MUSCULO ESTRIADO ESQUELETICO

El músculo esquelético está constituido por células cilíndricas multinucleadas, de forma alargada, que reciben el nombre de “fibras musculares”. Pueden llegar a medir varios centímetros de longitud, sin embargo éstas no se extienden a lo largo de todo el músculo, sino que se disponen en fascículos superpuestos relacionados entre sí mediante la interposición de tejido conectivo. La capa de tejido conectivo que rodea al músculo entero se denomina epimisio, desde éste se originan finos septos o trabéculas dirigidos hacia el interior, los cuales envuelven a los fascículos musculares constituyendo el perimisio. Desde esta última estructura se origina un delicado retículo de tejido conectivo en relación a cada fibra muscular individual, llamado endomisio (Fig. 1). Esta trama de tejido conectivo distribuye las fuerzas que afectan al músculo e integra la actividad de las unidades contráctiles permitiendo un cierto grado de libertad de movimiento entre ellas.

Los vasos sanguíneos que irrigan al músculo esquelético son conducidos por los septos de tejido conectivo y se ramifican formando un rico lecho capilar alrededor de cada fibra muscular. Los capilares son lo suficiente tortuosos para acomodarse a los cambios de longitud de las fibras, estirándose durante la

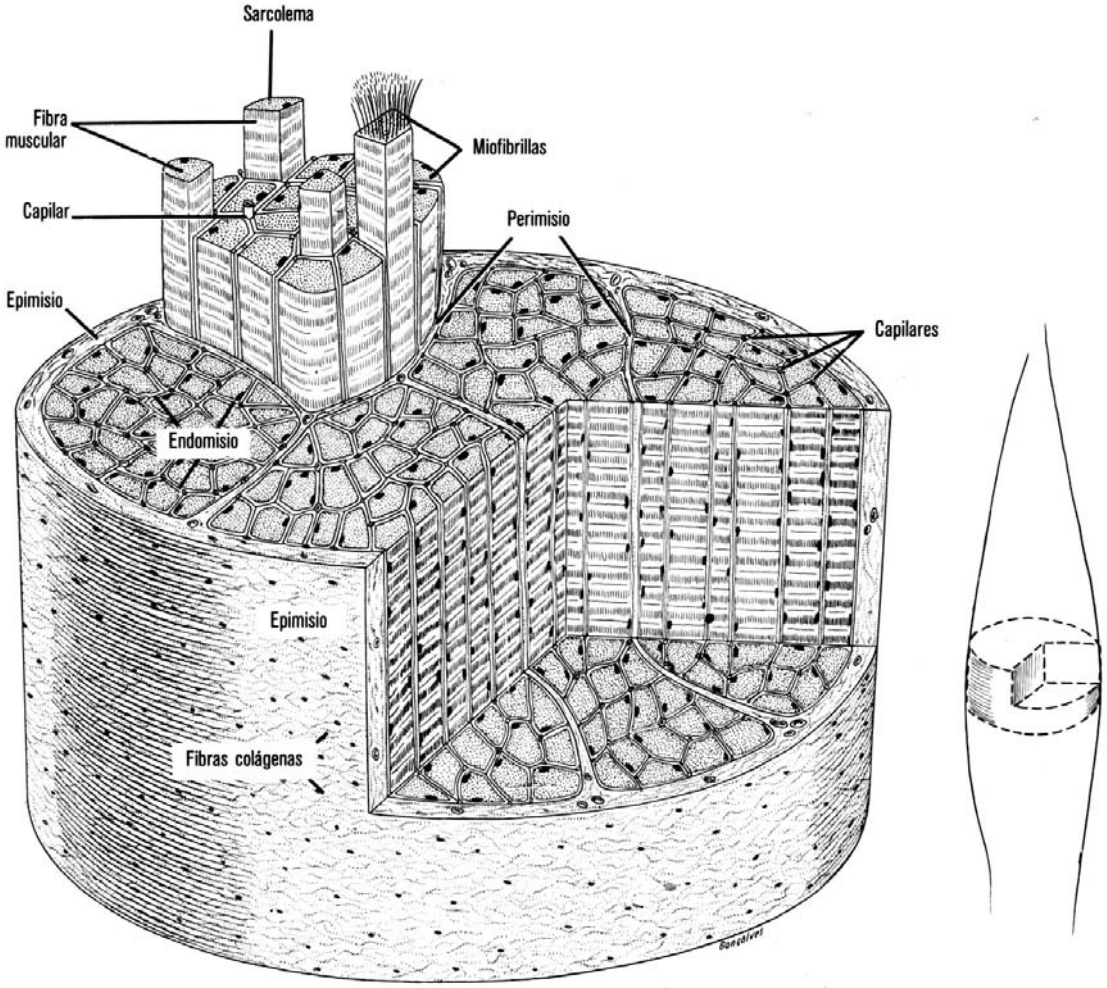


Fig.1 Dibujo esquemático ilustrando la organización del músculo estriado esquelético. Abajo, a la derecha, el esbozo de un músculo del cual fue retirado un segmento (punteado) representado en la figura mayor a la izquierda.

elongación y retorciéndose en la contracción. La inervación utiliza la misma vía. Cada fibra muscular del músculo esquelético presenta cerca de su centro una terminación nerviosa motora, la placa motora o unión mioneural.

Las fibras musculares esqueléticas se originan de la fusión de cientos de células precursoras (mioblastos) durante la embriogénesis. Esto determina que en el adulto cada célula sea considerada como un sincisio, conteniendo una cantidad variable de núcleos (hasta varios cientos) dependiendo de la longitud de la célula. Los núcleos tienen una localización periférica a lo largo de la fibra muscular.

Algunos componentes de las células musculares presentan características peculiares por lo que han recibido una denominación especial.

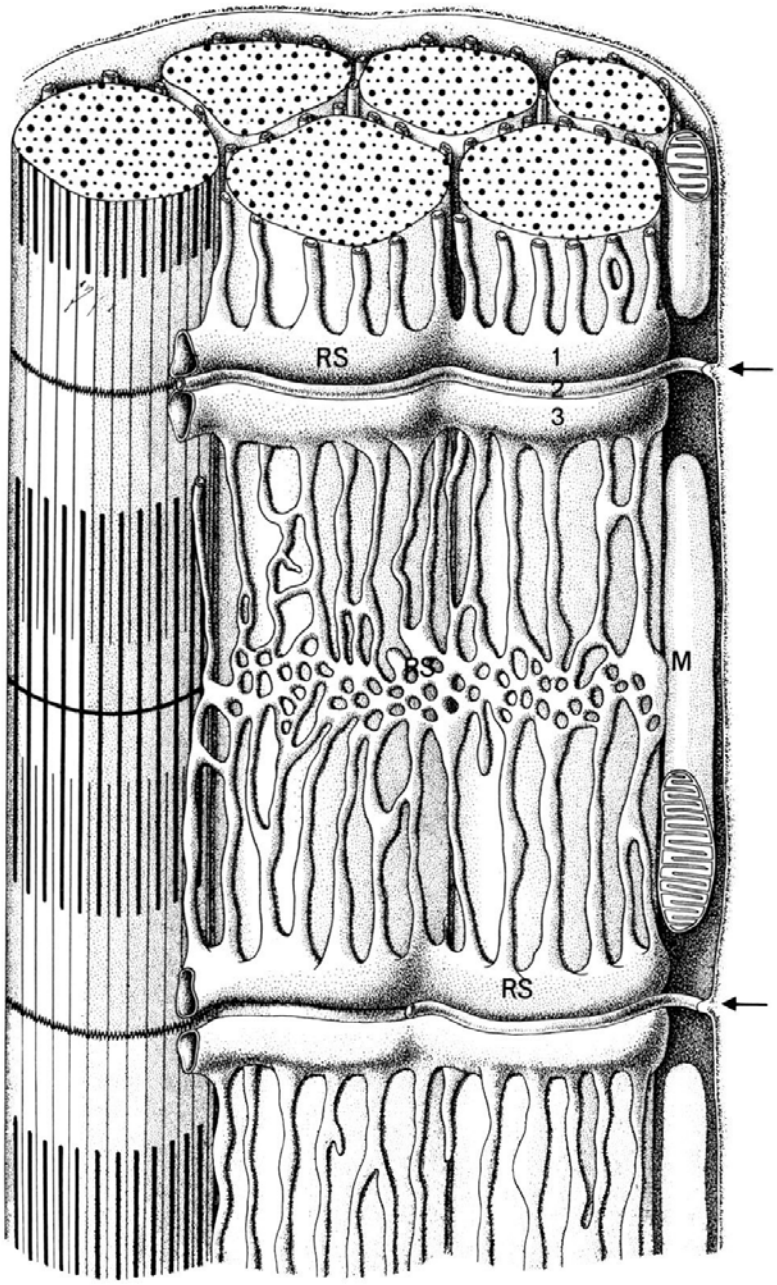


Fig. 2 Dibujo tridimensional del músculo estriado de anfibio. A la derecha se observa el sarcolema de donde parten los túbulos del sistema T (flechas) que establecen contacto con el sistema de cisternas del retículo sarcoplasmático (RS), formando las tríadas (v. 1, 2 y 3). Junto a la superficie interna del sarcolema, mitocondrias. A la izquierda del dibujo, una miofibrilla no cubierta por el retículo sarcoplasmático y túbulos del sistema T. En la superficie de corte que aparece arriba, los filamentos gruesos y finos están cortados transversalmente. Obsérvese que los filamentos finos se disponen como un hexágono alrededor de cada filamento grueso.

El sarcolema corresponde a la membrana celular de la célula muscular (Fig. 2), la cual se asocia íntimamente con una envoltura de lámina basal que rodea completamente a cada célula muscular. Tanto la membrana celular, come la envoltura de lámina basal presentan proteínas especiales en el sitio en que se produce la unión neuromuscular. Estas características persisten incluso después que el músculo ha sido denervado actuando de guía para la regeneración de las terminaciones nerviosas motoras y permitiendo el restablecimiento de la inervación.

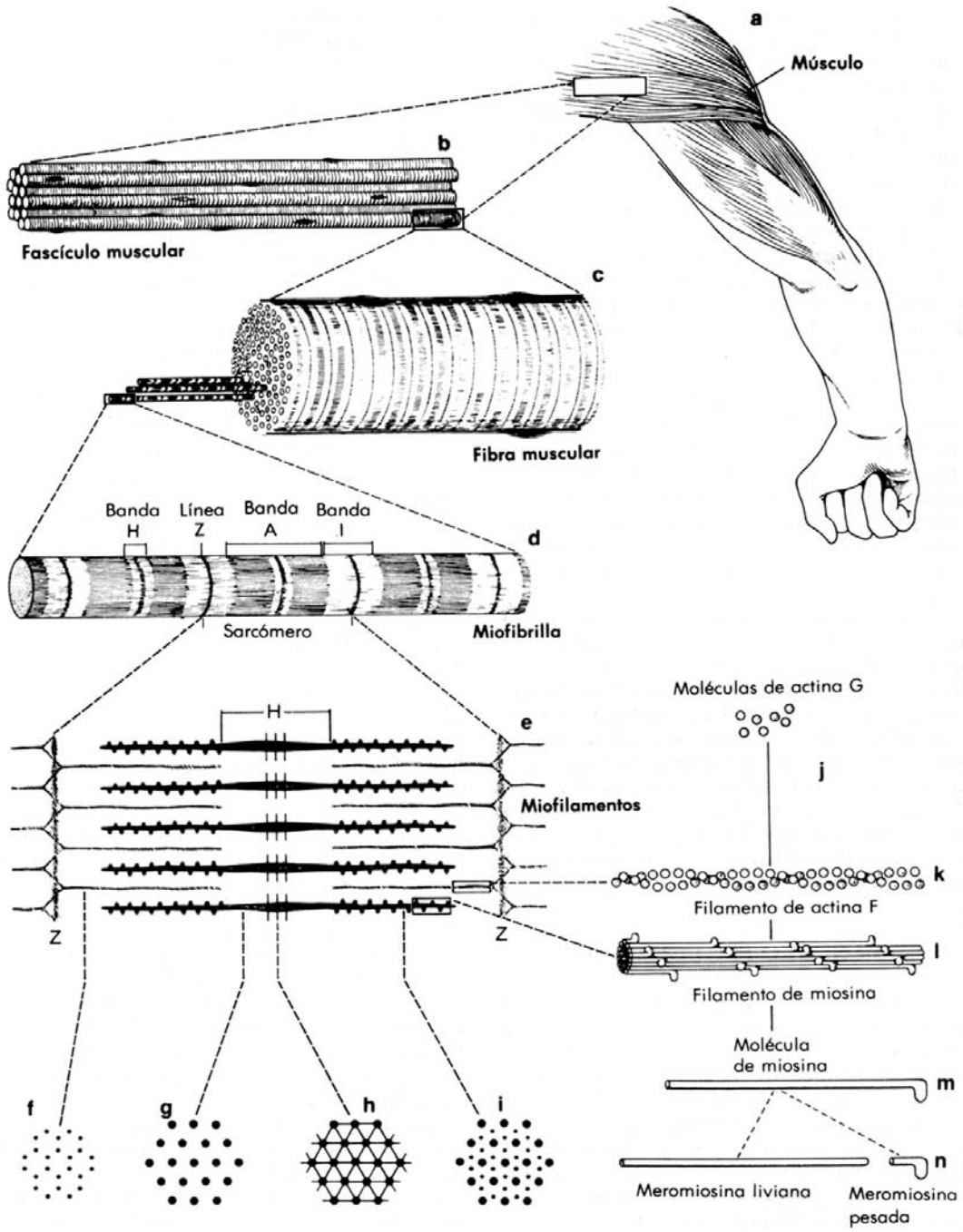


Fig. 3 Esquema de la organización del músculo esquelético, desde el nivel macroscópico hasta el nivel molecular. F, G, H e I son cortes transversales a los niveles señalados.

El sarcoplasma de una fibra muscular corresponde al citoplasma de otros tipos celulares, las organelas citoplasmáticas como el aparato de Golgi, inclusiones de glucógeno, vacuolas lipídicas, etc., se encuentran ubicadas cerca de los polos de los núcleos. Esta ubicación periférica se debe a que la mayor parte del volumen citoplasmático es ocupado por las miofibrillas, entre las cuales de disponen abundantes mitocondrias (sarcosomas) de crestas muy numerosas y poco espaciadas.

Las miofibrillas son los elementos contráctiles de las células musculares esqueléticas (Fig. 3), tienen forma cilíndrica, 1-2 μm de diámetro y presentan estriaciones transversales, visibles al microscopio óptico como una alternancia de bandas claras (bandas "I") y oscuras (bandas "A"), las cuales son responsables de la apariencia "estriada" de la célula muscular esquelética (Figs. 3 y 4). En el centro de cada banda I aparece una línea oscura llamada línea "Z" (o disco Z). Las estructuras delimitadas por dos líneas Z sucesivas corresponden a la unidad funcional del músculo estriado y reciben el nombre de sarcómeras. En el centro de la banda A aparece una banda clara llamada banda "H", la cual también contiene una línea en su centro, denominada línea "M".

La sarcómera es una estructura tridimensional formada por miofilamentos delgados y gruesos dispuestos en forma ordenada y paralela. Los filamentos gruesos son polímeros de miosina-II. Tienen 100 Å de diámetro y 1,5 μm de longitud. Son el constituyente principal de la banda A y determinan su ancho. Se mantienen ordenados dentro de la sarcómera debido a la presencia de finas conexiones transversales que se alinean en el punto medio de la banda A (línea M). Los filamentos finos están constituidos principalmente por polímeros de actina y proteínas asociadas. Tienen 50 Å de diámetro y se unen a los discos Z localizados en ambos extremos de la sarcómera. Desde ahí, se extienden aproximadamente 1 micrón hacia el interior de la sarcómera entrecruzándose con los filamentos gruesos. El deslizamiento de los filamentos delgados sobre los gruesos determina un acortamiento de las sarcómeras y es responsable finalmente de la contracción muscular. La profundidad a la que penetran los extremos de los filamentos delgados hacia el interior de la banda A varía con el grado de contracción de la sarcómera. La banda H corresponde a la región central de la banda A donde no penetran los filamentos delgados. En las miofibrillas estiradas la banda H es ancha, mientras que durante la contracción es muy estrecha o ausente por completo (Figs. 3 y 4). La banda I corresponde a la zona de filamentos delgados que no ha penetrado al interior de la banda A y también se estrecha durante la contracción muscular.

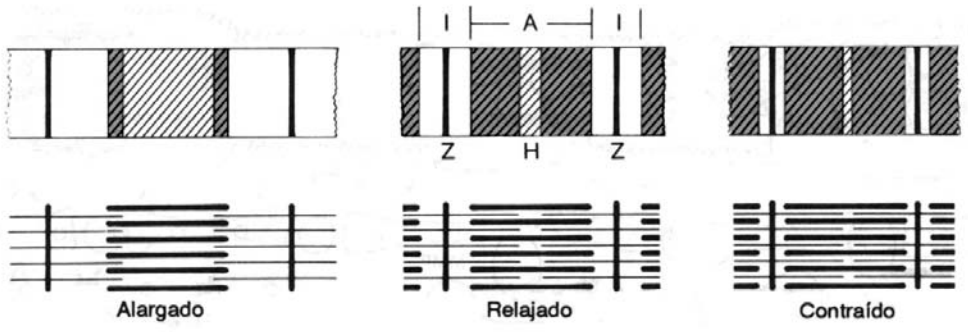


Fig. 4 Bandeo sarcomérico y relaciones de los miofilamentos durante los tres diferentes estados fisiológicos.

Filamentos gruesos. La miosina-II es una proteína de 500.000 D que consiste de 6 subunidades polipeptídicas. 2 cadenas pesadas idénticas de 200.000 D y 2 pares de cadenas livianas de aproximadamente 20.000 y 16.000 D cada una (Fig. 5a). La región amino-terminal de la cadena pesada tiene una estructura globular y forma la cabeza de miosina, a la cual se unen une cadena liviana de cada tipo. La región carboxilo-terminal tiene una estructura de α hélice extendida que se asocia con el mismo dominio de la otra cadena pesada para formar la "cola" de la molécula. Las colas de miosina polimerizan espontáneamente dando origen a los filamentos gruesos (Fig. 5b). La cabeza globular de la molécula es el sitio de interacción con los filamentos de actina y el sitio de actividad catalítica para la hidrólisis de ATP (la cabeza de miosina es considerada como una ATPasa).

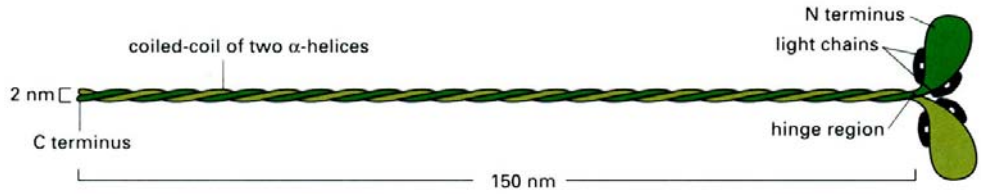


Fig. 5a Myosin-II. (A) A myosin-II molecule is composed of two heavy chains (each about 2000 amino acids long) and four light chains. The light chains are of two types (one containing about 190 and the other about 170 amino acids), and one molecule of each type is present on each myosin head (see Figure 5–23). Dimerization occurs by the two α helices wrapping around each other to form an α-helical coiled-coil, driven by the association of regularly spaced hydrophobic amino acids (see Figure 3–48). The coiled-coil arrangement makes an extended rod in solution, and this part of the molecule is termed the rod domain, or the tail. This type of structural motif is found in many other cytoskeletal proteins, enabling them to form an extended structure. (B) The two globular heads and the tail can be clearly seen in electron micrographs of myosin molecules shadowed with platinum. (B, courtesy of David Shotton.)

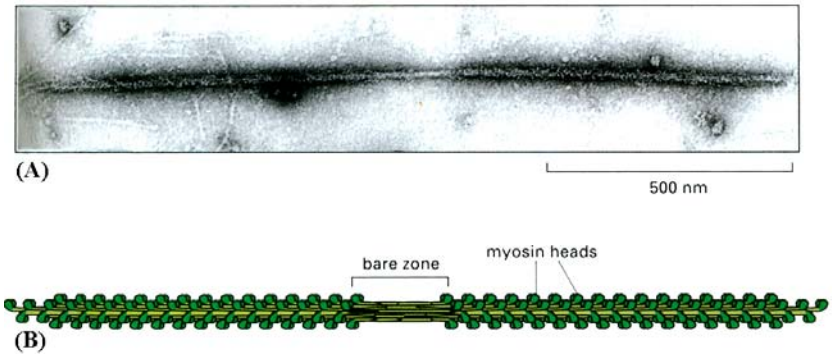


Fig. 5b The myosin-II thick filament. (A) Electron micrograph of a myosin-II thick filament isolated from frog muscle. Note the central bare zone. (B) Schematic diagram, not drawn to scale. The myosin-II molecules aggregate together by means of their tail regions, with their heads projecting to the outside. The bare zone in the center of the filament consists entirely of myosin-II tails.

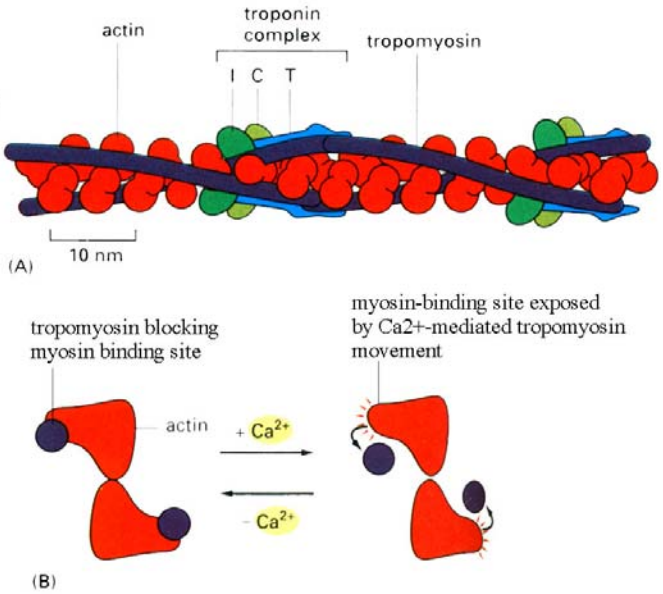
Filamentos delgados. La base de Los filamentos delgados está constituida por filamentos de actina, los cuales están formados por polímeros helicoidales de moléculas de actina G (globular, 42.000D) a los cuales se unen las proteínas accesorias denominadas tropomiosina y troponina (Fig. 6A).

La tropomiosina es una molécula alargada que se asocia a la superficie de los filamentos de actina inhibiendo la interacción entre actina y las cabezas de miosina.

La troponina es un complejo formado por tres cadenas polipeptídicas designadas como troponinas T, I y C. La troponina T tiene un sitio de unión para la molécula de tropomiosina y se cree que es responsable de la posición precisa del complejo troponina-tropomiosina a lo largo del filamento de actina. La troponina I tiene el sitio de unión a la actina y la troponina C tiene la capacidad de unir hasta cuatro iones Ca^{2+}

Fig. 6 The control of eskeletal muscle contraction by troponin

(A) A muscle thin filament showing the positions of tropomyosin and troponin along the actin filament (B) A thin filament shown end-on, illustrating how Ca2+ binding to troponin is though to relieve the tropomyosin blockage of the interaction of the myosin head with actin.



Hay sólo un complejo troponina-tropomiosina por cada siete monómeros de actina del filamento delgado. Cuando la troponina C une calcio sufre un cambio conformacional produciendo una relajación de la unión entre la troponina I y la actina, por lo que la tropomiosina es desplazada de su posición original permitiendo la interacción actina-cabezas de miosina y por lo tanto la contracción muscular. En el músculo relajado, la tropomiosina bloquea físicamente los sitios de la actina que hacen contacto con las cabezas de miosina.

La organela que regula la concentración citosólica de calcio en la célula muscular estriada es el retículo sarcoplasmático (corresponde al retículo endoplasmático liso de otros tipos celulares). Este sistema continuo de sarcotúbulos se extiende por todo el sarcoplasma y forma una densa red canalicular alrededor de cada miofibrilla. Los sarcotúbulos confluyen a intervalos regulares formando canales de mayor calibre, de orientación transversal, llamados cisternas terminales. Pares de cisternas terminales paralelas corren transversalmente a través de las miofibrillas en aposición estrecha con un elemento intermedio, el tubo transverso o tubo T. Los tubos T corresponden a invaginaciones de la membrana plasmática y asociados a un par de cisternas terminales constituyen las llamadas "triadas" del músculo esquelético. En el músculo esquelético de mamíferos las triadas se localizan a nivel de la unión entre bandas A e I. En el músculo de anfibios las triadas se encuentran a nivel de la línea Z en la banda I (Fig. 2).

Mecanismo de Contracción. La señal química proveniente del nervio motor gatilla la generación de un potencial de acción en la membrana celular de la célula muscular. Esta excitación eléctrica se conduce rápidamente hacia el interior de la célula siguiendo el curso de los tubos T, llegando así alrededor de cada miofibrilla. En esta región, la membrana de los tubos T se acopla estrechamente con la membrana de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico (triadas). La llegada del potencial de acción determina la apertura de canales de liberación de Ca^{2+} presentes en la membrana del retículo sarcoplásmico,

produciéndose un rápido incremento en los niveles citosólicos de Ca^{2+}. El Ca^{2+} se une a la troponina C de los filamentos delgados. Esto hace que la unión de troponina I a los filamentos de actina se relaje y la troponina T desplace a la tropomiosina (Fig. 6B). De esta manera los sitios de interacción de las moléculas de actina con las cabezas de miosina quedan expuestos.

La contracción muscular se produce por la interacción entre las cabezas de miosina y los filamentos de actina adyacentes; durante este proceso la cabeza de miosina hidroliza ATP. La hidrólisis de ATP y la disociación subsecuente de los productos de la reacción que permanecen firmemente unidos (ADP y Pi) producen una serie ordenada de cambios en la conformación de la molécula de miosina responsables de la producción de movimiento (esquematizados en la Fig. 7). Por lo tanto, cada molécula de miosina "camina" en una sola dirección a lo largo del filamento de actina adyacente. A medida que esto ocurre, la cabeza de miosina tracciona al filamento de actina y lo hace deslizarse sobre el filamento grueso. Cuando una cabeza de miosina se desprende otras se están uniendo, de tal manera que en un momento dado existirán algunas cabezas de miosina adheridas a los filamentos de actina y otras no. Cada filamento grueso tiene aproximadamente 300 cabezas de miosina y cada una cicla alrededor de 5 veces por segundo en el curso de una contracción rápida, deslizando Los filamentos delgados y gruesos a una velocidad de hasta 15 μm por segundo.

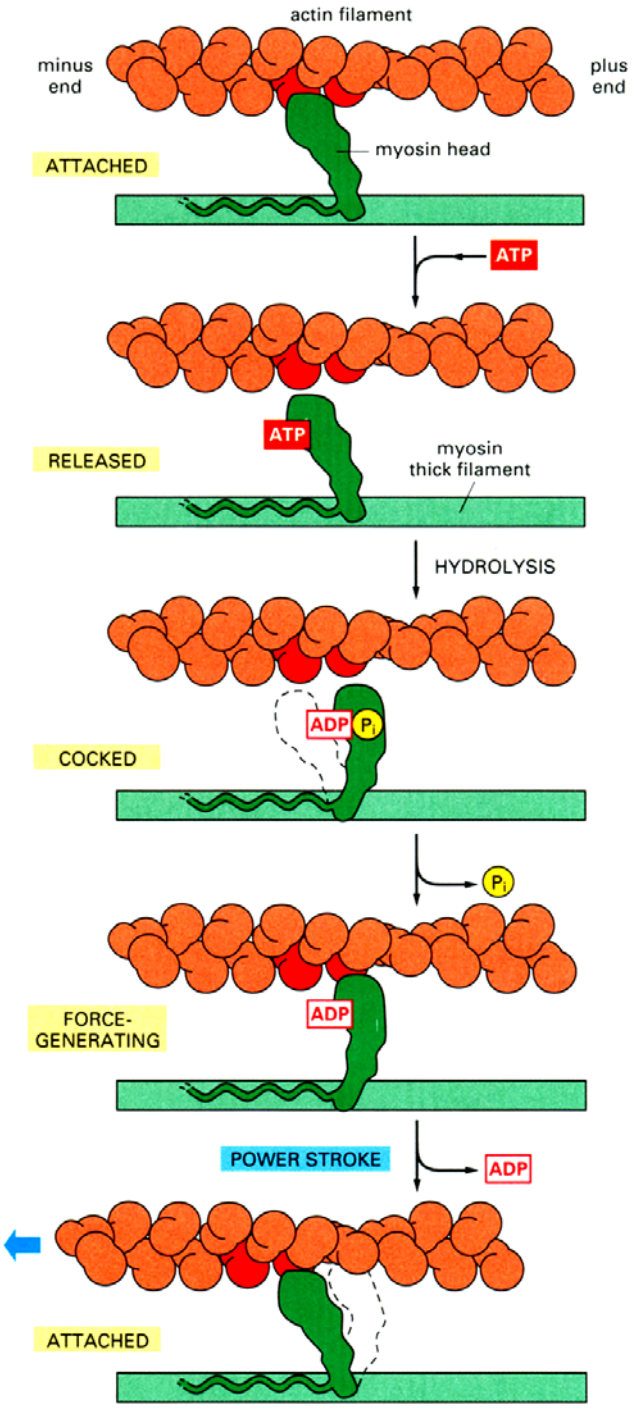


Fig. 7