

# Tema 6.1: Músculo esquelético. Aspectos morfobioquímicos

## 1. Morfología funcional

Los músculos esqueléticos está inervados por neuronas que surgen del asta anterior de la médula espinal. Dependiendo del exacto lugar de origen de estas neuronas se pueden clasificar los músculos en dos grupos:

	Sistema lateral distal	Sistema medial proximal
Origen neuronal	Región lateral del asta anterior de la ME	Región medial del asta anterior de la ME
Músculos inervados	Músculos de escasa fuerza y gran precisión.	Músculos grandes encargados de la postura y el movimiento.
Ejemplo	Músculos de los dedos, de la fonación...	Músculos de las cinturas escapular y pélvica
Unidad motora	1: 5 (1 axón: 5 fibras esqueléticas)	1:1000 (1 axón: 1000 fibras esqueléticas)

### **Aponeurosis, fascias, epimisiso, perimisiso y endomisiso.**

Los músculos esqueléticos se llaman así por estar unidos a hueso mediante tendones. Las aponeurosis, membranas fibrosas blancas resistentes y brillantes, son las responsables de la unión del músculo con el tendón.

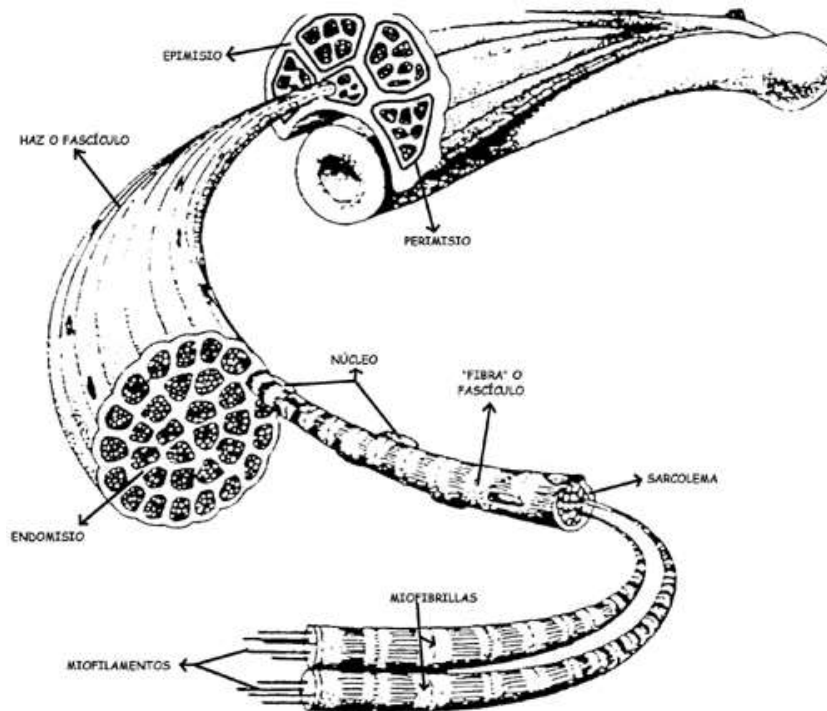
Las aponeurosis se continúan con el epimisiso una banda de tejido conectivo que envuelve al músculo (como la piel del chorizo). Si se realiza un corte transversal a un músculo de este tipo, se observan en su interior los haces musculares. Estos están rodeados a su vez por el perimisiso y por fascias. Se conoce como fascia a tejido conectivo denso reticular que separa y rodea los haces musculares con dos funciones:

- Conexión elástica de todos los fascículos
- Conexión entretrejida con el epimisiso a través de las fascias laterales o externas circundantes.

Lo que permite la unión de todas las haces entre sí y con el epimisio es la transmisión de la fuerza de contracción.

Además si a su vez se realiza un corte transversal de un haz muscular, se observan las fibras (= células) musculares multinucleadas. Estas están recubiertas una lámina basal sobre la que se apoya el endomisio.

- Longitud: 80-90% de las fibras son largas y miden del orden de centímetros, incluso decímetros. El 10% restante son fibras cortas.
- Diámetro: 10-80  $\mu\text{m}$ .

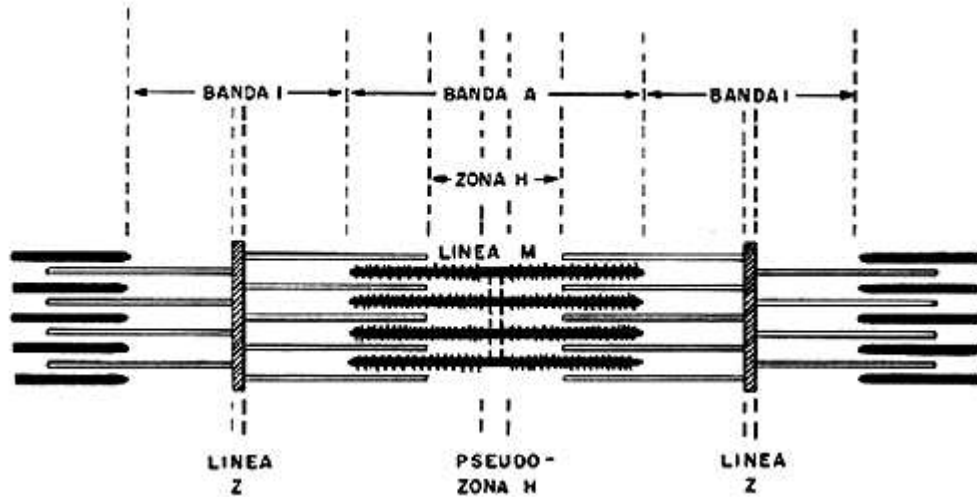


### Sarcómeros

La observación microscópica de las fibras de músculo esquelético dio lugar a una serie de descubrimientos muy importantes.

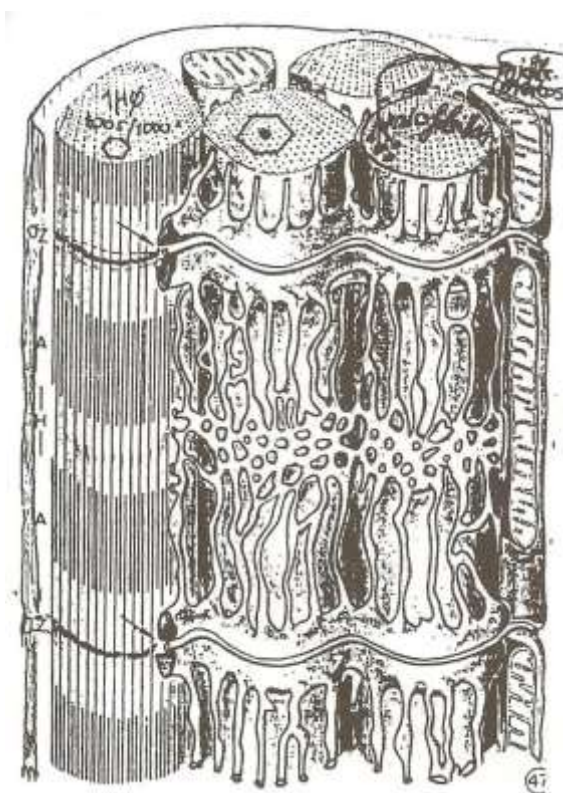
En primer lugar, se observó que en el interior de las células había miofibrillas formadas por miofilamentos (explicados más adelante). Además presentaban una estructura, a la que se denominó sarcómero, que se repetía a lo largo de todas ellas.

El sarcómero se extiende entre dos líneas gruesas a las que se denominó líneas Z. Justo en la distancia media entre las dos líneas Z aparece otra línea llamada línea M ("m" de mitad o de medio). Esta línea "m" se encuentra en una zona H ("h" de hell = claro en alemán) que a su vez se encontraba en una zona oscura, anisótropa, de longitud constante llamada zona A. A ambos lados de la zona A se extiende una región clara, la zona I ("i" de isotropa), que se continua más allá de la línea Z, hasta la siguiente zona A. Luego, para ser más precisos, la zona A está flanqueada por  $\frac{1}{2}$  de I.

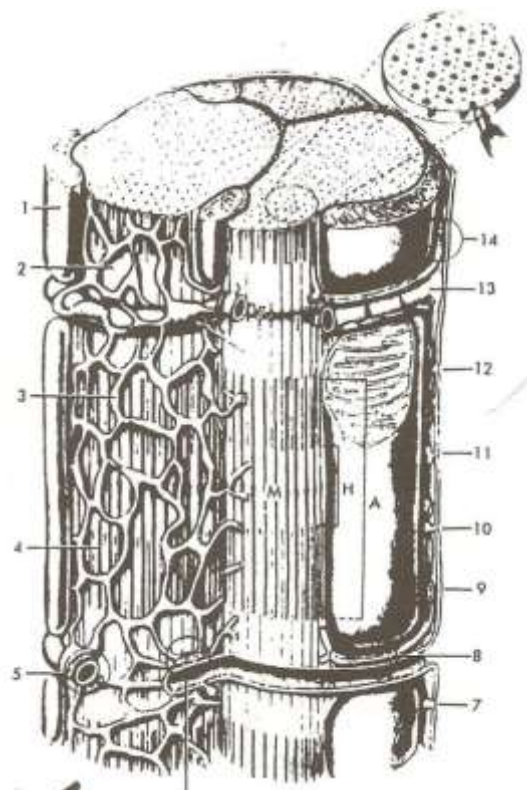


Fue difícil reconocer estas líneas y zonas ya que se encuentran envueltas por una compleja red de túbulos. La membrana se invagina a la altura de las líneas Z y forma túbulos que las rodean. Estas invaginaciones reciben el nombre de sistema tubular transversal (STT). Sobre estos tubos de membrana se dispone en REL, el cual se proyecta hacia arriba y hacia abajo hasta casi conectar con el de la siguiente línea Z<sup>1</sup>.

Por último, en la fibra muscular se encontraron una gran cantidad de mitocondrias y gotitas de glucógeno, un indicador de su alto consumo de energía.



Músculo estriado esquelético



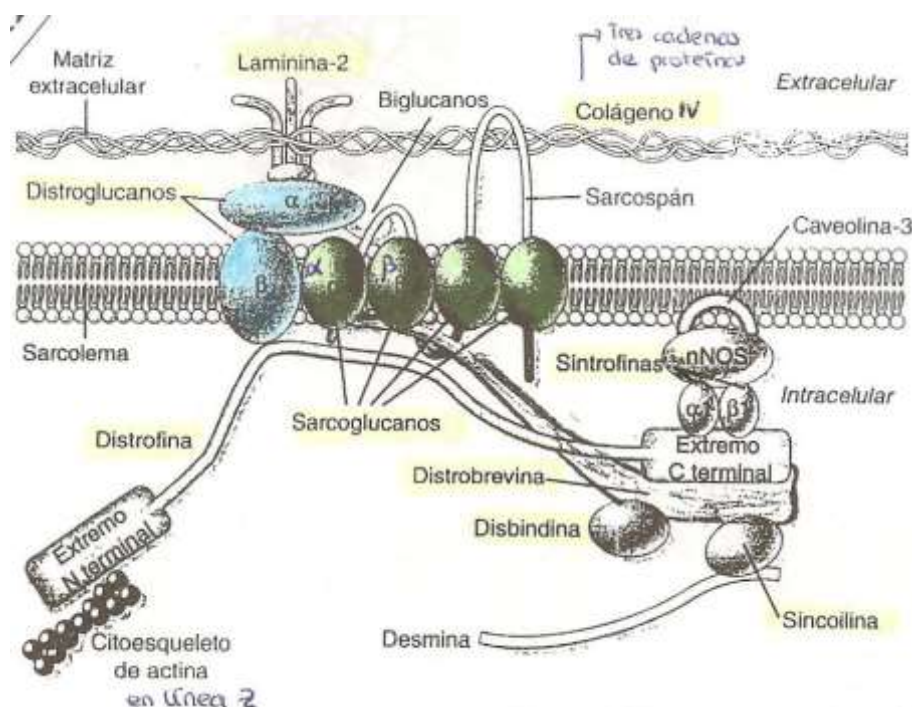
Músculo estriado cardíaco

<sup>1</sup> El REL del músculo esquelético está mucho más desarrollado que el del músculo cardíaco. Para compensarlo, en el corazón el STT es mucho más extenso.

## 2. Elementos proteicos de transmisión de fuerzas

Para que todo el músculo se contraiga a la vez es necesario que haya elementos proteicos que unan las miofibrillas entre sí y al endomisio. Las miofibrillas están unidas entre sí por su línea Z gracias a la desmina. El conjunto de miofilamentos unidos por desminas se ancla en la membrana del sarcolema gracias a dos complejos:

- CDG: complejo distrofina glucoproteínas
- CSG: complejo de sarcoglucanos.



Este complejo distrofina-glucoproteína es un enlace estructural entre el citoesqueleto de la célula muscular y la matriz extracelular, que parece estabilizar el sarcolema y prevenir de este modo la lesión inducida por contracción (rotura). La distrofia muscular de Duchenne se asocia con una pérdida de la distrofina

### Distrofia muscular de Duchenne

Las distrofias musculares constituyen un grupo de trastornos degenerativos determinados genéticamente. La distrofia muscular de Duchenne es la más frecuente de estas alteraciones. Afecta a uno de 3.500 varones (3-5 años de edad). Se produce una atrofia muscular importante, la mayoría de los enfermos están en silla de ruedas a los 12 años y muchos fallecen por una insuficiencia respiratoria en la edad adulta (30-40 años).

La DMD es un trastorno recesivo ligado al X, que se ha vinculado con un defecto en el gen de la distrofina, que determina la deficiencia de proteína distrofina en el músculo esquelético, la retina, el encéfalo y el músculo liso.

### 3. Canales de $\text{Ca}^{++}$ implicados en el acoplamiento electromecánico.

El ion calcio desarrolla un papel fundamental en la contracción muscular como se verá a continuación. La entrada de calcio desde el LEC y la salida del sarcolema es lo que va provocar el acortamiento de los sarcómeros. Estos movimientos son posibles gracias a los canales de calcio que se encuentra en el STT y el REL.

- En el STT: los canales son C<sub>Ca</sub>VD-R<sub>DHP</sub>, canales de calcio voltaje dependiente asociados al receptor de dihidropiridina (PM = 400.000). Estos canales tienen muy baja conductancia porque lo que es más relevante es su función mecánica. Se encargan de recibir el potencial de acción que llega a través de la membrana y activar mecánicamente al receptor de REL. (Acoplamiento electromecánico)
  
- En el REL: hay canales de calcio mecano-dependientes asociados al receptor de ryanodina<sup>2</sup> I. Se sitúan en la triadas, justo en frente de los C<sub>Ca</sub>VD-R<sub>DHP</sub>

#### **Funcionamiento**

Los canales de C<sub>Ca</sub>VD-R<sub>DHP</sub>, cuando llega el potencial de membrana generado en la placa terminal<sup>3</sup>:

- Se abren y permiten el paso de calcio al interior de la célula. Pero tienen muy baja conductancia, por lo que esta cantidad de calcio es mínima.
- Cambian de conformación de manera que abren estéricamente los canales de Ryl. Se produce la salida del calcio intrareticular y la  $[\text{Ca}^{++}]_{\text{LIC}}$  aumenta 100 veces.

---

<sup>2</sup> Alcaloide vegetal que estimula la salida de calcio del REL.

<sup>3</sup> Velocidad de transmisión = 3-5 m/s. Tiempo que dura el estímulo = 5 ms.

Nota: En el músculo cardíaco el funcionamiento es un poco diferente. Principales diferencias:

- El STT está más desarrollado que en el músculo esquelético
- A los canales  $CCaVD-R_{DHP}$  les falta la subunidad  $\gamma$ .
- La distancia entre el STT y el REL es mayor
- Los canales de REL están asociados al receptor de Ryanodina de tipo II.

Cuando las aurículas, ventrículos, haz de Hiss y fibras de Purkinje reciben el  $E_a$  (recordar dibujo del potencial de acción) generado en la placa terminal, se abren los  $CCaVD-R_{DHP}$  y entra más calcio al interior celular que en el músculo esquelético (primer incremento de calcio). Este calcio que ha entrado activa a los canales de ryanodina II para que se abran y liberen el  $Ca^{++}$  intrareticular (segundo incremento de calcio). Hay que notar que los canales de ryanodina II no se abren estéricamente, sino mediante iones calcio.

Así pues, se puede observar que en ambos casos la fuente de la contracción muscular es el calcio del REL; en un 100% en el músculo esquelético y en un 80% en el corazón.

## 4. Proteínas contráctiles de las miofibrillas

En “la base del cilindro” (1  $\mu\text{m}$  de diámetro) que es la miofibrilla, se observan “puntitos” que corresponden a filamentos gruesos y delgados organizados espacialmente. Los filamentos gruesos se corresponden con la miosina y los delgados con la actina. Cada filamento de miosina está rodeado de 6 actinas y cada filamento de actina está rodeado por 3 miosinas. Es decir, por cada “n” moléculas de miosina, hay “2n” de actina.

### 1. Filamentos de la línea Z.

Se desconoce la naturaleza exacta de los filamentos Z pero se sabe por cortes longitudinales que reflejan una estructura piramidal hexagonal en la que se insertan los filamentos de actina F.

En la banda Z se insertan todos los filamentos proteicos resistentes de anclaje:

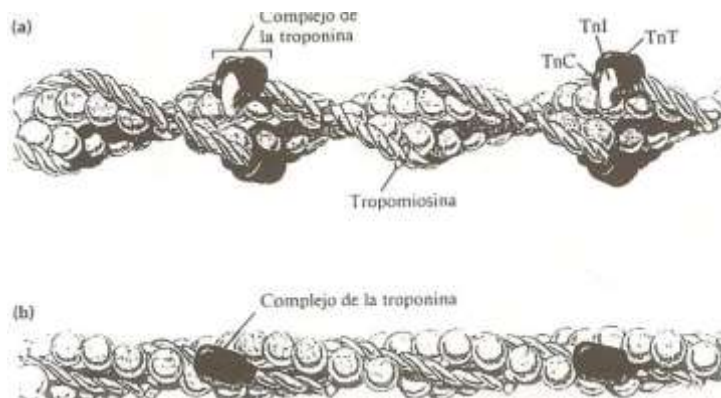
- Desminas: unión miofibrilla – miofibrilla
- Distrofina: unión miofibrilla – sarcómero
- Actina – nebulina
- Titina o conectina

### 2. Filamentos delgados (7 $\mu\text{m}$ ). Complejo actina

- a. Tropomiosina: proteína fibrosa que sustenta 7 actinas. Las tropomiosinas se suceden una detrás de otra. Dos cadenas se unen formando un bucle en cuyo interior se encuentran las actinas globulares.
- b. Actina. Los monómeros de actina, llamados actina G (= 60 kDa) forman polímeros de actina F sobre la tropomiosina. Las moléculas de actina tienen una gran afinidad química por las cabezas de miosina.

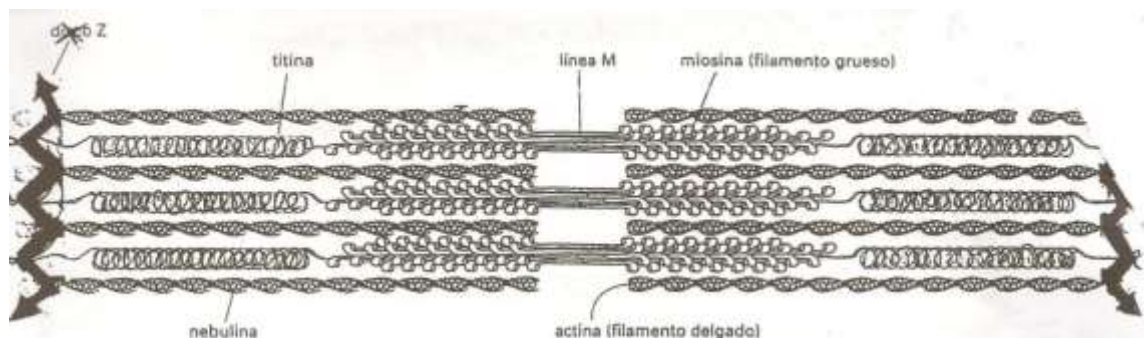
- c. Troponina: la troponina es un complejo formado por tres subunidades
- Troponina T: molécula de unión de a tropomiosina
  - Troponina C: sensor de calcio. Tiene una gran similitud con la calmodulina.
  - Troponina I: Inhibe físicamente la unión actina – miosina.

Las troponinas se disponen alternativamente en sobre los grupos de 7 actinas



### 3. Filamentos gruesos de miosina II

- a. Proteínas elásticas: Dentro del filamento grueso hay 2 titinas o conectinas. Este es el polipéptido más grande conocido ( $PM = 1 \times 10^6$ ) y representa un 10% del peso muscular. Actúa a modo de sostén manteniendo los filamentos de miosina contenidos en el sarcómero. Son proteínas dotadas de alta elasticidad por su forma de muelle y por tener la secuencia de aminoácidos PEVK (Pro – Glu – Val- Lys).<sup>4</sup>



- b. Miosina ( $PM = 500.000$ ).

<sup>4</sup> El músculo esquelético, independientemente de la actina y la miosina, se comporta como una goma elástica debido a la titina y al tejido conectivo (epimisio, perimisio, fascias...)

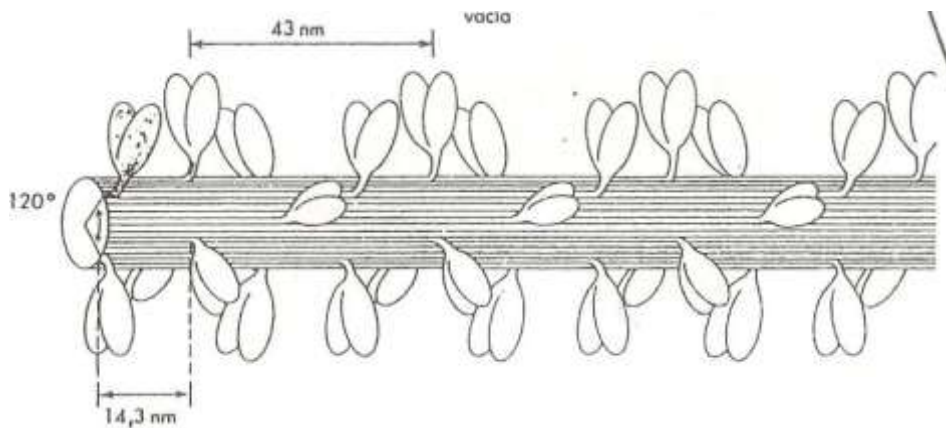


La cabeza de la miosina tiene dos dominios de unión:

- Dominio de unión a la actina G
- Dominio de unión a ATP. Tiene actividad miosin-ATPasa pero en sentido estricto que esta actividad corresponde al complejo acto-miosina.

#### Disposición espacial de las moléculas de miosina (maqueta de clase)

La formación de filamentos comienza con una asociación entre los extremos de las colas de las moléculas de miosina, obteniéndose de esta manera una zona central vacía que carece de proyecciones. Las coronas formadas por tres puentes transversales se proyectan en ángulos de 120 grados relativos uno al otro en intervalos de 14,3 nm a lo largo del filamento grueso. Cada corona rota unos 60 grados a medida que desciende por el filamento. Dentro de cada fila cada puente transversal está separado del otro por 43 nm. El resultado final es un filamento grueso con seis filas de puentes transversales a lo largo.



# 5. Contracción muscular

## Ciclo de contracción

PASO 1: Cada una de las dos cabezas de miosina se une a un ATP en su sitio de unión. De esta forma, el complejo cabeza M- ATP constituye con el resto del filamento de miosina un ángulo aproximado de 90 grados. En este estado sólo existe la unión débil con la actina.

La llegada del  $\text{Ca}^{++}$  sobre el complejo troponina-tropomiosina determina que la actina active la ATPasa de la miosina con lo que se hidroliza el ATP. Surge entonces el complejo actina-miosina-APD-Pi, lo que lleva a que la constante de asociación actina-miosina aumente en cuatro potencias decimales.

PASO 2: Luego se libera el Pi de este complejo lo que permite que las cabezas de miosina II se desplacen 40º. Esto da como resultado que los filamentos de actina y miosina se deslicen unos sobre otros. La liberación ulterior de del ADP desencadena la segunda parte del golpe de potencia, que lleva a las cabezas de miosina a su posición final.

PASO 3 y 4: El complejo actina-miosina restante es estable y sólo puede pasar nuevamente a una unión mucho más débil por una nueva unión del ATP a las cabezas de miosina (“efecto de ablandamiento” por ATP). El  $\text{Ca}^{++}$  liberado del REL es bombeado nuevamente hacia allí de forma constante y con consumo de ATP

En el músculo del organismo muerto no se forma más ATP. Esto significa que no se puede bombear nuevamente el  $\text{Ca}^{++}$  a los túbulos longitudinales y que tampoco se dispone de ATP para la disolución del complejo estable actina-miosina. Se produce el rigor mortis que desaparece con la degradación de las moléculas de actina y miosina.

*Nota: este ciclo guarda cierta similitud con el de la SPA*

- *Se consume un ATP por ciclo*
- *El ATP tiene una función energética y otra plástica*

### Datos numéricos sobre el acortamiento

Imaginemos que tenemos un sarcómero con dos uniones acto-miosina a ambos lados de la línea M. Si este se contrae (dos golpes de remo), se observa experimentalmente que a cada lado se acorta 4 nm.

En un sarcómero “normal”, en reposo hay un 100% de solapamiento actina-miosina, es decir, todas las cabezas de miosina están en contacto con actina. El sarcómero mide entonces 2'05  $\mu\text{m}$ . Cuando se produce la máxima contracción del sarcómero, la longitud de la región A permanece constante (1'60  $\mu\text{m}$ ) mientras que la del sarcómero disminuye a 1'65  $\mu\text{m}$ . Así pues:

$$2'05 - 1'65 = 0'40 \mu\text{m} = 400 \text{ nm es el } 100\% \text{ de contracción (50\% a cada lado)}$$

Luego el acortamiento provocado por dos cabezas de miosina, una a cada lado, es:

$$\begin{array}{l} \text{Si } 400 \text{ nm} \longrightarrow 100\% \text{ acortamiento} \\ 8 \text{ nm} \longrightarrow x \end{array} \quad \left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{Si } 400 \text{ nm} \longrightarrow 100\% \text{ acortamiento} \\ 8 \text{ nm} \longrightarrow x \end{array}} \right\}$$

$$x = \frac{8 \times 100}{400} = 2\% \text{ del acortamiento total}$$

También se puede calcular el número de golpes de remo necesarios para provocar el acortamiento total del sarcómero.

$$\begin{array}{l} \text{Si } 2 \text{ golpes de remo} \longrightarrow 2\% \text{ acortamiento} \\ x \text{ golpes de remo} \longrightarrow 100\% \text{ acortamiento} \end{array} \quad \left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{Si } 2 \text{ golpes de remo} \longrightarrow 2\% \text{ acortamiento} \\ x \text{ golpes de remo} \longrightarrow 100\% \text{ acortamiento} \end{array}} \right\}$$

$$x = \frac{2 \times 100}{2} = 100 \text{ golpes de remo} = 50 \text{ golpes de remo a cada lado}$$

### Otra forma de ver la contracción: papel de las troponinas

En reposo la TnI se interpone físicamente entre la actina y la miosina e impide su unión. Cuando durante la actividad física, aumenta el calcio intracelular se producen dos cambios de conformación:

- La TnI deja de interponerse entre la actina y la miosina
- La tropomiosina se introduce en el surco situado entre las dos hebras de la hélice.

Se produce el choque actina-miosina: unión débil  $\rightarrow$  sale Pi  $\rightarrow$  unión fuerte  $\rightarrow$  golpe de remo. Como se ha visto en el apartado anterior, cada golpe de remo produce un 1% del acortamiento total del sarcómero. El ciclo no se produce simultáneamente en todas las cabezas de miosina debido al avance gradual del calcio. Si esto no sucediera así, la fuerza de contracción sería muy brusca. Para un acortamiento sarcomérico total son necesarios uno 50 golpes de remo a cada lado.

### Consideraciones

1. La contracción muscular necesita “tres cosas:

- a. Impulso nervioso transmitido por  $\alpha$ -motoneuronas
- b. ATP
- c. Elevada concentración de calcio intracelular

ATENCIÓN: El O<sub>2</sub> no es indispensable para que se produzca la contracción

2. Empleo de la energía liberada por el ATP. Del 100%:

- 60% liberado en forma de calor. Principal fuente de calor corporal. De hecho, cuando disminuye el movimiento de los músculos (ej.: sueño) se siente frío. Este calor es vital.
- 40% trabajo mecánico
  - 2/3 implicado en el proceso contráctil. Interacción actina-miosina
  - 1/3 implicado en la relajación muscular. Es necesario tanto para introducir el Ca<sup>++</sup> de nuevo en el REL como para ejercer el “efecto ablandador”.

De hecho, cuando se realiza un EF muy intenso puede ocurrir que todo el ATP al producir la contracción de manera que no se puede dar la relajación. A la contracción permanente por falta de ATP se le llama calambre. Consecuencias:

- Dolor por microtraumatismo y miofibrolisis
- Isquemia: el calambre obstruye los vasos sanguíneos. No llega el oxígeno necesario para generar nuevo ATP. El proceso se complica.

3. Rigor mortis

Después de la muerte, disminuyen los niveles de ATP con lo cual ni el Ca<sup>++</sup> puede volver al REL ni se pueden ejercer el efecto relajante plástico. En consecuencia

aparece un rigidez muy característica entre los 10' y las 2 horas posteriores a la muerte y dura unas 72 horas. Este dato permite al forense determinar el tiempo del fallecimiento.

4. Todo el tiempo en que la actina está unida fuertemente a la miosina el músculo es rígido e inelástico

## 6. Dimensiones sarcoméricas en músc. esquelético vs musc. cardiaco.

### Músculo esquelético

- (C) Máximo estiramiento sarcomérico:

La longitud del sarcómero es 3,65  $\mu\text{m}$ .

0% de solapamiento actina-miosina

- (A) Reposo:

La longitud del sarcómero es 2'05  $\mu\text{m}$ .

100% de interacción actina-miosina.

Máxima fuerza de contracción posible

- (B) Máximo acortamiento sarcomérico:

La longitud del sarcómero es 1'65  $\mu\text{m}$

100% interacción actina-miosina pero

ya no se puede acortar más

### Músculo cardiaco

- (A) Reposo:

Longitud del sarcómero: 1'90  $\mu\text{m}$

15% de la actina no operativa, sólo

Un 85% de la actina está operativa

- (B) Aumento actividad cardiaca (ej.:EF):

Longitud del sarcómero: 2'20  $\mu\text{m}$

El corazón recibe más sangre se distienden las paredes y entonces...

100% de la actina contacta con miosina

Aumenta la fuerza de contracción

Esto permite dibujar la siguiente curva.

