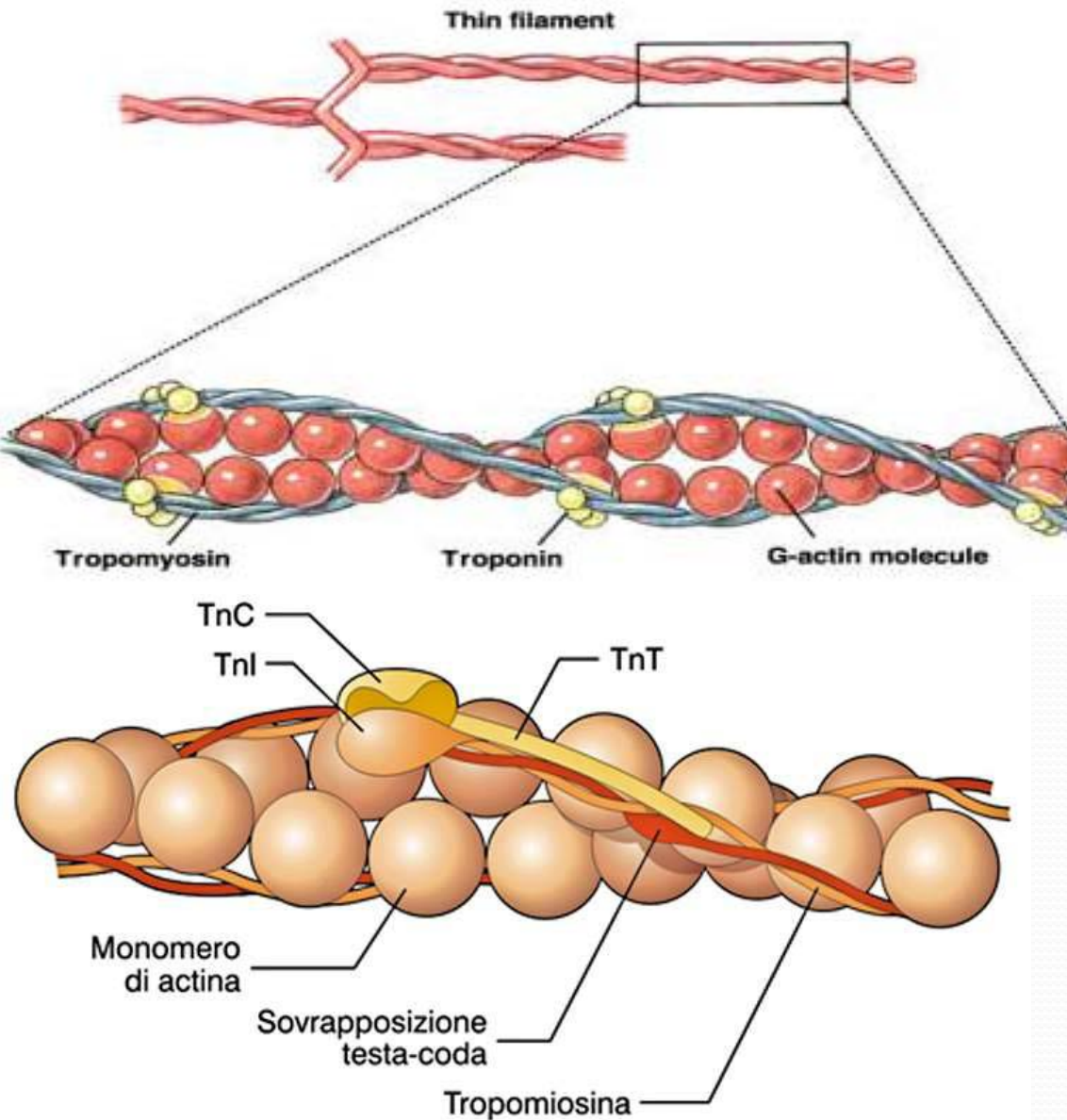
- Oltre alla banda A e alla linea Z, si possono osservare nel sarcomero altre tre bande, che sono:
- *banda I*: contiene filamenti sottili che non si sovrappongono con i filamenti spessi
- *la zona H*: è una stretta banda chiara, situata al centro della banda A, si trovano solo filamenti spessi
- *linea M*: si trova al centro del sarcomero, contiene proteine di tipo strutturale, e una proteina importante per l'energetica muscolare, la creatin-fosfochinasi

Il reticolo Sarcoplasmatico e i tubuli T

Il reticolo sarcoplasmatico avvolge ogni singola miofibrilla. Il sistema dei tubuli T è strettamente associato al reticolo sarcoplasmatico ed è in continuità con la membrana di superficie della fibra muscolare. I tubuli T permettono ai potenziali d'azione che originano sulla superficie cellulare a livello della giunzione neuromuscolare di passare velocemente all'interno della fibra. Senza tubuli T, il potenziale d'azione potrebbe raggiungere il centro della fibra solo per diffusione di cariche positive nel citosol, processo più lento che ritarderebbe il tempo di risposta della fibra muscolare.

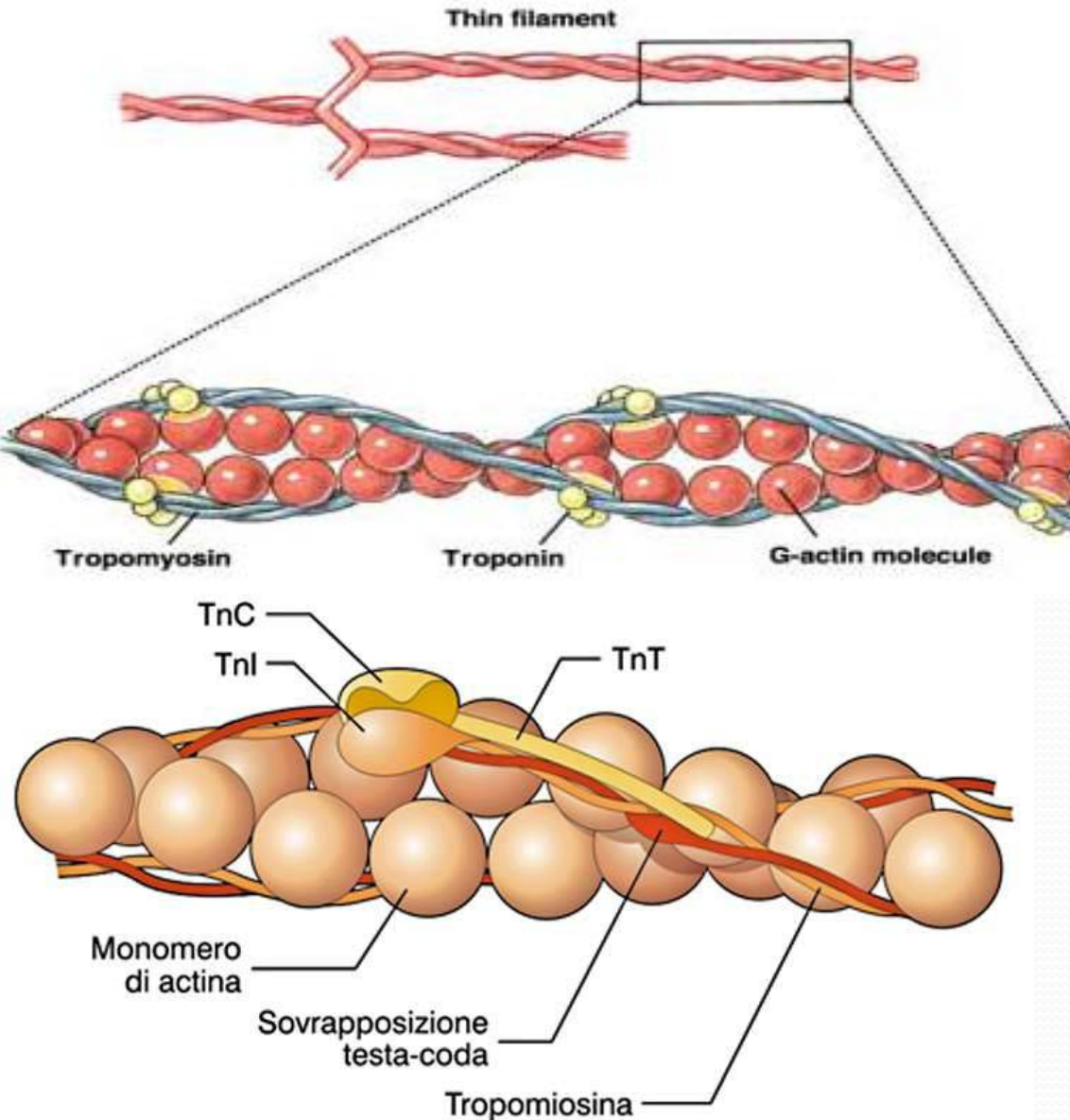


I Filamenti Sottili



I *filamenti sottili* sono prevalentemente composti dall'**actina- α** , ciascun filamento è costituito da due filamenti di actina-G avvolti a doppia elica uno sull'altro, con un passo di 36 nm. L'actina-G ha struttura globulare ma polimerizza formando strutture filamentose che associate ad altre proteine costituiscono i filamenti sottili, composti di actina-F. Ciascuna molecole di actina G, dal diametro di 5,5 nm presenta un sito d'attacco per un'altra actina-G da una parte e dalla parte opposta un altro sito che la lega a quella davanti: la proteina è asimmetrica. Ciò causa una **polarità** al filamento sottile e i due filamenti sottili che si affrontano hanno polarità opposta, ciò permette il loro avvicinamento durante la contrazione.

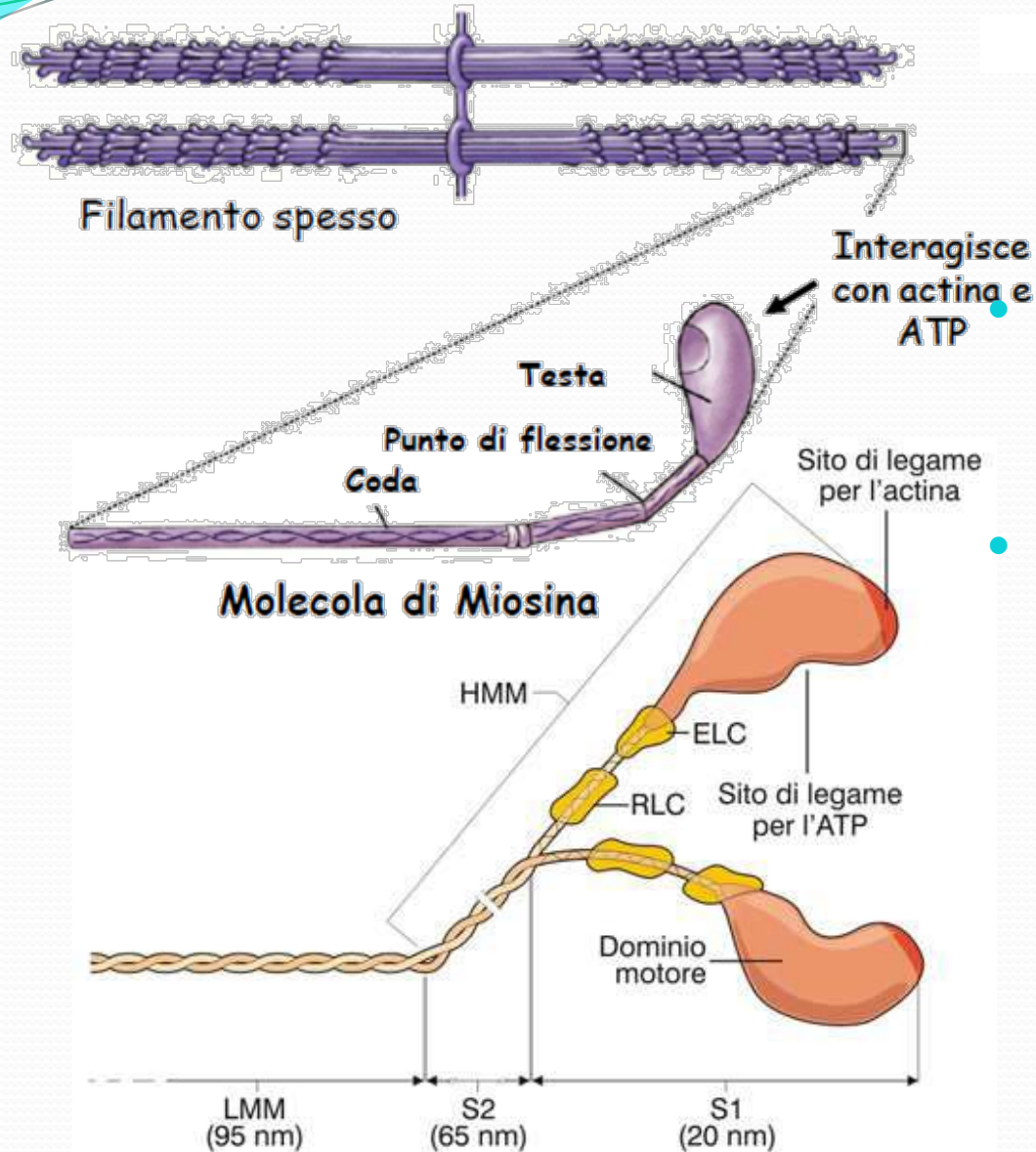
Proteine sui Filamenti Sottili



- La **tropomiosina** è una molecola filamentosa lunga 40 nm e dal peso di 70 KDa, costituita da subunità α e β (34 e 36 KDa) che si susseguono attaccandosi "testa-coda" per formare la struttura fibrosa. Si associano al filamento sottile esattamente nel solco lasciato dalle due eliche di F-actina, per tutta la sua lunghezza.

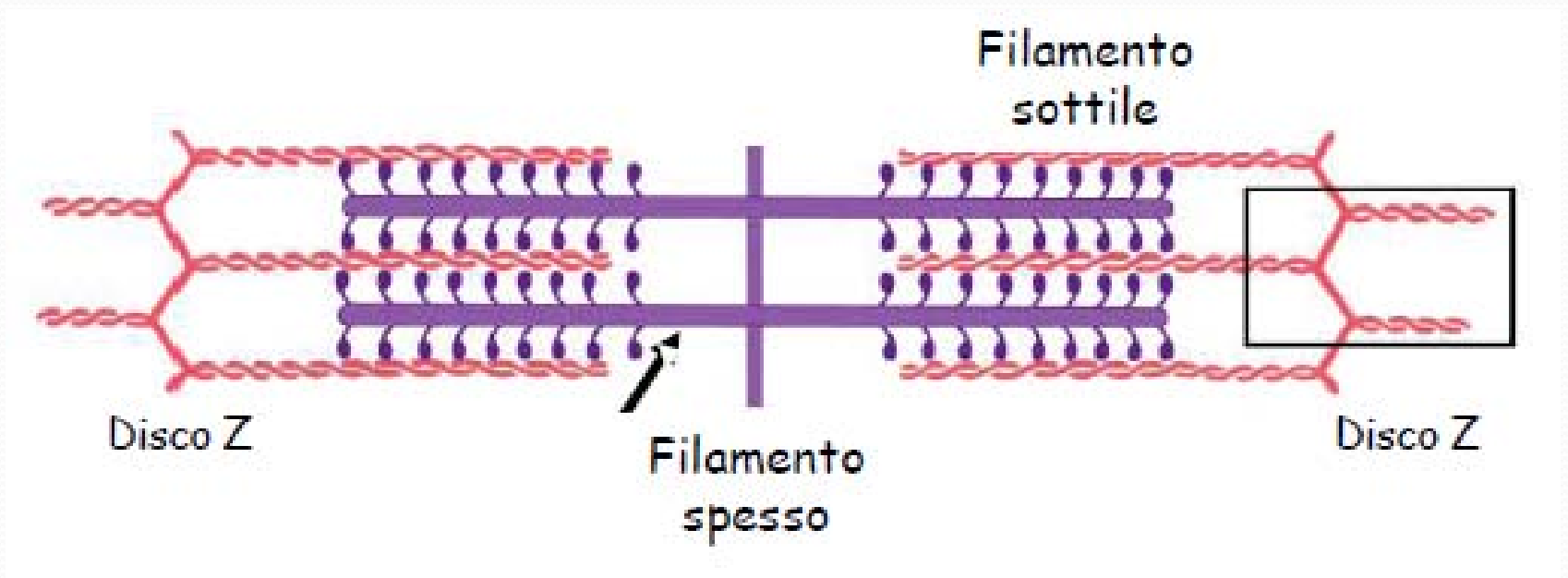
- La **troponina** è una proteina globulare di 80 KDa costituita dalle subunità TNC, TNI e TNT. La subunità TNC possiede quattro siti di legame per il calcio, due ad alta affinità e sempre saturi in condizioni normali e due a bassa affinità, la subunità TNI si lega all'actina ed inibisce l'ATPasi, la subunità TNT si lega alla tropomiosina. Una molecola di troponina è collocata sul filamento sottile ogni 40 nm, posta tra l'actina e la tropomiosina.

I filamenti Spessi



- Sono composti prevalentemente dalla miosina. Si tratta di strutture lunghe 1,5 μm , spesse 15 nm, costituite da una porzione centrale "liscia" lunga 150-200 nm e da due porzioni periferiche lunghe ciascuna 600-700 nm provviste di ponti trasversali di 7-10 nm.
- La molecola di **miosina** è lunga 150 nm, larga 2 nm. È formata dalla coda, la porzione allungata posta al centro del sarcomero e da due teste trasversali (i ponti trasversali) globose.
- Le teste della miosina permettono l'attacco con i filamenti sottili di actina e sono disposte alla periferia del filamento mentre le code sono al centro del sarcomero, così che due metà del filamento spesso hanno polarità opposta. Le teste sul filamento spesso sono sfasate tra loro di 14 nm e presentano un giro completo di sei teste ogni 40 nm. Durante la contrazione muscolare sono le teste di miosina a muoversi, ma il filamento spesso è sostanzialmente fermo.

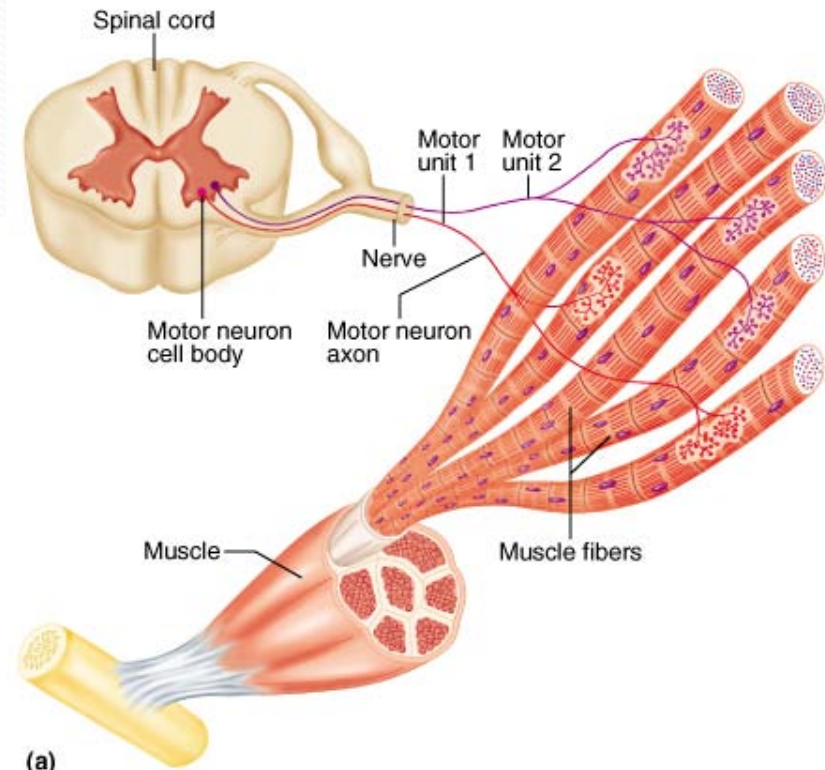
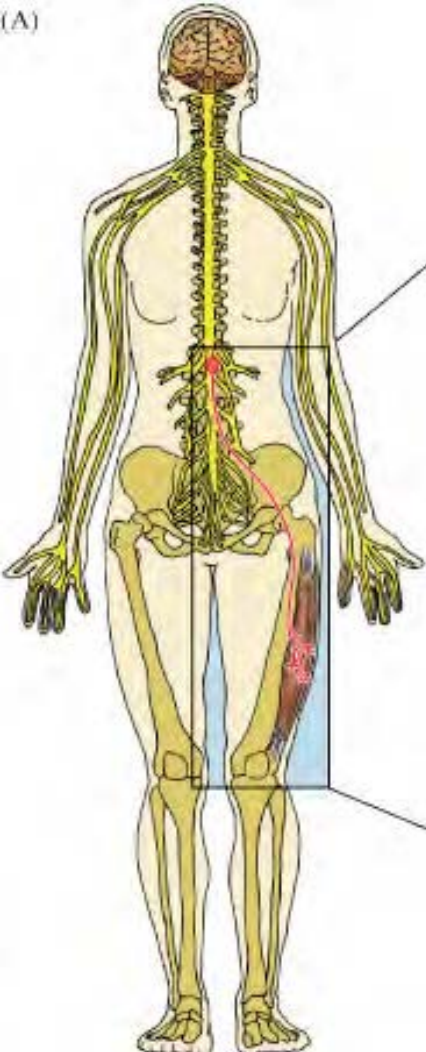
Legame fra i filamenti



Il movimento: L'unità motoria

- L'unità motoria è costituita dal *motoneurone* e dalle *fibre muscolari*
- Ogni fibra muscolare riceve un solo terminale assonico: il segnale si propaga lungo l'assone del motoneurone che determina la contemporanea attivazione di tutte le fibre muscolari da esso innervate.

Il segnale di contrazione muscolare



(a)

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Fibre muscolari innervate da un singolo motoneurone



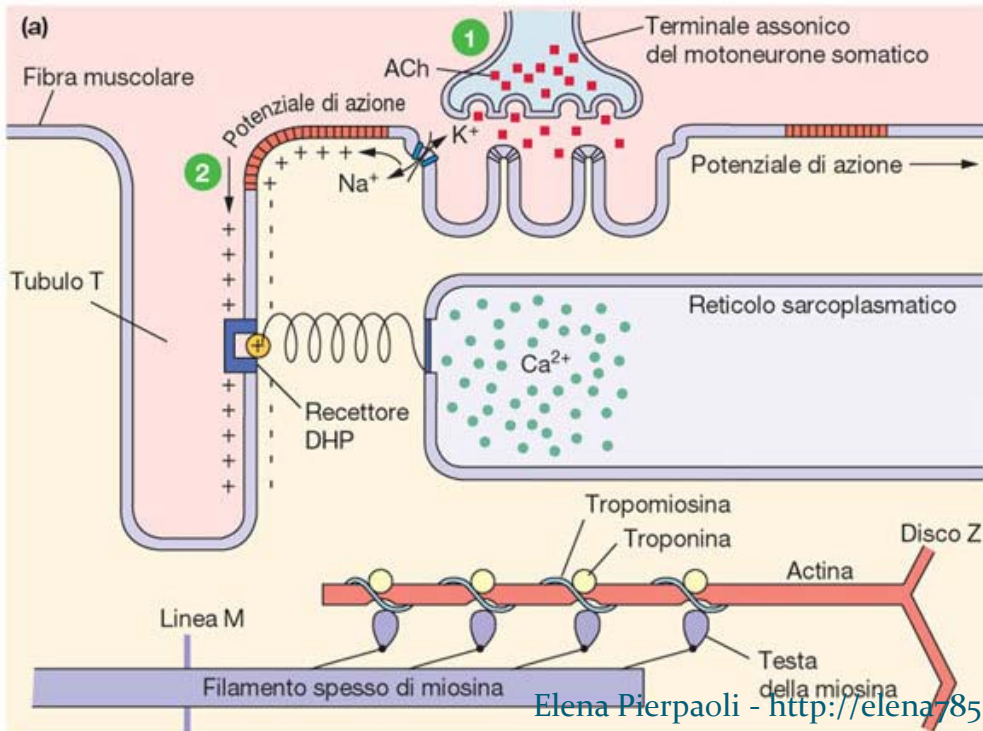
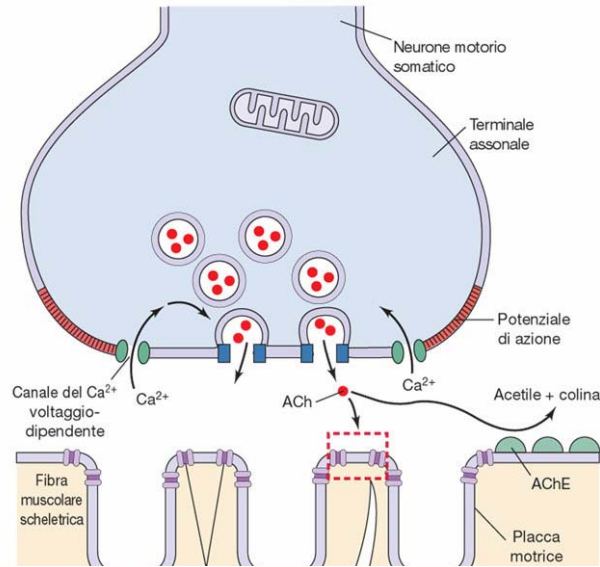
La Contrazione Muscolare

- Nella fibra muscolare a riposo, la miosina è in uno stato che ha alta affinità per l'actina. L'interazione con l'actina, e la conseguente contrazione muscolare, è però impedita dalla tropomiosina, una proteina allungata e presente lungo tutto il filamento sottile, che quando il muscolo è a riposo, si dispone a coprire i siti dell'actina specifici per la miosina: si ha un BLOCCO STERICO.
- Perché possa avvenire la contrazione è necessario quindi che la tropomiosina si sposti dalla sua posizione a riposo e liberi i siti di interazione per la miosina sull'actina. Questo processo si verifica al termine di una serie di eventi, che a partire dal potenziale di azione lungo la fibra scheletrica porta alla liberazione di Calcio dal reticolo sarcoplasmatico e al legame del calcio con la troponina C.

Fase preparatoria alla contrazione muscolare

- Lo stimolo alla contrazione, propagato attraverso le fibre nervose, giunge al bottone sinaptico dove determina il rilascio del neurotrasmettitore (solitamente acetilcolina).
- L'acetilcolina funge da ligando per alcuni canali del Na^+ ligando dipendenti; causandone l'apertura, determina una depolarizzazione della membrana plasmatica della fibra.
- Questa prima minima depolarizzazione, causa a sua volta l'apertura di canali ionici per il Ca^{2+} , i canali diidropiridinici.
- L'apertura dei canali diidropiridinici causa, tramite cambiamenti conformazionali, l'apertura dei recettori rianodinici, canali ionici del Ca^{2+} situati a livello del reticolo sarcoplasmatico.
- Dal reticolo sarcoplasmatico (compartimento cellulare in cui il Ca^{2+} è solitamente sequestrato tramite apposite proteine) il Ca^{2+} **diffonde per tutta la cellula, raggiungendo ogni miofibrilla grazie alle triadi.**
- Il Ca^{2+} va a legarsi alla troponina, sulla subunità C; così facendo determina un cambiamento conformazionale che causa il trascinamento della subunità I, legata a sua volta alla tropomiosina. Questo movimento lascia libero il sito d'attacco per la miosina sull'actina, prima occupato dalla tropomiosina.

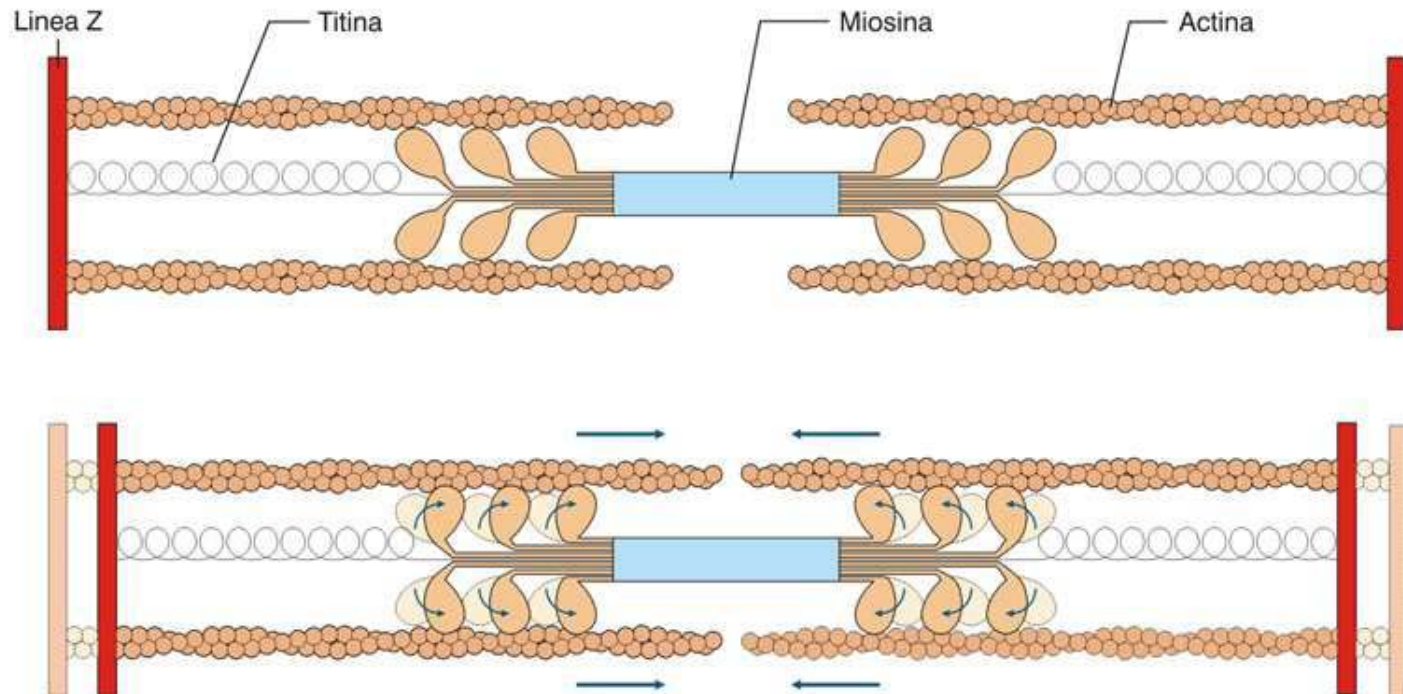
(a) L'acetilcolina (ACh) può legarsi a un recettore nicotinico sulla membrana muscolare oppure essere metabolizzata dalla acetilcolinesterasi (AChE).



- 1 Il motoneurone somatico rilascia ACh a livello della giunzione neuromuscolare.
- 2 L'ingresso netto di Na⁺ tramite i canali controllati dai recettori per l'ACh induce un potenziale d'azione.

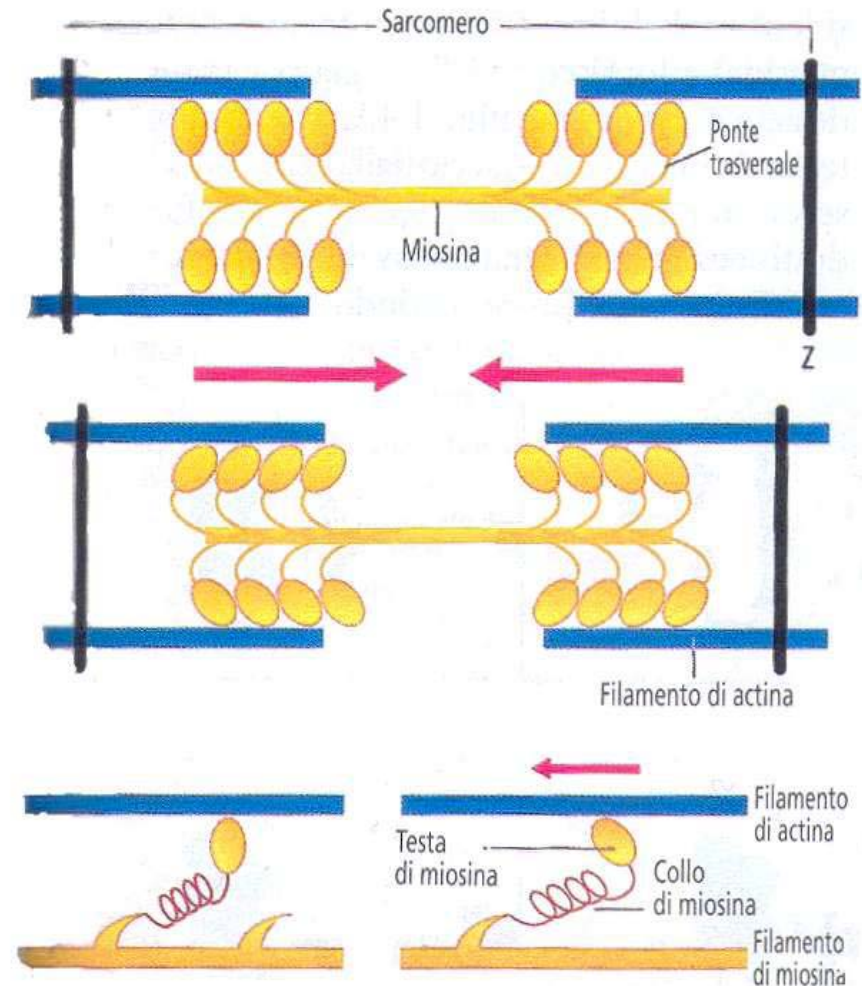
Infine: la contrazione muscolare

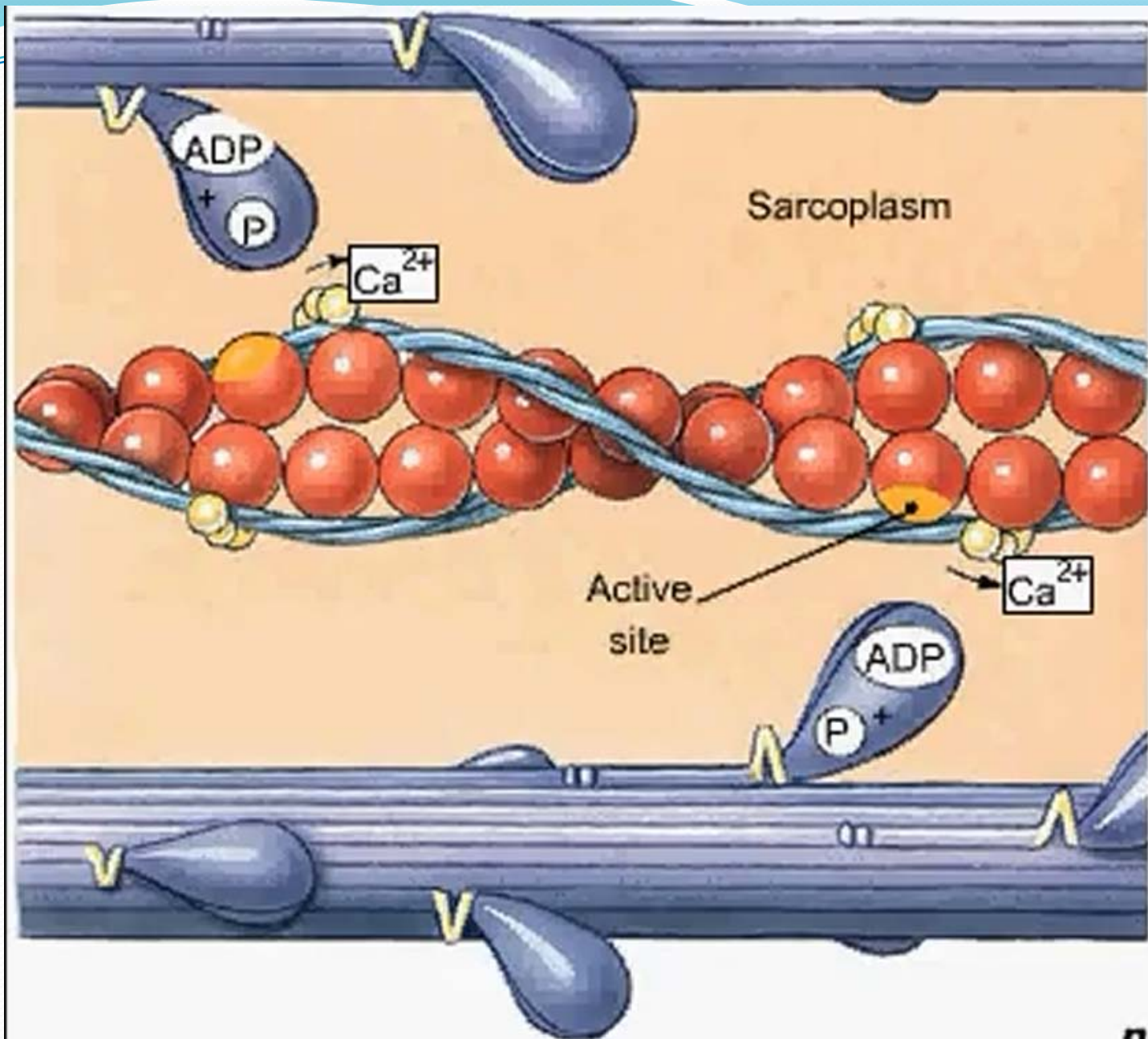
- Durante la contrazione muscolare le due linee Z si avvicinano e il sarcomero si accorcia. Durante i cambiamenti di lunghezza del muscolo i filamenti spessi e sottili scorrono gli uni sugli altri.
- Quando la distanza tra le linee Z è grande, le bande I sono ampie e nella banda A i filamenti sottili e spessi hanno un piccolo grado di sovrapposizione. Man mano che la distanza tra le linee Z diminuisce, le bande I diminuiscono di ampiezza fino quasi a scomparire e, nella banda A, la sovrapposizione tra filamenti sottili e spessi diventa via via maggiore fino a essere completa. Ciò permette l'accorciamento del muscolo.

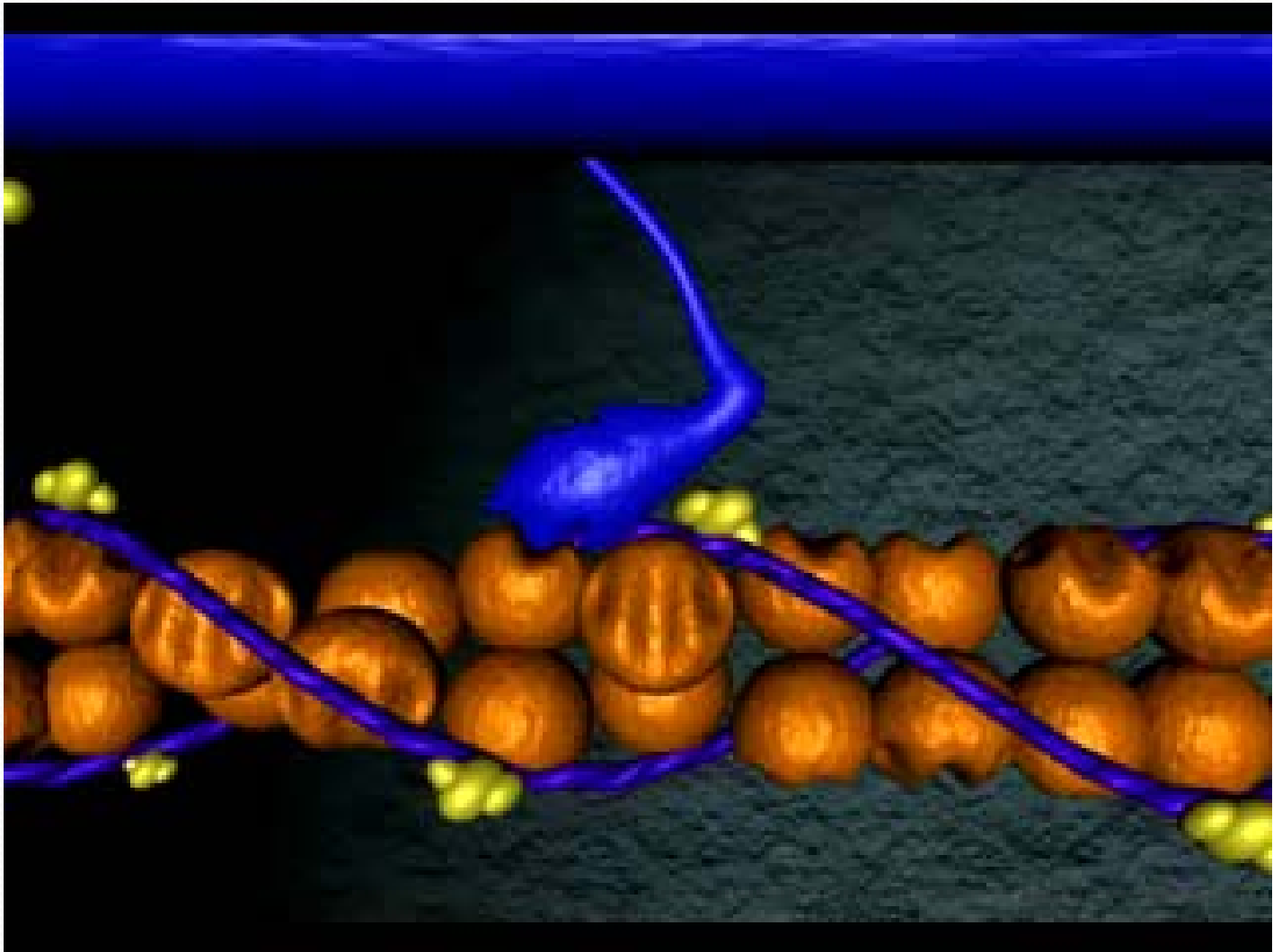


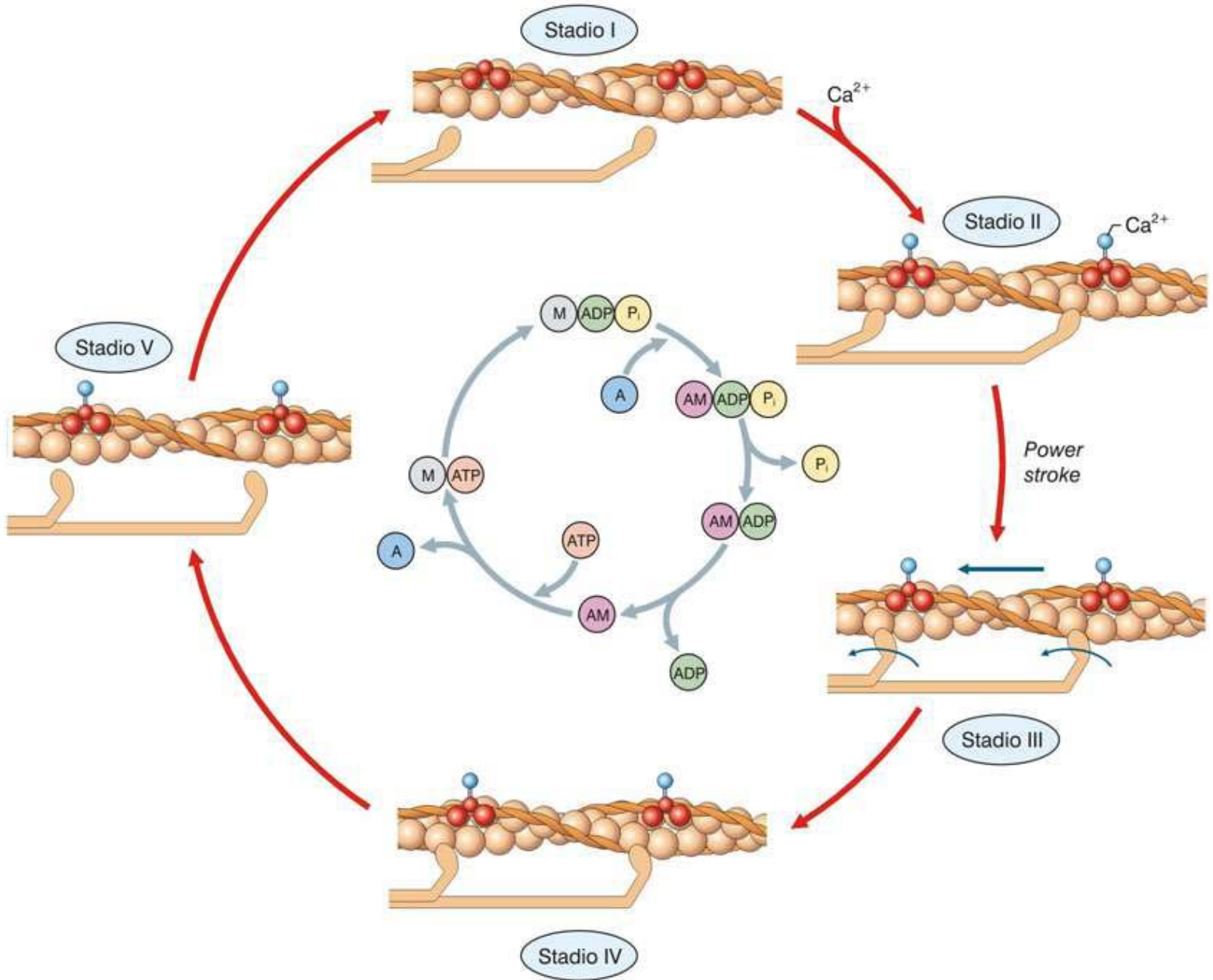
Il lavoro della miosina

- Durante la fase di attacco i ponti generano forza e provocano lo scorrimento dei filamenti di actina (8-12 nm, movimento a remo).
- Distacco ponti ed attacco a nuovi siti di actina.

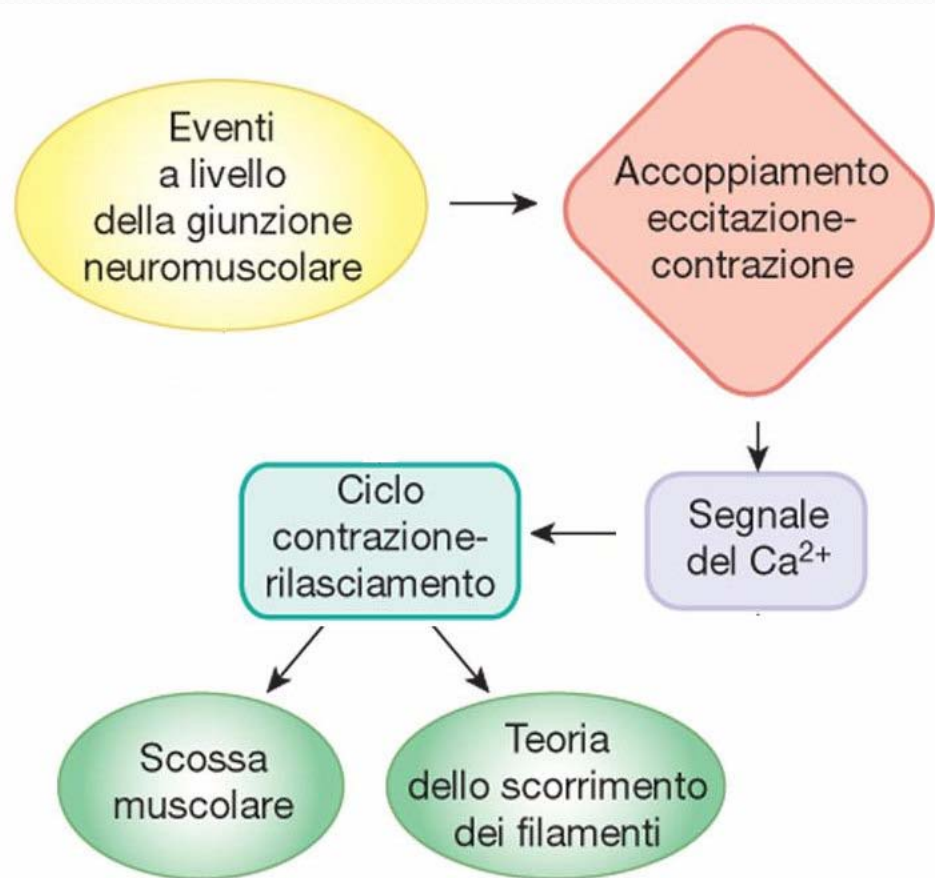


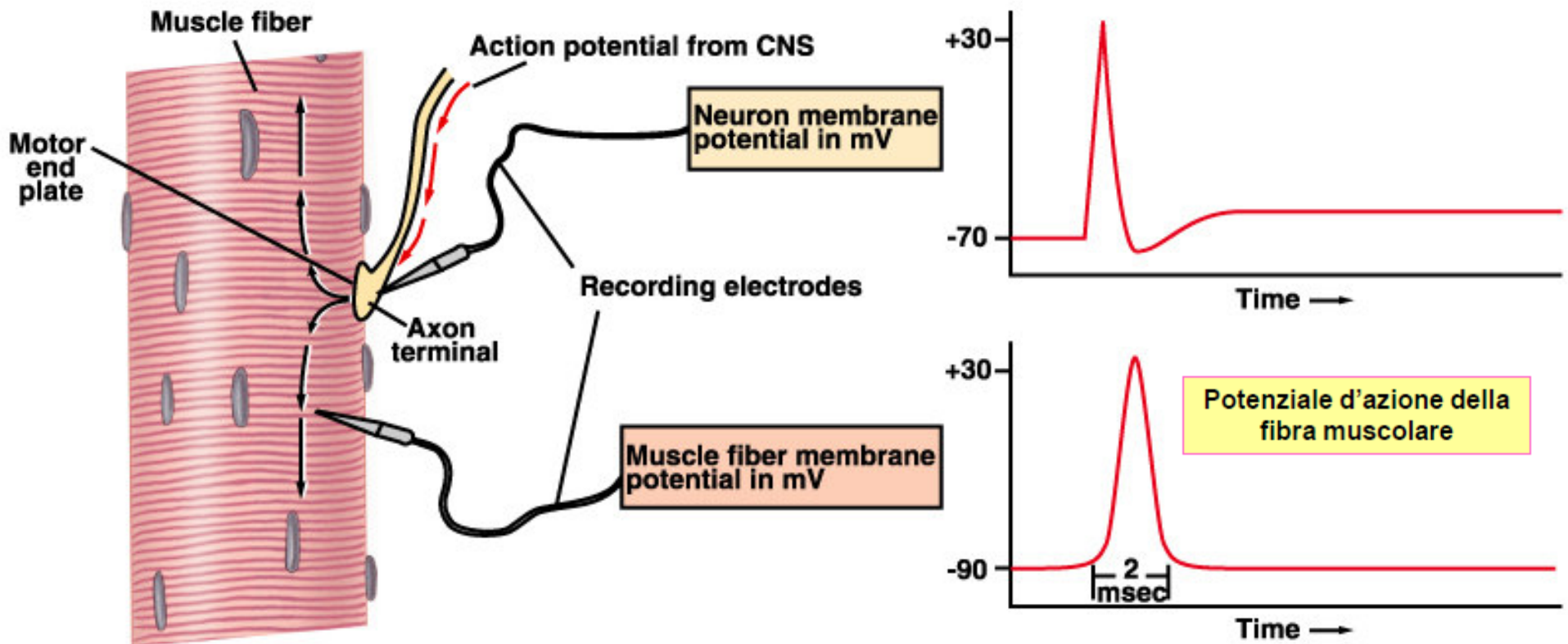






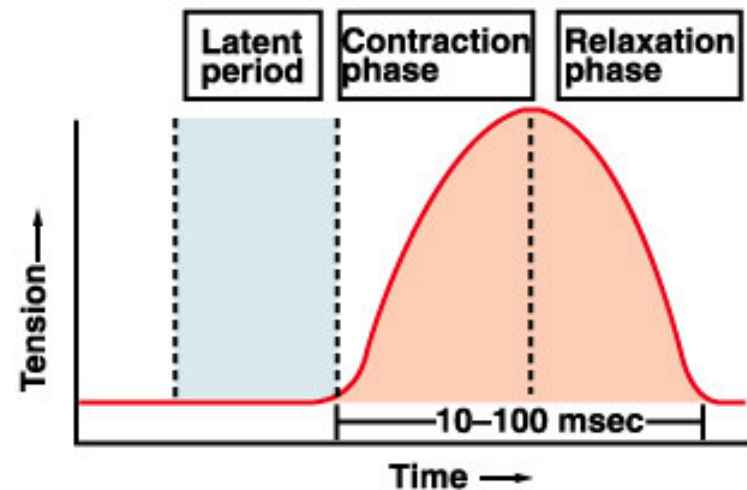
La scossa muscolare





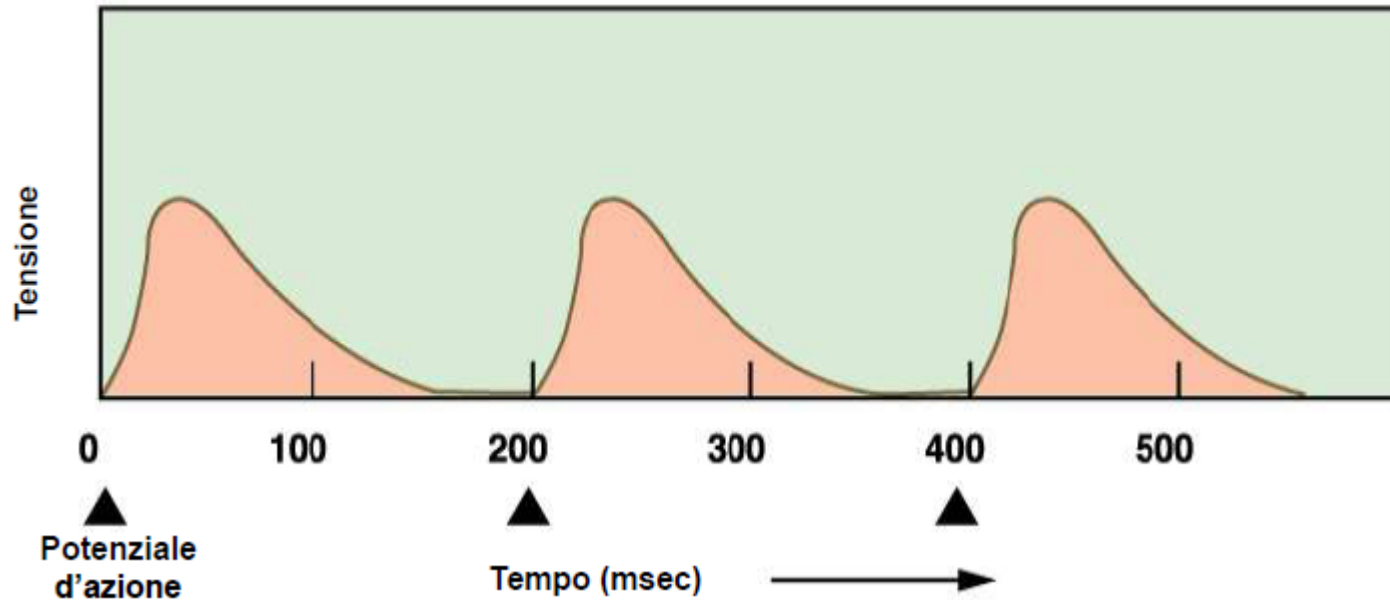
Il fenomeno contrattile innescato da un singolo potenziale d'azione è detto **scossa muscolare**. La sua durata dipende dal tipo di fibra muscolare in esame.

Force of muscle contraction



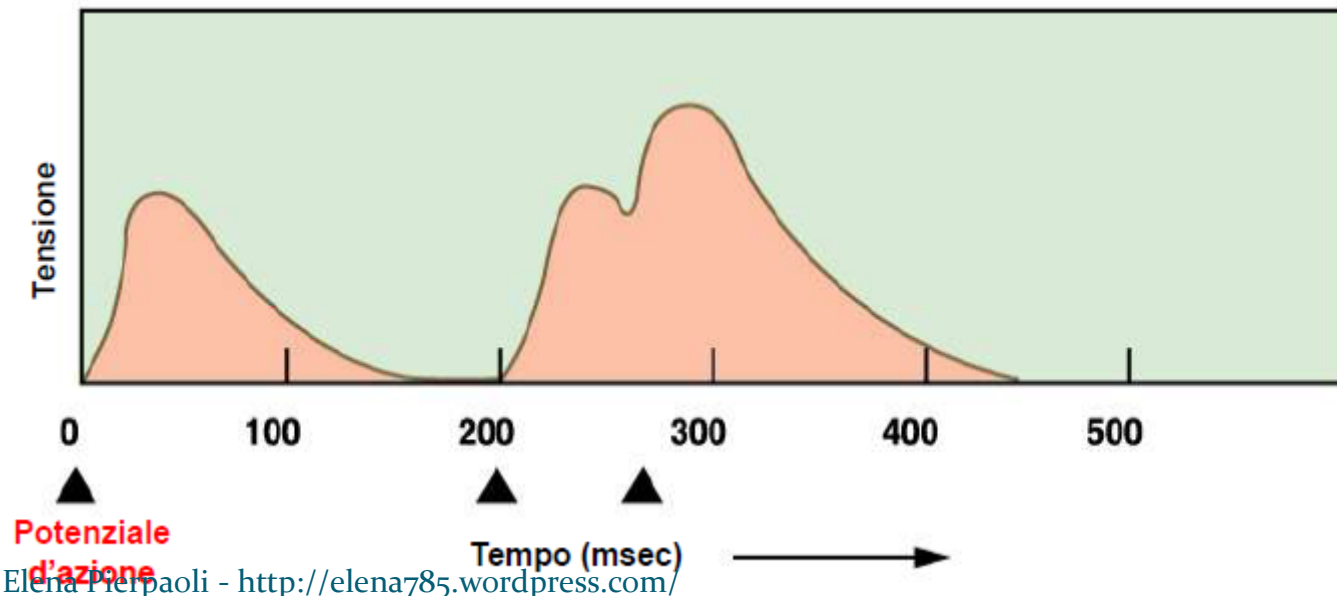
La scossa muscolare semplice

- Nella scossa muscolare semplice si susseguono una fase di **latenza meccanica**, una **fase di contrazione** ed una **fase di rilasciamento**
- **Le singole fibre si comportano come unità indipendenti** in cui il potenziale d'azione e la contrazione non si trasmettono dall'una all'altra.
- La scossa semplice ha una durata superiore al pda che la genera. A causa del periodo di latenza, la contrazione muscolare inizia e si sviluppa quando il pda è già terminato.

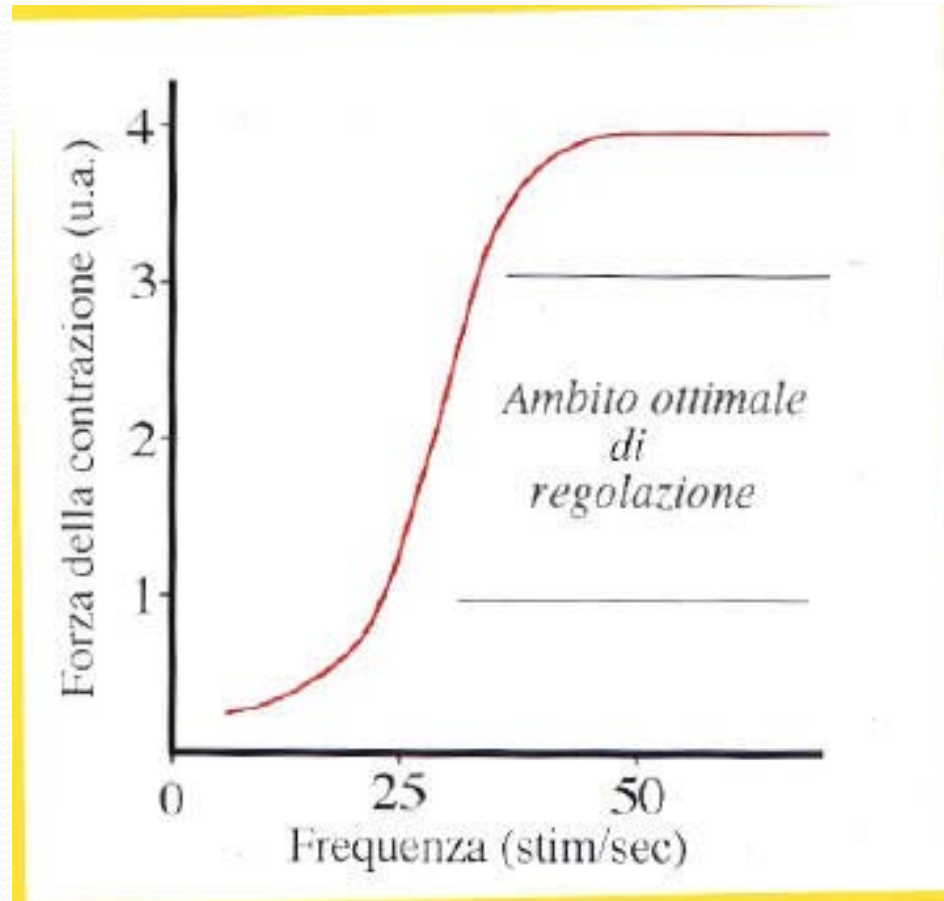


Tetano muscolare

- Col crescere dell'intensità dello stimolo elettrico applicato ad un intero muscolo viene posto in contrazione un numero sempre maggiore di fibre per cui cresce in proporzione la forza totale sviluppata.
- La contrazione origina nel tratto ove il potenziale è applicato e si trasmette ai tratti vicini con i caratteri di un **onda propagata**.
- Il **tetano muscolare** è la *sommazione delle scosse muscolari*. A seconda dell'intervallo tra una scossa e l'altra e quindi tra uno stimolo e l'altro il tetano va da incompleto a completo. Il tetano muscolare infatti è la *normale modalità di contrazione* dei muscoli scheletrici.
- Questo permette al muscolo di sviluppare una contrazione più forte e duratura

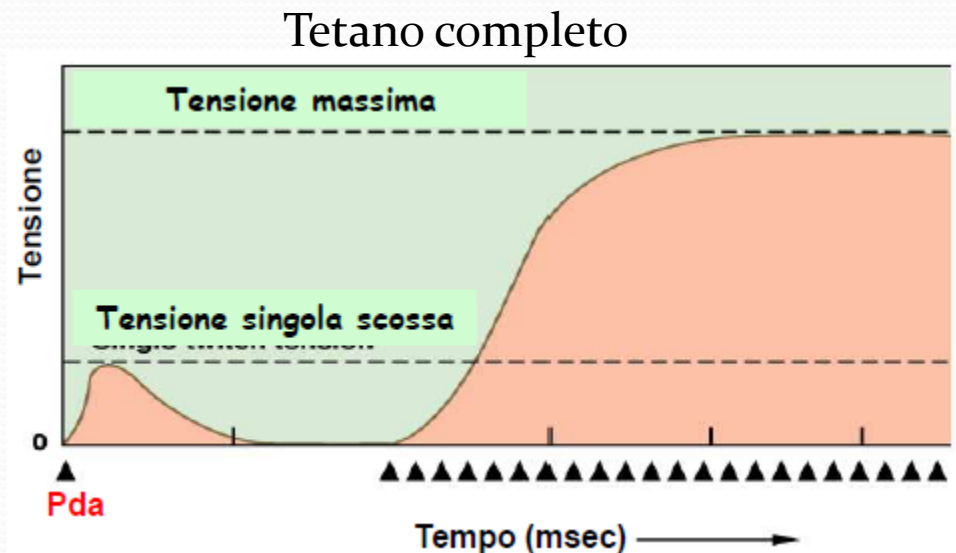
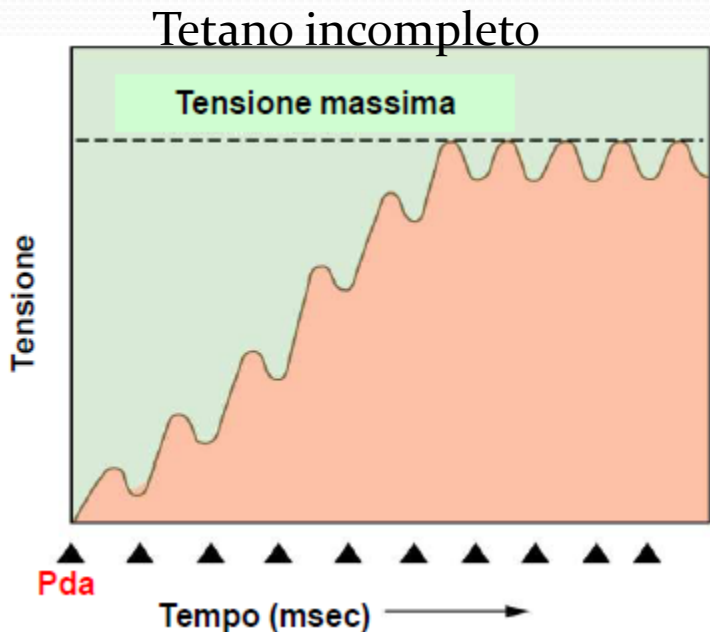


Relazione tra forza della contrazione tetanica e frequenza di stimolazione in un muscolo di rana.



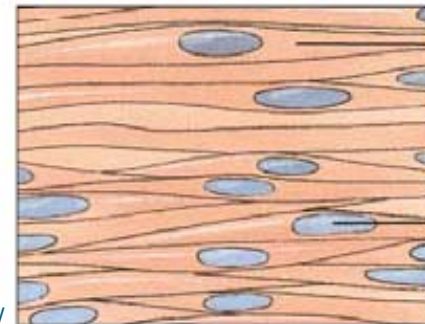
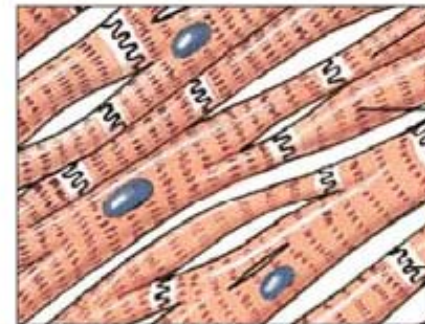
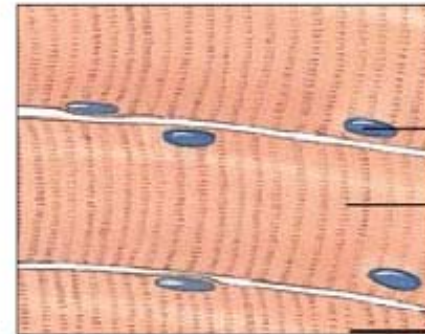
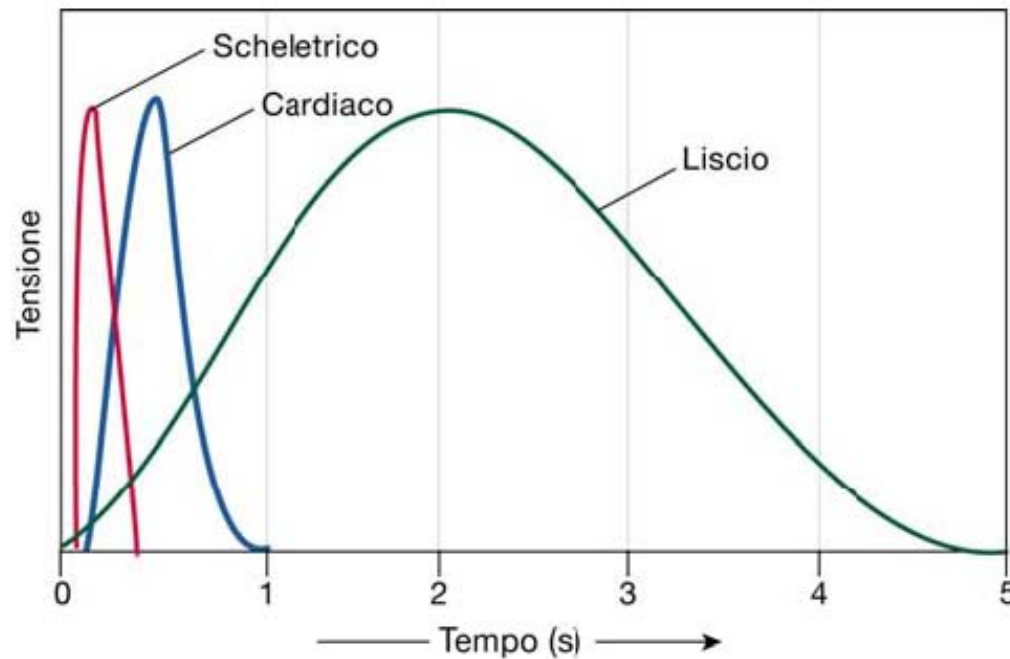
Tetano completo e incompleto

- Si parla di tetano incompleto quando le scosse sono inviate in fase di rilasciamento, di tetano completo quando sono inviate in fase di contrazione



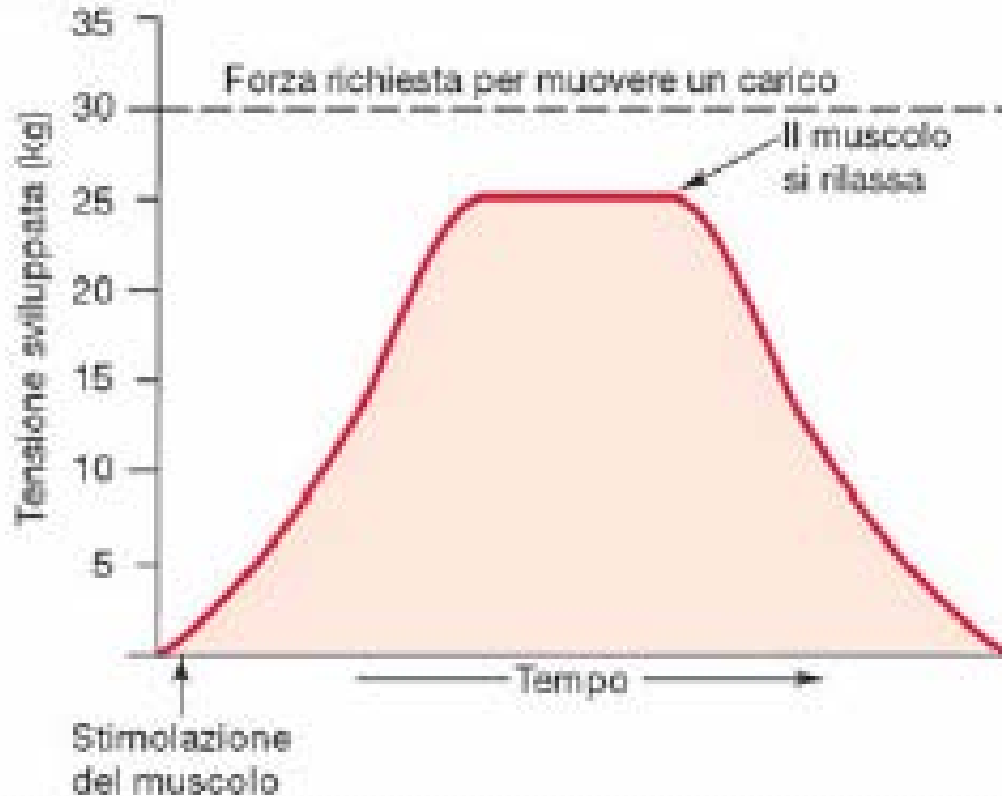
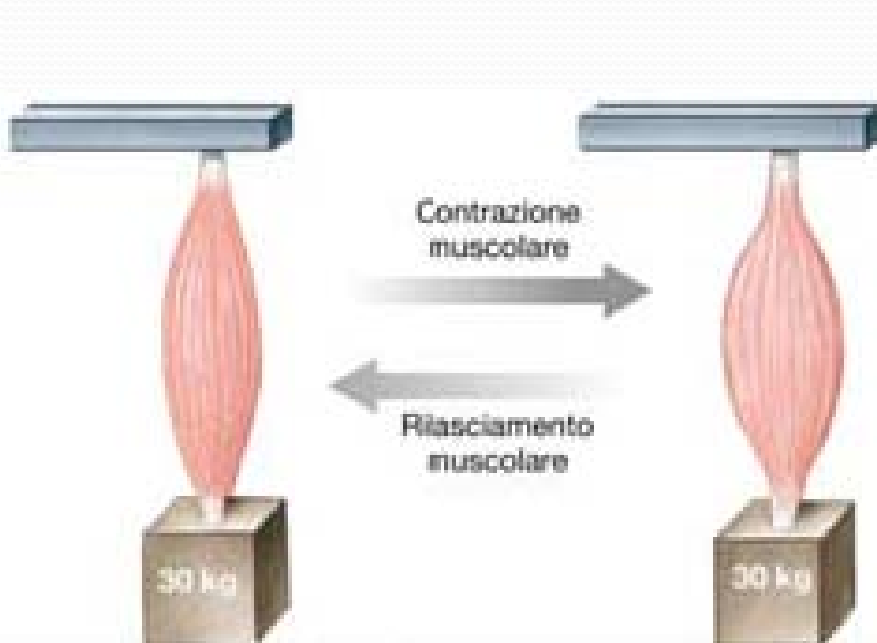
Scossa muscolare nei diversi muscoli

La scossa muscolare



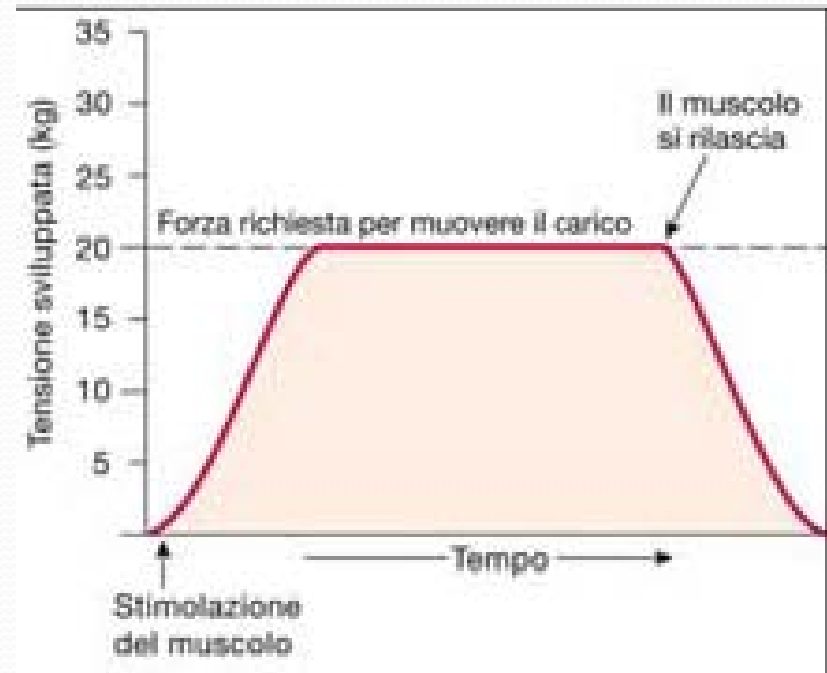
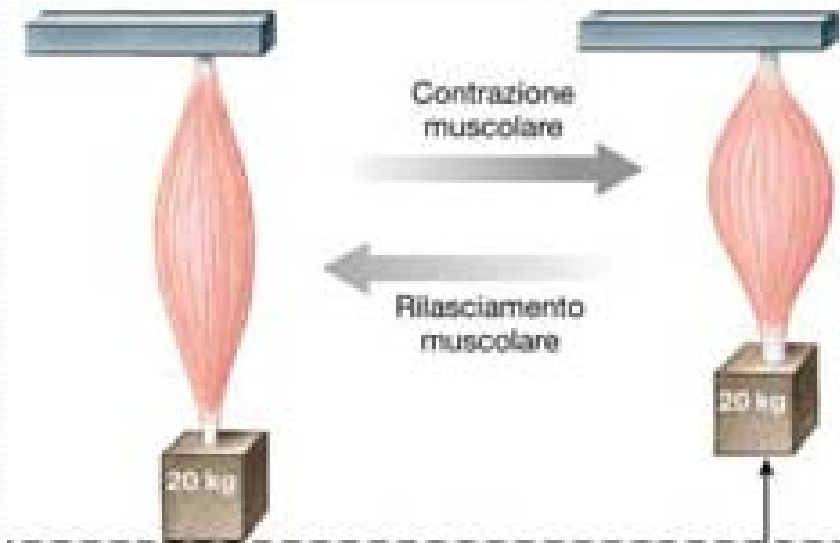
La meccanica muscolare: la contrazione isometrica

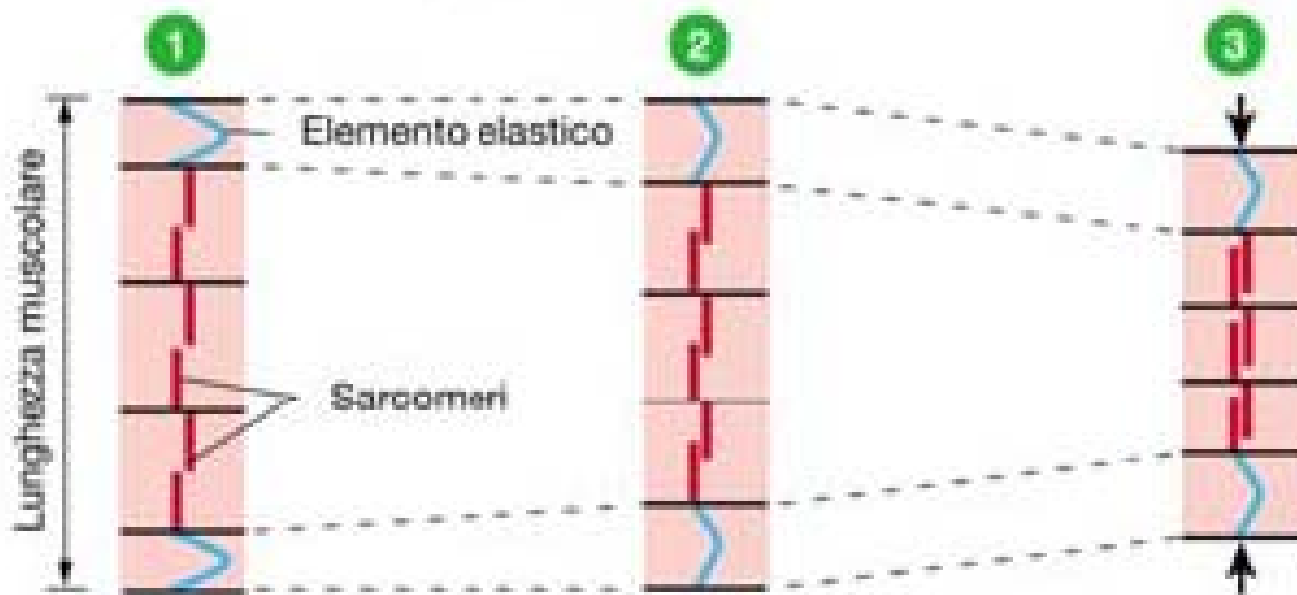
- Il muscolo contraendosi sviluppa tensione (stira l'elemento elastico in serie) non c'è accorciamento esterno, il carico non viene spostato.



La meccanica muscolare: la contrazione isotonica

- Il muscolo contraendosi genera forza (**tensione muscolare**). Quando la tensione generata è in grado di vincere la forza di un carico applicato al muscolo, il carico è spostato, il muscolo si accorcia e compie un lavoro.





1 Muscolo a riposo

2 Contrazione isometrica: il muscolo non si accorcia. I sarcomeri si accorciano, generando forza, mentre gli elementi elastici si allungano, consentendo alla lunghezza del muscolo di rimanere costante.

3 Contrazione isotonica: i sarcomeri si accorciano ulteriormente. Poiché gli elementi elastici sono già stirati, l'intero muscolo si accorcia.

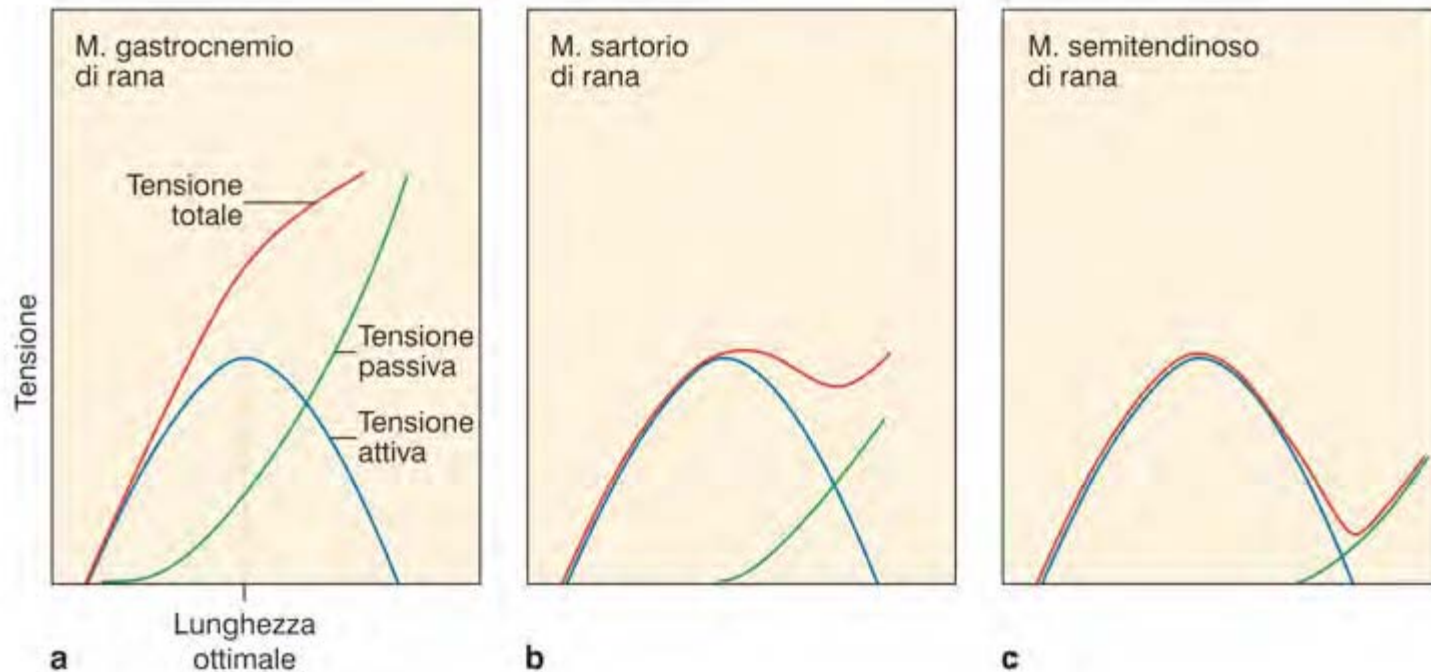
Tensione muscolare

Forza esercitata dal muscolo / area di sezione (N / m²)

- **Tensione passiva.** Tensione sviluppata quando il *muscolo viene allungato (PRECARICO)*. Aumenta con l'aumentare della lunghezza delle fibre muscolari e dipende dalle componenti elastiche del muscolo (tessuto connettivo, titina). Tutti i corpi elastici, allungati, sviluppano una tensione, che tende ad opporsi allo stiramento stesso.
- **Tensione attiva.** E' la tensione che si genera nel muscolo durante la *contrazione*.
- **Tensione totale.** È la somma della tensione passiva ed attiva.

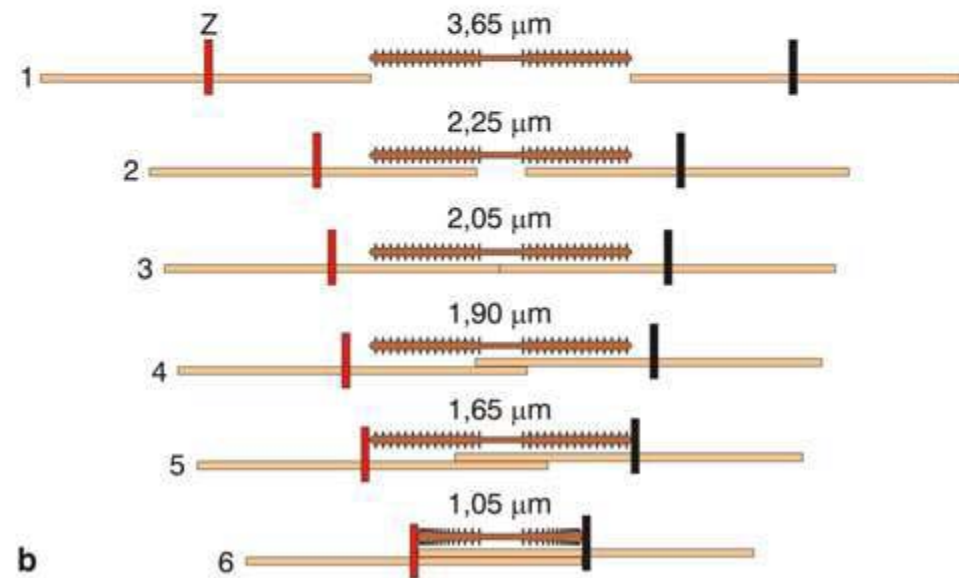
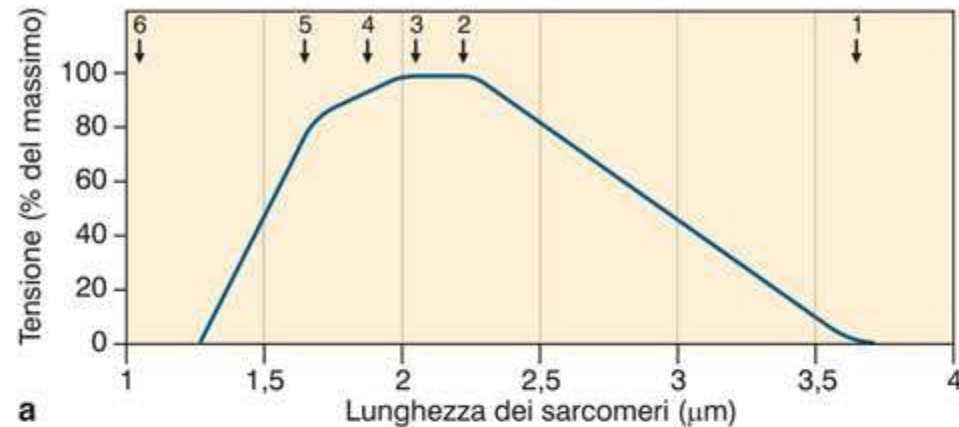
Tensione passiva - lunghezza

- Dipende dall'elasticità del muscolo: la tensione passiva decresce al decrescere della quantità del tessuto connettivo

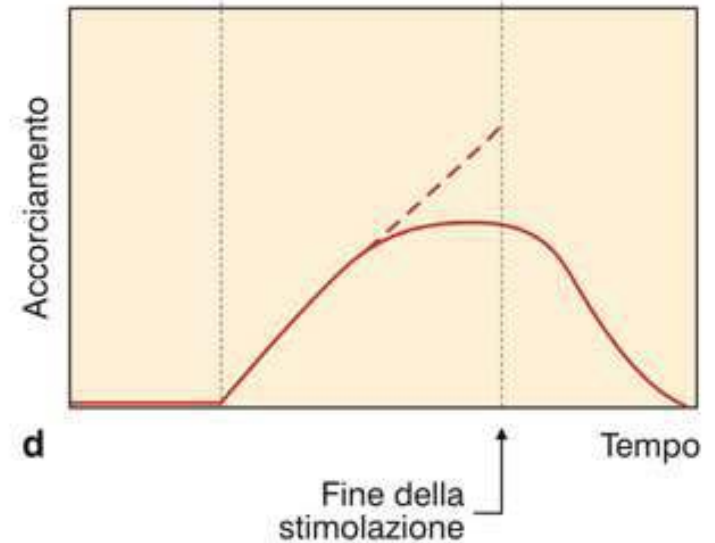
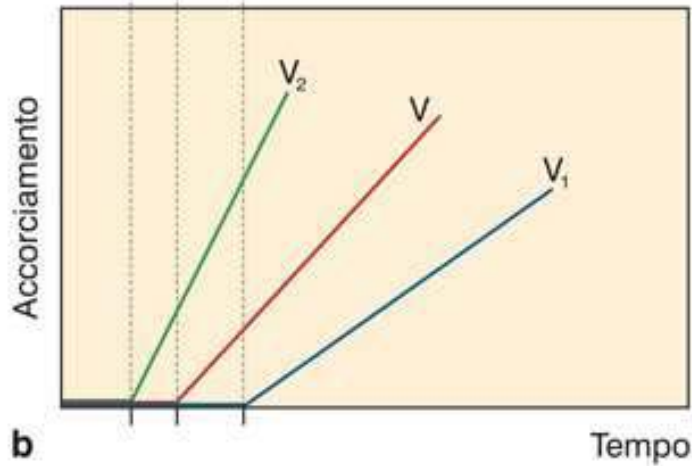
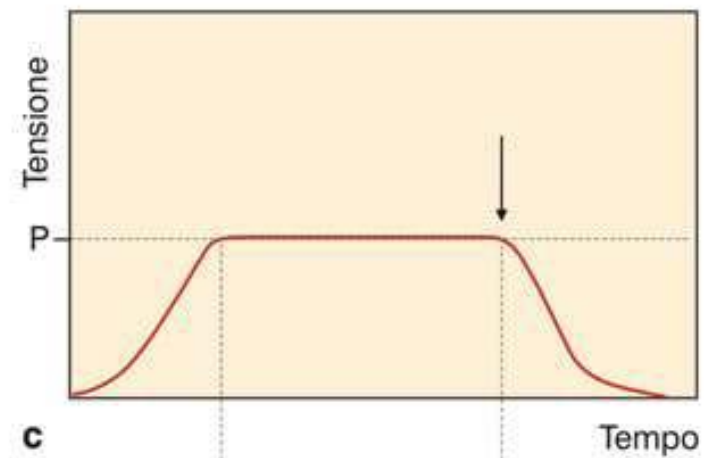
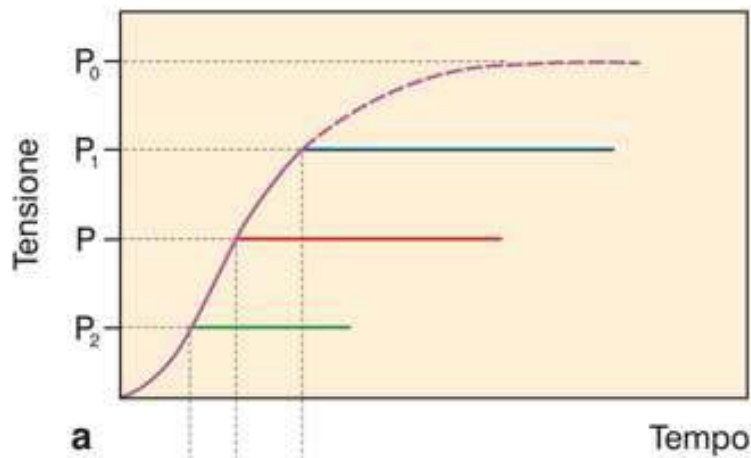


Relazione Tensione attiva – Lunghezza

- La tensione attiva dipende dalla lunghezza del sarcomero (funzione del numero di legami actina-miosina).
- La lunghezza ottimale del sarcomero (2-2.2 μm , lunghezza nel muscolo a riposo) è quella alla quale il numero di interazioni è massimo.
- A lunghezze maggiori o minori, le interazioni actina-miosina diminuiscono e si riduce la tensione sviluppata.

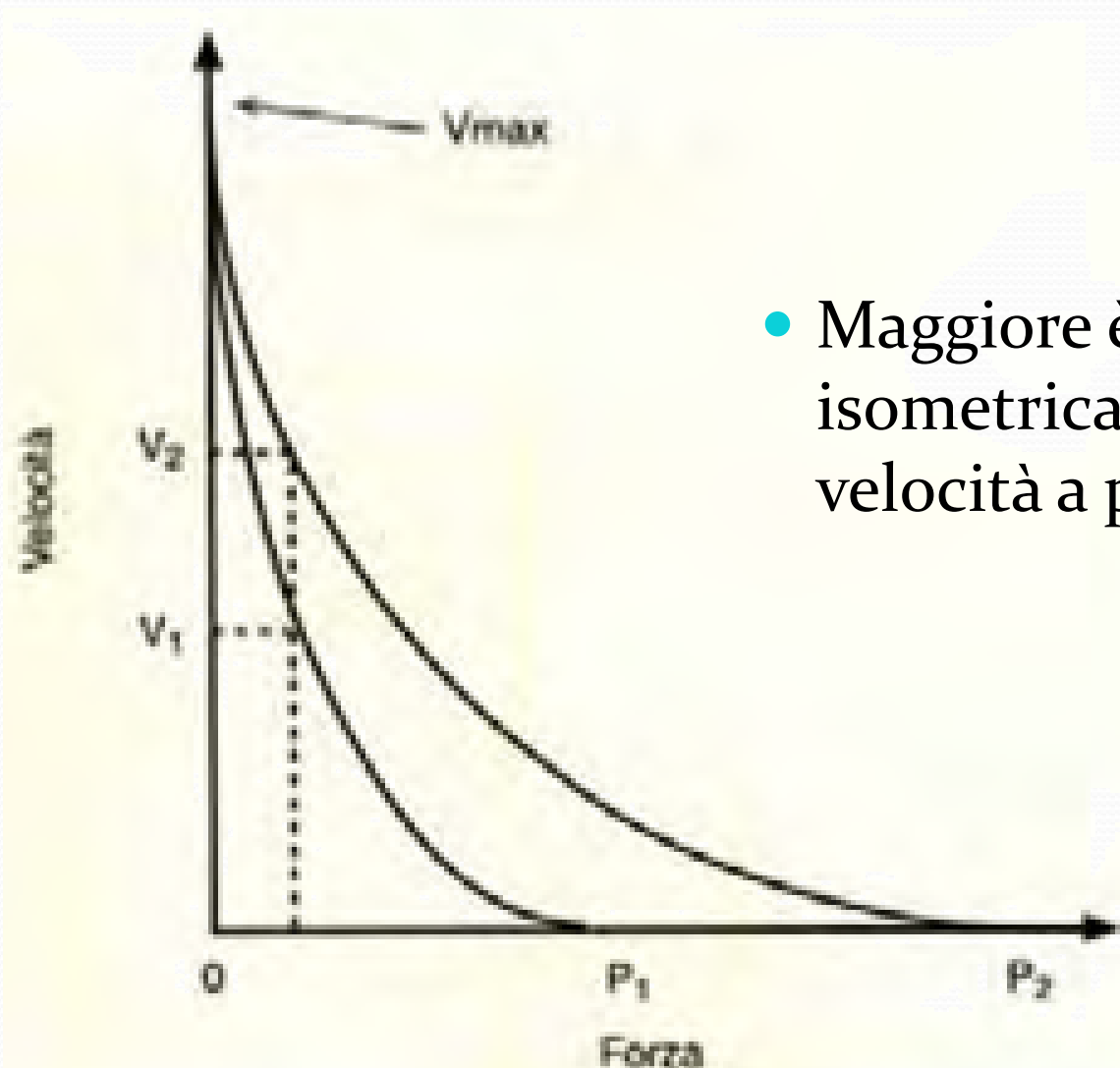


Informazioni delle curve L-T (al variare del carico)



A parità di lunghezza muscolare
l'accorciamento massimo aumenta al
diminuire del carico applicato

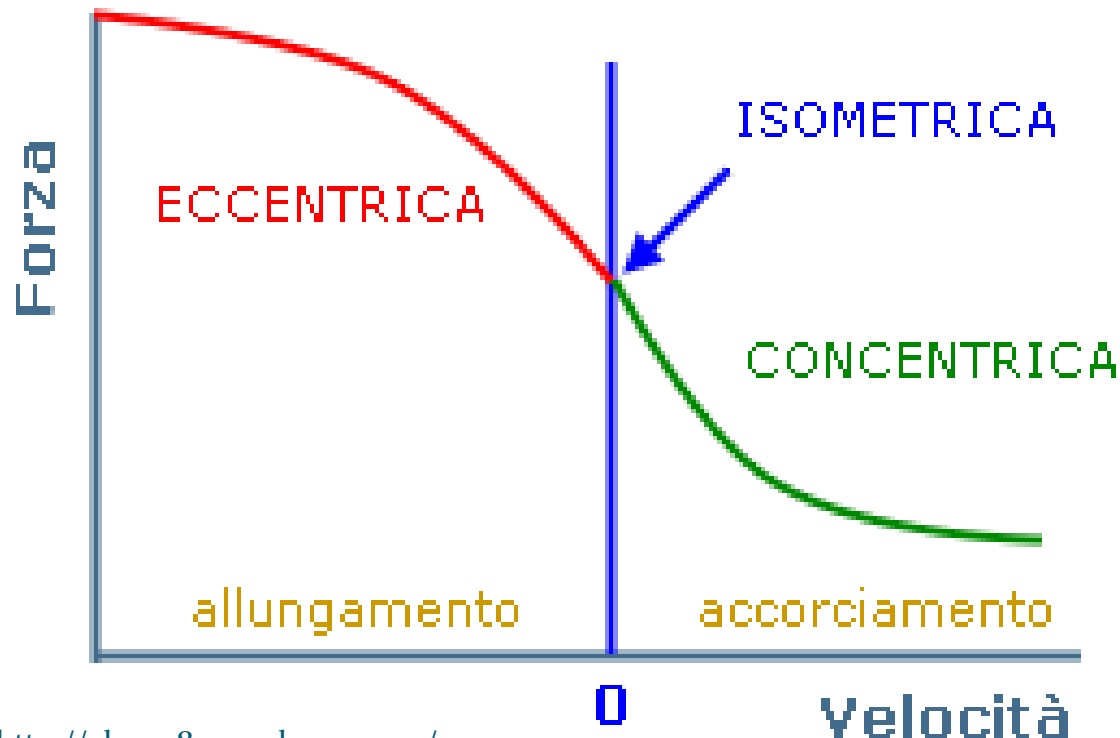
Relazione forza - Velocità



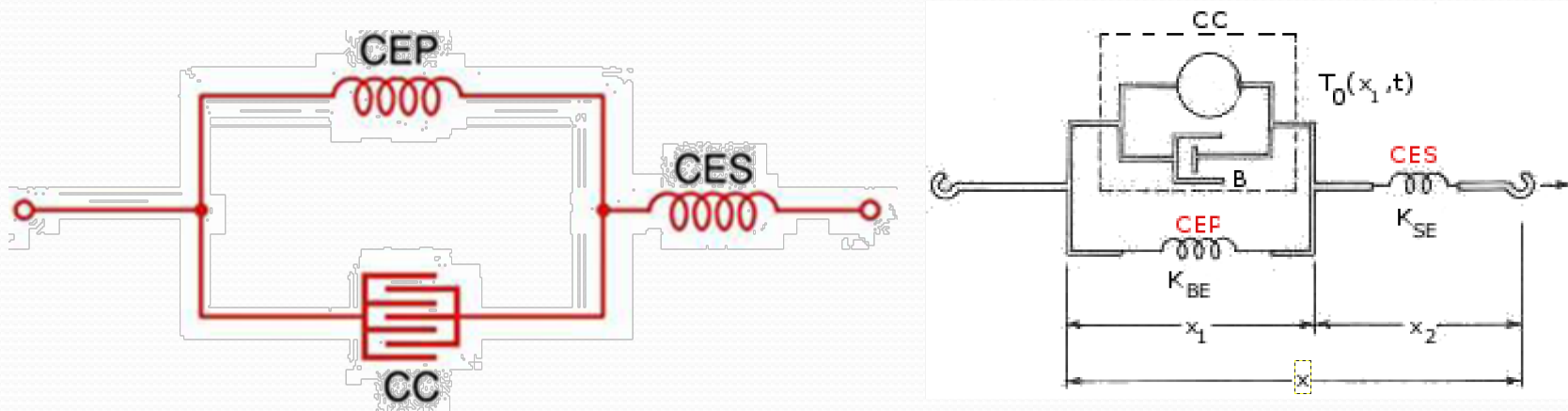
- Maggiore è la forza isometrica, maggiore è la velocità a parità di carico

Grafico di Hill

Hill ha dimostrato matematicamente che la velocità è inversamente proporzionale alla forza. Di conseguenza alla velocità massima la forza è uguale a zero, mentre a velocità zero (o negativa) la forza è molto elevata. Il concetto può essere espresso anche in altri termini: la forza espressa è massima durante contrazioni eccentriche (ripetizioni negative), si riduce in quelle isometriche più in quelle concentriche.



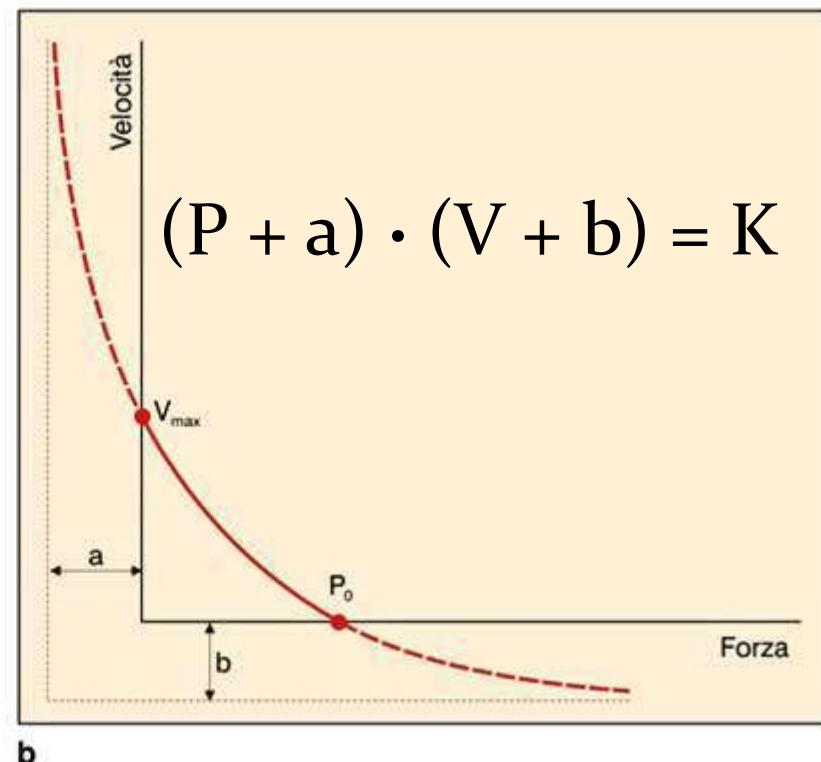
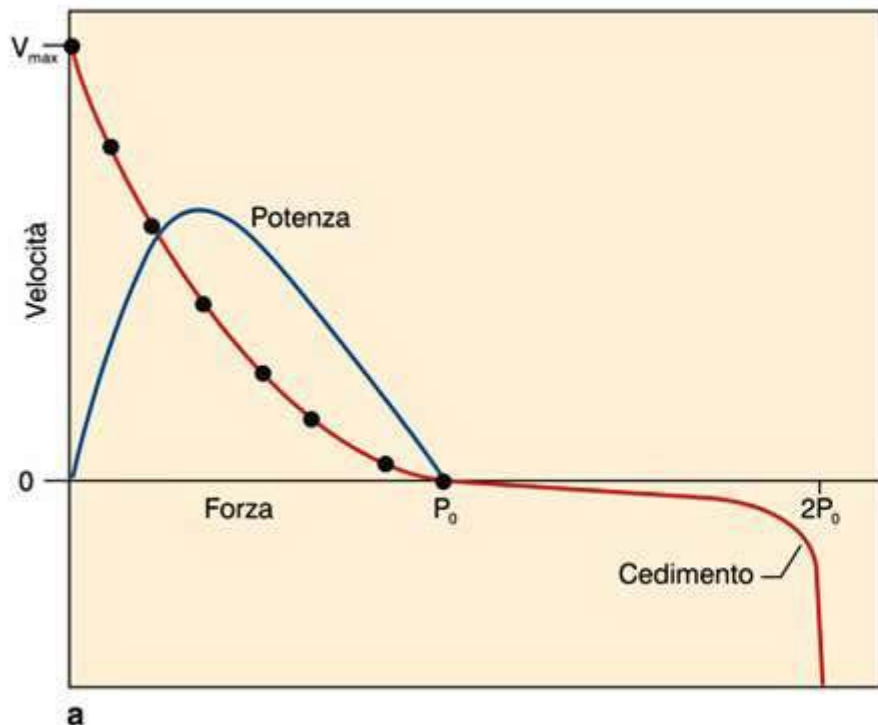
Modello di Hill a tre elementi



Il muscolo è visto come composto da 3 elementi di cui uno per la risposta attiva e 2 per la risposta passiva

- elemento elastico in parallelo (CEP): rappresenterebbe la **risposta elastica non lineare del tessuto connettivo**, del sarcolemma (membrana cellulare del muscolo) e di interazioni residue tra i miofilamenti dovute alla titina.
- elemento elastico in serie (CES): questo è responsabile della **risposta istantanea ed è imputato al palco tendineo**: come una molla esso reagisce istantaneamente all'applicazione del carico.
- elemento contrattile (CC): questo vorrebbe essere composto da un **generatore di forza istantaneo** (dato che il sarcomero segue la legge del tutto o del nulla), ma fenomenologicamente si vede che c'è un ritardo di tipo viscoso, per cui è **accoppiato in parallelo ad un pistone smorzante**. Le sue proprietà sono descritte dalla relazione Forza-velocità

Equazione di Hill



- La velocità di accorciamento è massima (V_{max}) per carico 0 ed è 0 per carichi uguali alla tensione isometrica massima, che il muscolo può sviluppare (P_0). Per $P > P_0$ la velocità è negativa: il muscolo si allunga invece di accorciarsi.
- L'allungamento aumenta la tensione ad un valore $> P_0$ finché a circa $2 P_0$ il muscolo cede (cedimento apparato contrattile) e si allunga rapidamente.
- La potenza ($F \times v$) è 0 per carico 0 o carico = P_0 ed ha un picco massimo per una velocità ottimale intorno a $1/3 V_{max}$ o per una forza $1/3 P_0$.

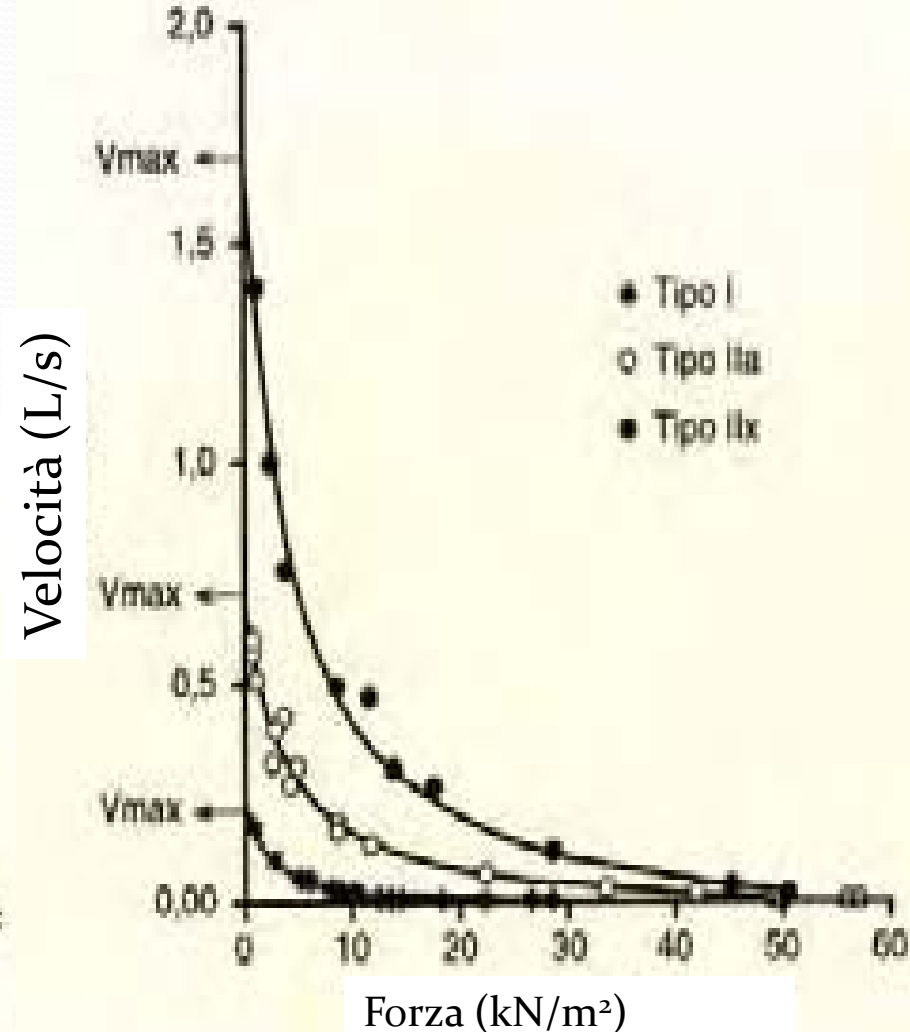
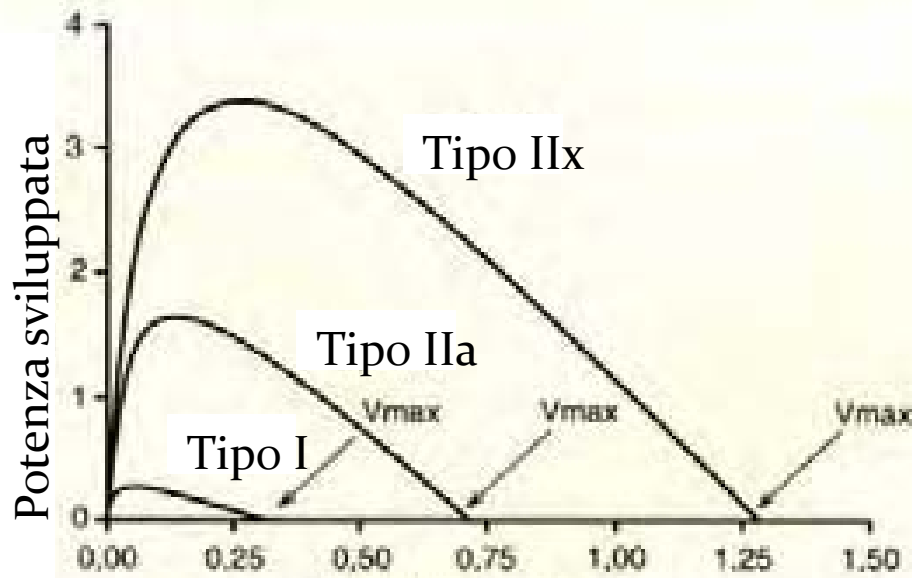
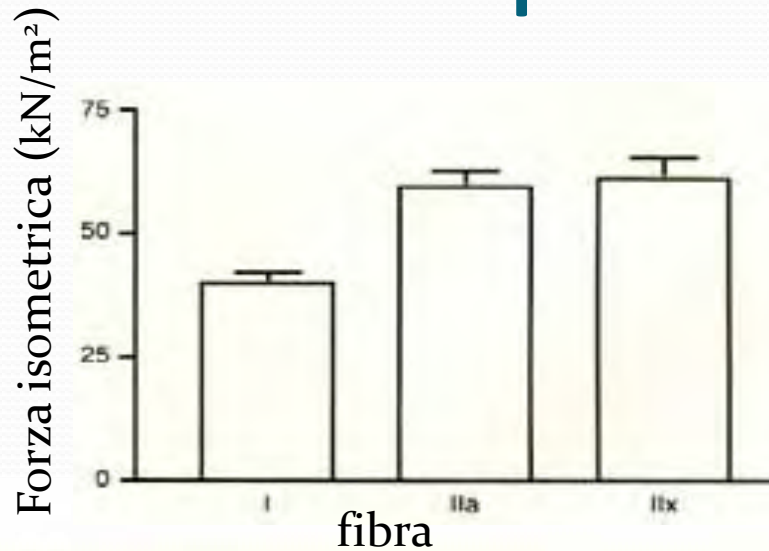
Critiche al modello

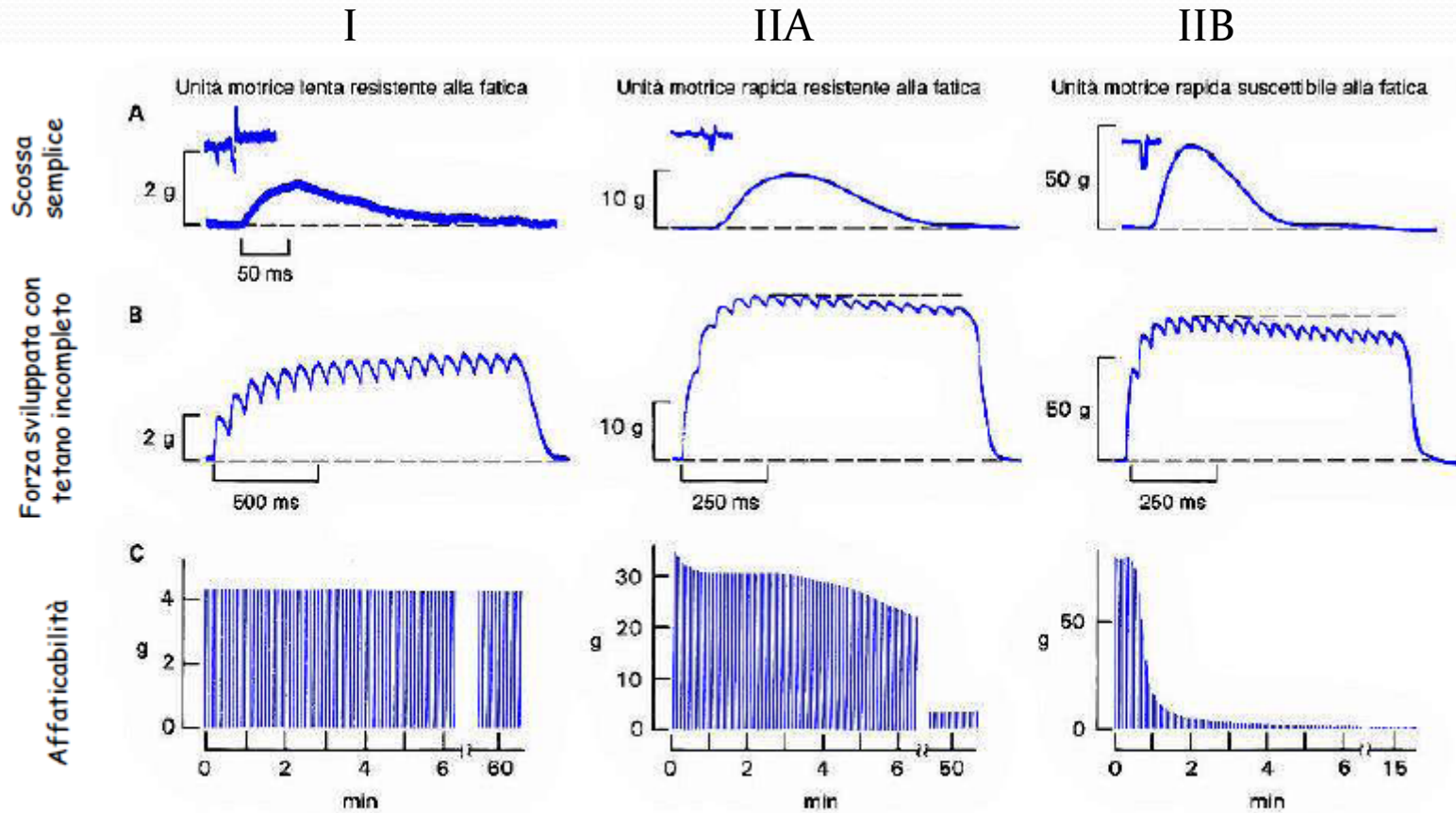
1. la disposizione degli elementi non è univoca;
 2. la divisione delle forze tra i tre elementi impone ipotesi non verificabili;
 3. i sarcomeri non sono tutti uguali.
- Nel tempo sono stati proposti altri modelli, più sofisticati ed attinenti al comportamento reale del muscolo, ma sempre basati sulla teoria dei cross bridges, ad esempio:
 - Modello di Huxley (1957, con revisione del 1974)
 - Modello di Huxley-Simmons (1971).
 - Altri invece hanno messo in discussione la teoria proponendo di indirizzare l'attenzione su altri fenomeni che avvengono nella contrazione muscolare e soprattutto sul ruolo dell'acqua in questa; come:
 - Modello Noble e Pollack (1977)
 - Modello di Pollack (1991).

Diversi tipi di fibre muscolari

| Tipo | I | IIA | IIB |
|-------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|
| Colore | Rossa | Rosa | Bianca |
| Tipo di contrazione | Scossa lenta | Scossa rapida | Scossa rapida |
| Affaticabilità | Scarsa | Intermedia | Rapida |
| Metabolismo | Ossidativo | Ossidativo o glicolitico | Glicolitico |
| Attività ATPasi miosinica | Bassa | Elevata | Elevata |
| Attività lattico deidrogenasi | Bassa | Intermedia o elevata | Elevata |
| Numero di mitocondri | Molti | Molti | Pochi |
| Capillari | Pochi | Molti | Molti |
| Diametro Fibra | Piccolo | Intermedio | Grande |
| | | | |

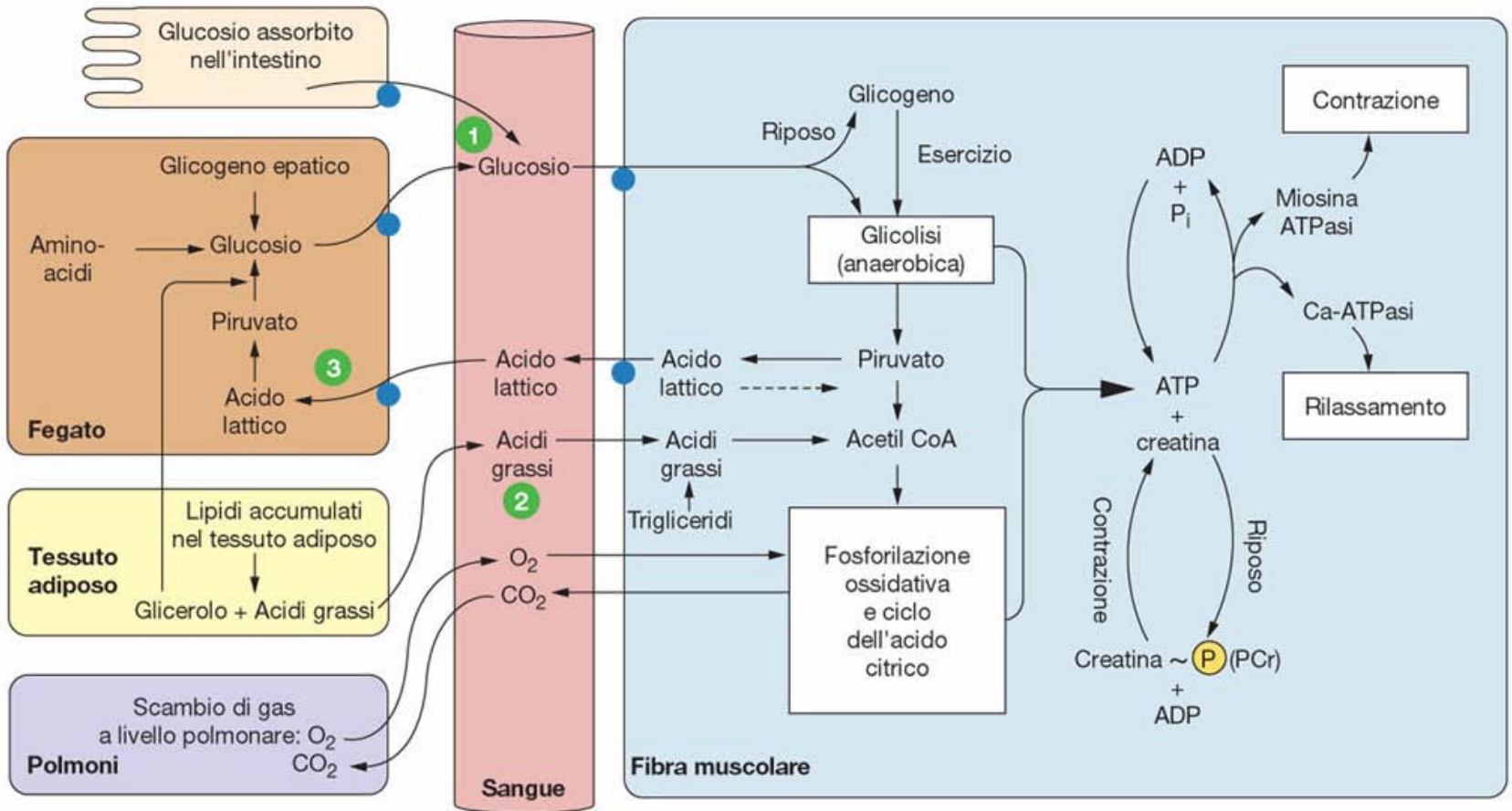
Differenti prestazioni delle fibre





Le differenze funzionali tra i tipi di unità motorie, dipendono, per lo più, dalle caratteristiche fisiologiche delle fibre muscolari che le compongono

Energia per il muscolo



1 Il glucosio deriva dal glicogeno accumulato nel fegato oppure dalla dieta.

2 Gli acidi grassi possono essere utilizzati solo in condizioni di metabolismo aerobico.

3 L'acido lattico derivante dal metabolismo anaerobico può essere convertito in glucosio dal fegato.

Energetica Muscolare

| Fonte di energia | $\mu\text{M/g}$ di muscolo | Reazione |
|---------------------------------|----------------------------|---|
| ATP | 5 | $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}$ |
| Creatinfosfato (CP) | 11 | $\text{CP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{C}$ |
| Unità di glucosio nel glicogeno | 84 | In anaerobiosi: piruvato \rightarrow lattato (glicolisi) In aerobiosi: piruvato $\rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ |
| Trigliceridi | 10 | Ossidazione a $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ |

- La concentrazione di ATP muscolare (3-5 μM) è sufficiente per una contrazione tetanica di ~ 2 sec.
- La maggior durata delle contrazioni muscolari dipende dalla riformazione di ATP attraverso: **Fosfocreatina, glicolisi e fosforilazione ossidativa.**