

Meccanismo *anaerobico lattacido*

✓ Si attiva dopo pochi secondi dall'inizio di un esercizio intenso, dopo che la concentrazione di PCr si è molto ridotta.

✓ In tali condizioni:

- la richiesta di ATP è elevata;

- il rifornimento di ossigeno è scarso;

- e' bassa la velocità di riossidazione del NADH e FADH₂ nella fosforilazione ossidativa

Il muscolo utilizza le riserve di glicogeno per produrre l'ATP attraverso la glicolisi anaerobica.

La fermentazione lattica

La reazione complessiva della conversione del glucosio in lattato è:



Non c'è una ossidoriduzione netta, si ottiene però la rigenerazione del NAD^+ , che mantiene costante il flusso della glicolisi in condizione anaerobiche.

Se il NADH non fosse rigenerato, la glicolisi non procederebbe oltre la via della gliceraldeide 3-fosfato.

La fermentazione omolattica

- Il piruvato proveniente dalla glicolisi viene ridotto a lattato dall'enzima *lattato deidrogenasi*.

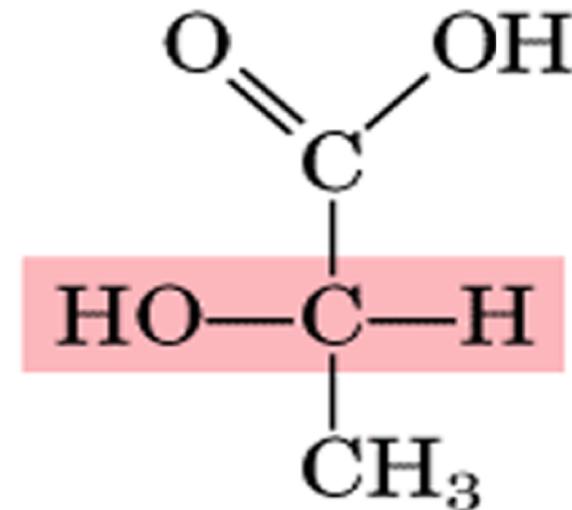


Gli equivalenti riducenti provengono dal NADH.

✓ Pertanto il piruvato, invece di entrare nel ciclo di Krebs (sotto forma di Acetil-CoA), viene ridotto ad acido lattico nella fermentazione omolattica che, rigenerando il NAD^+ (ossidato) impedisce il blocco della glicolisi.

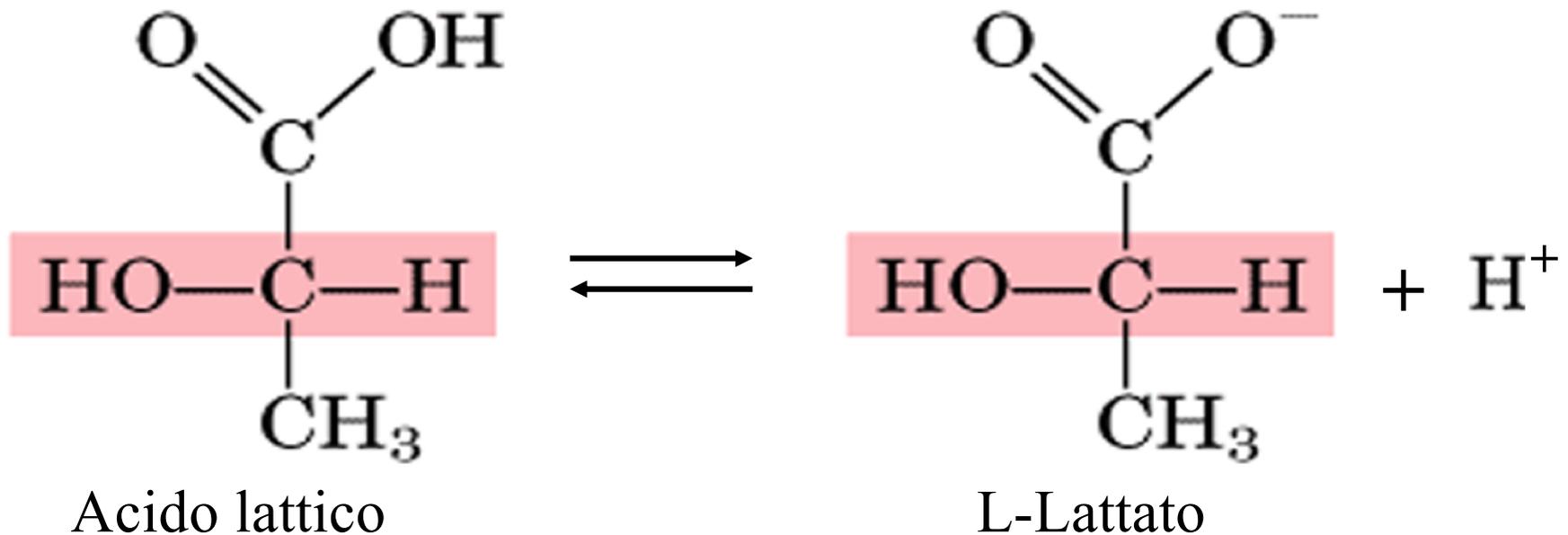
✓ La resa energetica per mole di glucosio è di **2** moli di ATP per il glucosio libero o **3** invece per il glucosio derivante dal glicogeno.

✓ Tale meccanismo di sintesi di ATP lattacida caratterizza *gli sforzi muscolari intensi e di durata oltre i 4 secondi.*



Acido lattico

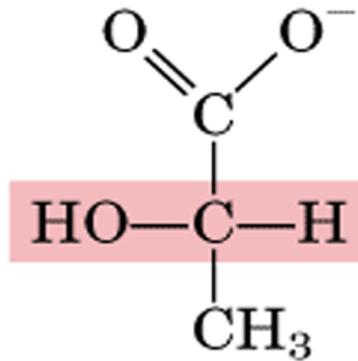
L'acido lattico è un acido relativamente debole ($pK_a = 3,87$). Però ai valori di pH cellulari (~ 7) è in prevalenza sotto forma di lattato (1349/1)



Quindi, la formazione di acido lattico produce un aumento di $[\text{H}^+]$ che provoca una inibizione della PFK-1 bloccando quindi la produzione di ATP anaerobica lattacida (riduzione potenza, fatica).

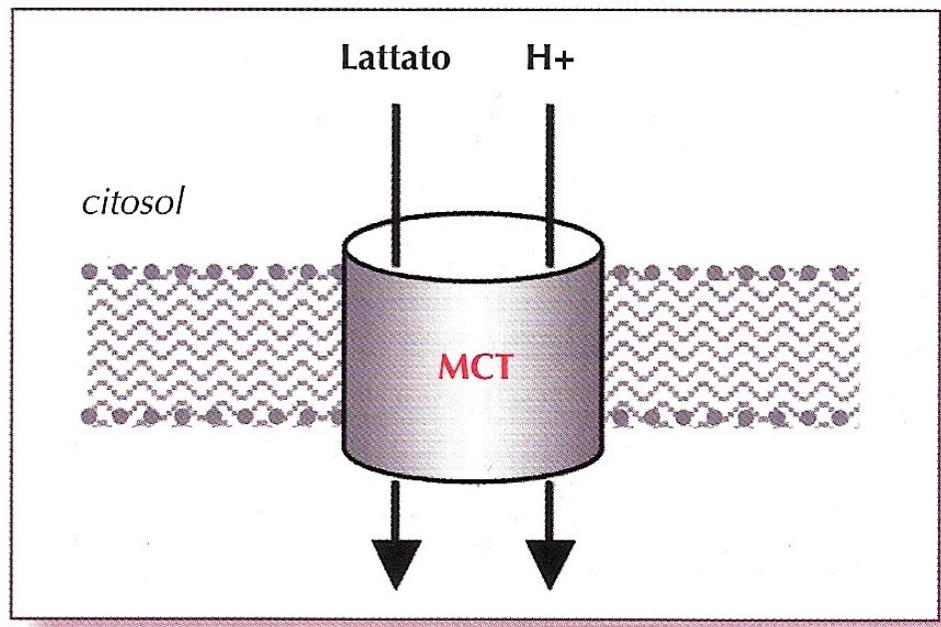
- ✓ L'abbassamento del pH viene controbilanciato dai sistemi tampone cellulari inorganici (fosfati, bicarbonati) o organici (proteine, peptidi).
- ✓ In particolare nelle cellule muscolari, questo effetto viene attribuito al di-peptide carnosina (alanil-istidina).
- ✓ Inoltre, **il lattato, insieme allo ione H^+ , viene trasportato all'esterno della cellula dai trasportatori dei monocarbossilati (MCT)** per poter essere utilizzato da altri tessuti per destini diversi quali gluconeogenesi (fegato) e ossidazione (muscolo cardiaco)
- ✓ Quindi l'attività muscolare può essere monitorata determinando la quantità di lattato rilasciato

I Trasportatori dei MonoCarbossilati (MCT) (1)



Lattato

A pH fisiologico, l'acido lattico è quasi completamente dissociato nell'anione lattato e non può attraversare la membrana per diffusione; è quindi necessario un sistema di trasporto.



Diffusione facilitata del lattato in simporto con un protone a favore del gradiente di concentrazione mediato dalla famiglia dei trasportatori dei monocarbossilati (MCT).

I Trasportatori dei MonoCarbossilati (MCT) (2)

Mediano la diffusione facilitata del lattato (secondo gradiente di concentrazione) ma anche di altri monocarbossilati quali il piruvato, i corpi chetonici ed altri chetoacidi.

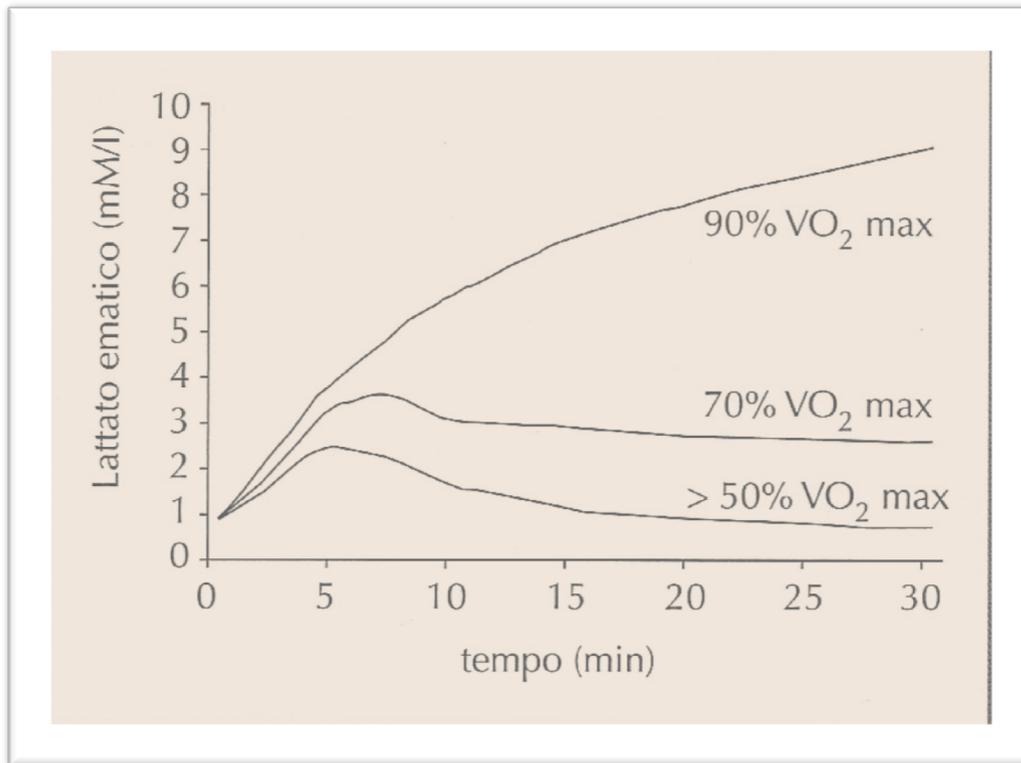
È una famiglia di 9 membri e le isoforme **MCT1 e MCT4 sono quelle espresse nel tessuto muscolare.**

In particolare, MCT1 è più espresso nelle fibre di tipo I (muscoli rossi, bassa velocità ossidativa) e MCT4 in quelle di tipo II (muscoli bianchi, alta velocità glicolitica).

In alcuni casi, la quantità di MCT1 aumenta nei muscoli rossi con l'allenamento (resistenza).

La produzione di lattato durante lo sforzo muscolare (1)

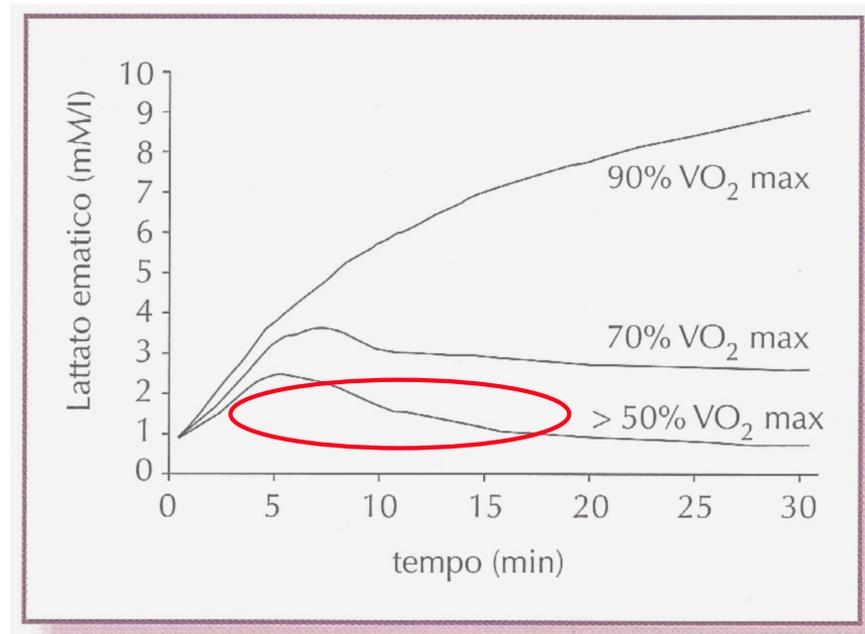
A diverse velocità di corsa si verificano variazioni di lattato ematico.



**VO₂ max = massima
velocità di consumo di
Ossigeno**

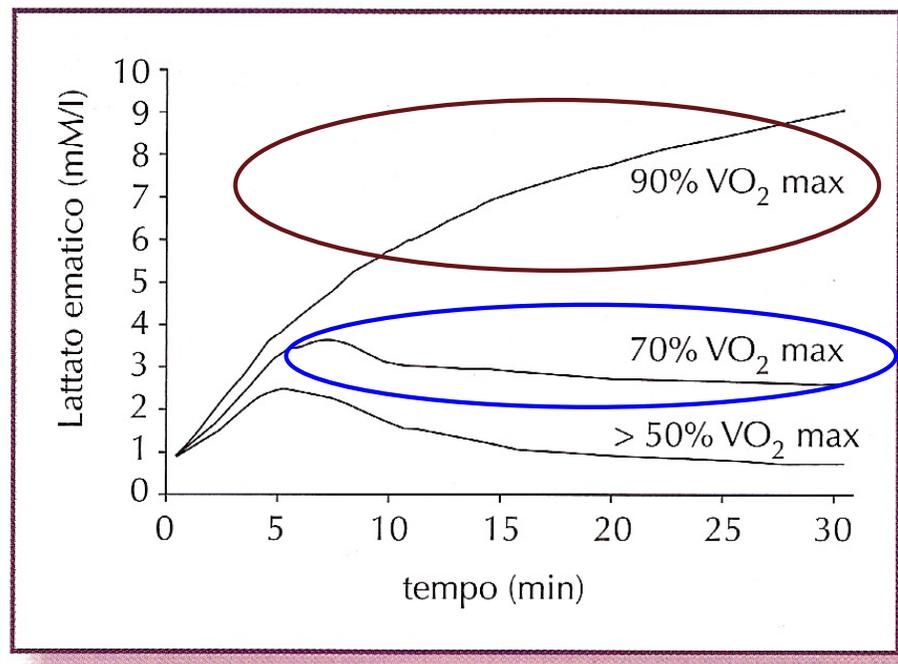
**Andamento della concentrazione di
lattato ematico in funzione
dell'intensità e dello sforzo**

La produzione di lattato durante lo sforzo muscolare (2)



- ✓ **Sforzo d'intensità < al 50% della VO₂ max - basse velocità di corsa:**
la velocità di produzione ed immissione di lattato nel circolo sanguigno è pari alla velocità della sua rimozione e quindi la concentrazione di lattato ematico sarà quasi costante durante l'esercizio.
- ✓ **Sforzo d'intensità > al 50% della VO₂ max, ma inferiore alla soglia del lattato:** si osserva un innalzamento iniziale (gobba a 3-5 minuti) di lattato che poi ritorna ai valori basali restando costante per il resto dell'esercizio.

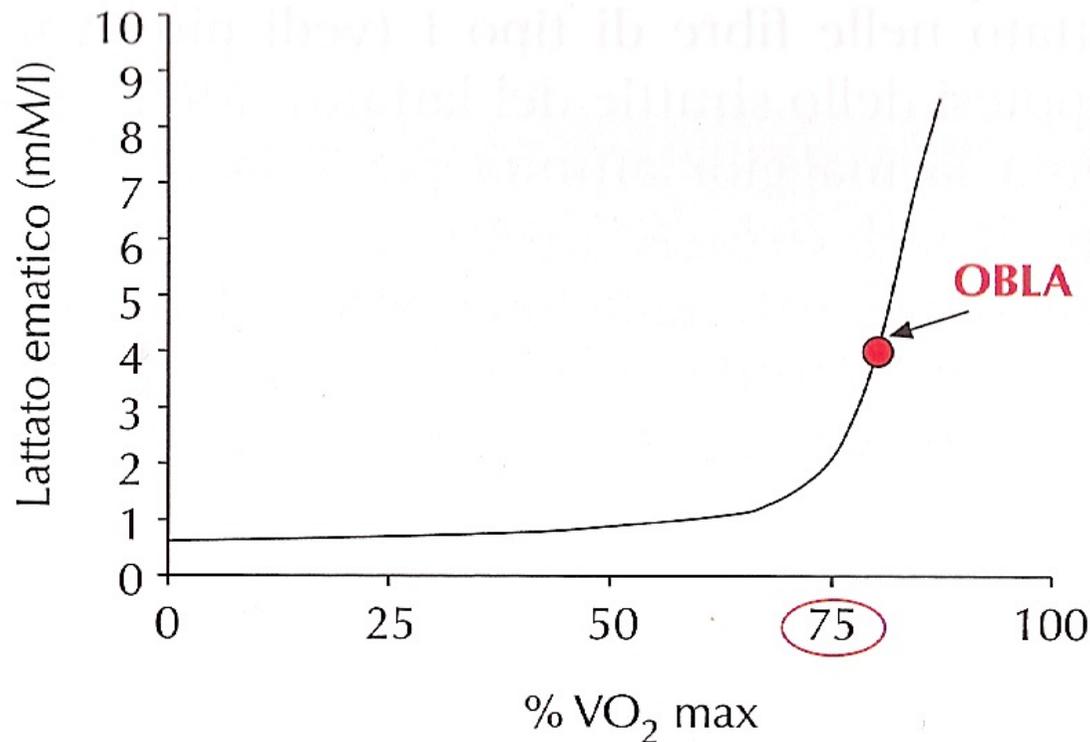
La produzione di lattato durante lo sforzo muscolare (3)



- ✓ Sforzo d'intensità superiore alla prima soglia del lattato ma inferiore alla soglia anaerobica: dopo la gobba, le concentrazioni di lattato si stabilizzano a valori superiori a quello basale.
- ✓ Sforzo d'intensità superiore alla soglia anaerobica: la concentrazione di lattato ematico continua ad aumentare durante la prosecuzione dello sforzo. Si raggiunge la massima intensità dello sforzo che l'atleta può sostenere per un certo tempo.

Come si determina la soglia massima del Lattato ematico ? (1)

Metodo OBLA (Onset of Blood Lactate Accumulation) o LTPV (Lactate Turn Point Velocity) o seconda soglia del lattato: si misurano le concentrazioni di lattato ematico a velocità di corsa o intensità dello sforzo crescenti.

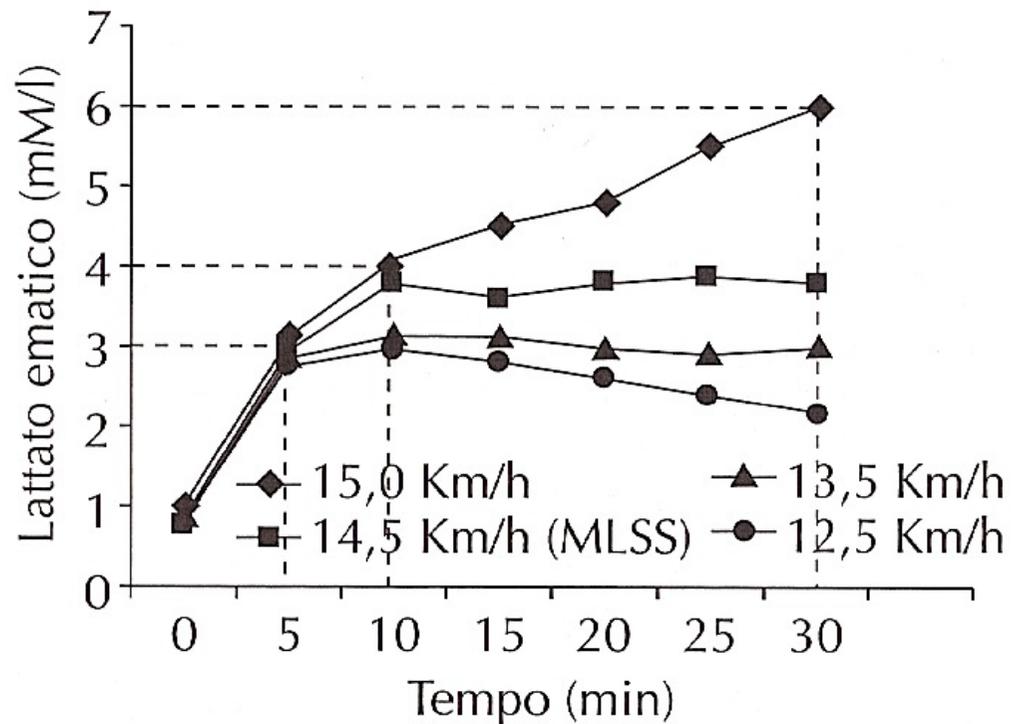


La curva aumenta bruscamente la sua pendenza ad una certa intensità lavorativa; al di sopra di questo valore vi è un improvviso e sostenuto accumulo di lattato

Variazione della concentrazione di lattato ematico in rapporto all'intensità dell'esercizio.

Come si determina la soglia massima del Lattato ematico ? (2)

Metodo “Maximal Lactate Steady State Velocity” (MLSSV) o Maxlass.
La MLASS è definita come la più alta velocità che produce un incremento del lattato ematico non superiore a 1 mM tra il 10 e 30 minuto di esercizio.

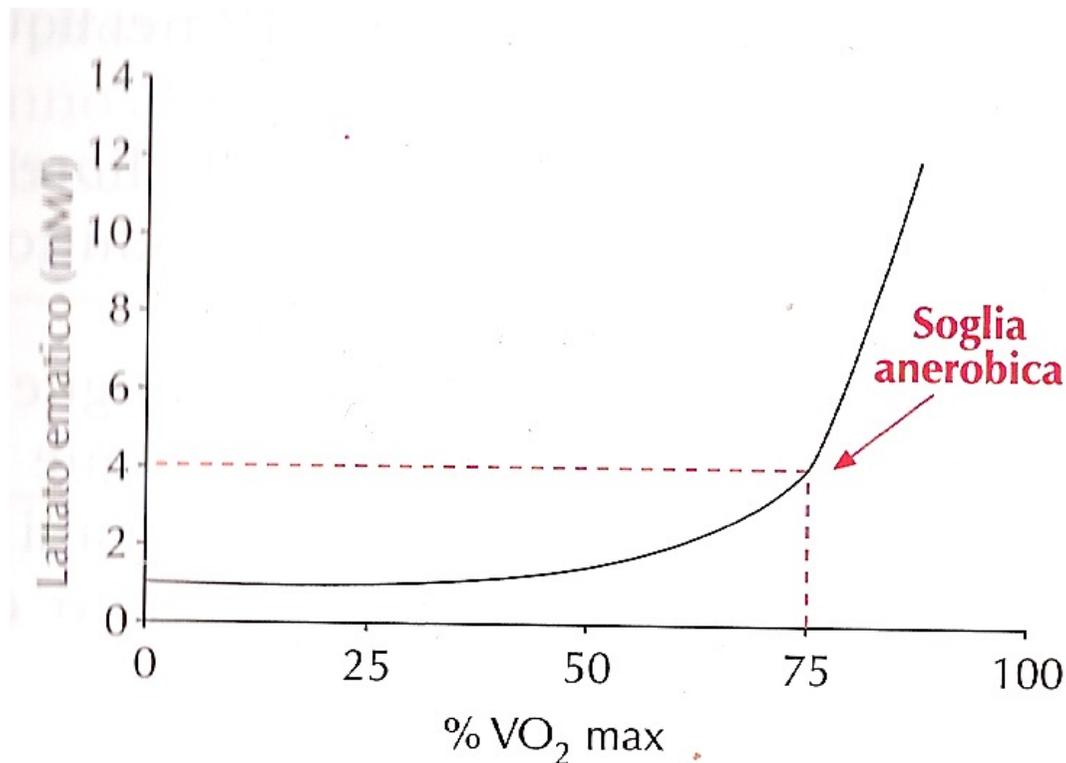


Concentrazione del lattato ematico durante andature di corsa a velocità crescenti (il soggetto esegue la corsa a velocità costanti su un nastro trasportatore).

In questo caso, la MLASS corrisponde a 14,5 Km/h.

Soglia anaerobica convenzionale

Si definisce Soglia Anaerobica (SA) l'intensità di lavoro a cui il lattato ematico raggiunge il valore di 4 mM durante prove d'intensità progressivamente crescente



Il valore 4 mM è un valore medio; con l'allenamento la curva può spostarsi verso destra con innalzamento del valore della SA

In un soggetto medio la SA si raggiunge ad un carico lavorativo che corrisponde al 70-75% della VO₂ max.

Determinazione della soglia anaerobica

La produzione di lattato nel singolo muscolo (1)

Il massimo consumo d'O₂ viene solitamente riferito all'intero organismo, ma durante uno sforzo fisico sono impegnati muscoli diversi a seconda dell'attività.

Ad es. ad una certa velocità di corsa, alcuni muscoli hanno già raggiunto il loro massimo consumo d'O₂ e stanno producendo già lattato mentre altri gruppi muscolari non si trovano a questo livello.

Questa situazione spiega perché la soglia anerobica e l'accumulo di lattato avvengono ad un'intensità di carico lavorativa inferiore a quella che determina il massimo consumo di O₂.

Infatti, in un soggetto medio la soglia anaerobica viene raggiunta ad un'intensità di carico lavorativa pari al:

70-75% della VO₂ max

La produzione di lattato nel singolo muscolo (2)

✓La VO_2 indica la quantità di O_2 consumato durante gli scambi ventilatori : VO_2 inspirato - VO_2 espirato.

✓La VO_2 può essere determinata mediante spirometria a circuito aperto o chiuso.

✓La quantità di VO_2 cambia in rapporto :

all'intensità dell'attività fisica (valori minimi di 200 ml/min x kg di peso corporeo; valori massimi di 700 ml/min x kg di peso corporeo. Questo valore rappresenta il massimo consumo di O_2 ; oltre tale valore s'innescano meccanismi anaerobici.

La VO_{2max} rappresenta quindi la massima capacità di risintesi per via esclusivamente ossidativa.

La produzione di lattato nel singolo muscolo (3)

Fattori che determinano il massimo consumo d'O₂ per un singolo muscolo (corretto per grammo di peso):

- 1) Composizione percentuale nei diversi tipi di fibre muscolari (fibre di tipo I o di tipo II),**
- 2) Il numero di mitocondri per fibrocellula muscolare,**
- 3) La concentrazione degli enzimi del metabolismo mitocondriale e dei componenti della catena di trasporto degli elettroni,**
- 4) La vascolarizzazione.**

Il massimo consumo d'O₂ dell'intero organismo dipenderà anche da altri fattori come ad es. l'efficienza dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e dal trasporto ematico dell'O₂ (emoglobina)

L'allenamento di tipo aerobico induce la conversione delle fibrocellule muscolari in fibre di tipo I, con un conseguente aumento:

- del numero dei mitocondri,**
- enzimi del metabolismo mitocondriale,**
- fosforilazione ossidativa.**

Tutto ciò migliora la vascolarizzazione dei tessuti favorendo l'innalzamento della soglia anaerobica.

Potenza e capacità lattacida (1)

Potenza lattacida: s'intende la quantità di ATP prodotto nell'unità di tempo con il meccanismo lattacido.

La potenza lattacida è importante nella prove di corsa piana dei 100-200 m. Data la breve durata di queste prove, non si raggiungono valori critici di pH intracellulari e non si esauriscono le scorte di glicogeno.

Potenza e capacità lattacida (2)

La capacità di una via metabolica è la quantità totale di ATP che si potrebbe sintetizzare se tutti i substrati disponibili fossero consumati.

Questa definizione non è valida per caso della capacità lattacida, in quanto si può avere una riduzione di potenza prima che il substrato (glicogeno muscolare) sia esaurito.

La produzione di lattato provoca una diminuzione del valore di pH intracellulare che può inibire:

- l'attività di enzimi metabolici (la fosfofrutto-chinasi 1),**
- i meccanismi contrattili.**

Potenza e capacità lattacida (3)

La capacità lattacida dipende da componenti muscolari e non muscolari.

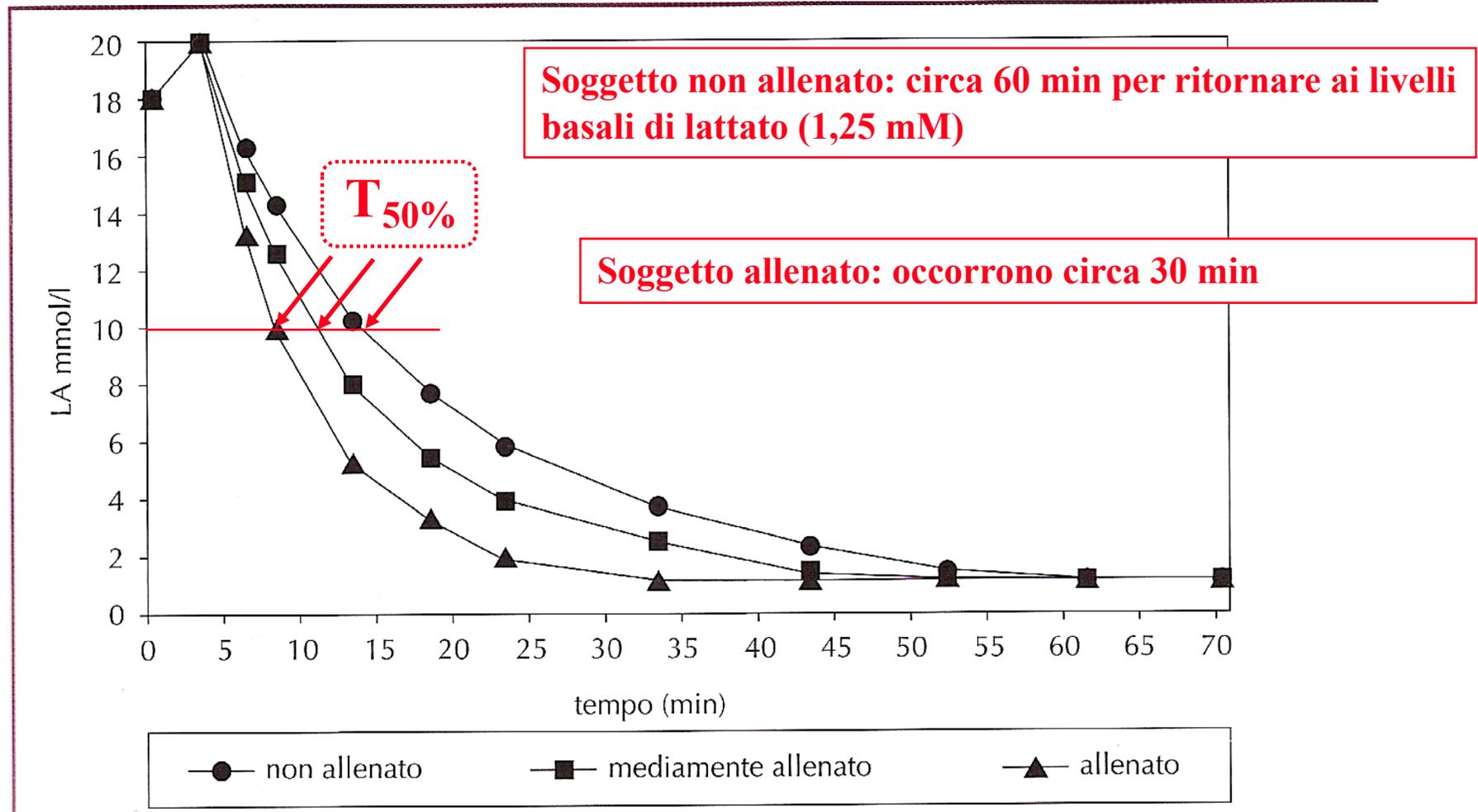
Componenti muscolari:

- elevate concentrazioni di sistemi tampone intracellulari,
- capacità delle fibre muscolari di lavorare a pH critici (valori bassi),
- diffusione rapida di lattato e H^+ dalla fibra (MCT),
- tamponamento dei H^+ nei liquidi extracellulari del muscolo,
- metabolismo del lattato nelle fibre di tipo I nello stesso muscolo.

Componenti non muscolari :

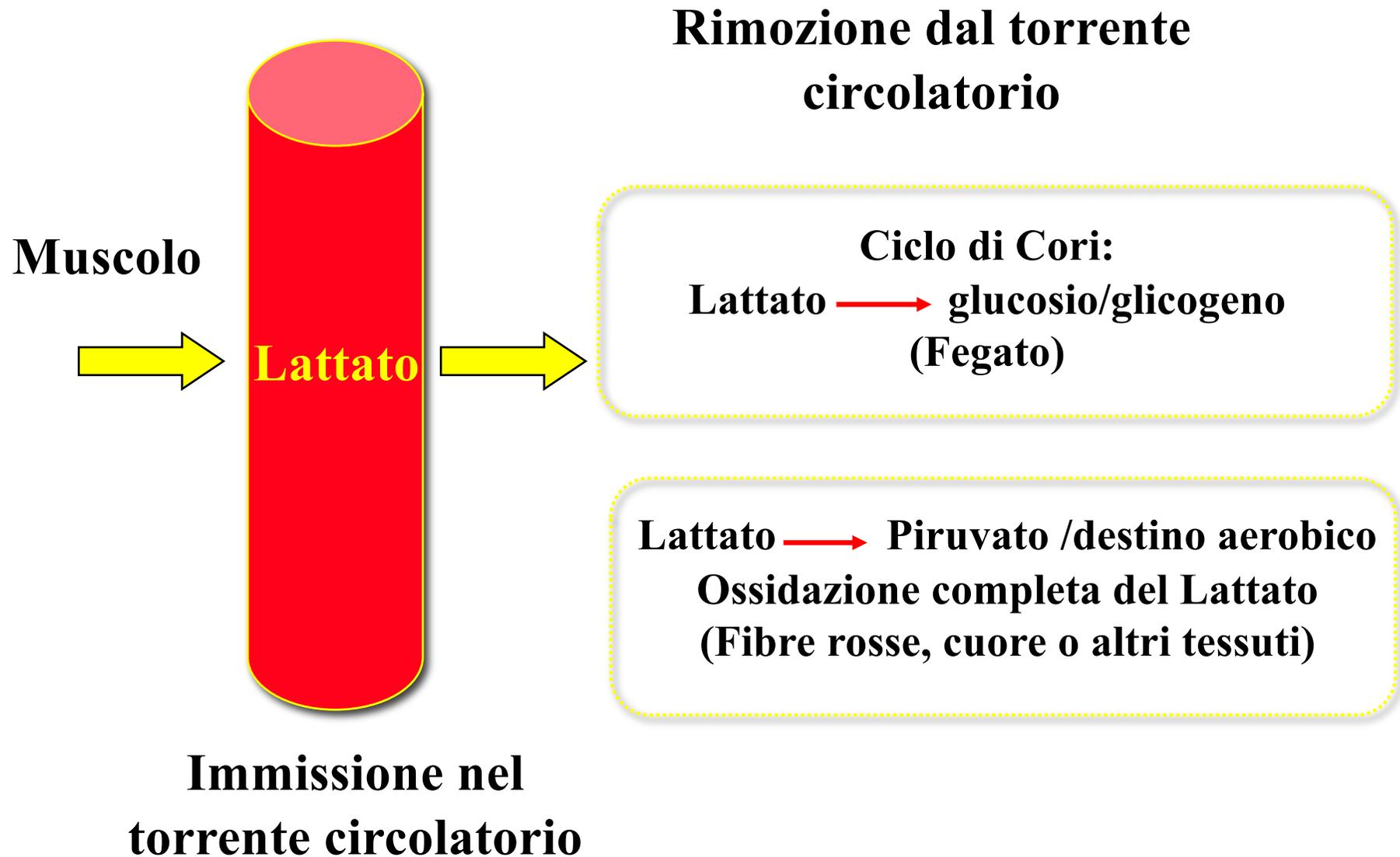
- tamponamento a livello ematico,
- Eliminazione del lattato dal sangue ad opera degli organi addetti.

Utilizzo del lattato (1)

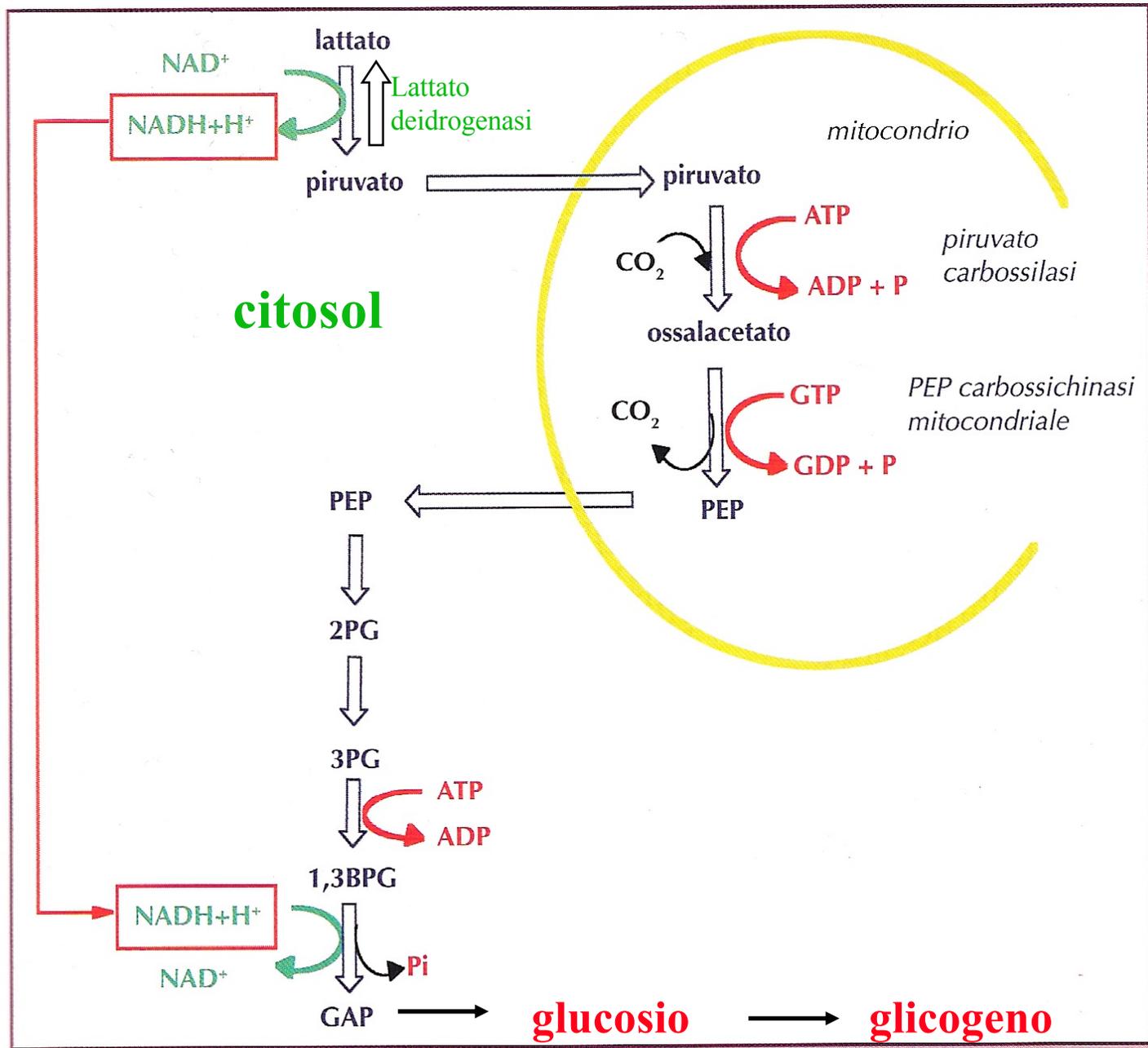


Curva di smaltimento del lattato ematico a partire da un valore di riferimento di 20 mmol/l, in soggetti non allenati, mediamente o allenati.

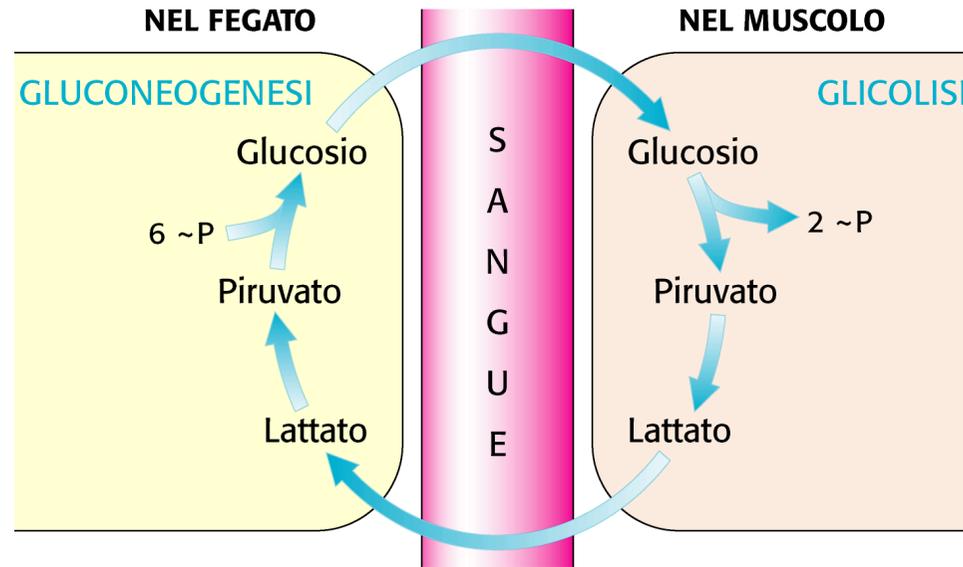
Utilizzo del lattato (2)



Schema della glucoinesi da lattato



Ciclo lattato-glucosio, muscolo-fegato o ciclo di Cori



Durante la fase di recupero dallo sforzo, il lattato diffonde dal muscolo nel sangue e viene captato a livello epatico.

La lattato deidrogenasi catalizza la conversione del lattato in piruvato (reazione reversibile).

Il piruvato è poi convertito in glucosio nel processo della gluconeogenesi epatica.

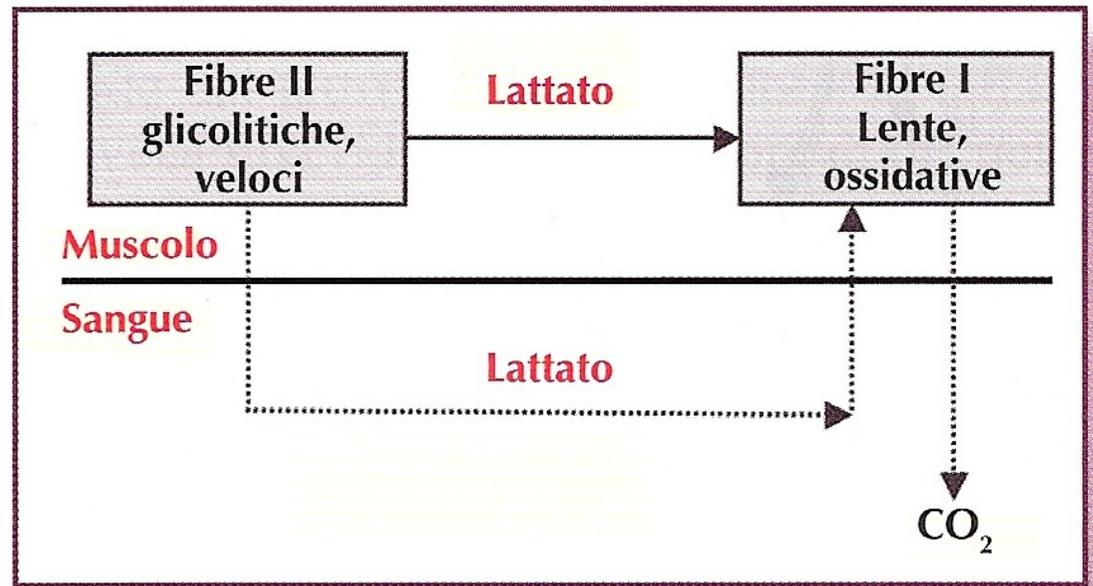
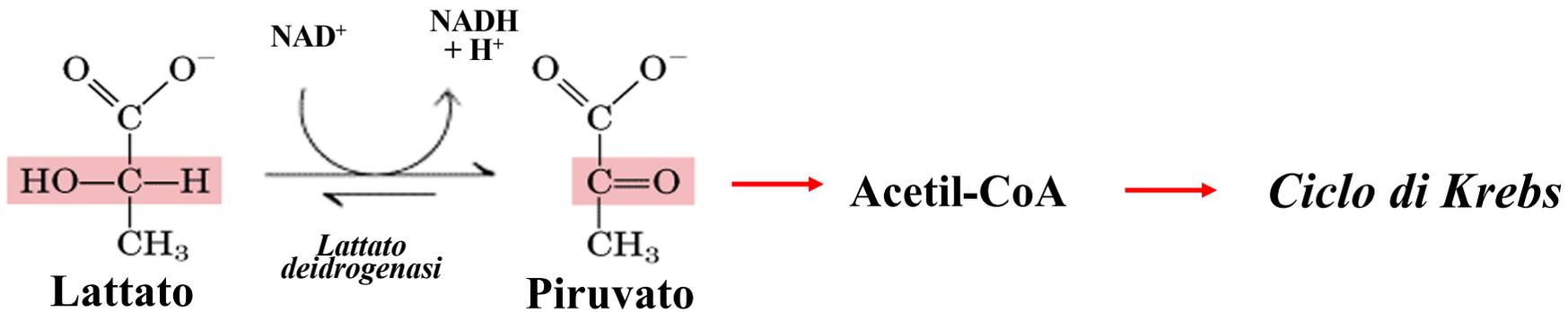
Il glucosio può essere immesso nel sangue ad opera dell'enzima epatico glucosio-6-fosfato fosfatasi (assente nel muscolo).

Ciclo eritrocita-fegato

I globuli rossi non possiedono mitocondri e utilizzano costantemente la glicolisi con produzione di lattato per i loro fabbisogni energetici.

Gli eritrociti producono circa 40 g di lattato in 24 ore.

Flusso di lattato dalle fibre di tipo II (bianche) alle fibre di tipo I (rosse)



Trasporto del lattato dalle fibre di tipo II (bianche) alle fibre di tipo I (rosse)

Utilizzo del lattato: il cuore (1)

Quando il livello del lattato ematico s'innalza, si ha una significativa diminuzione dell'utilizzo del glucosio da parte del cuore.

	A riposo	Esercizio fisico intenso
Acidi grassi	75 %	58 %
Glucosio	19 %	15 %
Lattato	6 %	27 %

Esiste una complementarità metabolica nell'utilizzo del lattato tra muscolo scheletrico e cardiaco.

Utilizzo del lattato: il cuore (2)



La lattato deidrogenasi è un tetramero di 4 subunità. Le catene polipeptidiche, H (Heart) e M (Muscle) sono codificate da geni diversi. Si distinguono 5 isoenzimi:

H4, H3M, H2M2, HM3, M4.

L'isoenzima H4 presente nel muscolo cardiaco è inibito da un eccesso di piruvato, a differenza di quello muscolare M4.

L'elevata capacità del miocardio di ossidare piruvato e NADH a livello mitocondriale sposta l'equilibrio della reazione verso destra.