

## **Corso integrato di Istologia ed Embriologia**

# **Il tessuto muscolare**

Muscolo:

- **Striato:**
  - Scheletrico
  - Cardiaco
- **Liscio:**
  - Vascolare
  - Viscerale

Muscolo striato  $\Rightarrow$  ha una bandeggiatura periodica causata dalla disposizione ordinata di filamenti di actina e miosina.

Muscolo liscio  $\Rightarrow$  non presenta bandeggiatura, perché la miosina è solubile, in condizioni normali: diventa filamentosa solo per la contrazione. L'actina è sempre polimerizzata in filamenti.

Tessuto muscolare striato cardiaco  $\Rightarrow$  è in grado di autocontrarsi ( $\Rightarrow$  canali ionici si aprono e si chiudono autonomamente). È innervato e può essere comandato anche (secondariamente) dal sistema nervoso autonomo (per aiutarlo a contrarsi, se è in difficoltà).

### Cellule muscolari striate scheletriche

Derivano dalla fusione di più cellule  $\Rightarrow$  hanno più nuclei (sincizi). Sono foderate da una membrana basale.

### Cellule muscolari striate cardiache

Cordoni di cellule circondati da connettivo. Le cellule sono molto unite tra loro da strie scalariformi o dischi intercalari ( $\Rightarrow$  per contrazione sincrona). L'unione è realizzata mediante giunzioni aderenti (funzione meccanica: stretta adesione tra cellule) e giunzioni comunicanti (fanno passare l'attivatore della contrazione).

### Cellule muscolari lisce

Hanno dimensioni variabili (40-500  $\mu\text{m}$ ).

Il citoplasma è più omogeneo (no aggregati di filamenti).

Le cellule sono separate da giunzioni comunicanti (per propagare lo stimolo della contrazione) o da connettivo (separazione maggiore).

I filamenti di actina sono sempre presenti e organizzati.

I filamenti di miosina si assemblano esclusivamente per la contrazione (normalmente la miosina è presente in forma solubile).

### **Tessuto muscolare striato scheletrico**

Costituito da grosse fibrocellule, derivate dalla fusione di più cellule (sincizi).

Deriva dal mesoderma (miotomo dei somiti).

Dal miotomo migrano i mioblasti, che si fondono a costituire dei cordoni (**miotubi**) (sincizi). A questo punto i mioblasti non possono più entrare in mitosi.

Delle cellule satelliti, dopo essersi staccate dai somiti, si attaccano ai miotubi. La membrana basale circonda entrambi. Le cellule satelliti possono entrare in mitosi e accrescere i sincizi (sono cellule staminali).

I nuclei delle cellule fuse a costituire i sincizi sono sospinti verso la porzione periferica.

Le cellule satelliti sono localizzate tra le fibrocellule muscolari e la membrana basale. Esse hanno potenzialità miogenica: potrebbero formare nuove fibre muscolari in seguito a lesioni.

Se ci sono lesioni limitate  $\Rightarrow$  macrofagi degradano cellule muscolari danneggiate e cellule satelliti le rimpiazzano.

Se la lesione è più grossa, si forma una cicatrice connettivale: il connettivo va ad occupare lo spazio lasciato dalle cellule morte.

Nel muscolo striato cardiaco, invece, le cellule non sono in grado di proliferare e, in seguito, ad es., ad un infarto, muoiono e non sono più rimpiazzate.

L'estrema lunghezza delle fibre muscolari è una conseguenza della fusione di molti mioblasti nel corso dello sviluppo embrionale e fetale.

Nel miotubo  $\Rightarrow$  molto RER e proteine contrattili (actina e miosina).

**Epimisio**  $\Rightarrow$  delimita un fascio muscolare (collagene I e III)

**Perimisio**  $\Rightarrow$  riveste un fascio primario

**Endomisio**  $\Rightarrow$  circonda ogni singola fibra muscolare

Il muscolo è rivestito da una capsula connettivale (epimisio: tessuto connettivo denso), che si fonde poi col tendine.

Ci sono sepimenti di epimisio (perimisio) che entrano nel muscolo a dividerlo in fascioli o fasci primari. Essi sono formati da decine o centinaia di fibre muscolari, che sono rivestite anch'esse da connettivo (endomisio).

Tutti e tre gli strati di connettivo permettono l'entrata e l'uscita di vasi sanguigni e nervi.

Nel muscolo scheletrico, il connettivo non ha solo una funzione di sostegno: riaccompagna anche le miofibrille nella posizione di riposo, dopo la contrazione.

La maggior parte dei muscoli scheletrici si connette alle ossa attraverso i tendini, strutture particolarmente forti di tessuto connettivo, che si trovano in continuità con gli strati di connettivo appena menzionati.

Molti vasi e fibre nervose  $\Rightarrow$  rifornimento metabolico e stimolo alla contrazione; corrono dentro e fuori dal muscolo

Le fibre muscolari sono lunghe anche parecchi cm.

## Sezione longitudinale

Le cellule muscolari contengono molti mitocondri  $\Rightarrow$  per ricavare energia per la contrazione

Molto RER e ribosomi liberi  
Golgi  $\Rightarrow$  vicino al nucleo  
Mitocondri  $\Rightarrow$  molti, sparsi ovunque  
Piccoli depositi di glicogeno e lipidi  
 $\Rightarrow$  carburante per la contrazione

Membrana plasmatica  $\Rightarrow$  sarcolemma  
Reticolo endoplasmatico  $\Rightarrow$  reticolo sarcoplasmatico  
Citoplasma  $\Rightarrow$  sarcoplasma

Il sarcolemma è circondato da una membrana basale e da fibre reticolari.

Il sarcoplasma contiene miofibrille, Golgi e mitocondri concentrati in prossimità dei nuclei e sottostanti al sarcolemma.

Glicogeno, lipidi e altri mitocondri, insieme al reticolo sarcoplasmatico e al sistema dei tubuli trasversali (tubuli T), occupano gli esigui spazi tra le miofibrille.

**Miofibrille**  $\Rightarrow$  Strutture tubulari, disposte parallelamente all'asse maggiore della fibrocellula. Diametro: 1-3  $\mu\text{m}$ .

Percorrono tutta la fibrocellula. Sono circondate da REL  $\Rightarrow$  deposito di  $\text{Ca}^{2+}$  (viene liberato per stimolare il muscolo a contrarsi).

Strie scure e strie chiare alternate.

Strie scure intervallate tra due serie di strie chiare  $\Rightarrow$  **sarcomero**

Sarcomero  $\Rightarrow$  unità base di contrazione (lunghezza: 2-3  $\mu\text{m}$ )

**Riassunto**

Ogni fibrocellula muscolare contiene nel citoplasma parecchie colonne longitudinali di *miofibrille*, ognuna delle quali mostra un'alternanza regolare di bande chiare e scure. Questa struttura striata della fibra è espressione della ripetitività delle unità contrattili dette *sarcomeri*, che sono costituiti da segmenti di filamenti citoplasmatici contrattili.

Due sarcomeri sono separati dalla **linea Z** (o telofragma).

Banda scura  $\Rightarrow$  filamenti di miosina (lunghezza: 1,5  $\mu\text{m}$ ; diametro: 15 nm)  $\Rightarrow$  fil. spessi

Banda chiara  $\Rightarrow$  filamenti di actina (diametro: 7 nm)  $\Rightarrow$  fil. sottili

Al centro del sarcomero  $\Rightarrow$  *proteine M* (centrali) e *proteine C* (lateral), che mantengono a registro i filamenti di miosina.

Mesofragma  $\Rightarrow$  linea centrale del sarcomero

Banda scura  $\Rightarrow$  **banda A** (1,5  $\mu\text{m}$ )

Banda chiara  $\Rightarrow$  **banda I**

Banda scura non interdigitata con  
banda chiara  $\Rightarrow$  **banda H**

La banda I è composta da due emibande disposte ai lati di una banda scura (banda A). I filamenti di actina si estendono dalla linea Z verso il centro del sarcomero. Per un tratto si interdigitano con i filamenti di miosina della banda A.

La porzione terminale delle emibande I presenta una sovrapposizione di filamenti di actina e di miosina; la restante parte comprende solo filamenti di actina.

Al centro del sarcomero, la banda A è più chiara ( $\Rightarrow$  banda H), perché ci sono solo filamenti di miosina. Dove i filamenti di miosina e di actina si interdigitano, la colorazione è più scura. I filamenti di actina della banda I sono molto più chiari.

I filamenti di actina si interdigitano con quelli di miosina: durante la contrazione, i filamenti sottili di actina penetrano di più nella banda scura tra i filamenti spessi di miosina  $\Rightarrow$  il sarcomero si accorcia: le emibande I si accorciano; la banda A rimane costante; la banda H si accorcia.

N.B.= La lunghezza dei filamenti di actina e di miosina rimane costante: sono le bande ad accorciarsi.

Contrazione muscolare  $\Rightarrow$  originata dalla contrazione sincrona di molti sarcomeri.

Numero filamenti di actina  $\Rightarrow$  doppio rispetto al numero filamenti di miosina

**Riassunto**

I filamenti contrattili delle miofibrille sono di due tipi:

- Filamenti spessi  $\Rightarrow$  filamenti di miosina
- Filamenti sottili  $\Rightarrow$  filamenti di actina; tropomiosina; troponina T, C, I

Entrambi i tipi di filamenti si organizzano in segmenti che si ripetono regolarmente e che sono delineati da strutture trasverse a zig-zag denominate linee Z.

Un **sarcomero** è definito come *la regione che è compresa tra due successive linee Z*. La linea Z ancora i filamenti di actina.

L'interdigitazione dei filamenti di actina e di miosina costituisce la base strutturale per la contrazione del sarcomero, nella quale i filamenti di actina scivolano su quelli di miosina. L'energia richiesta da questo processo è fornita dall'idrolisi di ATP.

I filamenti, durante la contrazione, non alterano la loro lunghezza; tuttavia, siccome le linee Z si avvicinano tra loro (e quindi il sarcomero si accorcia), le emibande I si accorciano e le bande A rimangono inalterate (ma la banda H si accorcia anch'essa). Considerando che i sarcomeri sono posti in serie, l'effetto netto del loro accorciamento permette la contrazione dell'intero muscolo.

Quando la contrazione finisce, i sarcomeri tornano elasticamente allo stato di riposo.

Altre proteine del sarcomero (servono a legare i fil. di actina e miosina alla linea Z, regolando così la lunghezza del sarcomero):

- **Nebulina**  $\Rightarrow$  si attorciglia ai filamenti di actina, li stabilizza e ne regola la lunghezza;
- **Titina** o *connettina*  $\Rightarrow$  parte dalla linea Z e si lega alla miosina. È rettilinea, tranne che nella prima parte, in cui ha struttura a molla: è elastica, serve a riportare nella posizione di riposo il sarcomero, dopo la contrazione (è importante nel rilassamento).

A livello della linea Z  $\Rightarrow$  molte proteine per tenere a registro i filamenti di actina:

- **$\alpha$ -actinina**
- **cap Z**  $\Rightarrow$  ingloba la parte iniziale dei filamenti di actina (estremità più)
- **tropomodulina**  $\Rightarrow$  incappuccia la parte finale del filamento di actina (estremità meno)
- **distrofina**  $\Rightarrow$  proteina ad alto peso molecolare (400 KD), presente in piccola quantità (0,002%  $\Rightarrow$  cfr miosina (44%) e actina (22%)). Mantiene collegati i filamenti di actina alla membrana della cellula muscolare (sarcolemma) e alla membrana basale  $\Rightarrow$  conferisce robustezza alla fibra. Distrofia muscolare  $\Rightarrow$  difetti o carenza di distrofina  $\Rightarrow$  lesioni del sarcolemma e sfaldamento miofibrille. Ciò certifica l'importanza della distrofina nella connessione dell'apparato contrattile al sarcolemma e alla matrice.

Filamenti intermedi (*desmina* e *sinemina*)  $\Rightarrow$  tengono a registro le linee Z tra miofibrille contigue che sono alla stessa altezza

Ogni filamento di miosina è circondato da 6 filamenti di actina.

Connettivo  $\Rightarrow$  circonda le miofibrille e le riaccompagna nella posizione di riposo, dopo la contrazione. Non ha solo una funzione di sostegno.

Lingua  $\Rightarrow$  fasci muscolari perpendicolari gli uni agli altri, per permettere i movimenti più vari (per la fonazione).

Altri muscoli  $\Rightarrow$  fasci muscolari paralleli tra loro.

### **Miosina**

pM = 500 kD

6 catene  $\Rightarrow$  2 catene pesanti (220 kD ognuna) + 4 catene leggere (18-22 kD ognuna)

Ad ogni catena pesante, nella porzione della testa globosa, si legano 2 catene leggere. Le code delle catene pesanti si attorcigliano tra loro a formare un'elica (lunga 150 nm).

Varie caratteristiche della miosina:

- notevole affinità per filamenti di actina  $\Rightarrow$  li spinge verso il centro del sarcomero, consumando ATP  $\Rightarrow$  è un motore proteico
- notevole affinità per ATP
- funzione ATPasica (scinde ATP), soprattutto quando la miosina è legata all'actina
- capacità di autoassemblaggio in filamenti

Molecole di miosina si autoassemblano a formare un filamento.

È la coda la responsabile dell'assemblaggio spontaneo in filamenti spessi.

Tripsina taglia la miosina in 2 parti: 2/3 della coda (meromiosina leggera: 150 KD) e 1/3 della coda+teste globose (meromiosina pesante: 350 kD). Tripsina agisce su una zona flessibile "a cerniera" (il resto della miosina è rigido).

Meromiosina leggera (coda)  $\Rightarrow$  responsabile dell'assemblaggio in filamenti di miosina

Meromiosina pesante (testa)  $\Rightarrow$  attività motrice e ATPasica; alta affinità per actina

Se si tratta con pafaina la meromiosina pesante  $\Rightarrow$  la parte rimanente di coda si separa dalla testa

300-350 molecole di miosina formano un filamento

Nel sarcomero  $\Rightarrow$  code al centro (zona nuda); teste alle estremità della banda A  $\Rightarrow$  per assemblarsi con filamenti di actina delle emibande I (la testa ha alta affinità per l'actina). Le code si uniscono, mentre le teste vengono allontanate e sovrapposte ai filamenti di actina.

Siccome 6 filamenti di actina circondano un filamento di miosina, le 6 teste globose sono distanziate di  $360^\circ/6 = 60^\circ$  tra loro.

## **Actina**

pM = 42 kD (1 filamento)

Molecole di forma globosa (*actina G*) che si associano in filamenti a doppia elica (*actina F*) (diametro: 7-8 nm).

È legata a proteine accessorie (interagiscono con  $\text{Ca}^{2+}$  per la contrazione):

- **tropomina I, T, C**  $\Rightarrow$  complesso di 3 subunità
- **tropomiosina** (diametro: 40 nm)  $\Rightarrow$  forma bastoncellare; avvolta al fil. di actina



La tropomiosina:

1. dà consistenza e rigidità al filamento di actina;
2. maschera inoltre i siti attivi con cui actina e miosina possono interagire  $\Rightarrow$  impedisce perciò la contrazione, perché la miosina non riesce a inserirsi sui filamenti di actina.

Troponina C (18 kD)  $\Rightarrow$  lega ioni  $\text{Ca}^{2+}$ ; deriva da una evoluzione specifica della calmodulina (può legare 4  $\text{Ca}^{2+}$ , ma già dopo il legame di 2  $\text{Ca}^{2+}$  cambia conformazione). Lega il  $\text{Ca}^{2+}$  liberato dal REL. È strettamente legata alla tropomiosina.

Troponina T (30-47 kD)  $\Rightarrow$  strettamente collegata alla tropomiosina.

Troponina I (22-30 kD)  $\Rightarrow$  è strettamente legata al filamento di actina.

Arrivo di ioni  $\text{Ca}^{2+}$   $\Rightarrow$  tropomiosina e complesso della troponina si staccano e lasciano interagire actina e miosina: “si alzano” dal filamento di actina e lasciano esposti i siti attivi dell’actina, per il legame con quelli della miosina.

Ci sono mitocondri dislocati in tutta la cellula. Essi servono a produrre ATP, che viene utilizzato dalla miosina, per far slittare il filamento di actina verso il centro del sarcomero. Dopo il legame della prima molecola di ATP, il filamento di miosina si attacca a quello di actina e lo trasla verso il centro del sarcomero, idrolizzando l’ATP.

Le teste globose, in seguito, hanno maggiore affinità per l’ATP. Così si staccano dal filamento di actina e poi vi si riattaccano più a monte, in modo da produrre un movimento a scatti del filamento di actina verso il centro del sarcomero, grazie all’idrolisi di ATP.

Siccome i filamenti di miosina sono molti, e poiché non si staccano e riattaccano tutti simultaneamente ai filamenti di actina, il movimento globale risultante non è a scatti, ma più fluido (contrazione continua).

Finché rimane  $\text{Ca}^{2+}$  e ATP  $\Rightarrow$  processo di contrazione continua  $\Rightarrow$  slittamento del filamento di actina verso il centro del sarcomero.

Quando tutto l'ATP è consumato o  $\text{Ca}^{2+}$  il viene riassorbito  $\Rightarrow$  fine della contrazione

La titina ( $\Rightarrow$  struttura a molla)  $\Rightarrow$  riporta alla posizione di riposo i filamenti di actina, dopo la fine della contrazione.

REL  $\Rightarrow$  Circonda le singole miofibrille. È un serbatoio di  $\text{Ca}^{2+}$ . Libera  $\text{Ca}^{2+}$  per la contrazione. Ha una struttura a maglia che avvolge i sarcomeri. Quasi tutte le proteine che contiene nella propria membrana sono canali ionici e pompe per il  $\text{Ca}^{2+}$ .

Muscolo rilassato  $\Rightarrow$  agiscono le pompe, idrolizzando ATP per stivare nel  $\text{Ca}^{2+}$  REL ( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{citosolica}} = 10^{-7} \text{ M}$ ;  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{REL}} = 10^{-4} \text{ M}$ : il  $\text{Ca}^{2+}$  è 1000 volte più concentrato nel REL).

Muscolo contratto  $\Rightarrow$  agiscono i canali ionici (4 subunità) per far uscire in grande quantità il  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico per la contrazione. I canali si aprono per la stimolazione nervosa (normalmente sono chiusi). Passaggio di  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{citosolica}}$  da  $10^{-7}$  a  $10^{-5} \text{ M}$ . Troponina C lega almeno 2  $\text{Ca}^{2+}$ , spostando la tropomiosina dai filamenti di actina, esponendo quindi i siti attivi dei filamenti di actina, per l'interazione con quelli di miosina  $\Rightarrow$  contrazione della miofibrilla.

Sarcolemma  $\Rightarrow$  è una membrana irritabile (molti canali ionici  $\Rightarrow$  in parte sensibili al voltaggio, in parte ai neurotrasmettitori). Si introflette molte volte a formare *tubuli trasversi* o **tubuli T**. Essi sono presenti a livello delle linee Z. Tra due tubuli T c'è un'unità di REL.

Il REL ha andamento longitudinale, lungo il sarcomero. Si anastomizza a livello delle estremità del sarcomero (**cisterne terminali**). Le cisterne terminali decorrono connesse ai tubuli T, che derivano da invaginazioni del sarcolemma.

Un tubulo T con le unità di REL adiacenti forma una *triade*.

Nell'uomo, un'unità di REL si estende tra una emibanda I e la successiva, nel sarcomero successivo. In alcuni animali inferiori (es., anfibi), un'unità di REL comprende un sarcomero completo (quindi, i tubuli T penetrano a livello delle linee Z).

Al centro di una unità di REL, i filamenti di REL si anastomizzano a formare una rete.

Il tubulo T decorre parallelo alle cisterne terminali del REL.

Quando arriva lo stimolo nervoso, si depolarizza anche il tubulo T, che è un'invaginazione del sarcolemma.

A livello delle cisterne terminali, ci sono molte pompe e canali per il  $\text{Ca}^{2+}$ . Proteine tipo calsequestrina trattengono  $\text{Ca}^{2+}$  quando la cellula è a riposo. Quando il sarcolemma percepisce una depolarizzazione, i canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  vengono aperti e  $\text{Ca}^{2+}$  entra nel citosol, dal reticolo sarcoplasmatico  $\Rightarrow$  contrazione della miofibrilla.

### **Contrazione del muscolo striato scheletrico**

#### Placca motrice

1. L'impulso nervoso raggiunge la terminazione sinaptica e ne depolarizza la membrana. Ciò fa aprire i canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  regolati dal voltaggio. Il  $\text{Ca}^{2+}$  entra e fa rilasciare tramite esocitosi l'acetilcolina nella fessura sinaptica.
2. L'acetilcolina si lega ai recettori per l'acetilcolina presenti nella membrana della fibrocellula muscolare, aprendo i canali per il  $\text{Na}^+$  associati ai recettori (canali ionici regolati da ligando). Il  $\text{Na}^+$  entra e depolarizza localmente la membrana.
3. La depolarizzazione localizzata della membrana della fibrocellula muscolare apre i canali per il  $\text{Na}^+$  regolati dal voltaggio. Il  $\text{Na}^+$  entra e depolarizza ulteriormente la membrana. La depolarizzazione a questo punto si autopropaga per tutta la fibrocellula muscolare.
4. La depolarizzazione generalizzata della membrana della cellula muscolare attiva i canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  regolati dal voltaggio nei tubuli T (regione specializzata della membrana plasmatica). Ciò provoca l'apertura temporanea dei canali che fanno uscire  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico, con conseguente uscita del  $\text{Ca}^{2+}$  nel citosol. È l'improvviso aumento della concentrazione citoplasmatica di  $\text{Ca}^{2+}$  che provoca la contrazione del muscolo.

Nella cellula muscolare ci possono essere molti nuclei, soprattutto nella zona periferica (*nuclei della suola*).

Siccome il mediatore chimico è sempre acetilcolina, le sinapsi neuro-muscolari sono sempre eccitatorie.

Nella fessura sinaptica  $\Rightarrow$  le 2 membrane basali (collagene IV) si fondono. Tra il collagene IV c'è l'acetilcolinesterasi, che degrada l'acetilcolina e la rinvia nella terminazione sinaptica, per una successiva riutilizzazione.

Se l'impulso è troppo debole, l'acetilcolina non fa entrare abbastanza  $\text{Na}^+$  nella cellula muscolare  $\Rightarrow$  non si raggiunge il potenziale soglia  $\Rightarrow$  no potenziale d'azione nella cellula muscolare  $\Rightarrow$  no contrazione.

Lo stimolo della contrazione si propaga grazie ai tubuli T, che trasmettono le variazioni di potenziale. Ciò avviene grazie alle proteine sensibili al voltaggio dei tubuli T. Esse si spostano e fanno uscire dal reticolo sarcoplasmatico  $\text{Ca}^{2+}$ , che si lega alla troponina C e trascina con sé la tropomiosina, permettendo così ai filamenti di actina e di miosina di interagire  $\Rightarrow$  contrazione.

Il processo di contrazione del muscolo striato scheletrico è rapido:  $\sim 40$  ms.

Anche la contrazione nel muscolo striato scheletrico è del tutto o nulla, come nei neuroni.

Quando lo stimolo finisce  $\Rightarrow$  acetilcolina riassorbita  $\Rightarrow \dots \Rightarrow$  pompe  $\text{Ca}^{2+}$  reintroducono  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo sarcoplasmatico  $\Rightarrow$  troponina C torna alla posizione di riposo  $\Rightarrow$  filamenti di miosina si staccano da filamenti di actina  $\Rightarrow$  decontrazione. Nel periodo di riposo, le teste globose della miosina si legano ad ATP e stanno staccate dai filamenti di actina.

Un neurone innerva più fibre muscolari. Il numero di fibre muscolari innervate è variabile: se è richiesto un movimento preciso, le fibre muscolari innervate da un singolo neurone sono poche; se non c'è questa necessità, esse sono tante.

#### Riassunto

Gli impulsi nervosi eccitatori inducono un impulso elettrico nel sarcolemma attraverso il rilascio di acetilcolina dalle vescicole sinaptiche assoniche. Il potenziale d'azione viaggia attraverso il sistema dei tubuli T (che penetrano tra le miofibrille), causando il rilascio di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico. Gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  diffondono nel sarcoplasma raggiungendo le miofibrille in pochi millisecondi. Il  $\text{Ca}^{2+}$  altera la topografia molecolare di proteine speciali legate all'actina permettendo in tal modo cicli ripetuti di legame actina-miosina (che equivale alla contrazione del sarcomero), grazie all'energia derivante dall'idrolisi di ATP. La cessazione del potenziale di azione provoca il ritorno del  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo sarcoplasmatico e quindi la fine delle interazioni actina-miosina ( $\Rightarrow$  fine contrazione  $\Rightarrow$  rilassamento).

#### **Fibre:**

- **Rosse**  $\Rightarrow$  contrazioni più lente, ma che perdurano nel tempo  $\Rightarrow$  alta resistenza alla fatica. Diametro minore. Reticolo sarcoplasmatico molto sviluppato. Molti mitocondri ( $>$  maggiore consumo di energia). Minor contenuto di glicogeno. Maggior numero di gocce di lipidi  $\Rightarrow$  energia. Linee Z più spesse. Maggior numero di citocromi e

mioglobina (danno il colore rosso). Vascolarizzazione maggiore (> consumo di ossigeno) (dà il colore rosso). Es., fibre muscolari che regolano la postura (gambe).

- **Bianche** ⇒ contrazioni più veloci, ma non durano tanto ⇒ “si stancano” prima. Minore vascolarizzazione. Utilizzano metabolismo anaerobico. Es., addome, braccio.

La differenza si nota colorando gli enzimi dei mitocondri.

Ci sono fibre intermedie fra rosse e bianche.

I muscoli contengono diverse proporzioni di fibre bianche e rosse: non c'è solo un tipo di fibra. L'elemento fondamentale di distinzione è l'innervazione: se si cambia l'innervazione, la fibra diventa rossa da bianca, o viceversa.

## **Tessuto muscolare liscio**

Forma la componente contrattile del tubo digerente, delle vie respiratorie, delle vie genitali e urinarie, dei vasi sanguigni e dei grossi dotti escretori.

Non c'è la tipica bandeggiatura del muscolo striato.

È innervato dal SNA ⇒ contrazione involontaria:

- Simpatico ⇒ inibisce
- Parasimpatico ⇒ eccita

È costituito da cellule fusiformi non disposte a registro, ma sfasate. Sono lunghe da 20 a 500 µm e larghe da 5 a 10 µm. Hanno un nucleo allungato in posizione centrale, che si allunga durante la contrazione. Formano spesso lamine o strati migliaia di cellule.

Le cellule del muscolo liscio non sono striate e non presentano sarcomeri; tuttavia si affidano comunque alle interazioni actina-miosina per la contrazione.

I collegamenti tra cellule sono assicurati da giunzioni comunicanti e fibre collagene.

Actina ⇒ filamenti organizzati

Miosina ⇒ si organizza in filamenti solo per la contrazione. Normalmente è presente in forma solubile.

Filamenti intermedi (*desmina* e, nei muscoli lisci dei vasi, *vimentina*) ⇒ mantengono la contrazione ⇒ la contrazione del muscolo liscio è durevole nel tempo.

I filamenti di actina si inseriscono su *placche di adesione* (sulla membrana plasmatica) o su *corpi densi* (nel citosol). Si collegano ad  $\alpha$ -actinina. Usano i corpi densi e le placche di adesione come se fossero strie Z, per la contrazione: sono punti fermi per la contrazione.

Muscolo striato ⇒ no giunzioni ⇒ le cellule sono collegate solo ai neuroni (placche motrici)

Muscolo liscio ⇒ molte giunzioni comunicanti e aderenti ⇒ solo poche cellule sono innervate; le altre ricevono lo stimolo da queste tramite giunzioni comunicanti.

Morfologia:

mitocondri

depositi di glicogeno e di lipidi

poco REL in prossimità della membrana

no tubuli T

*caveolae* (un tempo considerate vescicole per endocitosi, ma diverse perché stabili) (invaginazioni della membrana, assimilabili per funzione ai tubuli T del muscolo striato) ⇒ forse liberano  $IP_3$ , che induce il rilascio del  $Ca^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico.

All'esterno ⇒ membrana basale e fibre reticolari (collagene)

Le cellule sono sfalsate e sono unite a livello della parte centrale con le terminazioni delle cellule adiacenti ⇒ formano fasci.

Muscolo liscio viscerale ⇒ 2 fasci: uno circonda il viscere circonferenzialmente e l'altro longitudinalmente. La contrazione è la somma delle contrazioni dei due fasci.

### **Contrazione del muscolo liscio**

Rispetto a quella del muscolo scheletrico, è una contrazione più lenta a instaurarsi, ma più durevole nel tempo.

Consuma ~ 10 volte meno ATP di quella del muscolo striato.

Mediatori chimici (si può però contrarre anche per stimolo ormonale, non solo nervoso):

- Parasimpatico ⇒ acetilcolina ⇒ eccitazione
- Simpatico ⇒ noradrenalina ⇒ inibizione

Due tipi di contrazione:

- Ritmica ⇒ muscoli viscerali (creano onde peristaltiche che spingono il cibo durante la digestione)
- Tonica ⇒ regola il tono (⇒ lume) del tubo digerente e dei vasi, per impedire rilassamento totale (collasso)

3 tipi di muscolatura liscia:

- Multiunitaria ⇒ es., iride. Non ha giunzioni comunicanti ⇒ la contrazione di ogni cellula è autonoma.
- Unitaria e viscerale ⇒ una sinapsi per molte cellule ⇒ propagazione della contrazione tramite giunzioni comunicanti ⇒ è un sincizio funzionale (come nel cuore).
- Intermedia ⇒ alcune cellule sono indipendenti dalle altre, alcune sono collegate tra loro.

Sinapsi  $\Rightarrow$  talvolta non fanno sinapsi normali come nel tessuto muscolare striato, ma sinapsi “en-passant” (di passaggio). Esse hanno varicosità, che contengono i mediatori chimici per la contrazione. Sono perciò chiamati talvolta “neuroni a rosario”.

Quando il muscolo liscio è rilassato, la coda di miosina si lega attorcigliandosi  $\Rightarrow$  i filamenti di miosina si formano solo in seguito a stimolazione alla contrazione.

Legato ai filamenti di actina del muscolo liscio, non c'è un complesso troponina, come nei filamenti di actina del muscolo striato scheletrico, bensì **caldesmone**. Esso si lega ai filamenti di actina, al posto della troponina.

Il  $\text{Ca}^{2+}$  non si può legare alla troponina C, perché non c'è. Si lega perciò al caldesmone. Questo però non è ancora sufficiente per diasattorcigliare la miosina e far contrarre i filamenti di actina.

Il  $\text{Ca}^{2+}$  si lega alla proteina calmodulina (da cui nell'evoluzione è derivata la troponina C), che è in grado di legare 4  $\text{Ca}^{2+}$ , ma che già dopo il legame di 2  $\text{Ca}^{2+}$  cambia conformazione, per attivare una serie di reazioni enzimatiche. La calmodulina attivata si lega e attiva a sua volta la *miocinas*, una proteina che fosforila le catene leggere della miosina, con l'effetto di raddrizzare le code della molecola di miosina, per renderne possibile l'assemblaggio con altre molecole, a formare filamenti di miosina, che sono però più sottili di quelli presenti nel muscolo striato  $\Rightarrow$  contrazione muscolo liscio.

Miosina fosforilata  $\Rightarrow$  si lega ai filamenti di actina  $\Rightarrow$  contrazione

Contrazione del muscolo liscio:

1.  $\text{Ca}^{2+}$  si lega al caldesmone sui filamenti di actina, liberandoli

## 2. $\text{Ca}^{2+}$ fa fosforilare la miosina e la fa aggregare in filamenti

Inibitori della contrazione del muscolo liscio  $\Rightarrow$  impediscono l'attivazione della chinasi della catena leggera della miosina (MLC: miochinasi), legandovisi, impedendo che essa si leghi al complesso  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina.

Cellule muscolari lisce  $\Rightarrow$  producono matrice extracellulare (collagene IV, elastina, glicoproteine, proteoglicani).

Contrazione  $\Rightarrow$  filamenti di miosina fanno scorrere filamenti di actina (come nel muscolo striato).

L'organizzazione delle proteine contrattili nel muscolo liscio è molto più disordinata di quella nel muscolo striato scheletrico

### Riassunto

I flussi ionici di  $\text{Ca}^{2+}$  regolano l'interazione actina-miosina, attraverso la calmodulina, una proteina che lega il  $\text{Ca}^{2+}$  e determina l'interazione della miosina con l'actina, attivando così il meccanismo di scivolamento dei filamenti. Non essendo presenti le linee Z, i filamenti di actina sono ancorati in corrispondenza dei corpi densi (nel citosol) o delle placche di adesione (sul sarcolemma), i quali, durante la contrazione, si avvicinano, determinando l'accorciamento della cellula.

L'entrata e l'uscita del  $\text{Ca}^{2+}$  è un processo complesso controllato dai canali e dalle pompe del  $\text{Ca}^{2+}$  nel sarcolemma e incrementato dal reticolo sarcoplasmatico, che rilascia  $\text{Ca}^{2+}$  dalle cisterne membranose associate col sarcolemma.

La maggior parte della muscolatura liscia è innervata dal SNA, i cui assoni prendono contatto con le cellule muscolari. Il sistema nervoso parasimpatico, tramite l'acetilcolina, ha il compito di eccitare la muscolatura liscia, mentre quello simpatico, tramite la noradrenalina, la inibisce.

## **Tessuto muscolare striato cardiaco**

È una via di mezzo tra il muscolo liscio e striato.

Le cellule sono pseudo-cilindriche con 1 o 2 nuclei in posizione centrale.

Le cellule hanno forma irregolare. Formano cordoni che si ramificano.

Le cellule sono congiunte a livello dei **dischi intercalari** (si vedono solo in sezioni longitudinali):



- Giunzioni aderenti  $\Rightarrow$  resistenza
- Giunzioni comunicanti  $\Rightarrow$  comunicazione

Questi apparati di giunzione rendono le cellule muscolari cardiache nel loro insieme un sincizio funzionale: la contrazione avviene per tutte le cellule nello stesso momento e con lo stesso ritmo, come se si trattasse di una struttura unica.

Tra le cellule c'è connettivo e vasi in grandi quantità ( $\Rightarrow$  grande apporto  $O_2$  e metaboliti).

Ci sono sarcomeri (come nel muscolo striato scheletrico).

C'è poco REL, meno organizzato, tanto che non ci sono miofibrille, ma solo ammassi contrattili.

Ci sono molti tubuli T, con diametro 4 volte maggiore che nel muscolo striato scheletrico.

REL  $\Rightarrow$  no cisterne terminali  $\Rightarrow$  non costituisce triadi (tubulo T + 2 cisterne), ma diadi: REL e tubulo T.

Morfologia:

Mitocondri e granuli di glicogeno e lipidi

RER e Golgi  $\Rightarrow$  vicino al nucleo

Muscolo cardiaco  $\Rightarrow$  innervato dal SNA:

- Parasimpatico  $\Rightarrow$  inibisce (tramite acetilcolina  $\Rightarrow$  unico caso in cui acetilcolina inibisce)
  - Simpatico  $\Rightarrow$  eccita
- (contrario che nel muscolo liscio)

Anche se è innervato dal SNA, di solito il cuore si autoeccita. Il SNA aiuta la contrazione quando c'è difficoltà.

Ci sono filamenti intermedi (desmina) che si connettono alla membrana plasmatica, creando desmosomi (come nelle cellule epiteliali).

Tubuli T nel cuore  $\Rightarrow$  diametro: 100 nm (nel muscolo scheletrico  $\Rightarrow$  25 nm)

REL  $\Rightarrow$  no cisterne terminali

Ad ogni sarcomero (nel cuore)  $\Rightarrow$  corrisponde un'unità di REL, come nel muscolo scheletrico di animali inferiori (es., anfibi) (a differenza del muscolo striato scheletrico umano).

### **Contrazione del muscolo striato cardiaco**

I sarcomeri del muscolo cardiaco sono morfologicamente simili, ma non identici, ai sarcomeri del muscolo scheletrico. Essi hanno linee Z, nonché bande A e I, tuttavia i miofilamenti formano una massa continua all'interno della cellula, interrotta da regioni del sarcoplasma contenenti mitocondri e reticolo sarcoplasmatico.

I mitocondri sono numerosi, in correlazione col metabolismo strettamente aerobico del cuore.

Il sistema dei tubuli T è strettamente associato con il reticolo sarcoplasmatico, che mostra generalmente una singola cisterna terminale apposta sul tubulo T, formando una "diade", diversamente dalle "triadi" del muscolo scheletrico.

Il  $\text{Ca}^{2+}$ , richiesto per la contrazione, proviene dall'esterno della cellula. Il  $\text{Ca}^{2+}$  entra attraverso il sarcolemma in risposta al potenziale d'azione, ma viene anche rilasciato nel sarcoplasma dai compartimenti intracellulari all'interno del reticolo sarcoplasmatico.

La prima mobilitazione del  $\text{Ca}^{2+}$  scatena il rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico, in un processo noto come " $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$  release".

L'entrata del  $\text{Ca}^{2+}$  è controbilanciata da meccanismi di uscita del  $\text{Ca}^{2+}$ , che riportano la cellula muscolare alla situazione di partenza.

La sincronizzazione della contrazione è ottenuta mediante i dischi intercalari, che contengono giunzioni aderenti (per saldo ancoraggio) e giunzioni comunicanti (per sincronizzazione della contrazione). Queste giunzioni, nel loro insieme, assicurano che il muscolo cardiaco si comporti come un sincizio funzionale.

### **Confronto tra muscolo striato scheletrico, muscolo striato cardiaco e muscolo liscio.**

	<b>Scheletrico</b>	<b>Cardiaco</b>	<b>Liscio</b>
Lunghezza cellula	1 mm – 20 cm	50-100 $\mu\text{m}$	20-200 $\mu\text{m}$
Diametro cellula	10-100 $\mu\text{m}$	10-20 $\mu\text{m}$	5-10 $\mu\text{m}$
Morfologia	Lunghi cilindri paralleli, striato	Corti cilindri ramificati, striato	Forma affusolata, non striato
Controllo	Motoneuroni	Ritmo intrinseco,	Involontario,

	somatici, controllo volontario	modulazione autonoma involontaria	autonomo, attività intrinseca, stimoli locali
Sarcomeri	Sì	Sì	No
Nuclei	Numerosi, periferici	1 o 2, centrali	Unico, centrale
Rapporto filamenti actina/miosina	2/1		12/1
Filamenti spessi (miosina)	organizzati		Si formano dopo fosforilazione catene leggere (per la contrazione)
Filamenti sottili	Actina; tropomiosina; troponina T, C, I		Actina; tropomiosina; caldesmone
Reticolo sarcoplasmatico	Molto sviluppato, con cisterne terminali	Poco sviluppato, senza cisterne terminali	Poco sviluppato
Tubuli T	Sottili (25 nm), associati alle cisterne (triadi)	Grossi (100 nm), associati al REL (diadi) a livello delle linee Z	Assenti (caveolae?)
Giunzioni	no	Dischi intercalari (giunzioni aderenti e comunicanti: accoppiamento meccanico ed elettrico)	Giunzioni aderenti e comunicanti: accoppiamento meccanico ed elettrico
Contrazione	Volontaria, veloce, alto consumo ATP, "tutto o nulla"	Involontaria, ritmica e spontanea	Involontaria, lenta ma prolungata, basso consumo ATP, non "tutto o nulla"
Fibre nervose	Motrici somatiche, solo eccitatorie	SNA, eccitatorie e inibitorie	SNA, eccitatorie e inibitorie
Legame $\text{Ca}^{2+}$	Troponina C (actina)	Troponina C	Calmodulina (catena leggera miosina), caldesmone (actina)
Rigenerazione	Sì, tramite cellule satelliti	No	Sì, possibili mitosi

