

# **Muscolo Scheletrico**

**Anatomia funzionale, eccitazione,  
contrazione**

**FGE aa.2016-17**

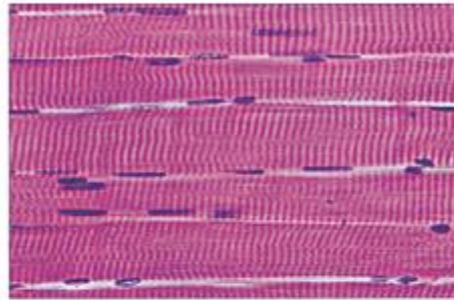
# Obiettivi

- Anatomia funzionale del muscolo (cenni)
- Struttura della fibra muscolare; l'unità funzionale del muscolo striato-scheletrico: il sarcomero
- Filamenti spessi e filamenti sottili: struttura e proteine componenti
- Accoppiamento Eccitazione-Contrazione
- Meccanismo degli sliding filaments e ciclo dei ponti A-M

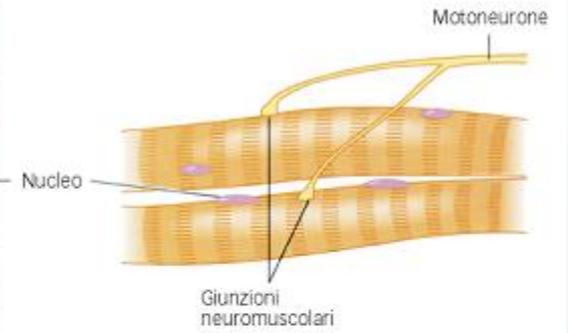
# Tipi di muscoli



## Muscolo scheletrico

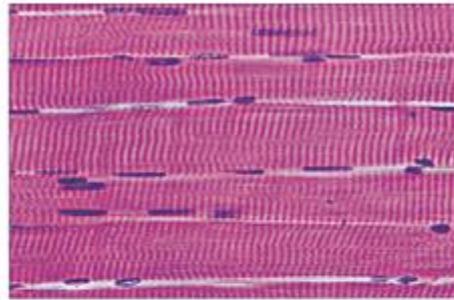


(a) Muscolo scheletrico

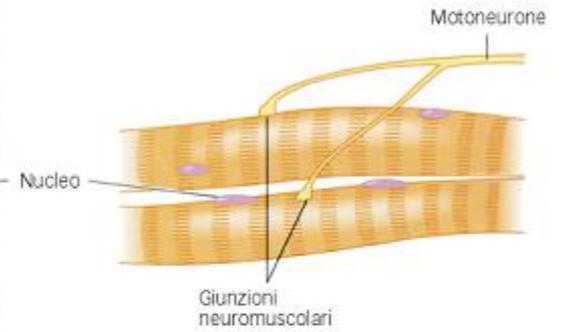


# Tipi di muscoli

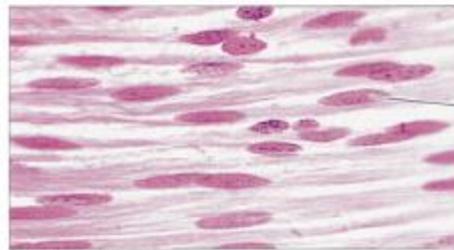
## Muscolo scheletrico



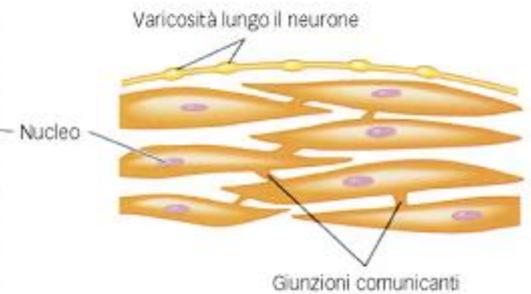
(a) Muscolo scheletrico



## Muscolo liscio

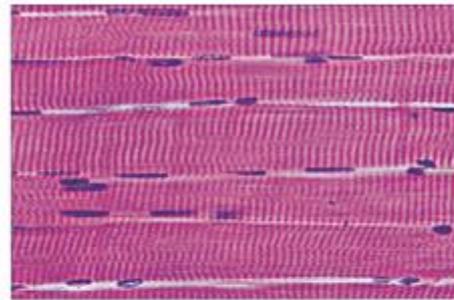


(b) Muscolo liscio

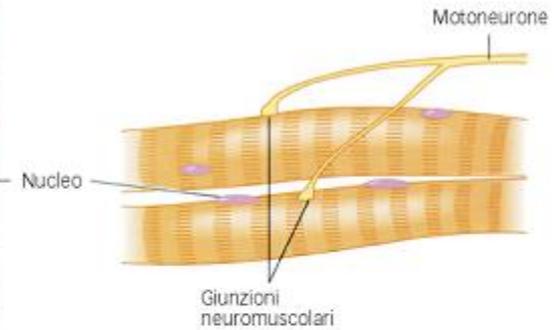


# Tipi di muscoli

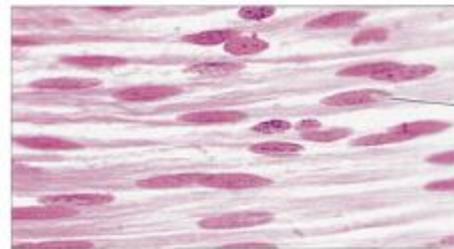
## Muscolo scheletrico



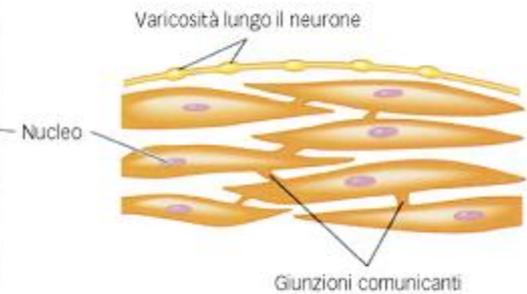
(a) Muscolo scheletrico



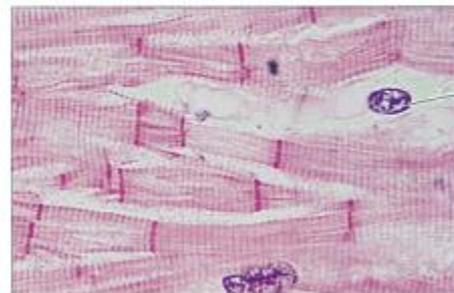
## Muscolo liscio



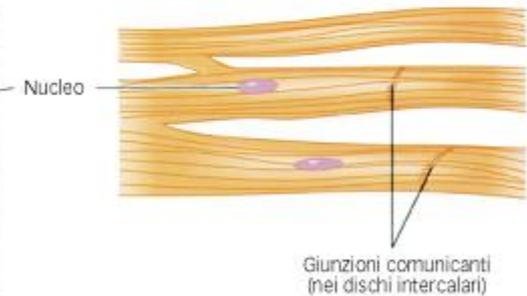
(b) Muscolo liscio



## Muscolo cardiaco



(c) Muscolo cardiaco



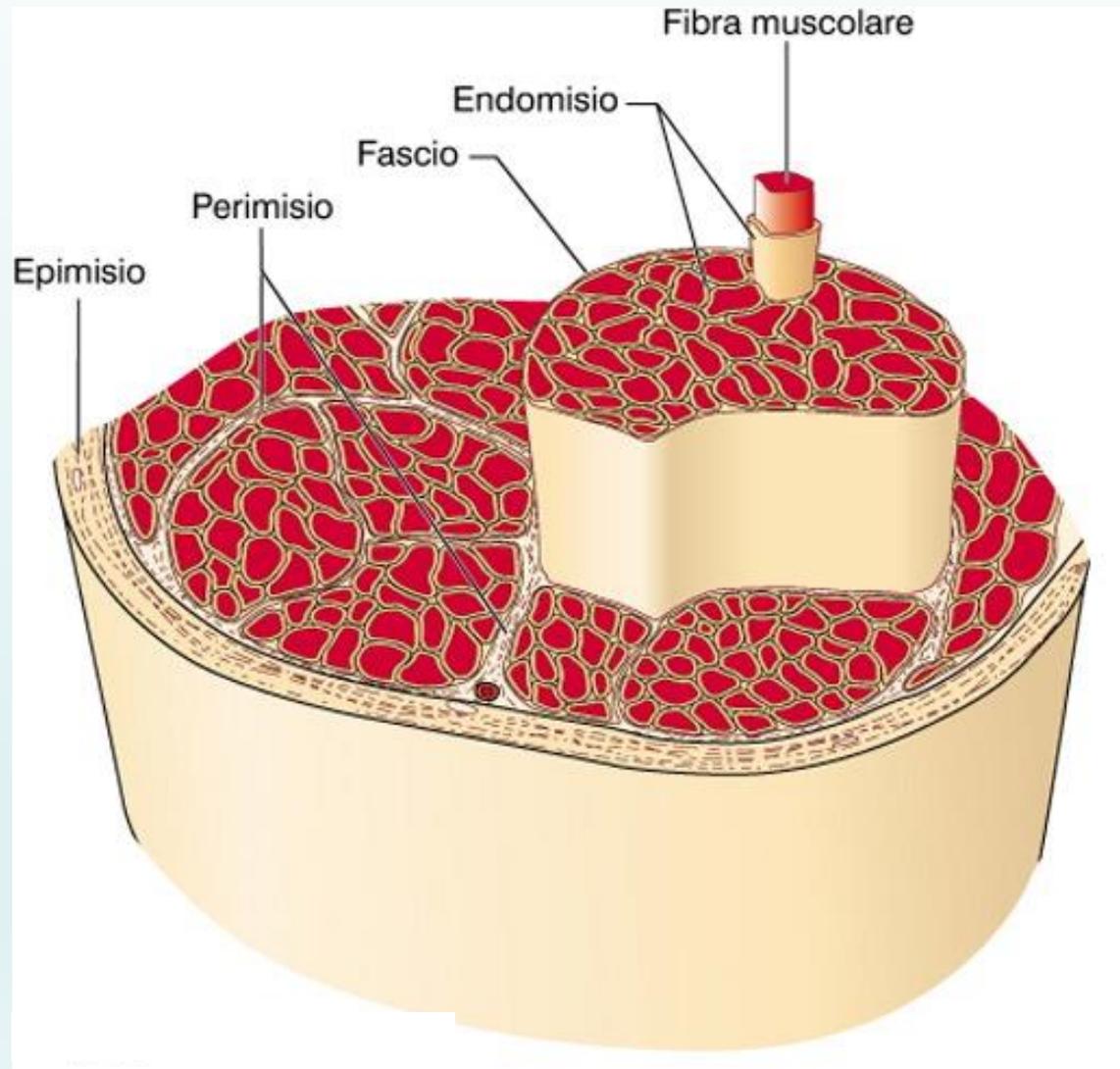
# Muscolo Scheletrico

Tre tipi di tessuto muscolare

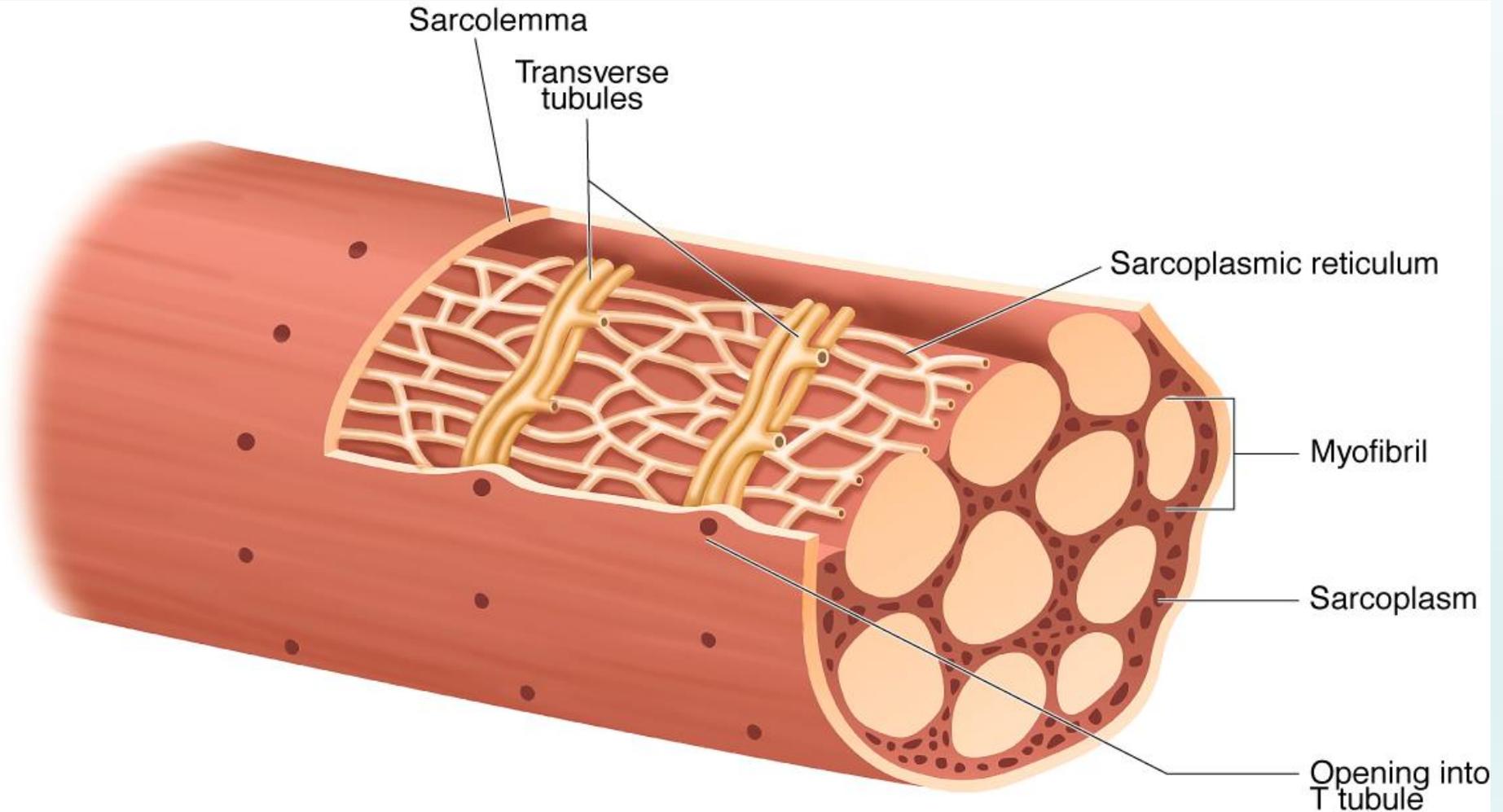
- Liscio
- Cardiaco
- **Scheletrico Striato**

Tutti i muscoli richiedono *ATP* per contrarsi. I muscoli, quindi, sono dei *chemotrasduttori*

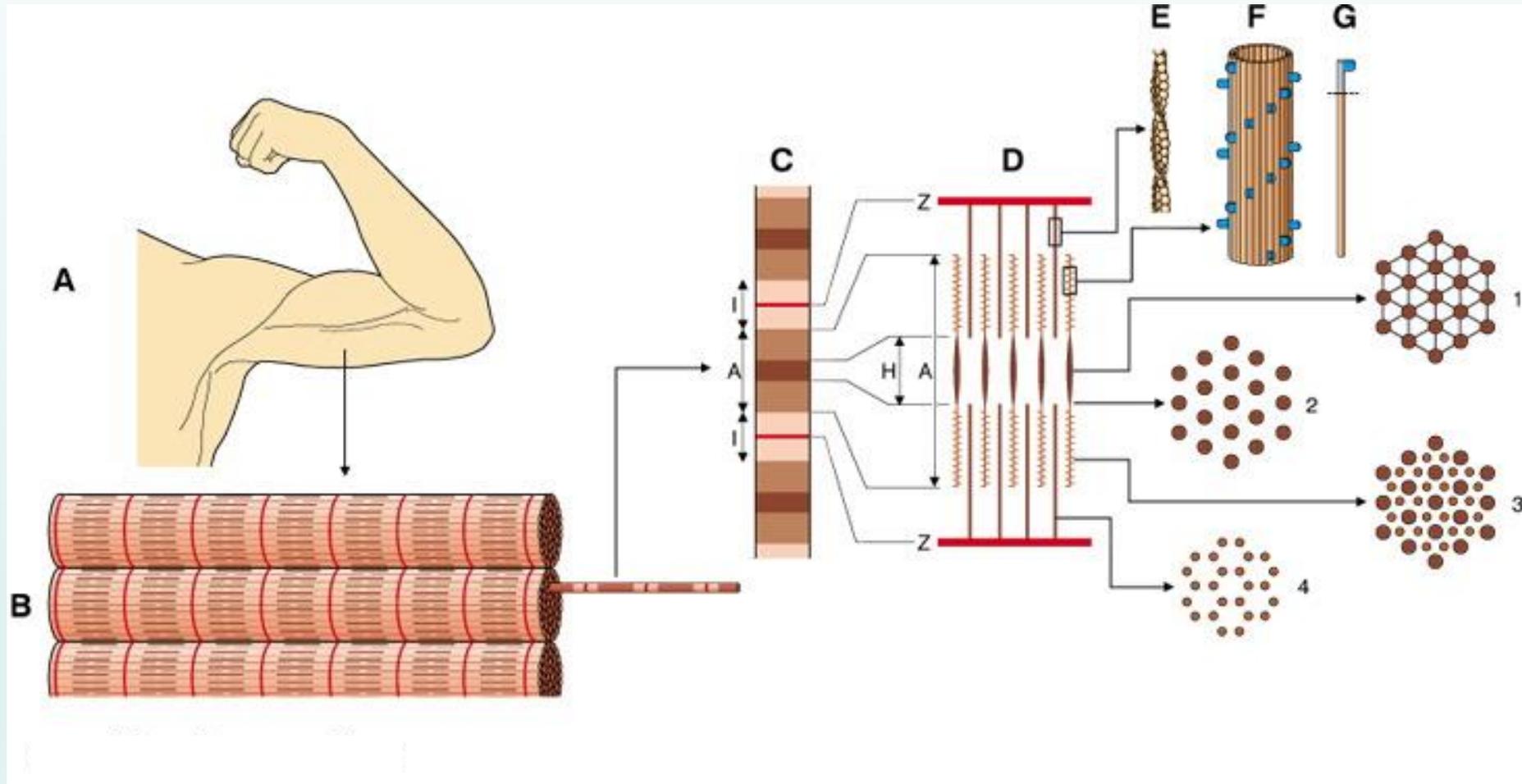
# Struttura del Muscolo Scheletrico



# La Fibra Muscolare



# Struttura del muscolo scheletrico

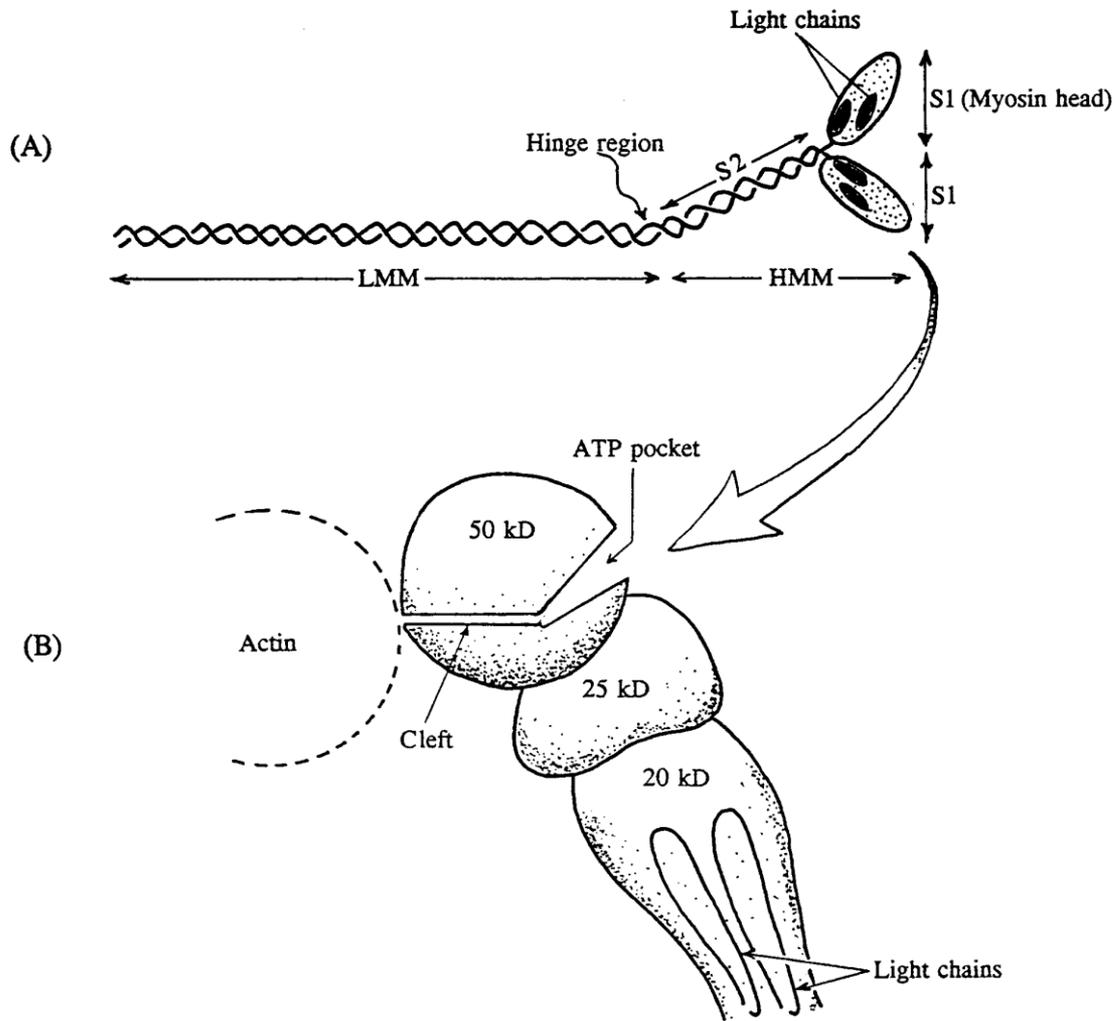


# L'unità funzionale: il Sarcomero

- *sarcomeri* (le unità funzionali elementari, 2.5  $\mu\text{m}$ ) sono connessi con modalità termino-terminale per formare le *miofibrille*
- Le miofibrille formano le fibre muscolari
- I sarcomeri sono composti da *miofilamenti* spessi (1.6  $\mu\text{m}$ ) e filamenti sottili (1 $\mu\text{m}$ )

# Filamenti spessi

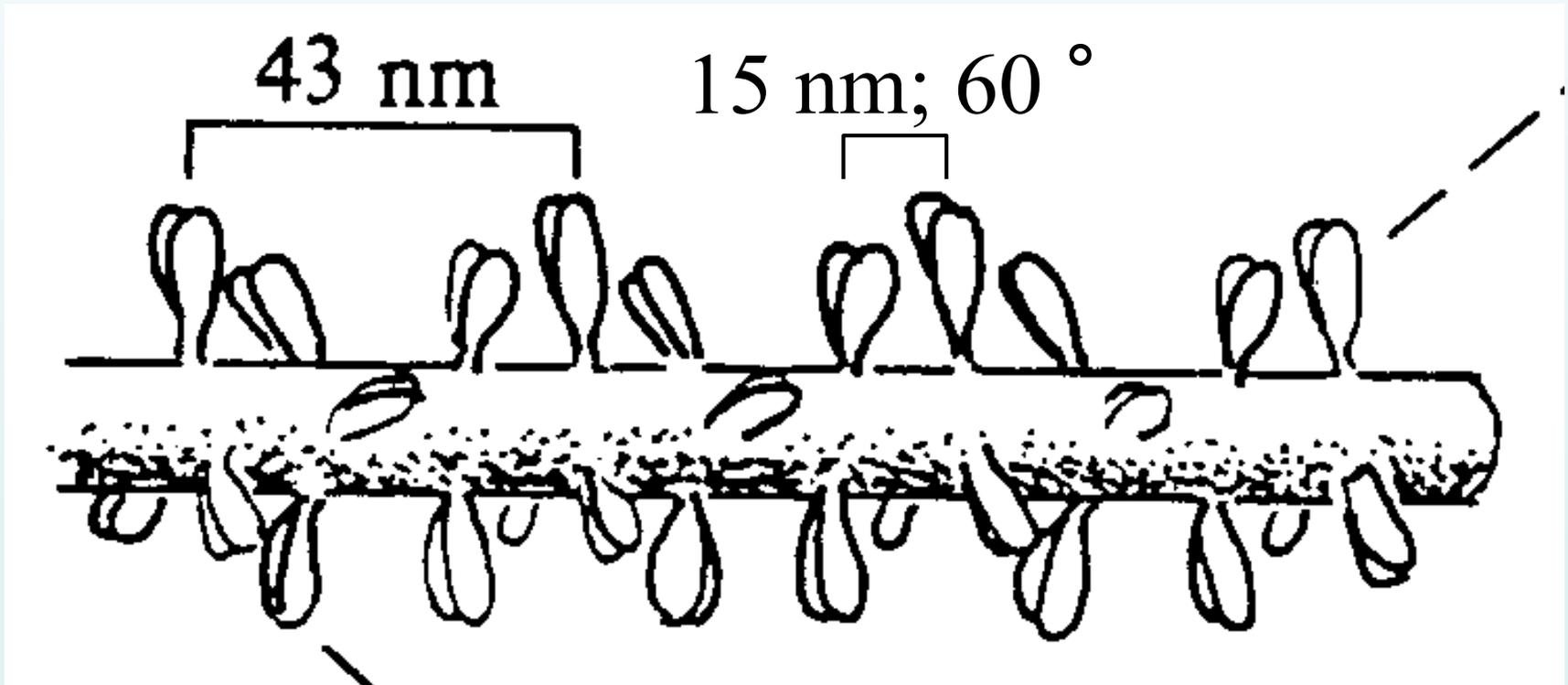
- Composti da numerose unità proteiche di *miosina* (470.000 dalton)
- Un paio di catene pesanti e due paia di catene leggere
- Teste flessibili protrudono dal filamento
- Le teste della miosina si attaccano al sito "attivo" dell'actina (filamento sottile)
- Le teste non protrudono dal centro del filamento
- Le teste della miosina hanno attività ATPasica



**Figure 11.7** (A) Different components of the myosin molecule. Various proteolytic enzymes cleave the molecule into heavy meromyosin (HMM) and light meromyosin (LMM). The point of cleavage is flexible in the intact molecule (*hinge region*) and serves to bring the cross-bridge to the surface of the myosin filament. The HMM moiety comprises the remainder of the  $\alpha$ -helical rod (S2 fragment) and the two globular heads (S1 fragments), to which the light chains are attached. The two globular heads form a cross-bridge. (B) Enlargement of one globular myosin head to show the three components (segments). The 50-kD segment is divided into upper and lower domains by a cleft, the size of which is regulated by the interaction of ATP with its "pocket." Based on Vibert & Cohen (1988) and Rayment et al. (1993).

*Un singolo  
filamento di  
Miosina*

# Il filamento di Miosina

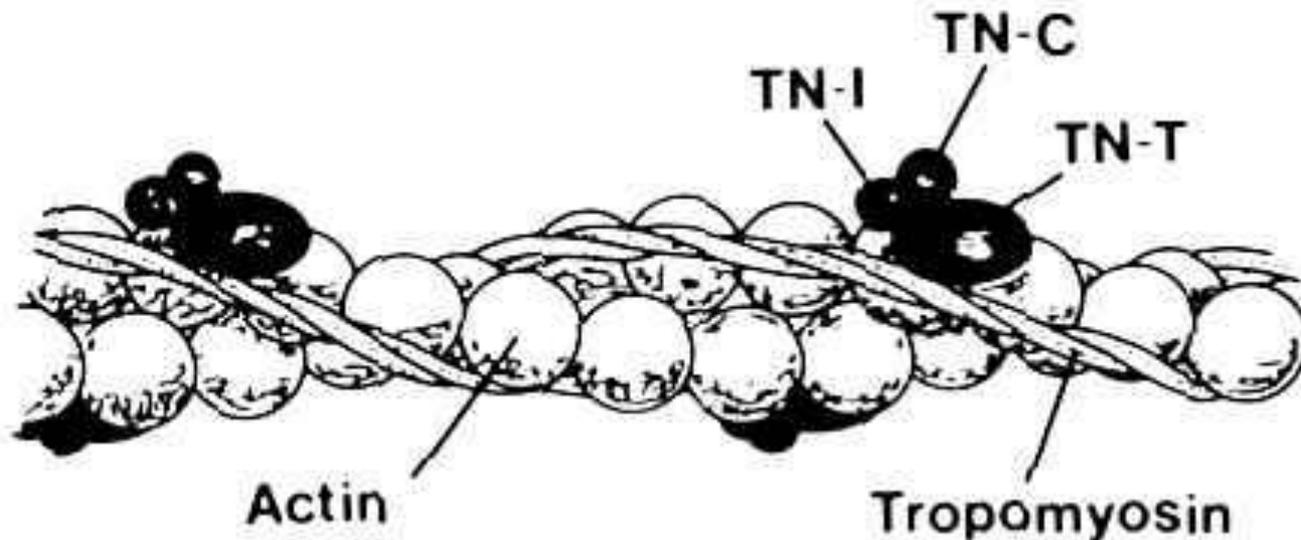


# I filamenti sottili

Sono composti da *tre* proteine

- *Actina F* -due filamenti di proteina avvolti ad elica, contiene i "siti attivi"
- *tropomiosina* - sottile proteina filamentosa che giace nel solco dell'actina occultando i siti attivi
- *troponina* - attaccata all'actina ed alla tropomiosina; ha affinità per il  $Ca^{2+}$ ; quattro siti di legame: due ad alta affinità e due a bassa affinità

# Filamento sottile



**Figure 1.59.** Model of thin filament of muscle. Thin filament consists of a double stranded helix of F-actin, two double stranded helices of tropomyosin, and a troponin complex, consisting of TN-T, TN-C, and TN-I, located at each group of seven actin monomers. (Reprinted with permission from McCubbin and Kay, 1980. Copyright 1980 American Chemical Society; based on model by Ebashi et al., 1969.)

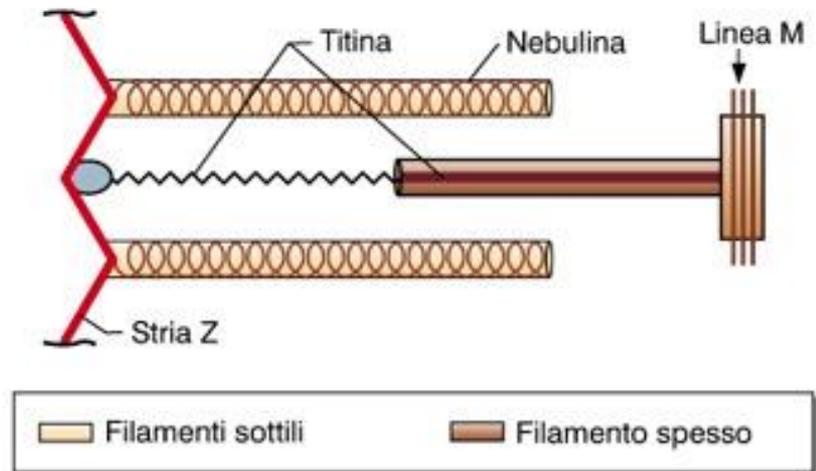
# Troponina C, I e T

- *TnC* : due siti di legame per il  $\text{Ca}^{2+}$  ad alta affinità e due a bassa affinità; possono legare  $\text{Ca}^{2+}$  quando la concentrazione aumenta
- *TnI* - lega il complesso T all'actina; l'affinità di legame dipende dalla presenza di  $\text{Ca}^{2+}$  sui siti a bassa affinità di *TnC*
- *TnT* - lega il complesso T alla tropomiosina

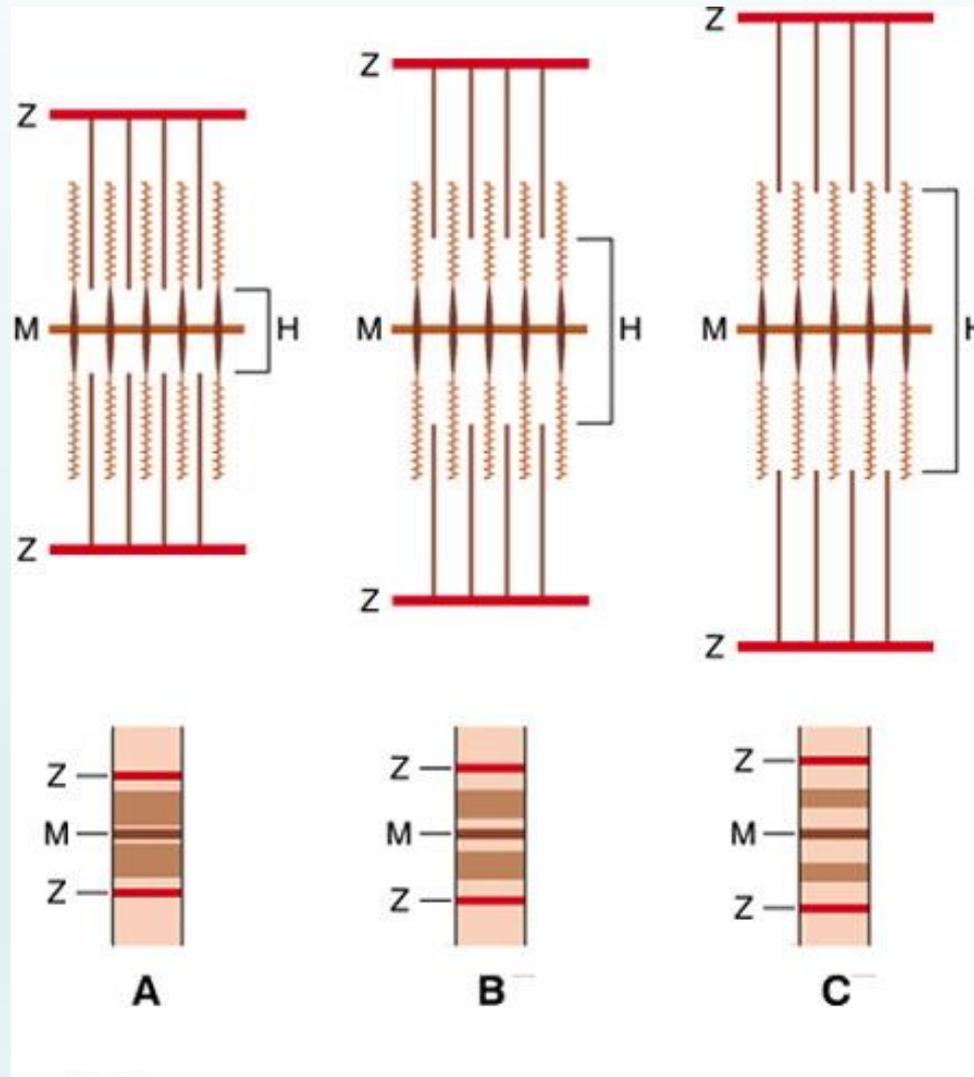
# Proteine muscolari

<i>Proteina</i>	<i>Categoria</i>	<i>Posizione</i>	<i>Funzione</i>
Actina	Contrattile	Filamento Sottile	Interagisce con la miosina nel processo di contrazione muscolare
Tropomiosina	Regolatoria	Filamento Sottile	Impedisce o rende possibile l'interazione A-M
Troponina	Regolatoria	Filamento Sottile	Legando il calcio influenza l'attività della troponina
Miosina	Contrattile	Filamento Spesso	Interagisce con l'actina nel processo di contrazione muscolare
Proteina M	Strutturale	Linea M	Regola la disposizione spaziale dei filamenti spessi
Miomesina	Strutturale	Linea M	Punto di ancoraggio della Titina
Titina	Strutturale	Filamento Spesso	Regola la centratura dei filamenti spessi durante la contrazione muscolare e determina la lunghezza dei sarcomeri a riposo
Nebulina	Strutturale	Filamento Sottile	Controlla il numero di monomeri di actina che formano il filamento sottile
$\alpha$ -actinina	Strutturale	Linea Z	Ancoraggio dei filamenti sottili

# Rapporti tra filamenti spessi e sottili - Proteine strutturali

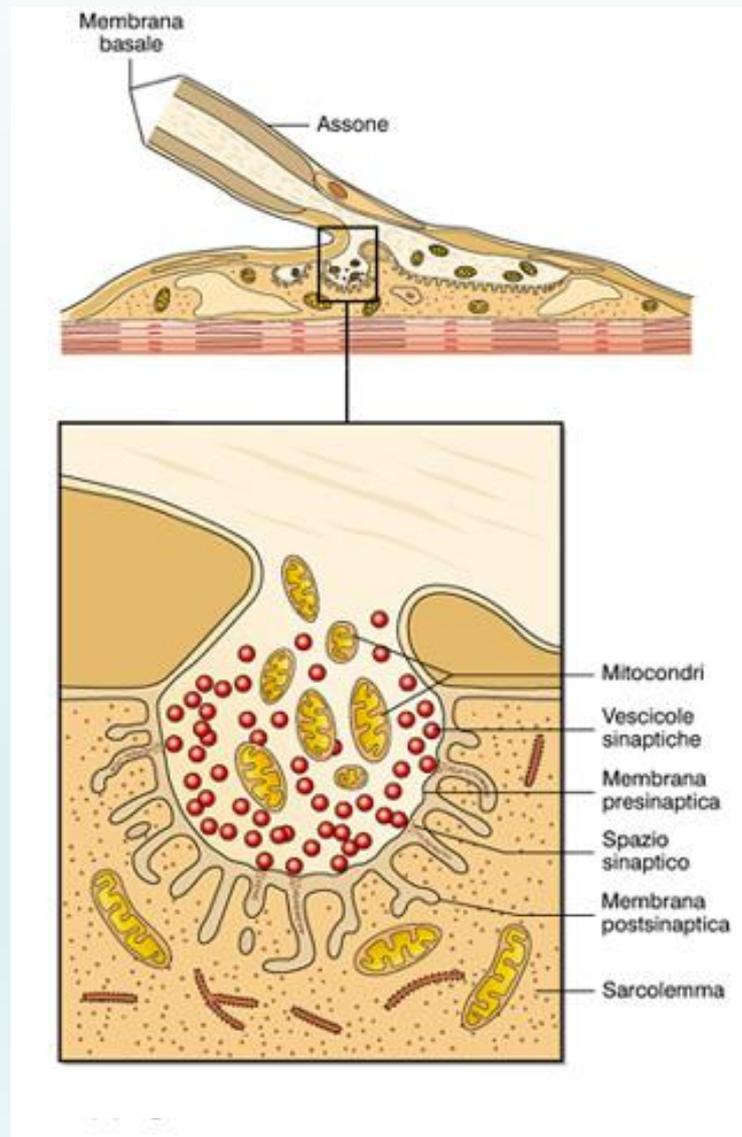


# Meccanismo della contrazione “*Sliding Filaments*”



# Accoppiamento Eccitazione - Contrazione

## Sinapsi neuromuscolare



# Accoppiamento Eccitazione-Contrazione

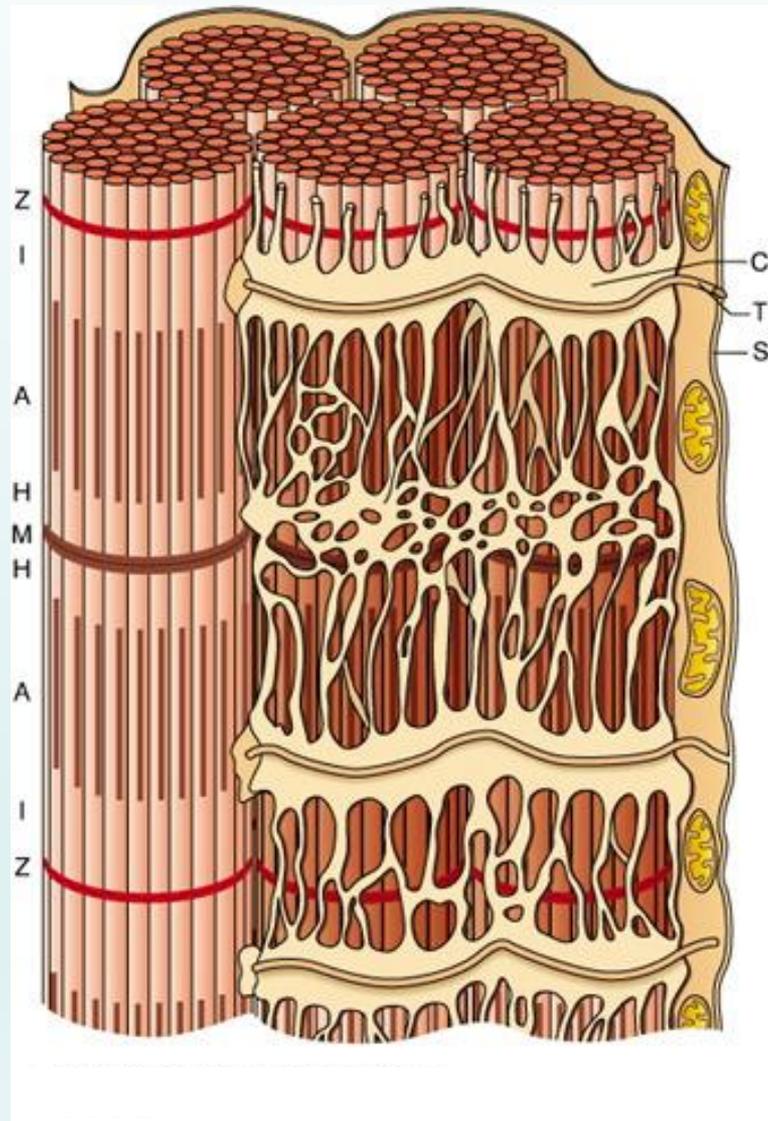
## Reticolo Sarcoplasmatico

- Nel muscolo scheletrico dell'uomo, ciascun sarcomero ha due *tubuli trasversi* che corrono perpendicolari alla fibra
- I tubuli-T penetrano all'interno della fibra ed hanno aperture a livello del sarcolemma che consentono comunicazioni con il liquido extracellulare
- *Le fibre cardiache hanno un solo tubulo-T adiacente alla linea Z*

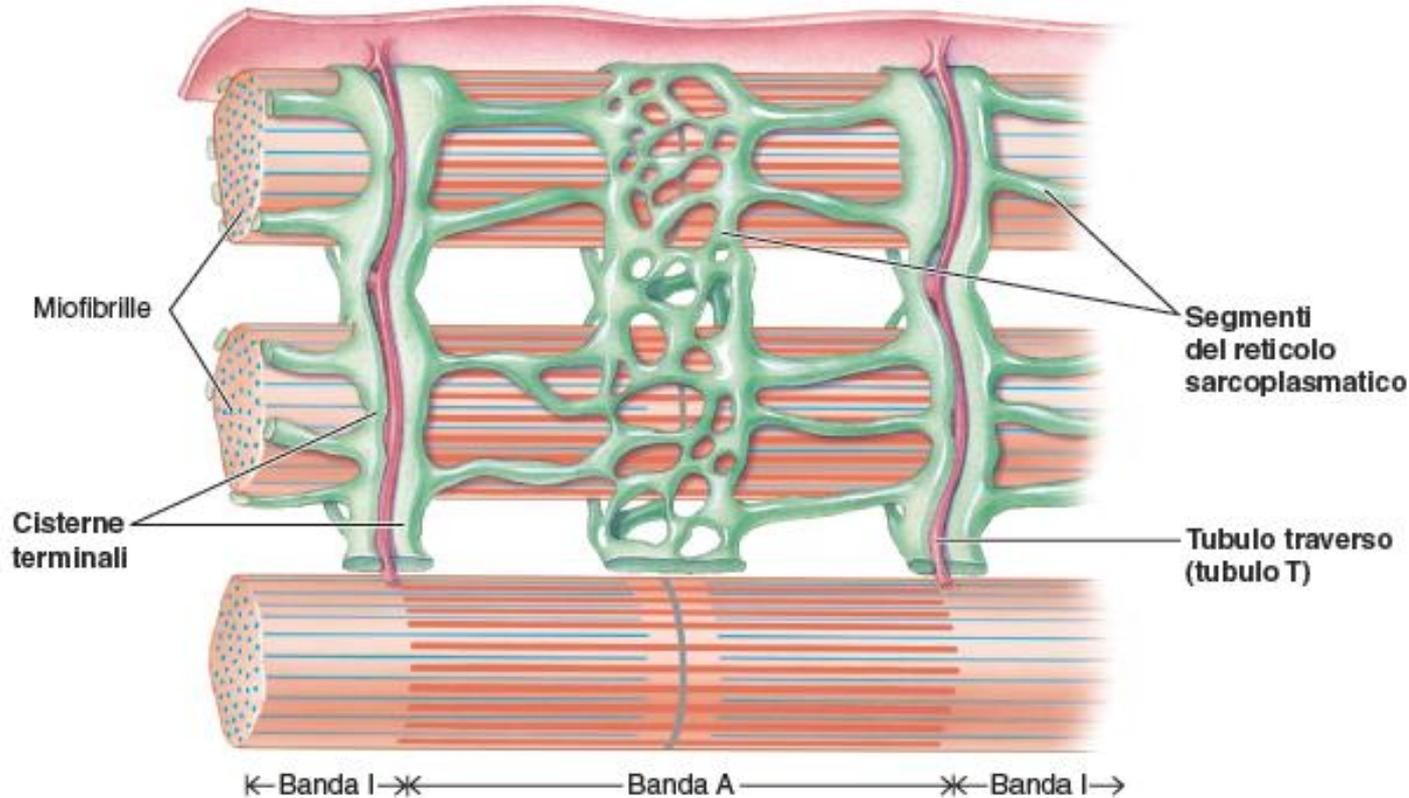
# Reticolo sarcoplasmatico

- Composto da cisterne terminali e da tubuli longitudinali
- È il deposito del  $\text{Ca}^{2+}$
- Le cisterne terminali circondano i tubuli T
- I tubuli longitudinali coprono le miofibrille e connettono le cisterne terminali

# Rapporti tra reticolo sarcoplasmatico e sarcomero



Superficie della membrana di una fibra muscolare

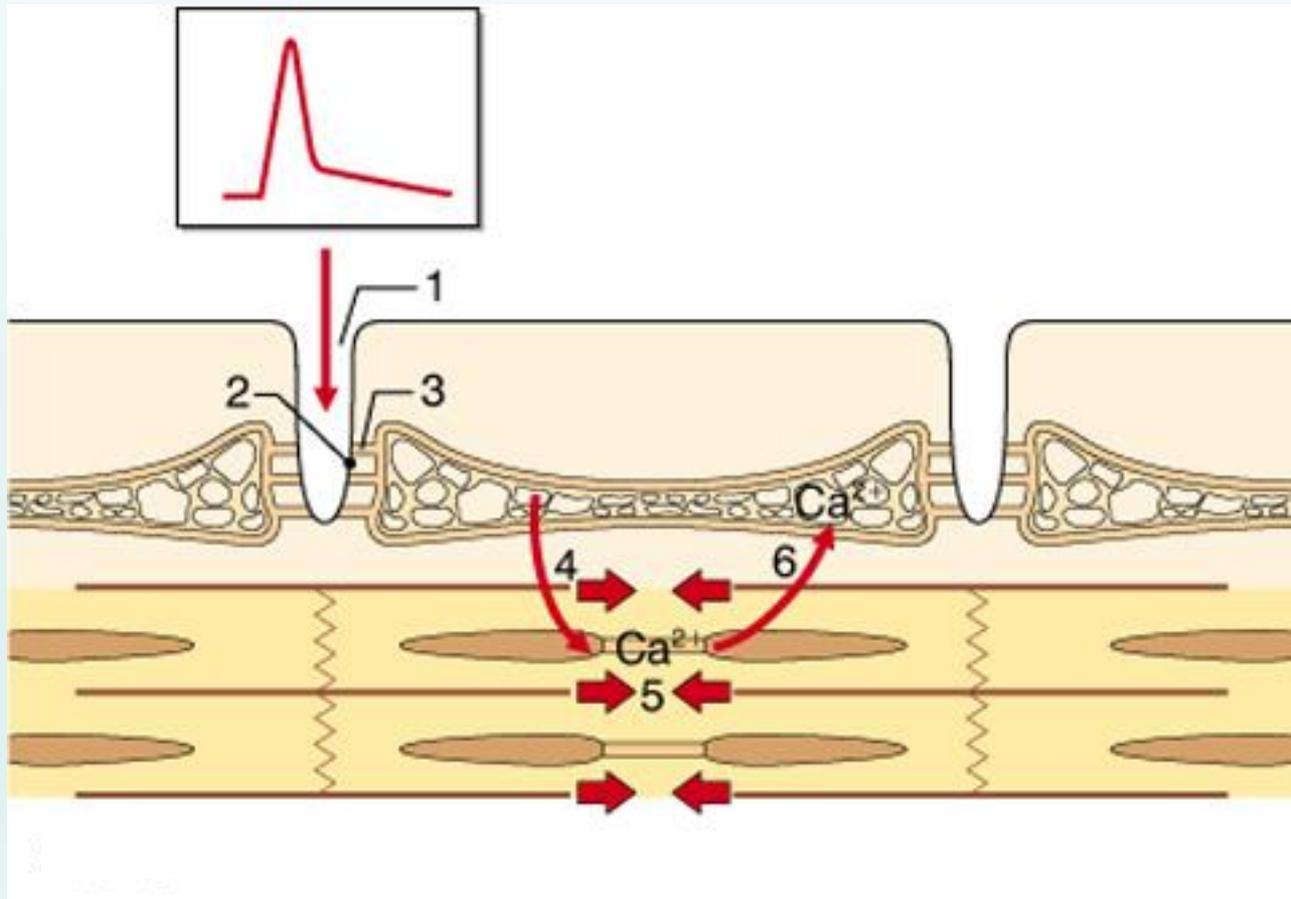


● **FIGURA 8-9** Relazione tra i tubuli trasversi (tubuli T) ed il reticolo sarcoplasmatico con le miofibrille. I tubuli T sono estensioni membranose e perpendicolari della superficie della membrana che si addentrano in profondità nella fibra muscolare a livello delle giunzioni tra le bande A e I delle miofibrille. Il reticolo sarcoplasmatico è una sottile rete membranosa che corre longitudinalmente e che circonda ogni miofibrilla, con segmenti separati che circondano ogni banda A e ogni banda I. Le estremità di ogni segmento si espandono a formare le cisterne terminali che si trovano vicine ai tubuli T adiacenti.

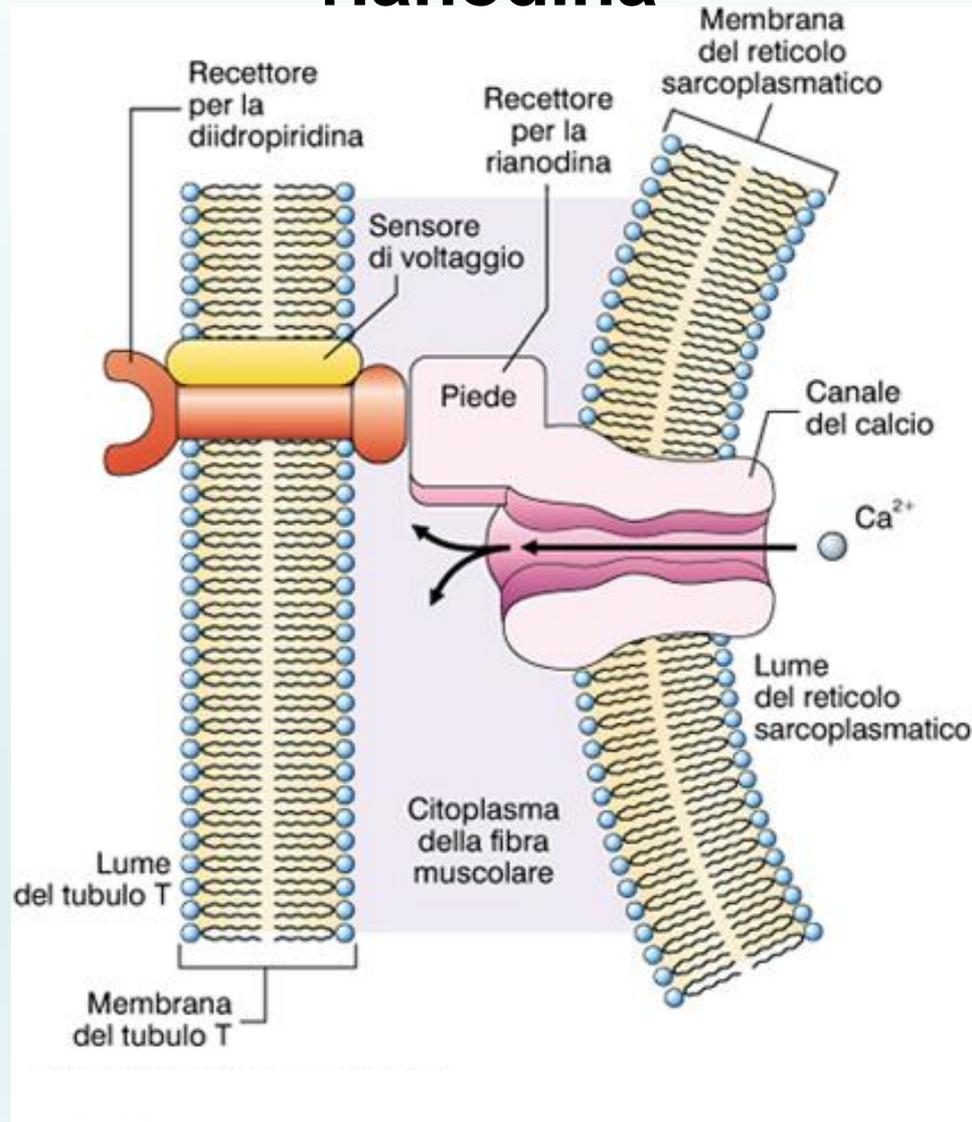
# Accoppiamento E/C (meccanismi I)

- I potenziali di azione, generati a livello della placca della giunzione neuro-muscolare (1), sono trasmessi sulla superficie del sarcolemma e lungo i tubuli T (2)
- I tubuli T trasmettono il segnale al RS per il rilascio di  $Ca^{2+}$  nel sarcoplasma (cytosol) (3, 4)

# Accoppiamento Eccitazione - Contrazione: sequenza semplificata degli eventi



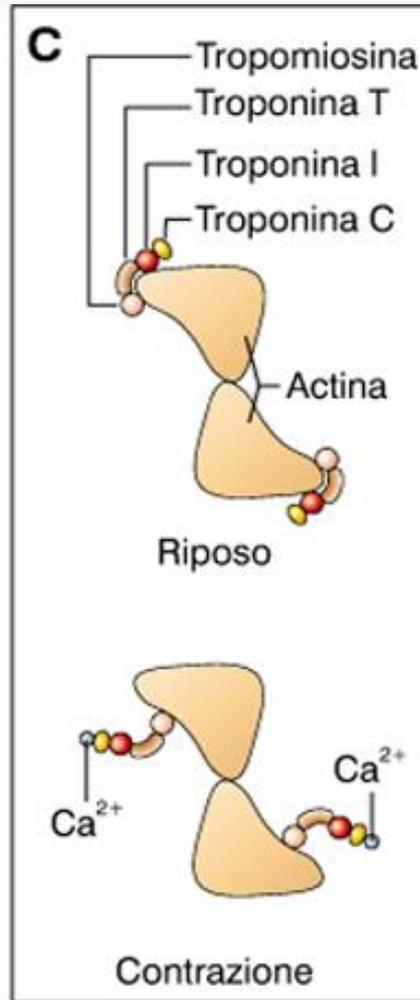
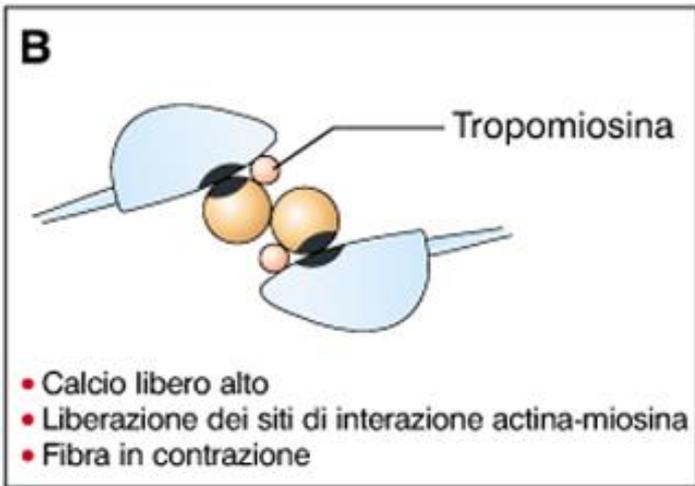
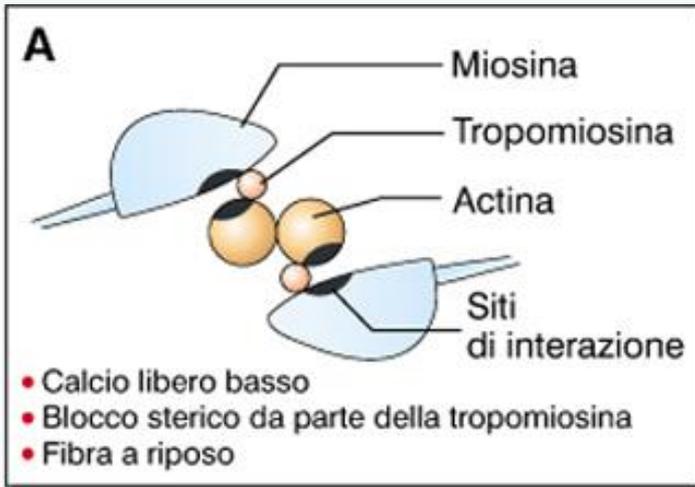
# Accoppiamento Eccitazione - Contrazione: recettori della diidropiridina e della rianodina



# Accoppiamento E/C (meccanismi II)

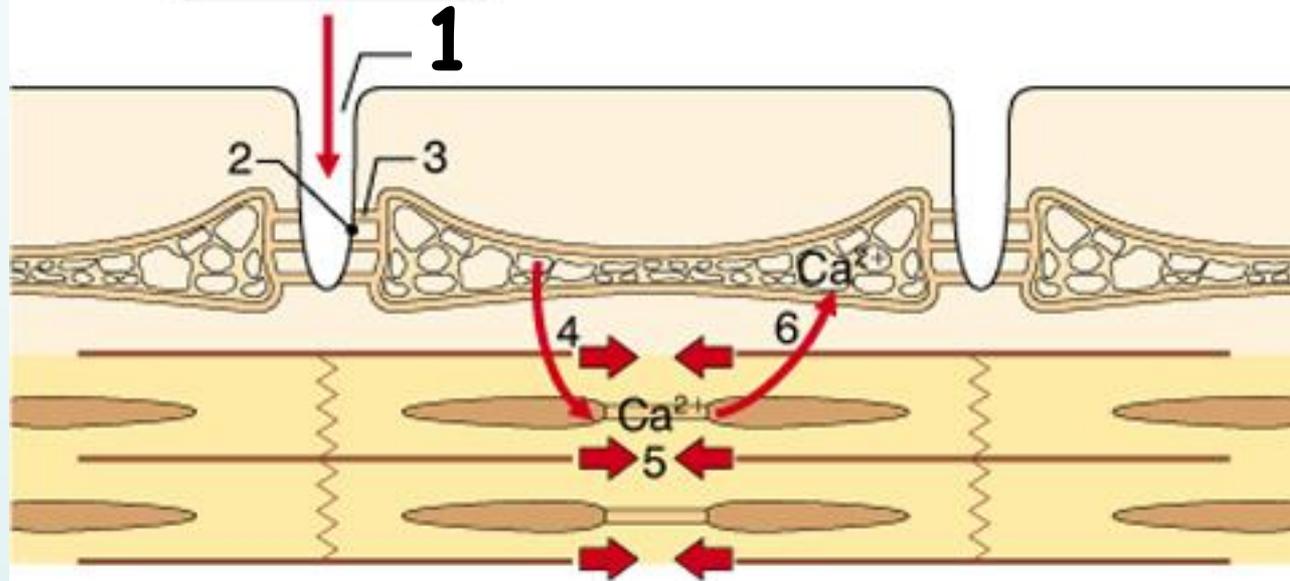
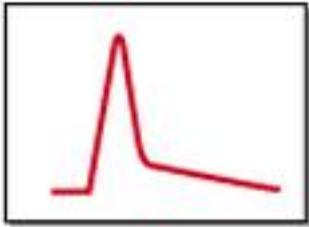
- $\text{Ca}^{2+}$  si lega al *sito c* della troponina (nella situazione di muscolo non affaticato) (5, c)
- La troponina subisce una modificazione conformazionale in grado di spostare la tropomiosina nel solco dell'actina rendendola disponibile al contatto con la testa della miosina (a e b)
- Ricaptazione del  $\text{Ca}^{2+}$  nel RS (processo ATP dipendente)

# Accoppiamento Eccitazione - Contrazione: rimozione del blocco sterico della tropomiosina



- Il calcio si lega alla TnC
- Tale legame determina il distacco tra TnI e A
- Il venir meno di questo legame induce una modificazione conformazionale del complesso troponinico ed uno spostamento del medesimo e della tropomiosina all'interno del solco tra le due molecole di A

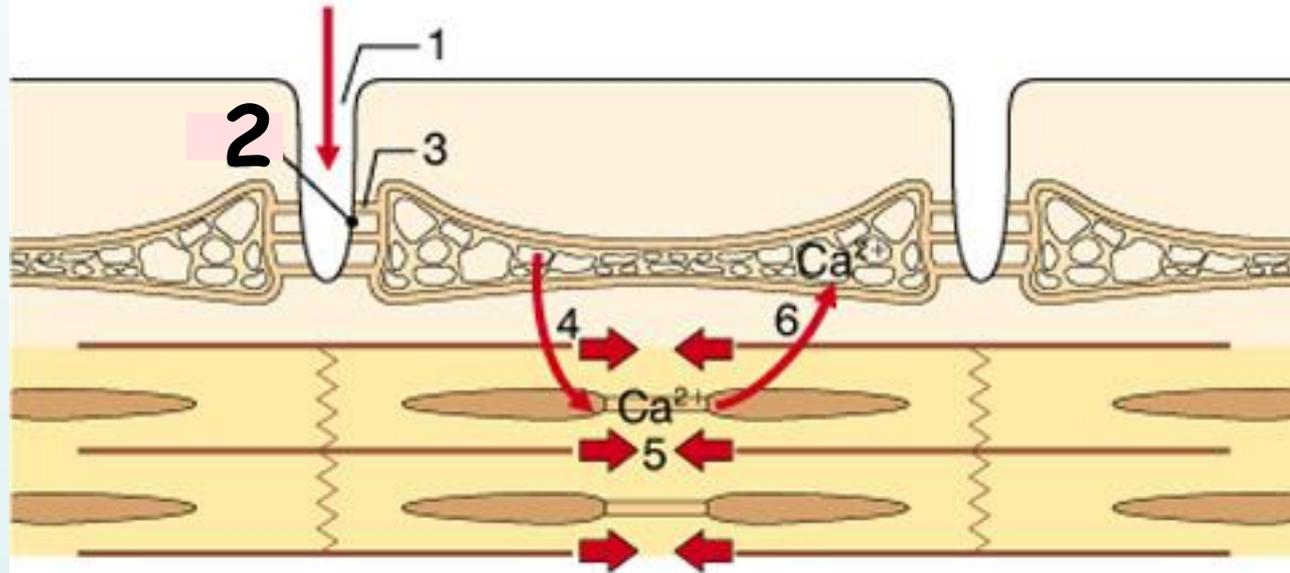
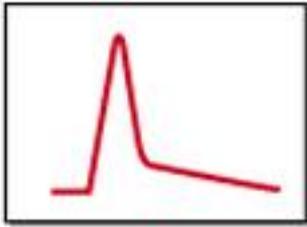
# Accoppiamento eccitazione-contrazione



copyright edi.ermes milano

1. Il potenziale d'azione entra nel tubulo T

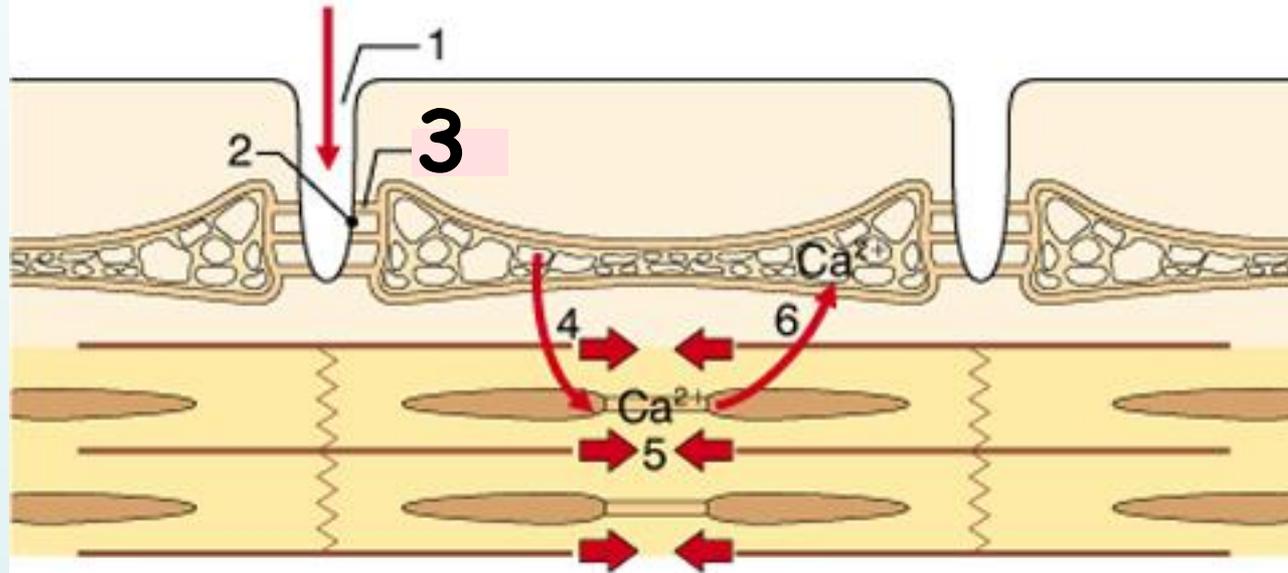
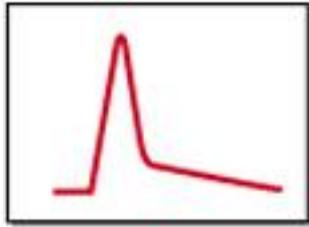
# Accoppiamento eccitazione-contrazione



copyright edi.ermes milano

1. Il potenziale d'azione entra nel tubulo T
2. Attivando i recettori della diidropirina

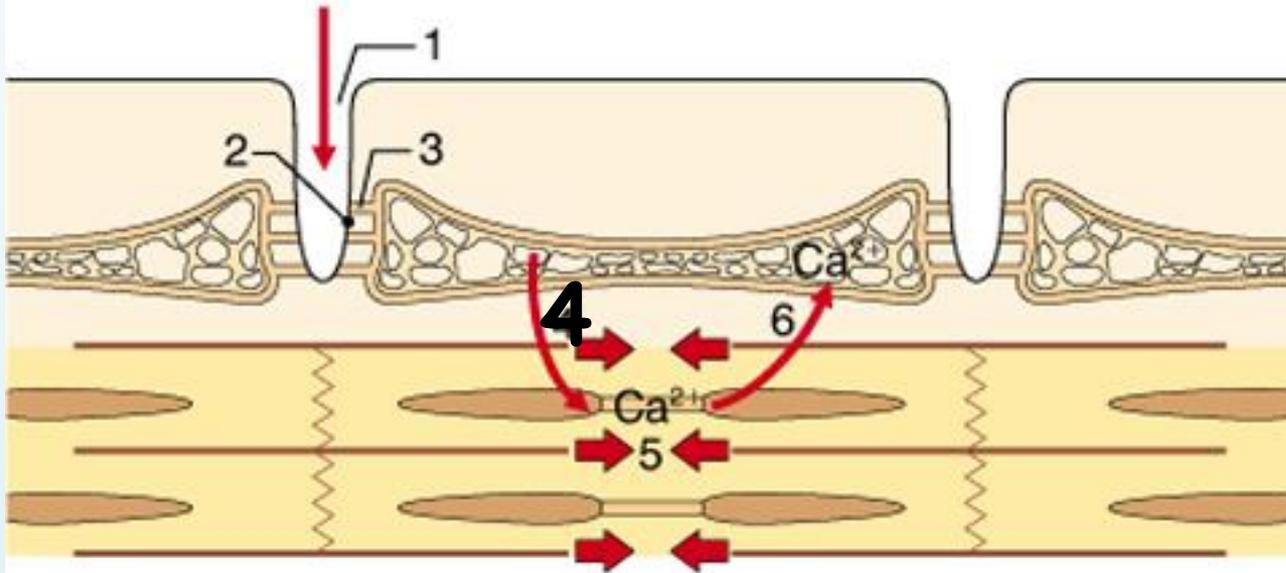
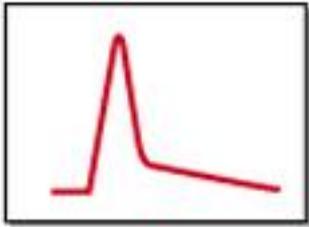
# Accoppiamento eccitazione-contrazione



copyright edi.ermes milano

1. Il potenziale d'azione entra nel tubulo T
2. Attivando i recettori della diidropirina
3. e della rianodina

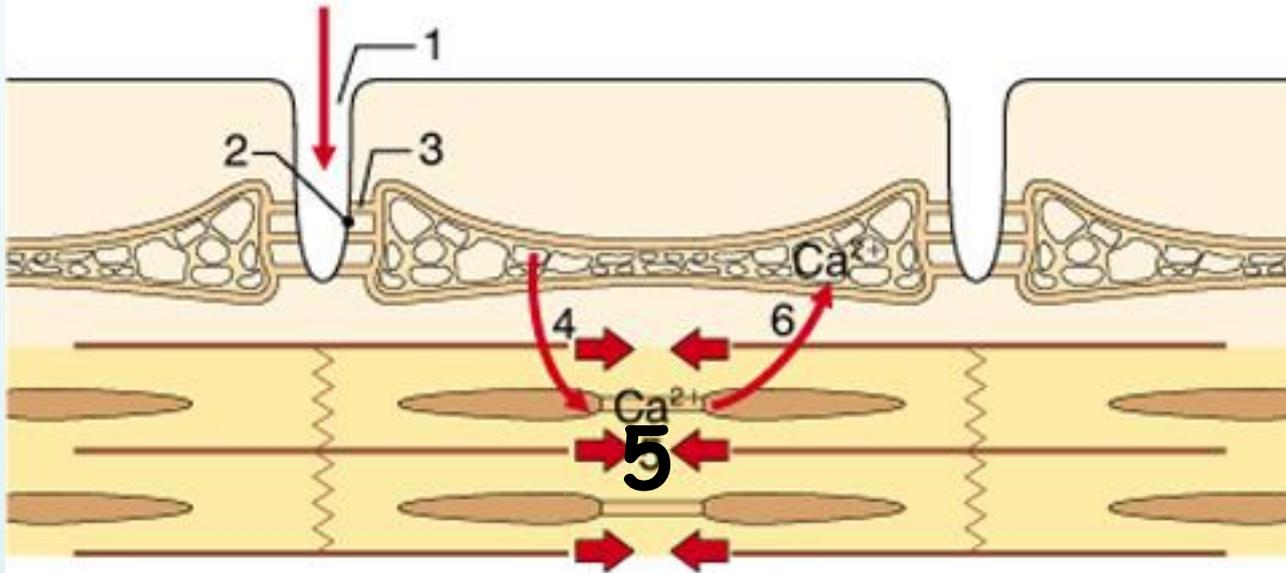
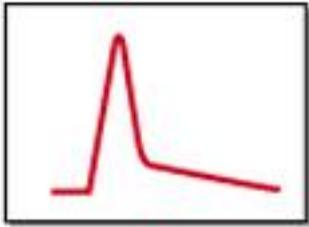
# Accoppiamento eccitazione-contrazione



copyright edi.ermes milano

1. Il potenziale d'azione entra nel tubulo T
2. Attivando i recettori della diidropirina
3. e della rianodina
4. Liberazione di  $\text{Ca}^{2+}$

# Accoppiamento eccitazione-contrazione

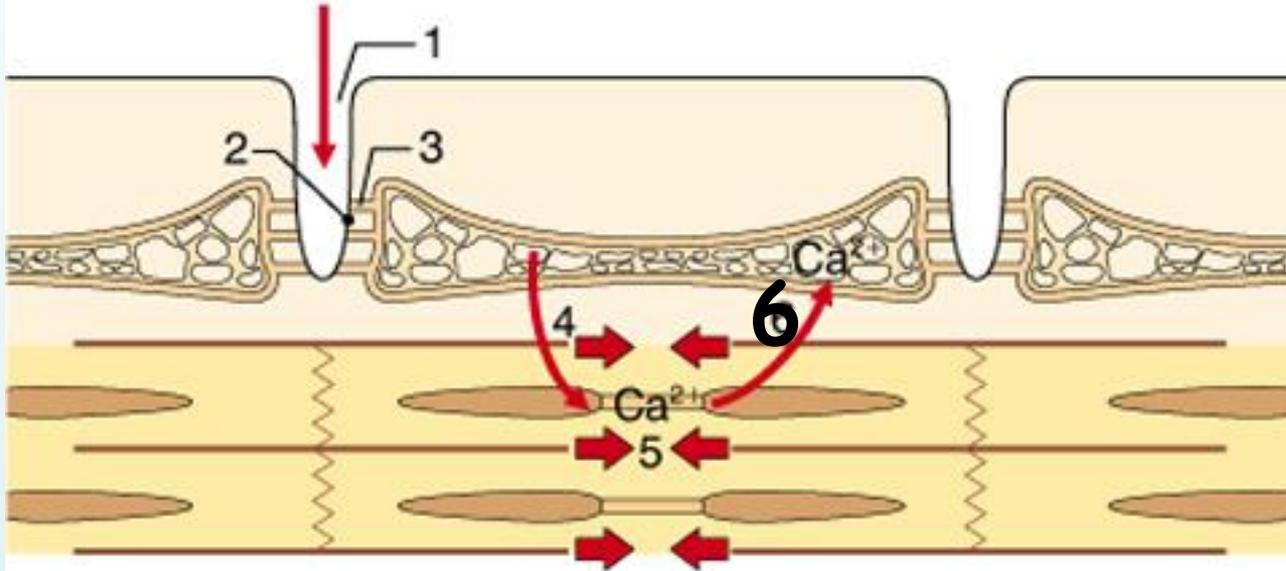
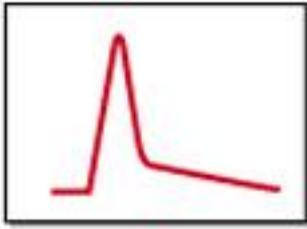


copyright edi.ermes milano

1. Il potenziale d'azione entra nel tubulo T
2. Attivando i recettori della diidropirina
3. e della rianodina
4. Liberazione di  $\text{Ca}^{2+}$

5. Legame di  $\text{Ca}^{2+}$  con la troponina C che attiva la contrazione

# Accoppiamento eccitazione-contrazione



copyright edi.ermes milano

1. Il potenziale d'azione entra nel tubulo T

2. Attivando i recettori della diidropirina

3. e della rianodina

4. Liberazione di  $\text{Ca}^{2+}$

5. Legame di  $\text{Ca}^{2+}$  con la troponina C che attiva la contrazione

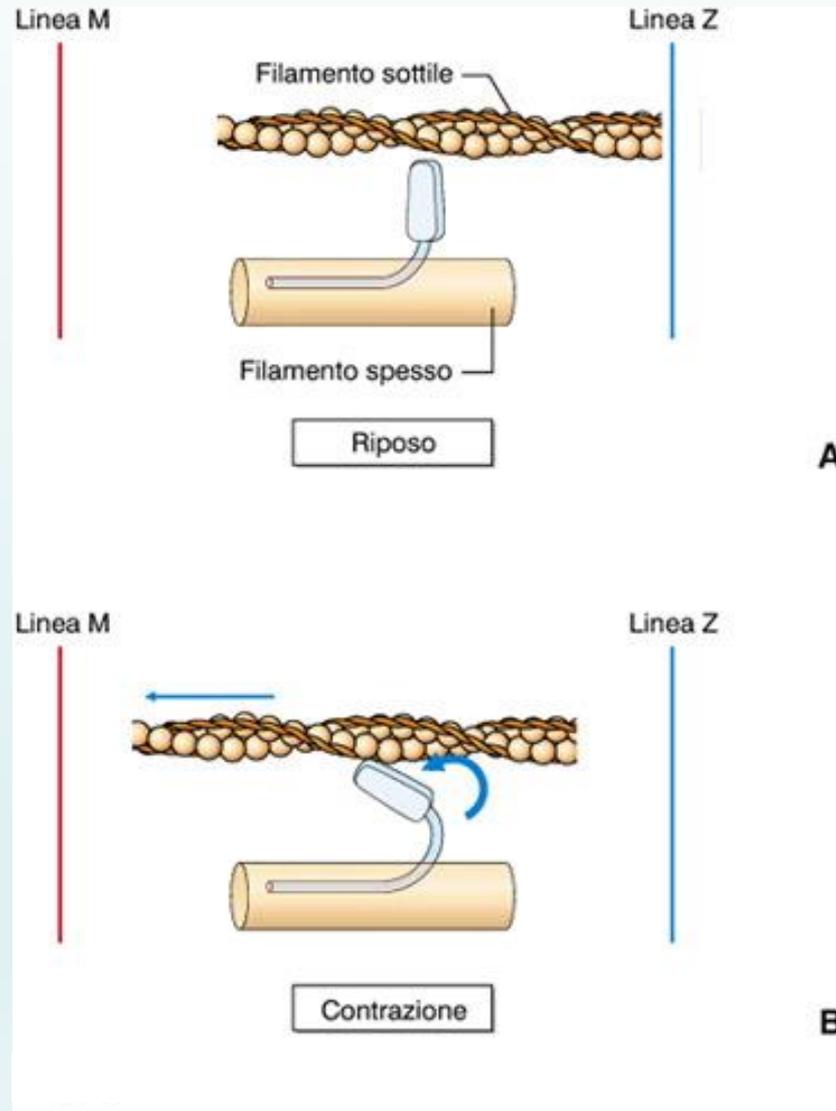
6.  $\text{Ca}^{2+}$  viene ricatturato dalla pompa del  $\text{Ca}^{2+}$  e riportato nel reticolo sarcoplasmatico

# Rilasciamento

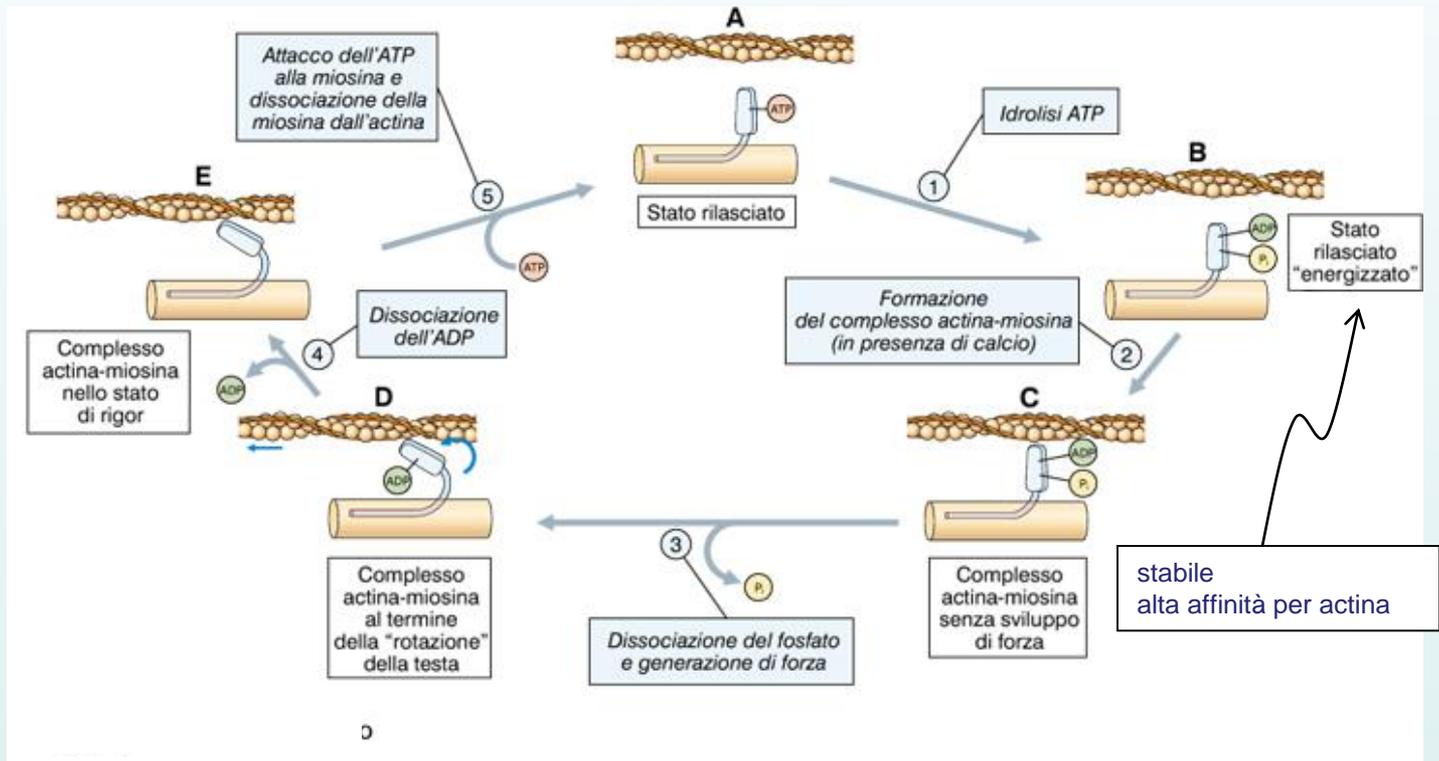
La durata e l'intensità della contrazione sono determinate dal controllo nervoso. Nella fase di rilasciamento il muscolo lentamente ritorna alla lunghezza normale. Per far ciò è necessario che:

1. Non si generino più potenziali d'azione lungo la membrana della fibra muscolare
2.  $\text{Ca}^{2+}$  venga ricatturato dal reticolo sarcoplasmatico
3. Diminuzione della concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  nel citoplasma
4. Distacco del  $\text{Ca}^{2+}$  dalla troponina C
5. Spostamento della tropomiosina verso l'esterno del filamento
6. Copertura dei siti di legame dell'actina per la miosina
7. Mancata formazione dei legami actina-miosina
8. Rilasciamento

# Meccanismo molecolare della contrazione - Interazioni Actina-Miosina



# Ciclo dei ponti A-M



(1) Miosina ---> (2) Miosina + ATP ---> (3) miosina-ATP --- idrolisi dell'ATP---> ---> (4) miosina-ADP-Pi ---> miosina-ADP + Pi ---> (6) miosina +Pi ---> (1) miosina

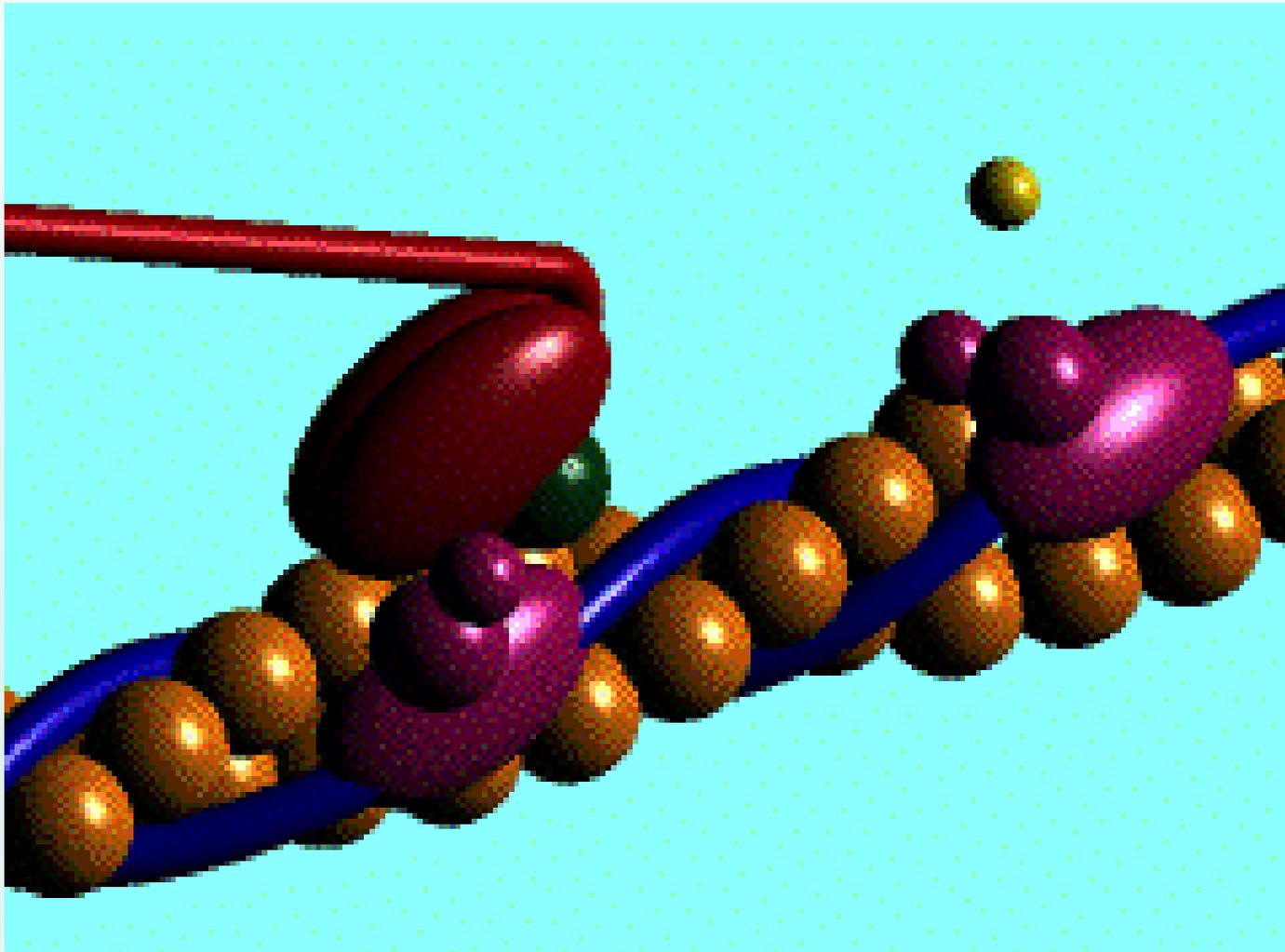
# Ciclo dei ponti A-M - riassunto degli eventi

- Le teste della miosina si attaccano al sito attivo del filamento di actina formando il cosiddetto ponte (*cross-bridge*)
- Dopo la formazione del ponte, la testa della miosina subisce una modificazione conformazionale e muove in avanti il complesso actina-miosina liberando ADP e Pi
- ATP si lega alla testa della miosina che si stacca dall'actina e ritorna alla posizione di partenza
- A riposo, la testa della miosina contiene ATP in una condizione di parziale idrolisi (ADP e Pi)

# Ciclo dei ponti A-M (caratteristiche)

- L'intero ciclo dura ~50 ms sebbene le teste della miosina rimangano attaccate solo per ~2 ms
- Un singolo ponte produce una forza di 3-4 pN e si accorcia 10 nm
- $\text{Ca}^{2+}$  è rilasciato sino a quando sono generati potenziali di azione
- Quando i potenziali di azione cessano, le pompe per il  $\text{Ca}^{2+}$  del RS ricaptano il  $\text{Ca}^{2+}$  e la contrazione cessa

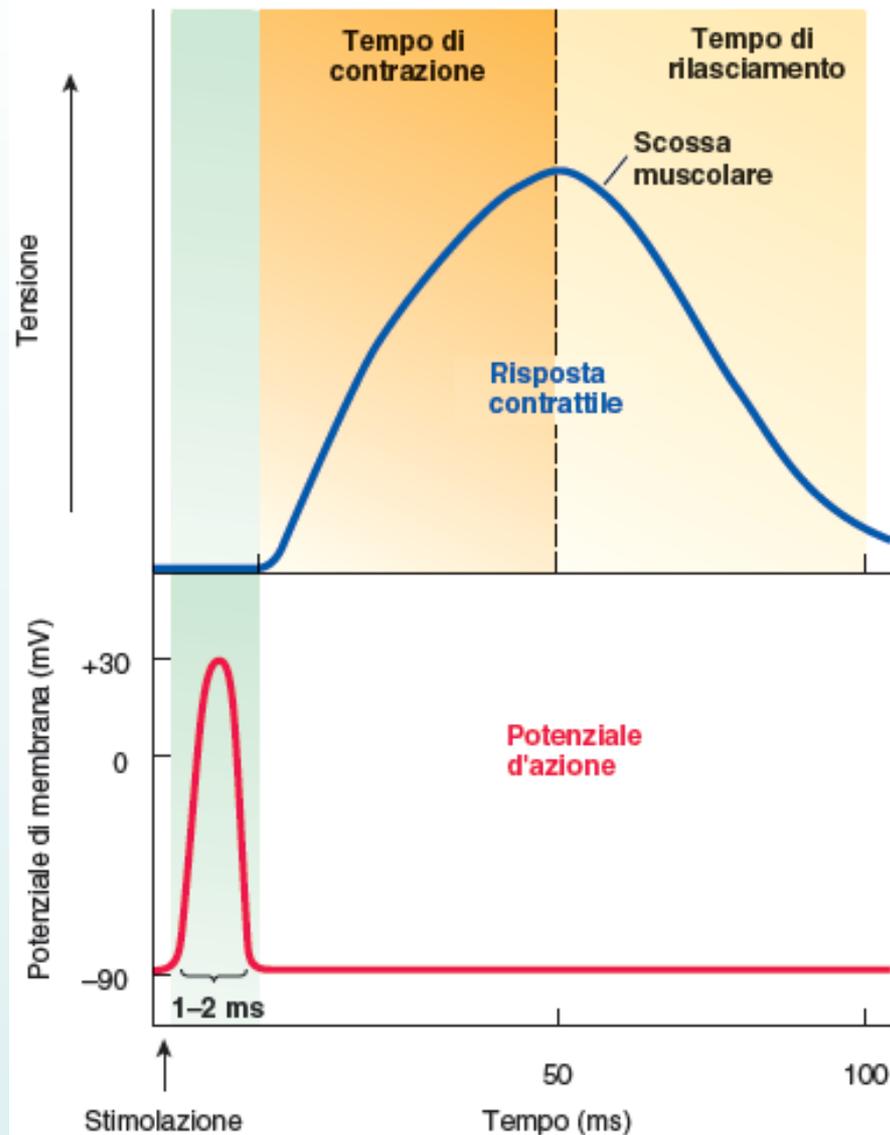
# Animazione dei ponti A-M



# Animazione dei ponti A-M

*Film QuickTime degli sliding filaments*

- [http://www.sci.sdsu.edu/movies/actin\\_myosin.html](http://www.sci.sdsu.edu/movies/actin_myosin.html)
- Click *Link*
- Click *Actin Myosin Crossbridge 3D Animation*



● **FIGURA 8-12** Relazione tra un potenziale d'azione e la scossa muscolare risultante. La durata del potenziale d'azione non è disegnata in scala ma è esasperata. Si noti che il potenziale a riposo di una fibra muscolare scheletrica è -90 millivolt (mV), rispetto a quello di un neurone che è di -70 mV.

# Tipi di contrazione

Isometrica	Lunghezza costante Massima forza
Isotonica	Lunghezza variabile Forza costante
Concentrica	Accorciamento Forza attiva
Eccentrica	Allungamento Forza resistiva
Isocinetica	Velocità costante Carico variabile

# Bibliografia

- **Fisiologia dell' Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano**
  - **Capitolo 15: Fisiologia del muscolo**
- **Fisiologia Generale e Umana, Rhoades-Pflanzer**
  - **Capitolo 16: Muscolo**