

# Organizzazione e funzionamento del muscolo scheletrico - 3



# Organizzazione della lezione

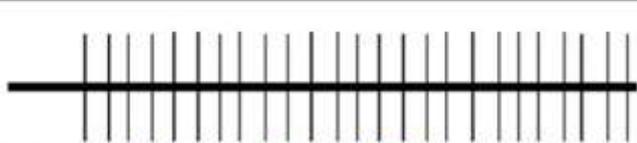
- Meccanismo di Plasticità muscolare
- Meccanismo di Ipertrofia muscolare

# Il meccanismo della plasticità muscolare

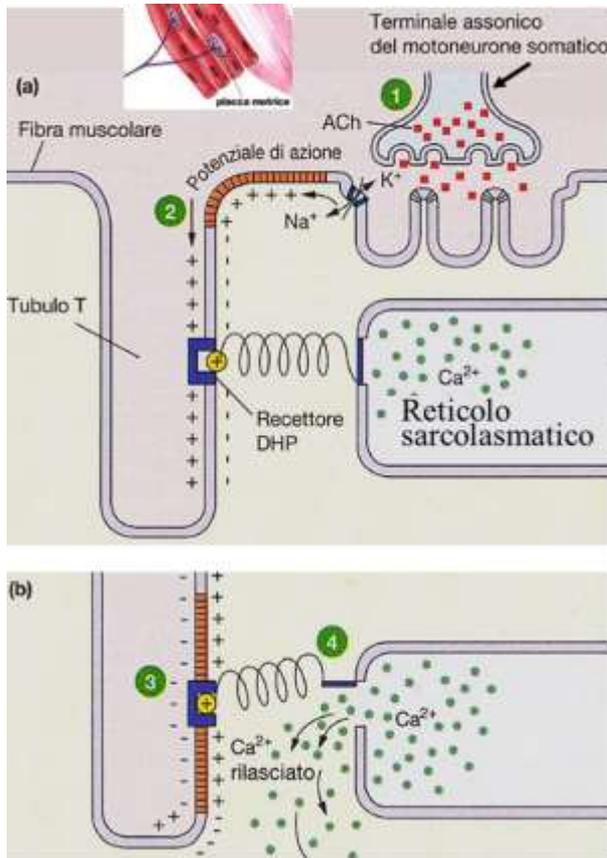
## A livello molecolare ...

- Nelle **fibre veloci** la stimolazione del **motoneurone 2** avviene ad **alta frequenza** ed ha **breve durata** (stimolazione intermittente, fasica o clonica)
- Nelle **fibre lente** la stimolazione del **motoneurone 1** avviene a **bassa frequenza** ed è **più duratura** (stimolazione prolungata o tonica)

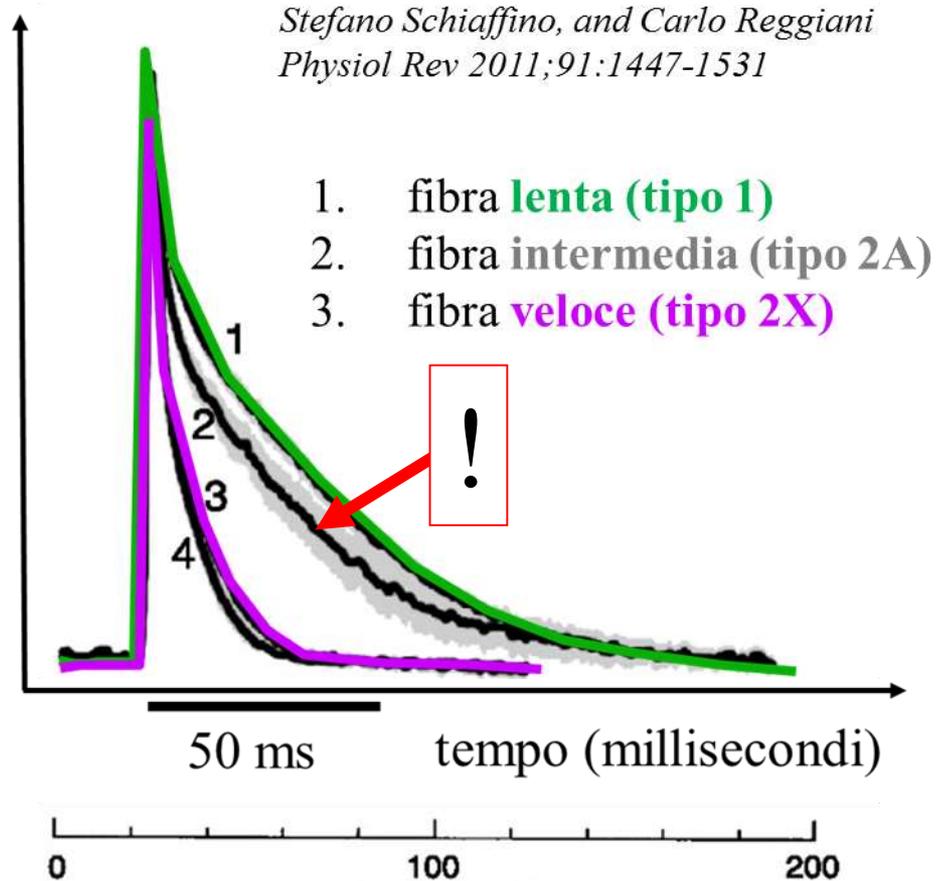
modalità di  
scarica dei  
motoneuroni  
lenti e veloci

scarica motoneurone (contrazione)	frequenza di scarica (Hz)
 fibra <b>veloce (tipo 2X)</b>	<b>48-83</b>
 fibra <b>lenta (tipo 1)</b>	<b>18-21</b>

# A seconda del tipo di motoneurone coinvolto, la stimolazione comporta un diverso rilascio di $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare nelle fibre muscolari lente e veloci



$[\text{Ca}^{2+}]_i$



Nella **fibra lenta** vengono rilasciate **maggiori quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare** rispetto alla **fibra veloce**

... nel muscolo durante l'esercizio lento ...

... le **fibres veloci (2X)** vengono 'educate' a contrarsi a lentamente come le **fibres di tipo 1** ...

→ il motoneurone 2 adegua la sua frequenza di scarica e nella fibra muscolare **aumenta il rilascio di Calcio intracellulare** ...

... è l'aumento della  $[Ca^{2+}]$  intracellulare nelle fibre 2X che le trasforma in fibre 2A !

## In che modo?

## nelle fibre veloci 2X ...

l'aumento della quantità di **Ca<sup>2+</sup> intracellulare** (in seguito all'esercizio lento) attiva l'espressione dei geni che permettono di utilizzare il metabolismo ossidativo

## trasformandole in fibre 2A

*Espressione di nuovi geni:*

Mioglobina

MHC differente (2A)

Proteine metabolismo ossidativo

Pochi mitocondri → tanti mitocondri

**E viceversa ...**

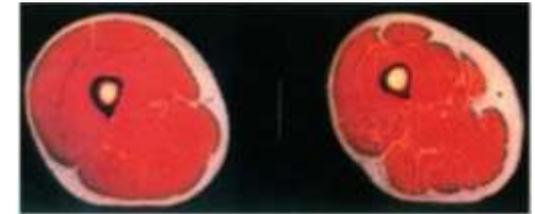
# Interconversione delle fibre muscolari 2A → 2X

1. **normali processi biologici dell'invecchiamento**  
(es. perdita di unità motorie);
2. **specifici stili di vita (sedentarietà)**
3. **lesioni spinali, malattie neurodegenerative**

- comportano l'**atrofia** del muscolo, con **riduzione della massa muscolare** (riduzione del numero delle miofibrille) **e della forza.**

- si assiste ad una **perdita dell'organizzazione sarcomerica** e progressiva **sostituzione delle fibre muscolari con tessuto adiposo e connettivo.**

- nel muscolo atrofico avviene una progressiva trasformazione delle fibre 2A  
→ 2X



↓ **massa muscolare**  
↑ **massa grassa**

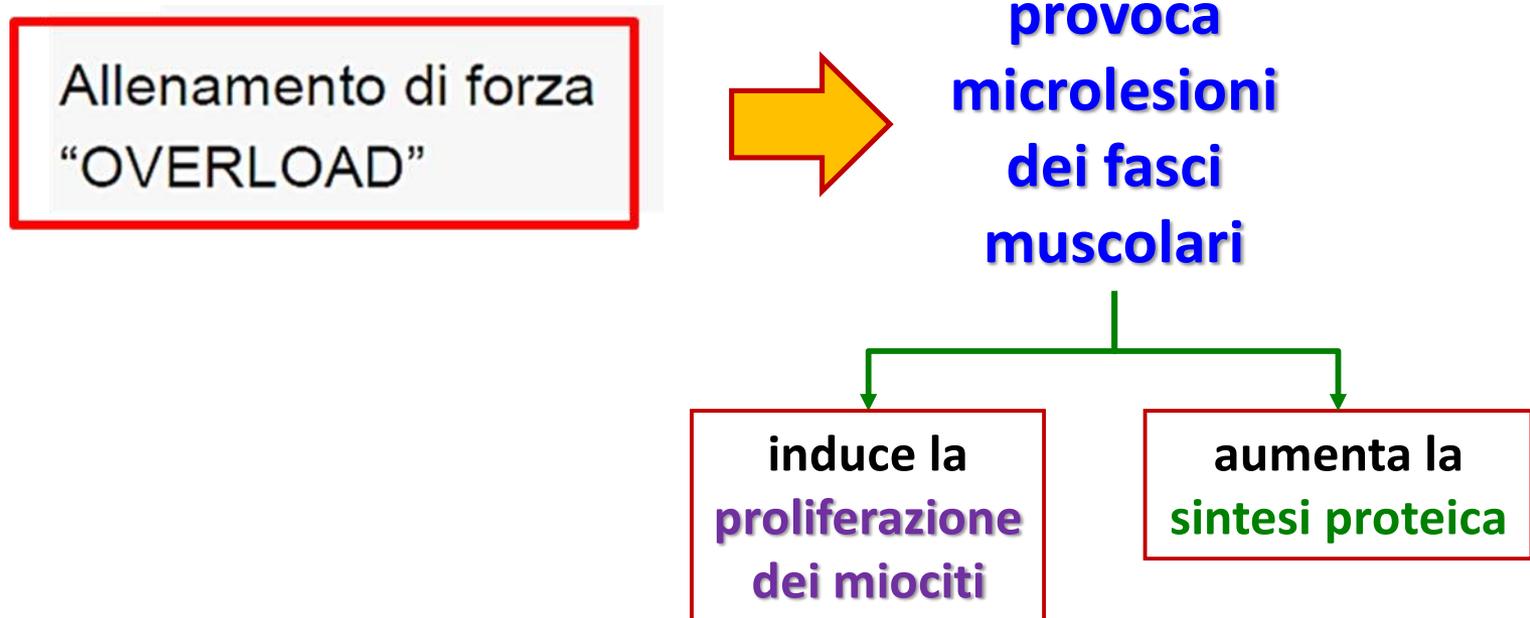
# **Ipertrofia muscolare**

## **aumento della massa muscolare**

# IPERTROFIA MUSCOLARE

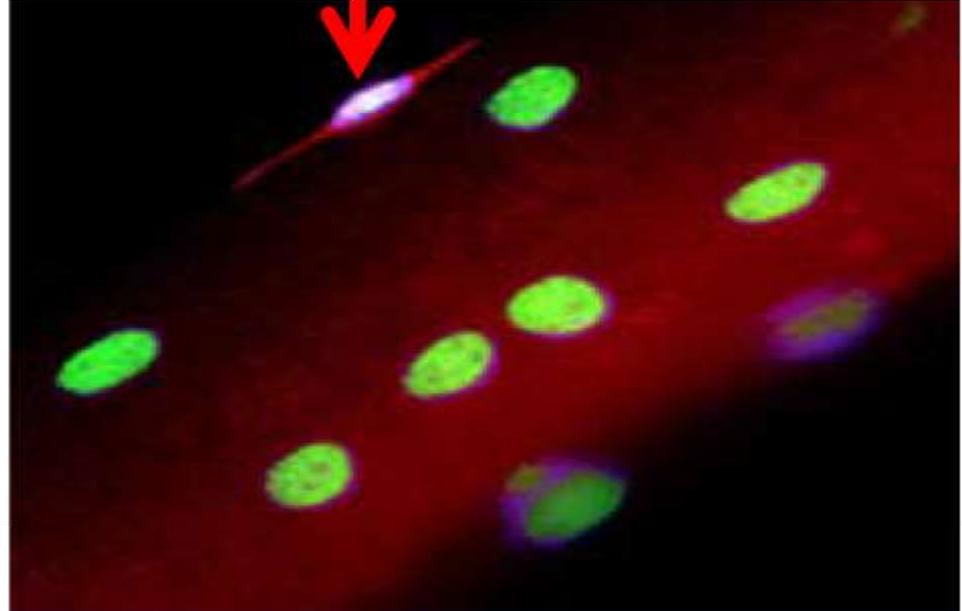
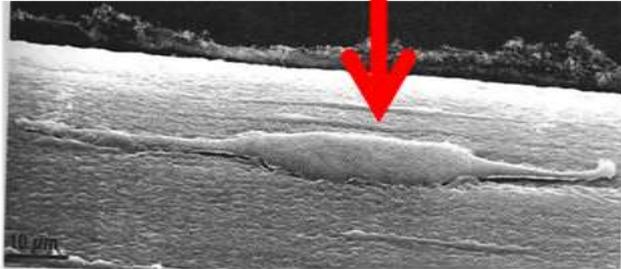
L'**allenamento** determina l'**aumento delle dimensioni muscolari** aumentando **la sezione trasversale delle fibre**

Interessa tutti i tipi di fibre, ma soprattutto quelle **veloci**, per cui è utilizzato per migliorare la **forza** e la **velocità**.



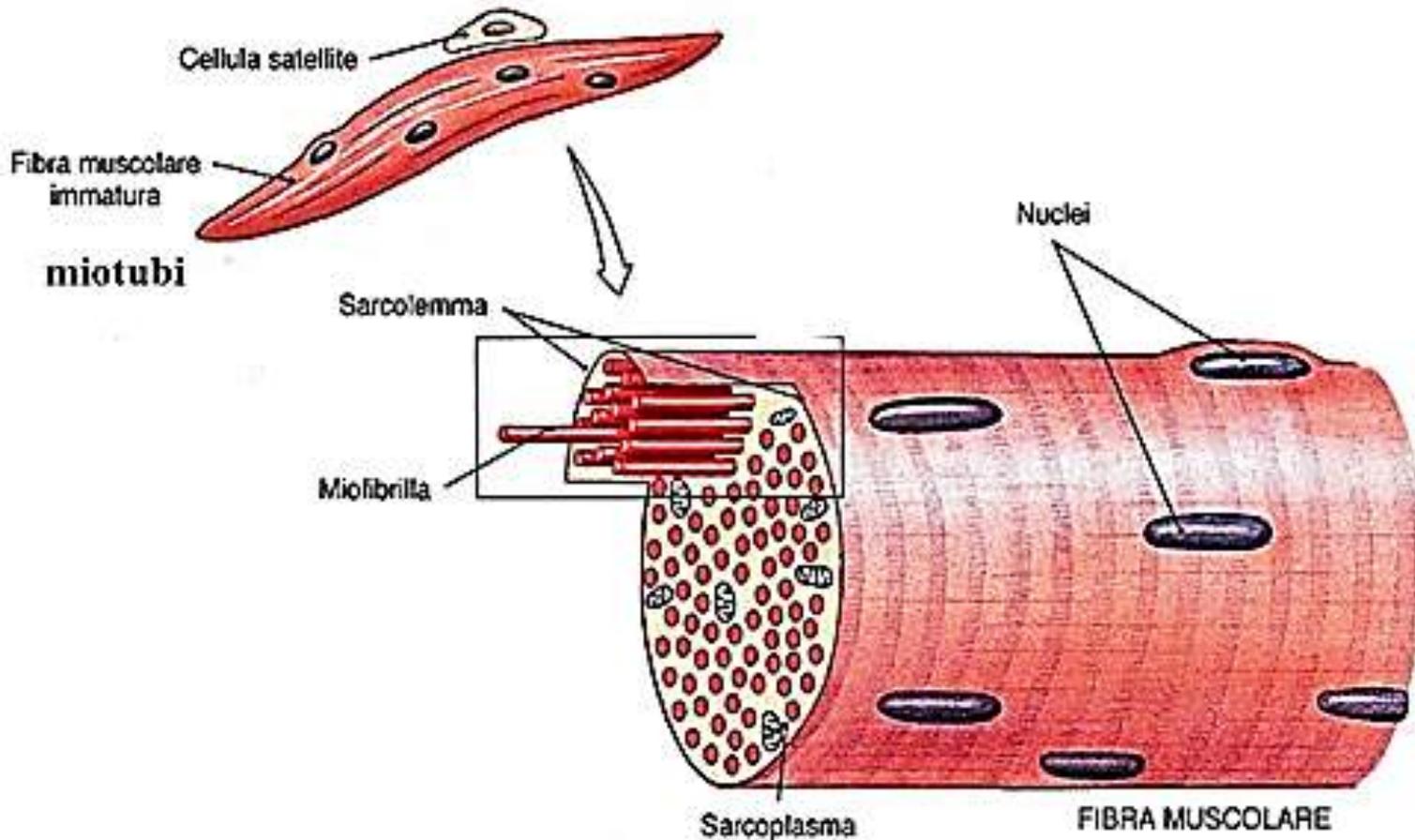
# L'ALLENAMENTO IN SOVRACCARICO INDUCE LA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE SATELLITE

**Nel muscolo adulto persistono delle cellule staminali quiescenti (cellule satellite)**



- sono cellule appiattite in stretto contatto con la cellula muscolare, mantenute in uno stato di quiescenza, ma disponibili per l'autorinnovamento;

- Si attivano, iniziando a proliferare e poi a fondersi, in risposta a fattori di crescita (es. FGF) o in seguito ad un danno muscolare.



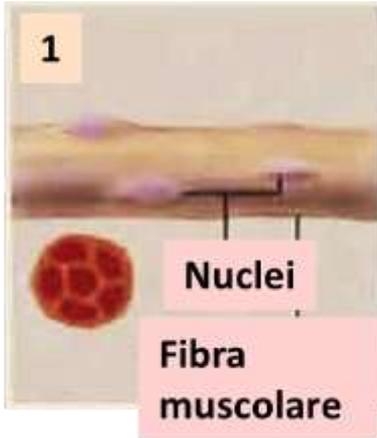
# CONTROLLO DELLA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE SATELLITI

**Fattore di competenza** - **FGF**, legato alla lamina basale che avvolge i fasci muscolari, **viene rilasciato dopo la lesione**, **agisce sulle cellule satelliti sbloccandole dallo stato di quiescenza.**

## **Fattore di progressione**

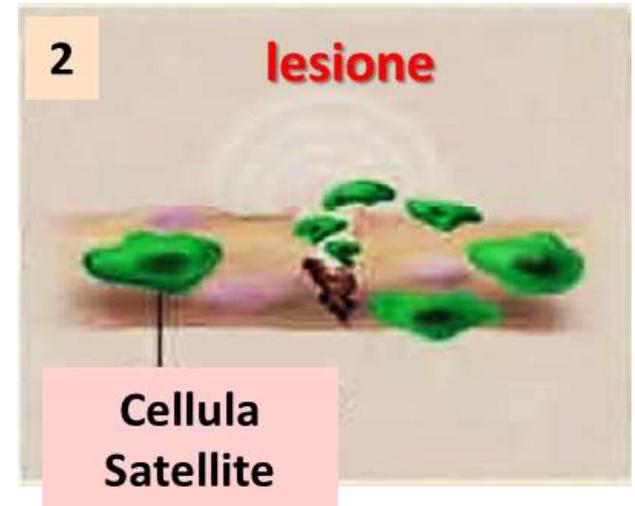
- **IGF-1** (prodotto dal fegato in risposta all'ormone della crescita) o
- **mIGF-1** (prodotto dal muscolo in seguito all'allenamento):
  - IGF nello sviluppo dell'individuo (bambino → adulto)
  - **mIGF-1** responsabile dell'ipertrofia conseguente all'allenamento (nell'adulto).
- La **combinazione** di **FGF** e **mIGF** stimola **la duplicazione delle cellule satelliti.**

# CONTROLLO DELLA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE SATELLITI



Fibra  
(pre-esercizio)

**Esercizio = lesione**

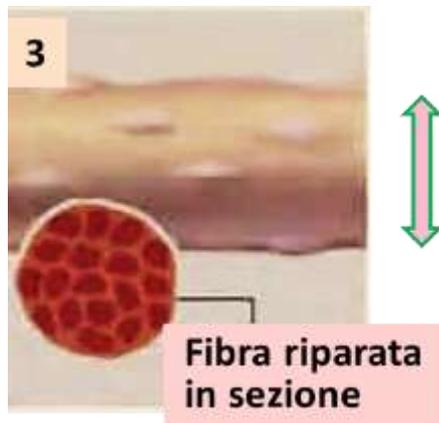


**FGF**

la cellula satellite diventa competente (si sveglia)

**FGF + mIGF**

la cellula satellite prolifera (moltiplicazione)

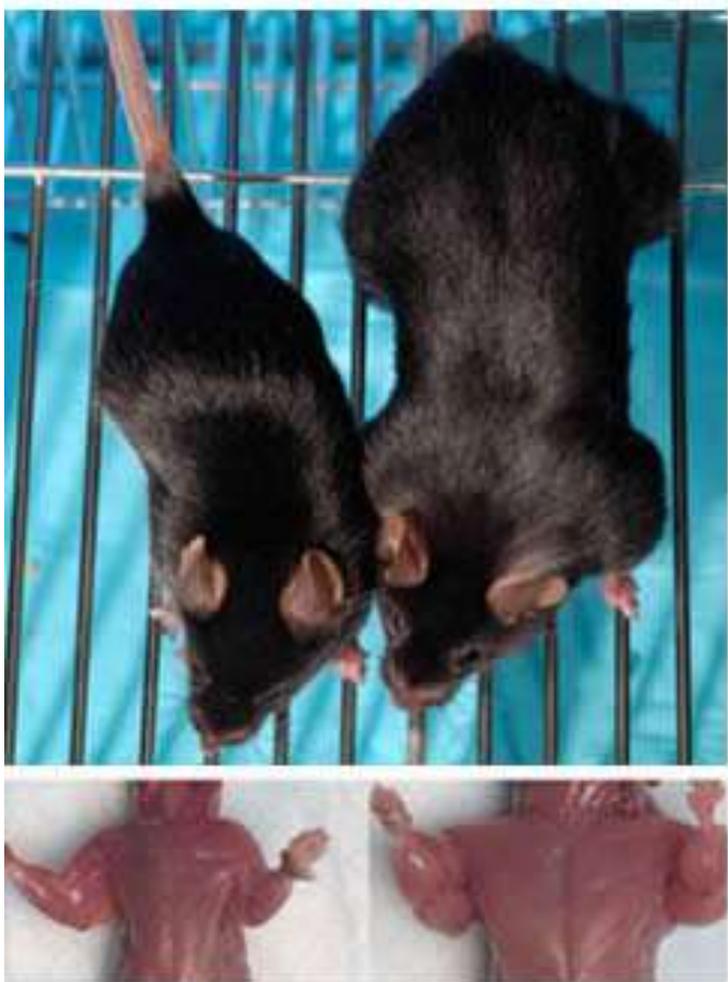


Fibra  
(post-esercizio)

Il diametro della  
fibra è aumentato

Il **muscolo** scheletrico produce l'**mIGF-1** (isoforma dell'**IGF**) in seguito a fenomeni di lesione delle fibre indotte dall'allenamento.

# L'aumento della massa muscolare dipende dall'mIGF

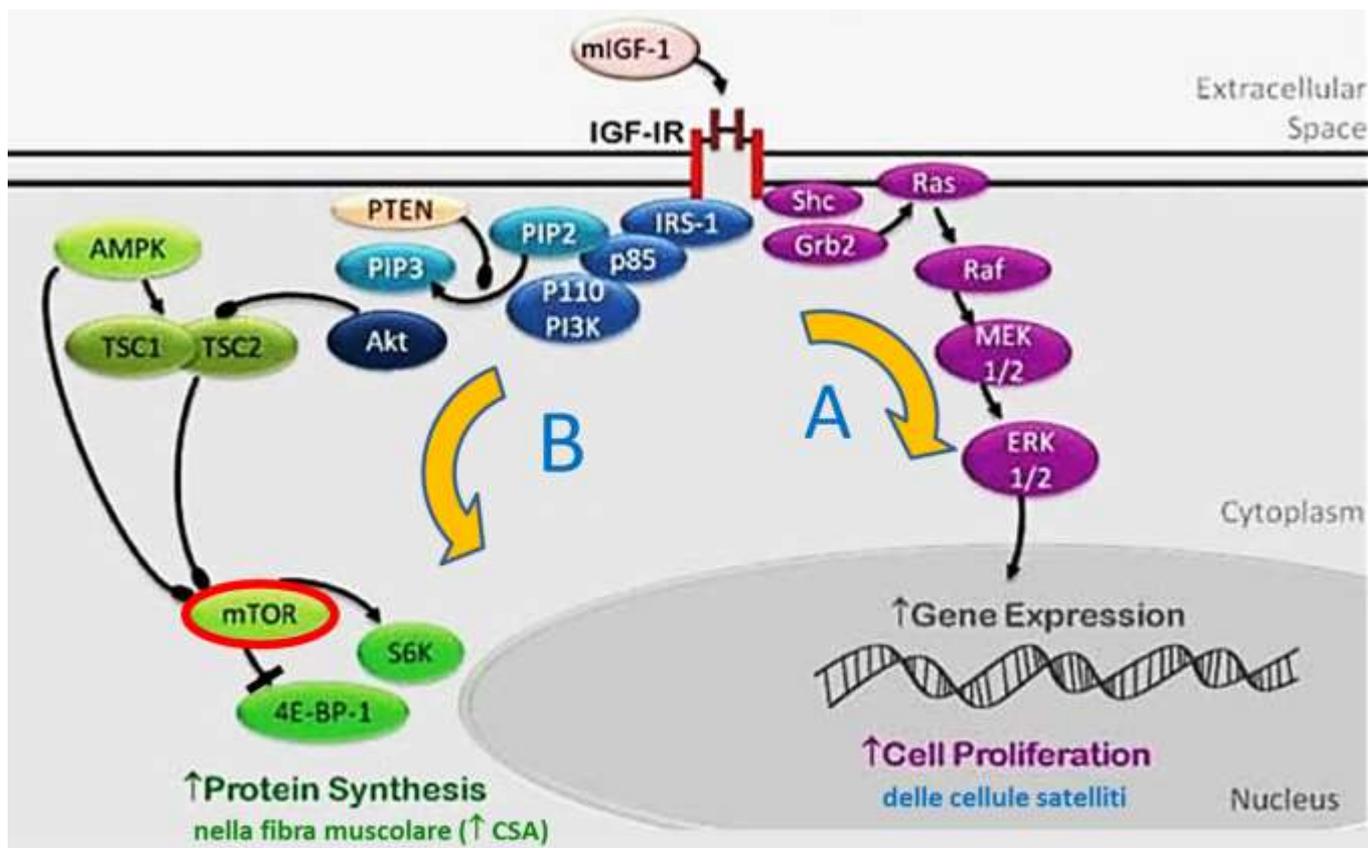


Topi transgenici l'iper-espressione di **mIGF** determina:

- ✓ **ipertrofia selettiva della muscolatura del tronco e degli arti** (23,3 % di massa muscolare in più)
- ✓ aumento della forza muscolare (14,4 % in più)
- ✓ se hanno arti danneggiati → riparazione più veloce del danno muscolare.

# Come agisce l'mIGF ?

**mIGF-1**, legando il suo recettore (IGF-1R), **innesca una cascata** di modificazioni intracellulari (p.e. fosforilazioni) **che modificano l'attività di numerose proteine**.

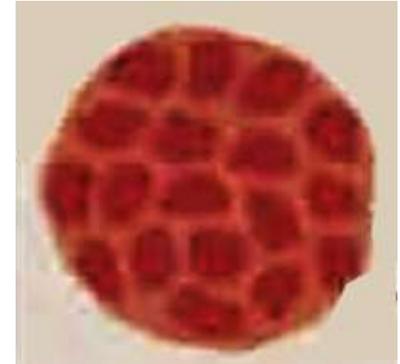
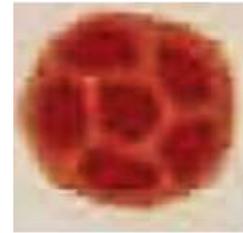


Come conseguenza vengono **attivate due vie** distinte: una che provoca l'espressione di proteine necessarie alla proliferazione cellulare (A), l'altra che potenzia la sintesi delle proteine in generale (B)

La maggiore efficienza nella sintesi delle proteine

**permette alle fibre muscolari di aumentare il numero di miofibrille** →

IPERTROFIA delle fibre muscolari



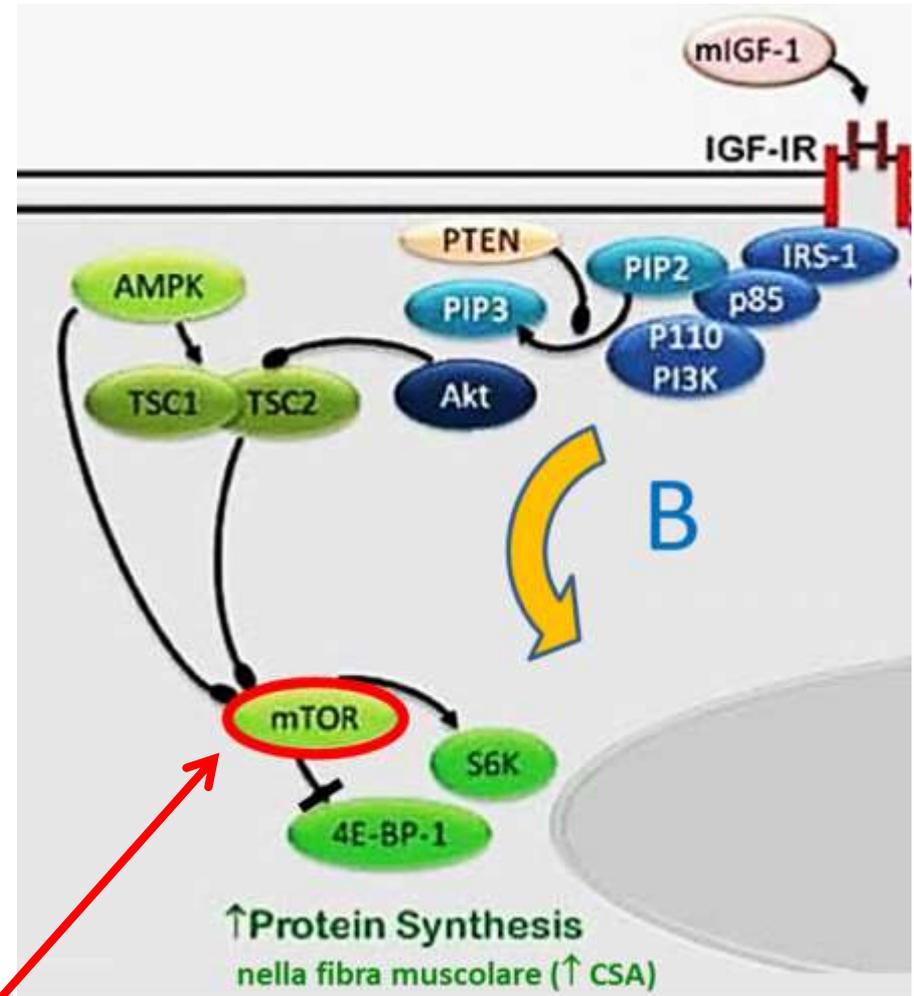
**LA SINTESI PROTEICA AUMENTA** già dopo **40 MIN** dal termine dell'**ESERCIZIO FISICO ...**

**... e SI MANTIENE ELEVATA PER ORE** (cioè DURANTE LA FASE DI RECUPERO avviene la sintesi della nuova massa muscolare)

L'**aumento della efficienza di sintesi proteica** indotto dall'**allenamento di forza** (attraverso **mIGF-1**) può essere ulteriormente incrementato da:

- **una particolare nutrizione** (supplemento di **proteine** o di **aminoacidi essenziali** come la **leucina**)
- **stress ambientale** (ipossia)
- **ormoni** (tiroideo T3, GH, testosterone).

**aumentano l'attività di mTOR**

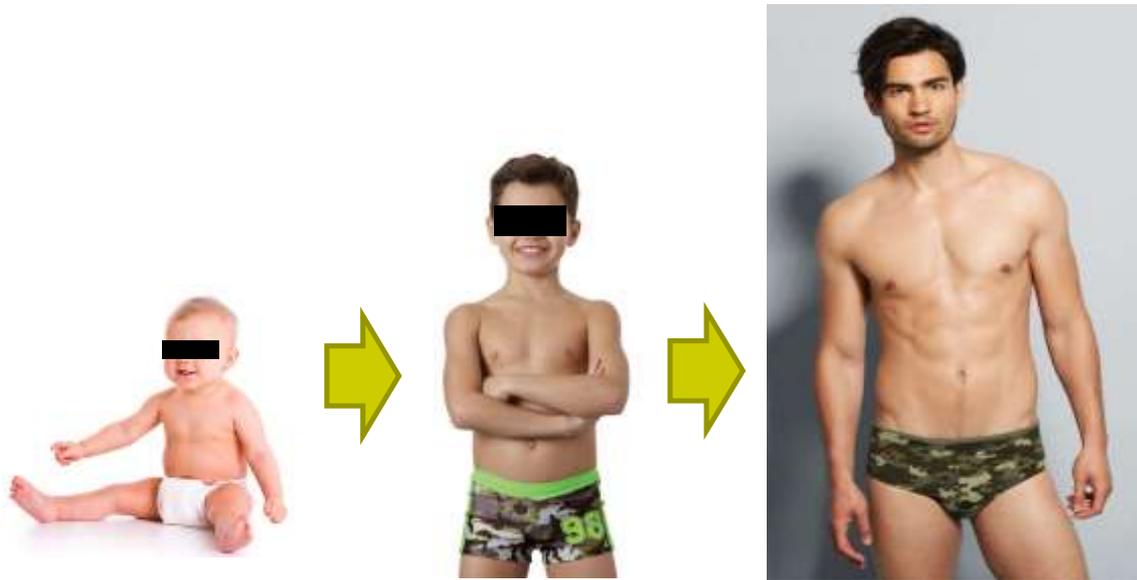


# Ipertrofia muscolare

L'aumento abnorme  
della massa muscolare  
viene evitato grazie  
alla miostatina

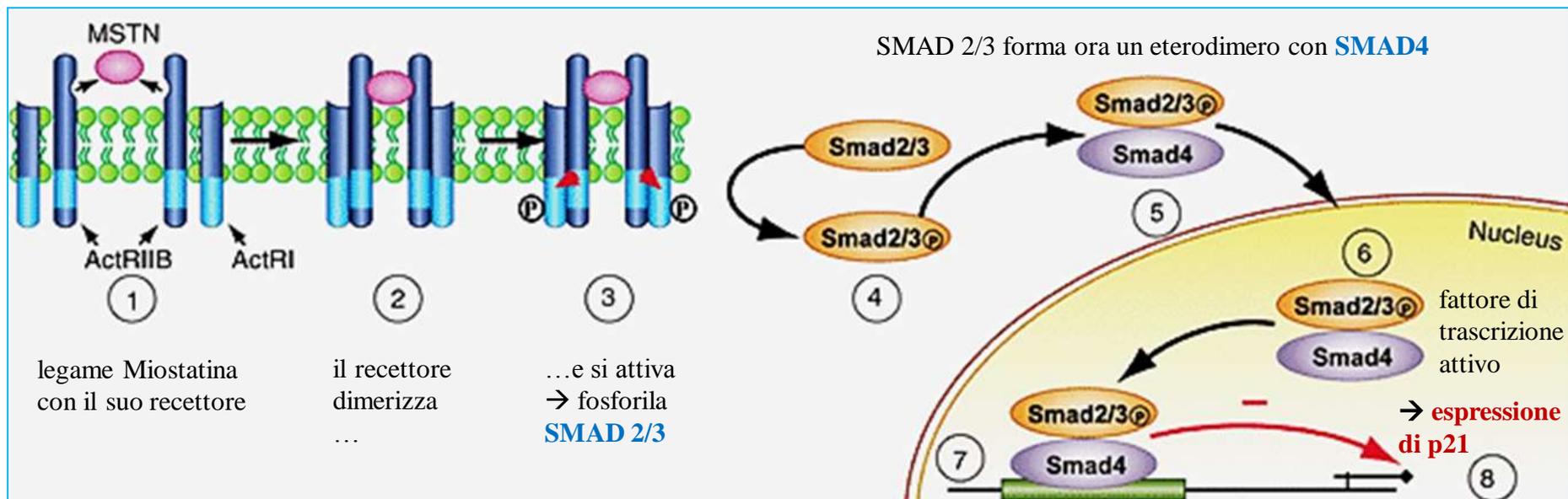


# Durante l'accrescimento corporeo - la proliferazione delle fibre muscolari è controllata dalla miostatina



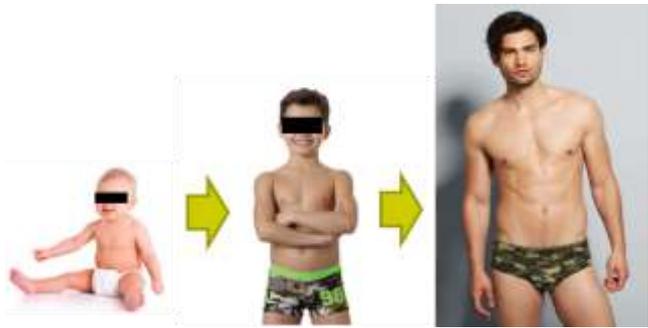
Le fibre muscolari producono **Miostatina**  
che mette fine all'accrescimento

# Meccanismo d'azione della Miostatina



La **Miostatina** (MSTN) lega il suo recettore posto sulla membrana della fibra muscolare e causa una cascata di eventi che **attiva** l'espressione della **proteina p21<sup>CIP1/WAF1</sup>** che è un **inibitore della proliferazione cellulare** → le cellule satellite smettono di proliferare

# La muscolazione si realizza attraverso lo spostamento bilanciato di equilibri ... molecolari !



**GH**  
(ipofisi)



**IGF1**  
(fegato)



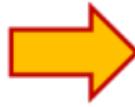
**mIGF**  
(muscolo)



Proliferaazione dei miociti



**miostatina**



Ipertrofia muscolare



## Condizioni normali

Equilibrio **IGF** / **Miostatina**

il muscolo mantiene la sua massa

## Sviluppo fisico/esercizio

**IGF** / **Miostatina**

la massa del muscolo aumenta

## Fine evento

**IGF** / **Miostatina**

la massa del muscolo smette di aumentare

# **Ipertrofia muscolare**

**La miostatina inibisce  
lo sviluppo della  
muscolatura:  
evidenze**

# 1 – effetto delle mutazioni genetiche naturali che riducono l'espressione della Miostatina



**Belgian blue e Piemontese: possiedono masse muscolari abnormi (il doppio del normale) e presentano mutazioni nel gene della Miostatina.**

## 2 – Lo spegnimento del gene della Miostatina nell'uomo

- Nel 2004, in un bambino tedesco di 5 anni (**Mighty Baby**), è stato osservato uno sviluppo abnorme della forza e della massa muscolare. **La forza muscolare del bambino era simile a quella di un adulto.**
- La madre del bambino era una sprinter professionista
- alcuni dei suoi antenati erano ricordati per la forza straordinaria.
- Nel suo DNA era presente una **mutazione nel gene per la Miostatina.**



**le gambe del bimbo a 7 mesi**

# 3 – Topi transgenici con inattivazione del gene della Miostatina



**TOPO  
NORMALE**

**TOPO transgenico in cui è stato  
inattivato il gene della MIOSTATINA**

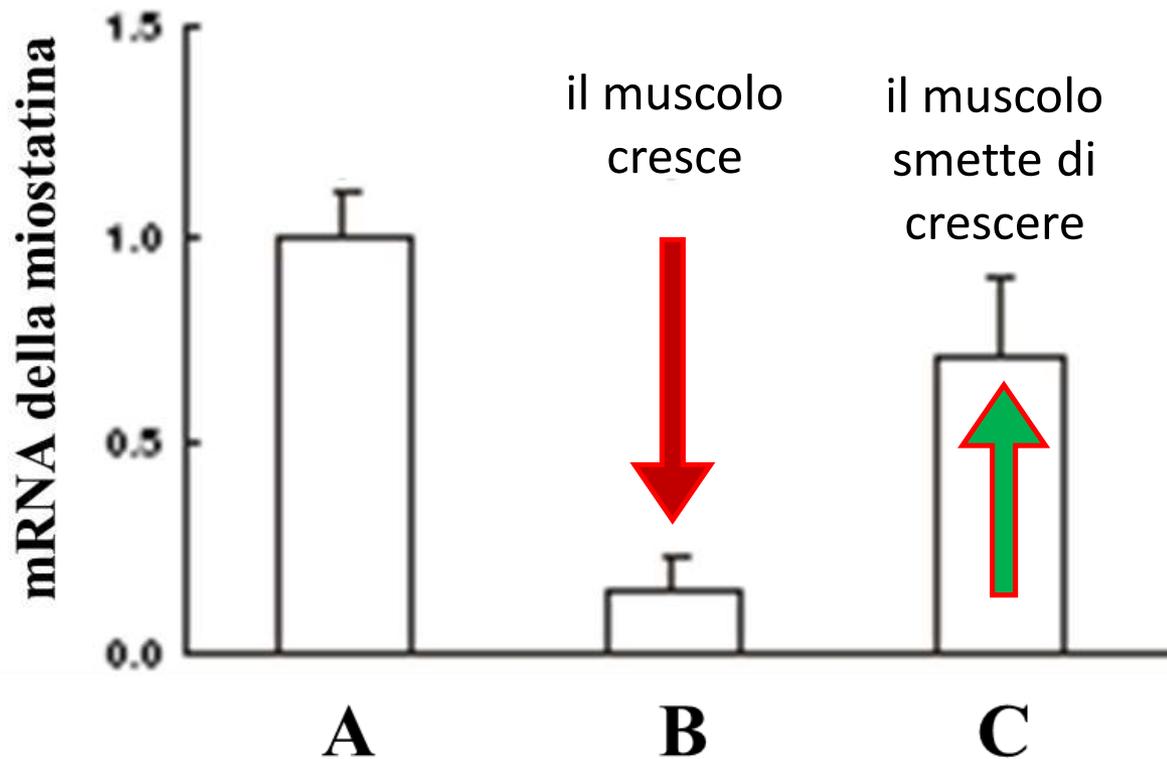
- Sviluppo muscolare superiore rispetto ai topi normali.
- Dimensione corporea superiore del 30%
- Muscolo ipertrofico
- Peso 2 o 3 volte maggiore rispetto alle cavie normali.

L'analisi istologica evidenzia un **aumento della dimensione delle singole fibre muscolari (ipertrofia)**.

# 4 - L'esercizio fisico riduce i livelli di miostatina

esperimenti condotti sui ratti

*Matsuka et al. Acta Physiol Scand 2005; 183: 299-307*



Livelli dell'mRNA per la miostatina in ratti non allenati (A), oppure dopo 7 h (B) e 24 h (C) dal primo allenamento

Che cosa succederebbe se i livelli di miostatina non risalissero???

## In conclusione nella lezione ...

- ✓ abbiamo visto che, seppure esista una predisposizione genetica individuale ad un tipo di attività rispetto ad un'altra, l'allenamento è in grado di modificare il muscolo, sia nel tipo di fibre (plasticità) sia nel loro diametro (ipertrofia).
- ✓ abbiamo capito quali sono i meccanismi alla base dell'accrescimento muscolare e l'importanza di taluni tipi di alimenti e di alcuni ormoni.

## ***Materiale didattico di supporto***

---

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

**Raccomandazione importante:** Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.