

Substrati energetici della contrazione muscolare

- **Fosfocreatina**
- **Glucosio (scorte di Glicogeno, fegato e muscolo scheletrico)**
- **Acidi Grassi Liberi (Fatty Free Acid, FFA) (scorte di trigliceridi, tessuto adiposo)**
- **Amminoacidi (in particolare Branched Chain AA, BCAA, aa essenziali L-Val, L-Leu, L-Ile)**

Sistema dei fosfati ad elevata energia

Durante la contrazione muscolare, si verificano:

- **una deplezione di ATP;**
- **un incremento di ADP e AMP;**
- **un decremento nella concentrazione di fosfocreatina.**

Quindi, una variazione nella concentrazione dei:

- *composti con legami fosforici ad elevata energia;*
- *nucleotidi adenilici*

Richieste energetiche del muscolo durante alcune attività

Attività	Fosfato utilizzato (mol)	Turn over fosfato (mmol/min)	Substrati – Via metabolica	Meccanismo
Riposo 5 min	0.36	0.07	Grassi	Aerobico
100 m sprint	0.43	2.6	ATP e PCr	Anaerobico
400 m sprint	1.72	2.3	PCr – Glucidi (Glicolisi- Lattato)	Anaerobico
800 m sprint	3.45	2.0	Glucidi	Anaerobico/aerobi
1500 m corsa	6.00	1.7	Glucidi	Anaerobico/aerobi
Maratona	150	1.0	Glucidi e grassi	Aerobico

Adattato da Arienti e Fiorilli. Biochimica dell'attività motoria, Piccin editore

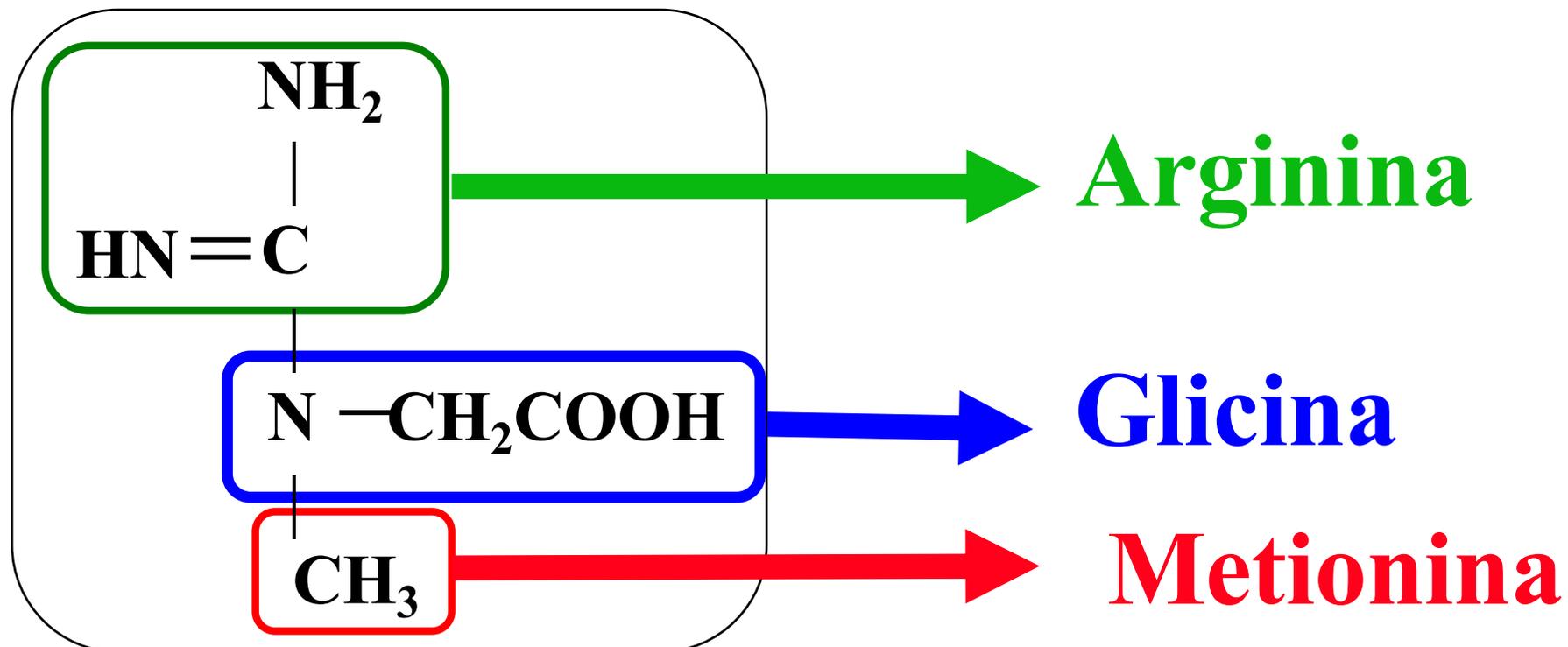
Meccanismi anaerobici alattacidi

Si distinguono 2 meccanismi alattacidi di sintesi di ATP :

- **Sintesi di ATP da fosfocreatina (attività creatin-chinasica)**
- **Sintesi di ATP da ADP (attività miochinasica)**

La creatina (1)

La creatina (Cr) composto azotato non proteico (acido **metil-guanidil-acetico**) è introdotta con la dieta (carni rosse): la sintesi di creatina richiede la cooperatività tra rene (sintesi di guanidin-acetato) e fegato (metilazione del guanidin-acetato a creatina). La biosintesi utilizza 3 aa: **arginina**, **glicina** e **metionina**.



Metabolismo della creatina

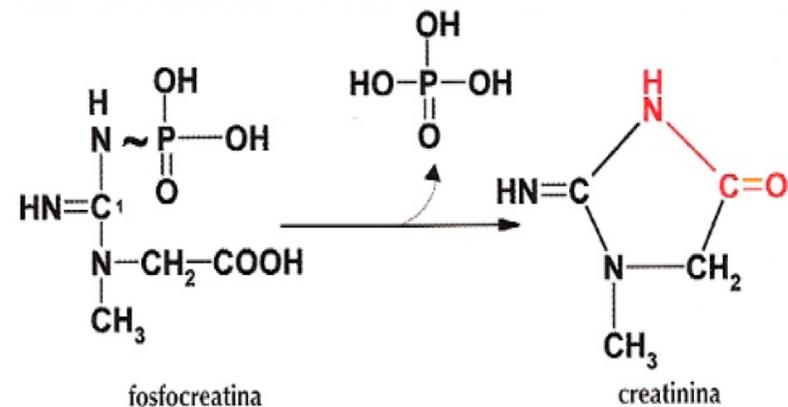
7

L'organismo umano possiede circa 1-2 g/Kg di creatina (**Cr**) ed il suo turn-over giornaliero è di circa 2 g; in un individuo adulto può raggiungere circa 120 g.

La Cr viene trasportata ai tessuti di utilizzo (**soprattutto muscolo, cuore e cervello**) dove viene fosforilata e trasformata in fosfocreatina (**PCr**)

Il muscolo scheletrico contiene circa il 95% di creatina, di cui circa i due terzi sono presenti in forma di fosfocreatina (**PCr**).

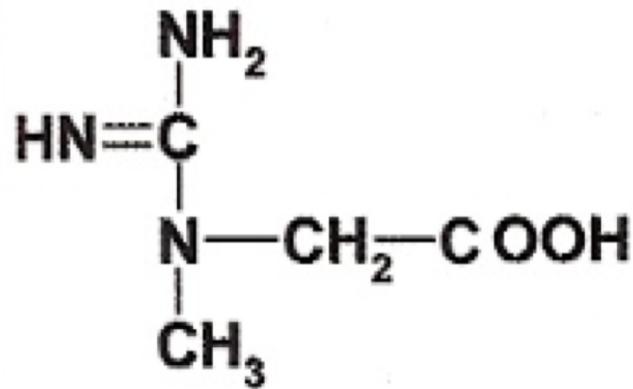
La fosfocreatina può ciclizzare spontaneamente producendo **creatinina** che viene escretata a livello renale



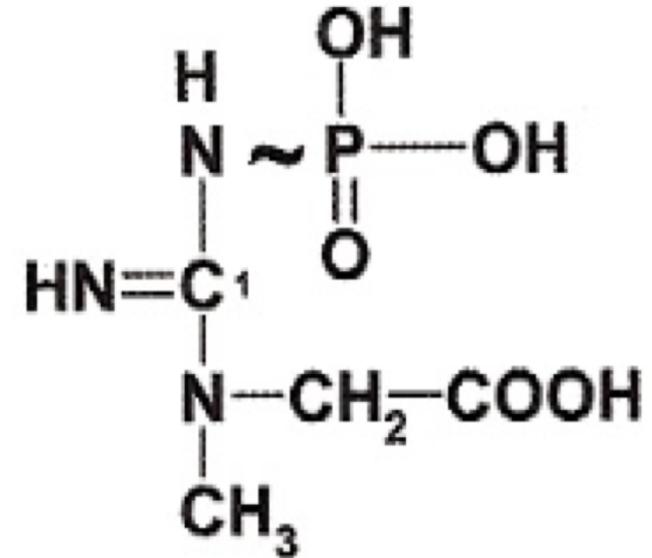
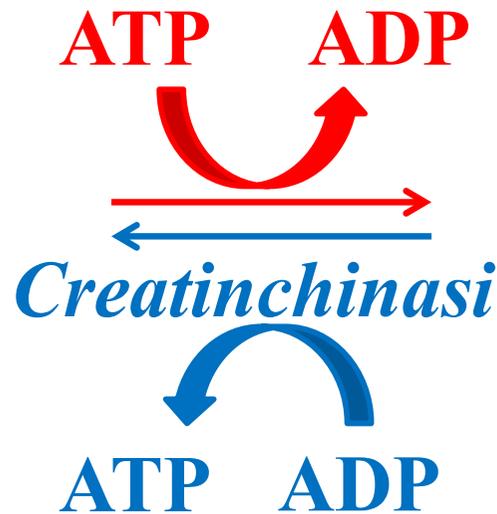
Il metabolismo della creatinina è costante e dipende dallo sviluppo delle masse muscolari

Sintesi di Fosfocreatina (PCr)

8



Creatina
(Cr)



Fosfocreatina
(PCr)

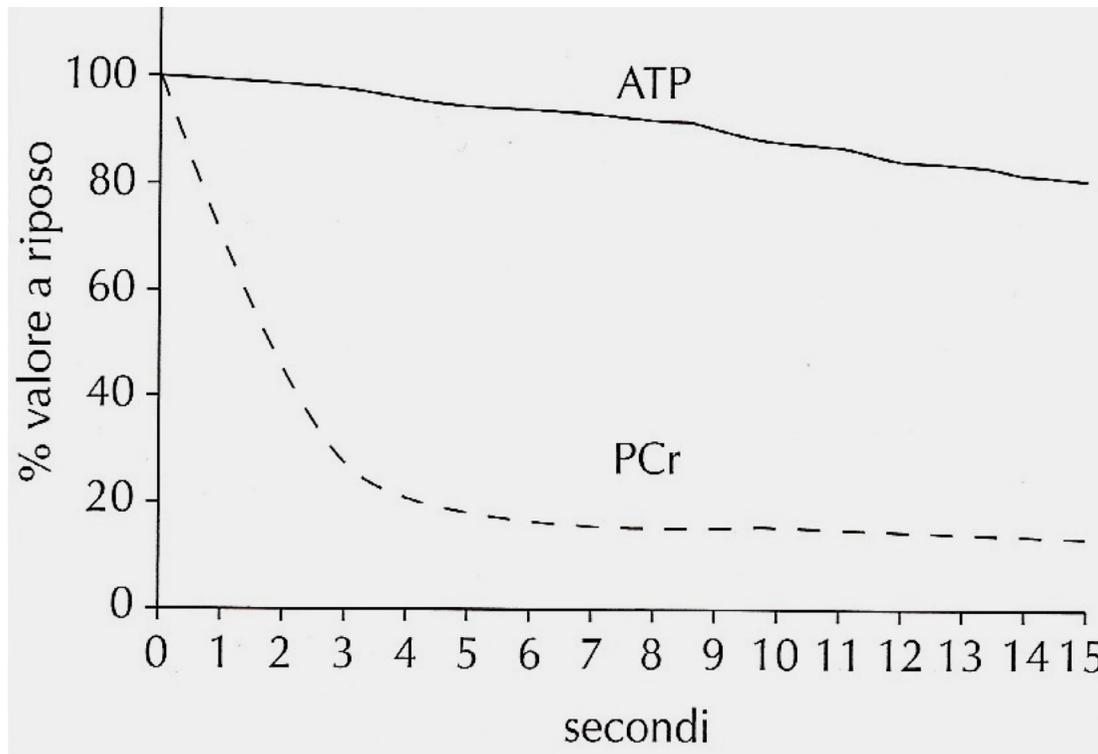
L'enzima *creatina chinasi* (CK) è in grado di catalizzare anche la reazione inversa.

Sono le concentrazioni dei substrati e dei prodotti a dirigere la direzione della reazione, che tenderà a raggiungere l'equilibrio.

Le concentrazioni di PCr nel muscolo sono 3–5 volte superiori (18-20 mM) a quelle di ATP (5-6 mM).

Sintesi di ATP da fosfocreatina

9



Durante uno sforzo intenso e breve (anaerobico) per pochi secondi, i livelli di ATP sono mantenuti costanti dalla rapida conversione di PCr in creatina.

Tamponamento energetico temporale

Tempi di 3–5 min sono sufficienti a ripristinare le scorte di PCr attraverso i meccanismi ossidativi aerobici, consentendo scatti successivi intervallati con qualche minuto di riposo.

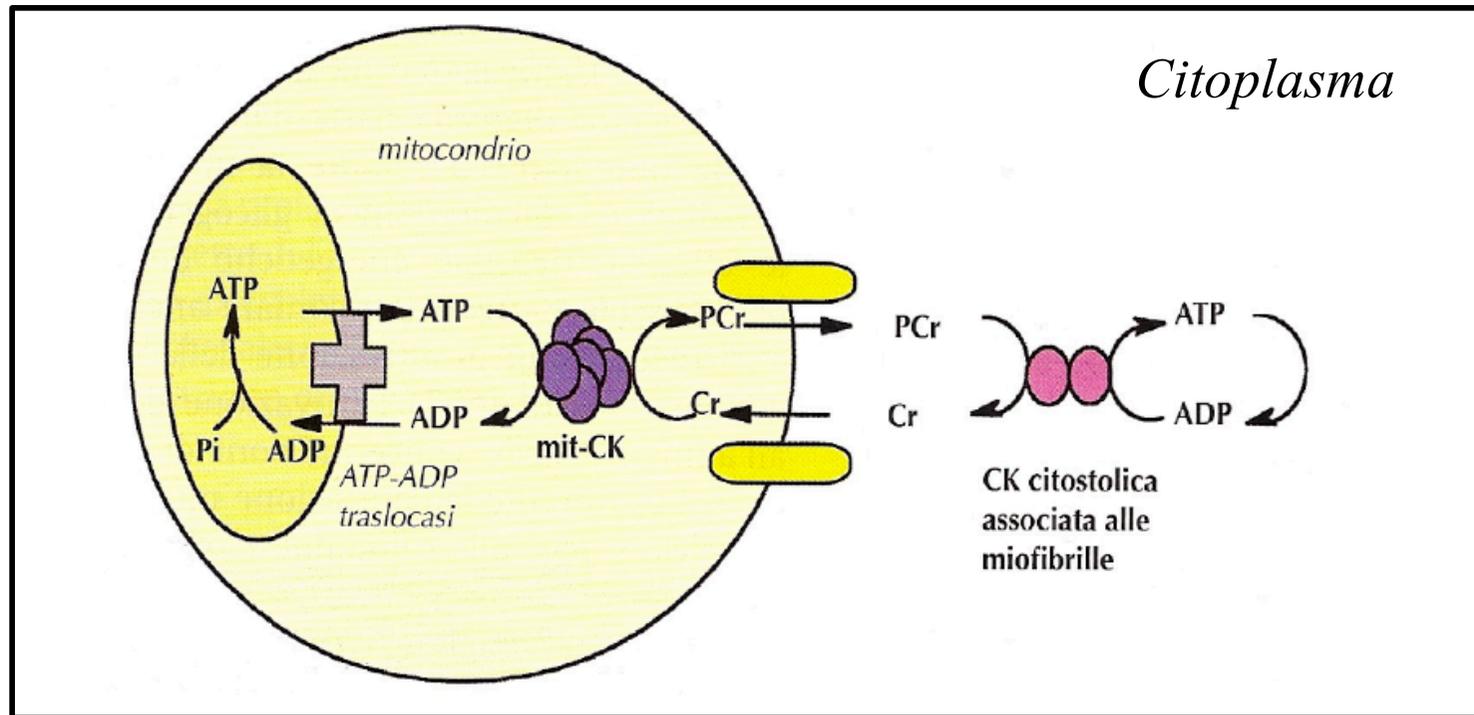
PCr: tamponamento energetico spaziale

Nel muscolo scheletrico e cardiaco, la PCr agisce anche come effetto nell'accoppiamento tra produzione di ATP a livello mitocondriale ed utilizzo di Energia a livello delle fibre muscolari.

Esistono infatti 2 isoforme dell'enzima CK: una mitocondriale (mit-CK) e l'altra citosolica (cit-CK).

Mit-CK, localizzata nello spazio inter-membrana e topologicamente associata al traslocatore ADP/ATP, partecipa al controllo della sintesi di ATP mitocondriale.

PCr: tamponamento energetico spaziale



Quando l'ATP viene in contatto con il traslocatore ADP/ATP, il nucleotide diventa il substrato della mit-CK che lo trasforma in PCr e ADP.

L'ADP rientra nel mitocondrio per la fosforilazione ossidativa mentre la PCr viene utilizzata per la contrazione delle miofibrille.

Isoforme della creatina-chinasi (CK)

La cit-CK è un dimero costituito da 2 diverse subunità:
Subunità B (Brain); Subunità M (Muscle).

Ci sono 3 diversi enzimi citosolici in base alle subunità presenti:
CK-BB; CK-MM; CK MB.

	attività CK totale U/g	CK-BB %	CK-MB %	CK-MM %
muscolo scheletrico	1093	-	4	96
cervello	200	100	-	-
cuore	187		45	55
polmone	15	33	-	66
rene	10	90	-	10
fegato	3	100	-	-

L'isoforma CK-MM è coinvolta nella sintesi di ATP anaerobica alattacida; CK-MB nella sintesi aerobica di ATP (allenamento).

Sintesi di ATP dall'attività miochinasi

L'enzima *miochinasi* (*adenilato chinasi muscolare*) catalizza la sintesi di ATP in base alla reazione:



Questa reazione contribuisce a mantenere relativamente costante la [ATP]. Inoltre, nella cellula:



in quanto l'AMP viene prodotto dalla miochinasi. Durante uno sforzo muscolare di breve durata, il consumo di ATP porterà ad una produzione più significativa di AMP.

[AMP] è un ottimo segnale energetico per la cellula. *Elevate concentrazioni di AMP indicano che la cellula è in "debito energetico."*

Effetti dell'aumento della [AMP] sul metabolismo glucidico (1)

L'AMP è un attivatore allosterico di due enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati:

- *fosfofruttochinasi (glicolisi, PFK-1)*
- *glicogeno fosforilasi (glicogenolisi)*

La PFK-1 catalizza la fosforilazione ATP-dipendente del fruttosio-6-P in fruttosio-1,6-bis fosfato (tappa limitante) nella fase di “investimento” energetico della glicolisi. **L'attivazione allosterica dell'enzima provoca un aumento della velocità di tutta la via glicolitica** (*utile in condizioni di elevata richiesta energetica*).

Effetti dell'aumento della [AMP] sul metabolismo glucidico (2)

La *glicogeno fosforilasi* catalizza la scissione del glicogeno con produzione di G-1P.

L'attivazione indotta dall'AMP coordina quindi la disponibilità del glucosio nella via glicolitica.

La *glicogeno fosforilasi* è anche attivata da eventi di fosforilazione calcio ed ormone (adrenalina) dipendenti.

Effetti dell'aumento della [AMP] sul metabolismo lipidico

Attraverso meccanismi più complessi, un aumento della [AMP] incrementa l'ingresso di acil-CoA all'interno del mitocondrio, provocando quindi un aumento del **flusso dei substrati della β -ossidazione.**

Si definisce carica energetica il rapporto:

$$\boxed{\textit{Carica Energetica}} = \frac{[\text{ATP}] + 0,5 [\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

Il numeratore rappresenta la quantità di ATP presente e potenzialmente ottenibile dall'ADP.

La carica energetica quindi rappresenta la frazione molare di ATP potenzialmente disponibile sul contenuto totale di nucleotidi adenilici.

In condizioni fisiologiche la *carica energetica* è di circa 0,85 cioè la maggior parte dei nucleotidi adenilici si trova sotto forma di ATP. Le condizioni di carica energetica più bassa attivano il catabolismo ossidativo per rigenerare ATP.