

314 – ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗ

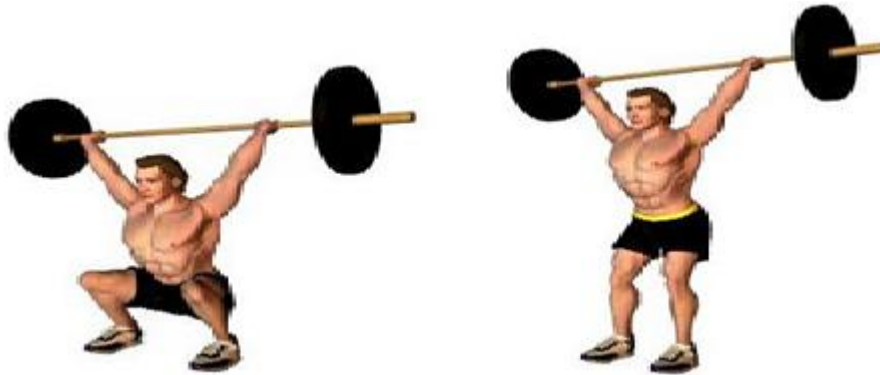
ΜΥΪΚΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

ΦΑΤΟΥΡΟΣ Γ. ΙΩΑΝΝΗΣ, Ph.D.

Επίκουρος Καθηγητής Τ.Ε.Φ.Α.Α. – Δ.Π.Θ.

Μέρος Πρώτο

Νέες πληροφορίες σχετικά με τον μηχανισμό αύξησης της μυϊκής μάζας και του ρόλου των πρωτεϊνών σε αυτόν



Σκελετικός μυς



- Όργανο μαλακό και συσταλτό.
- Αποτελείται από παραλλήλως διατεταγμένες μυϊκές ίνες.
- Περιβάλλεται από συνδετικό ιστό, το *επιμύϊο*.
- Προσεκβολές του επιμυΐου (*περιμύϊο*) χωρίζουν το μυ σε δέσμες και δεσμίδια.
- Λεπτό στρώμα κολλαγόνου (*ενδομύϊο*) περιβάλλει κάθε μυϊκή ίνα.
- Αποτελείται από > 60% πρωτεΐνη.

Δομή του μυ

Οστό

Περιμύτιο

Αγγείο

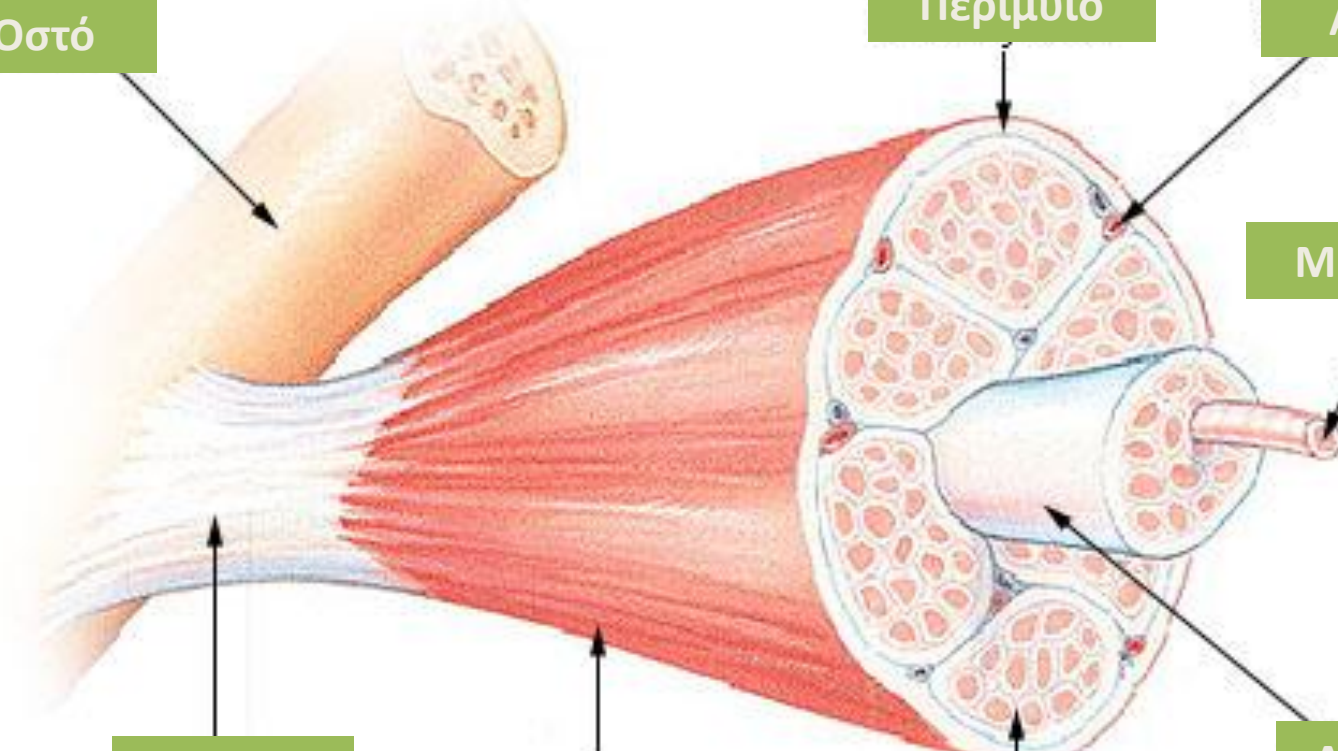
Μυϊκή ίνα

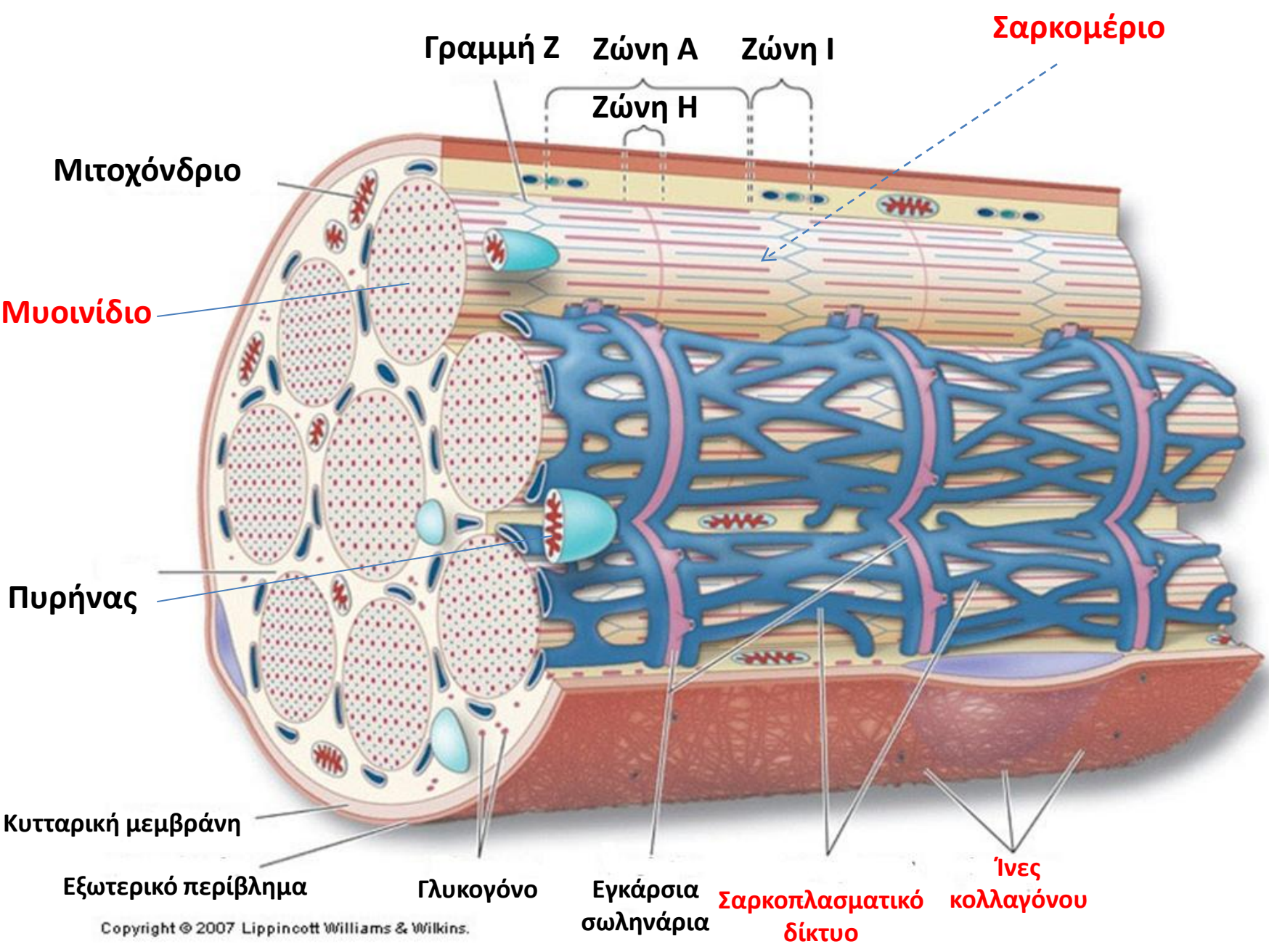
Τένοντας

Επιμύτιο

Ενδομύτιο

Δεσμίδιο





Σαρκομέριο

Γραμμή Ζ Ζώνη Α Ζώνη Ι
 Ζώνη Η

Μιτοχόνδριο

Μυοϊνίδιο

Πυρήνας

Κυτταρική μεμβράνη

Εξωτερικό περίβλημα

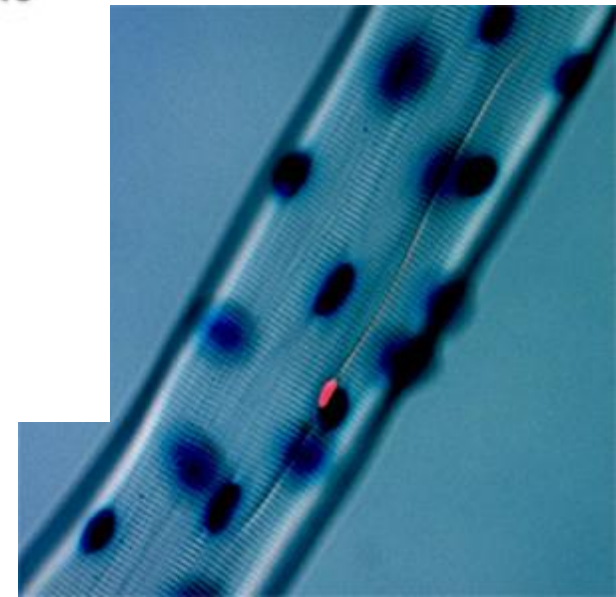
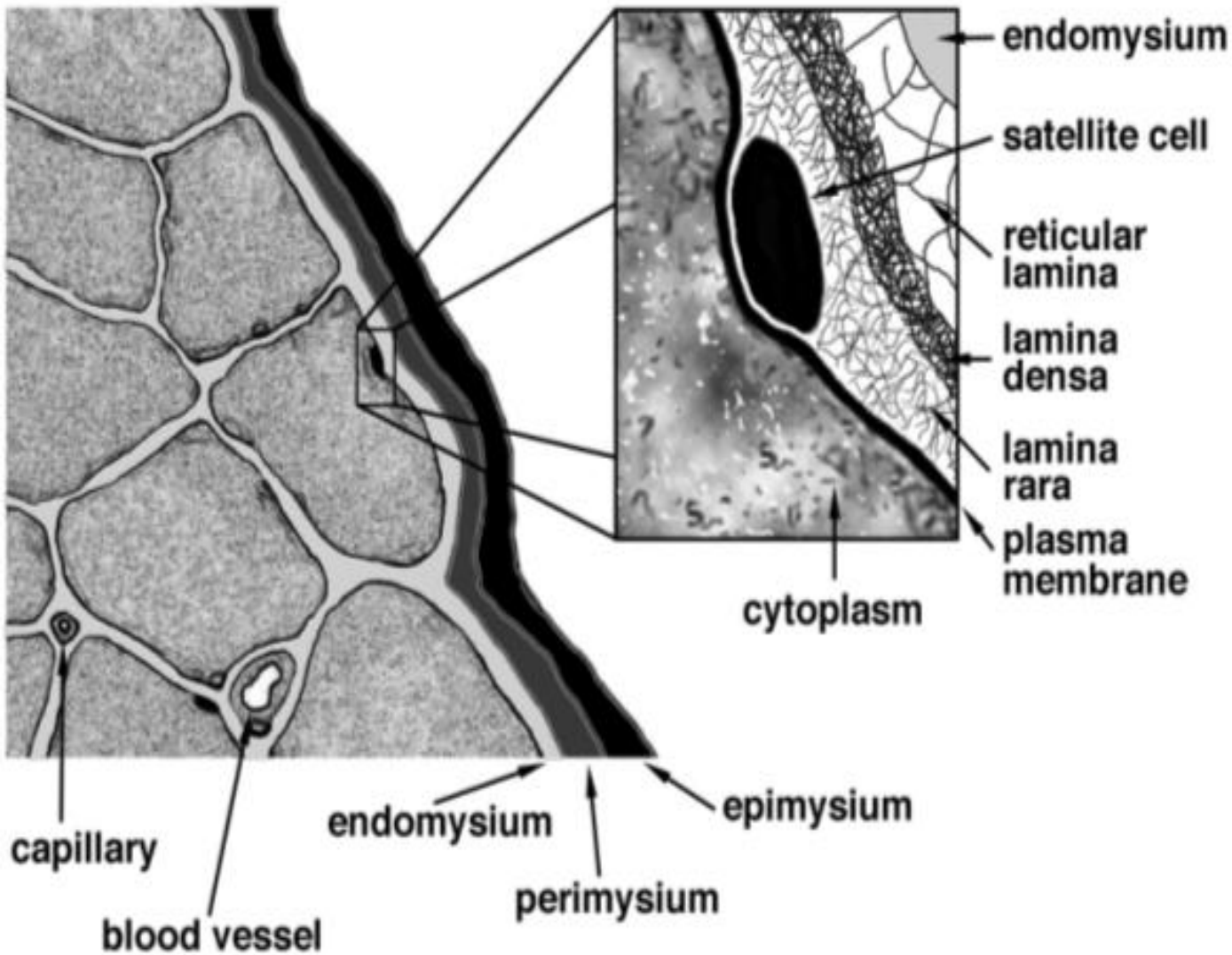
Γλυκογόνο

Εγκάρσια
σωληνάρια

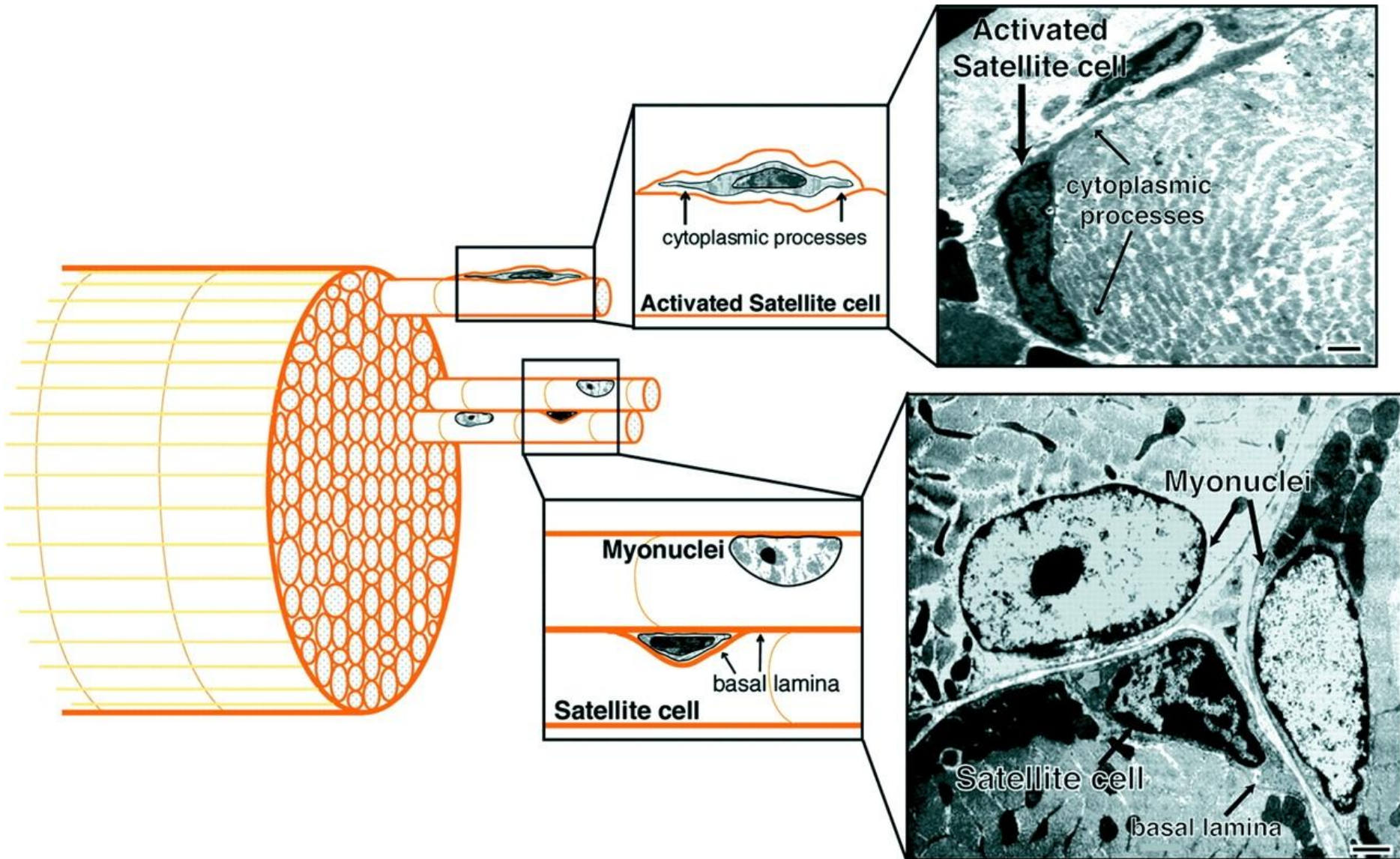
**Σαρκοπλασματικό
δίκτυο**

**Ίνες
κολλαγόνου**

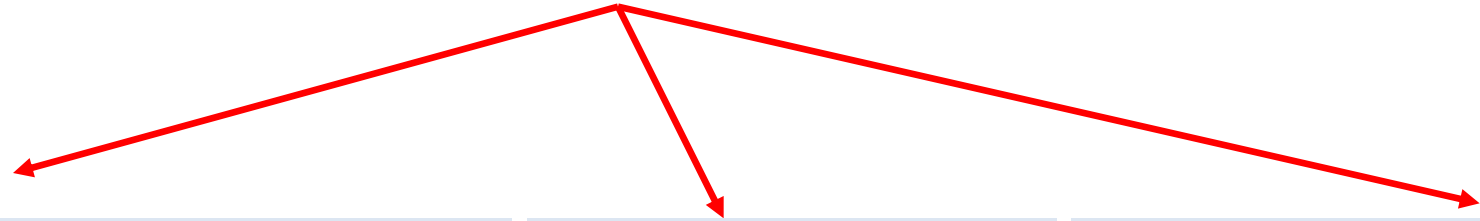
ΔΟΡΥΦΟΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ



ΔΟΡΥΦΟΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ



Αύξηση της μυϊκής μάζας: μεγαλύτερες μυϊκές ίνες



Προσωρινή υπερτροφία

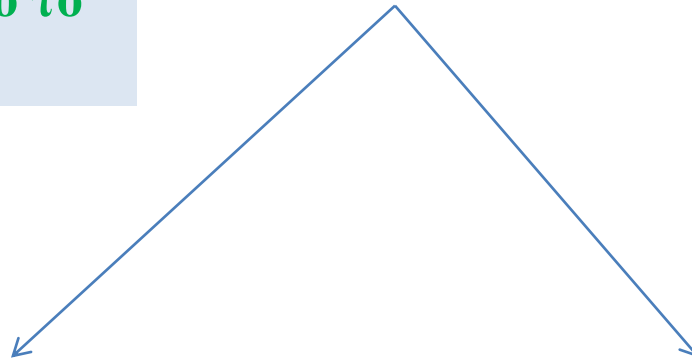
Προσωρινή συσσώρευση υγρών στον ενδοκυττάριο & μεσοκυττάριο χώρο από το πλάσμα

Χρόνια υπερτροφία

Μετά από εβδομάδες άσκησης με βάρη

Μετά από τραυματισμό

Αναγέννηση τραυματισμένων τμημάτων μυϊκού ιστού



ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΜΥΪΚΩΝ ΙΝΩΝ

Αύξηση του αριθμού των μυϊκών ινών

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΜΥΪΚΩΝ ΙΝΩΝ

Αύξηση του μεγέθους των μυϊκών ινών



ΜΥΪΚΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

Άσκηση με Βάρη



Αύξηση συσταλών και άλλων πρωτεϊνών



Αύξηση του μήκους των μυοϊνιδίων



Δίπλωση των επιμηκυμένων μυοϊνιδίων



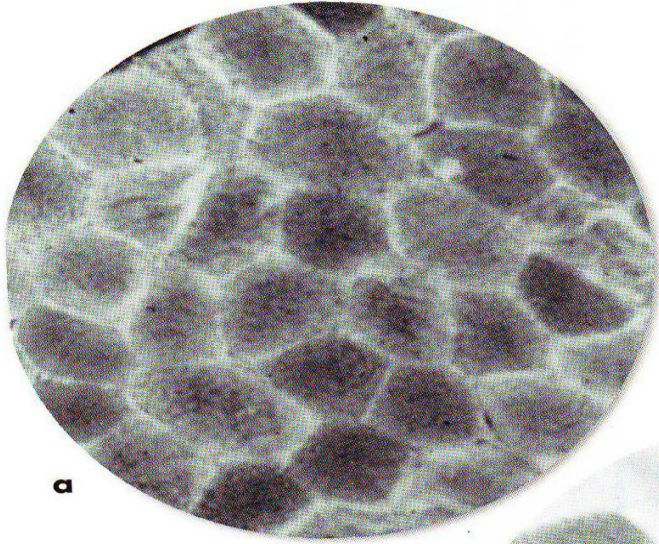
Αύξηση της εγκάρσιας διατομής της μυϊκής ίνας



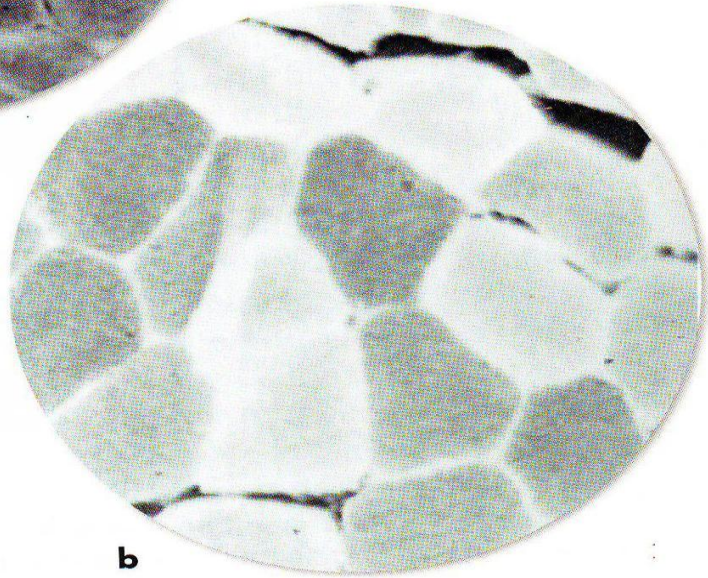
Αύξηση της εγκάρσιας διατομής του μυ συνολικά (υπερτροφία)



Αύξηση της μυϊκής δύναμης



a



b

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΜΥΪΚΩΝ ΙΝΩΝ

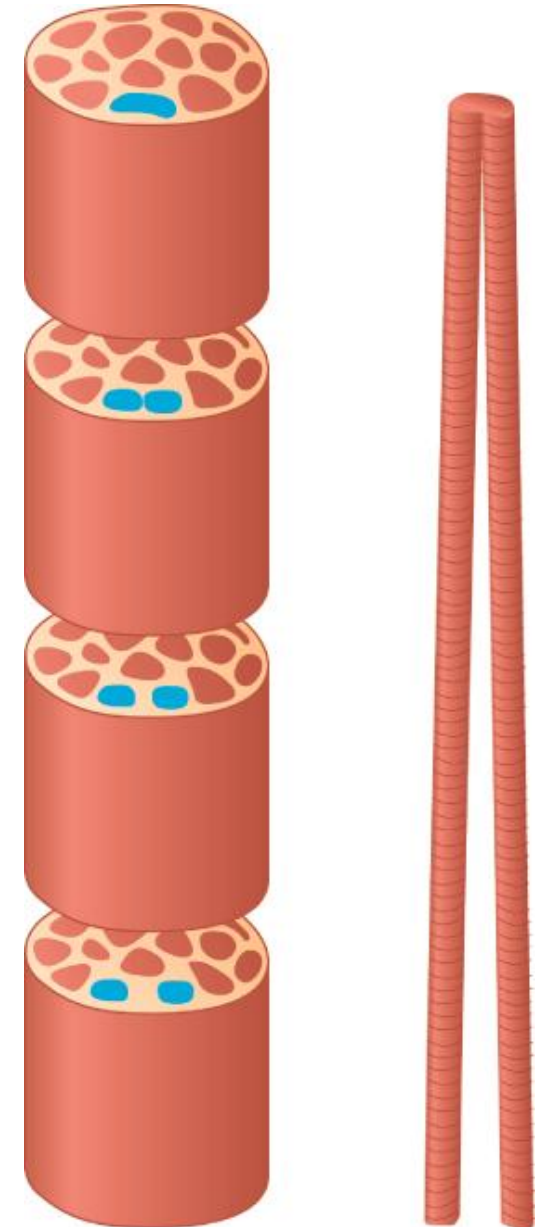
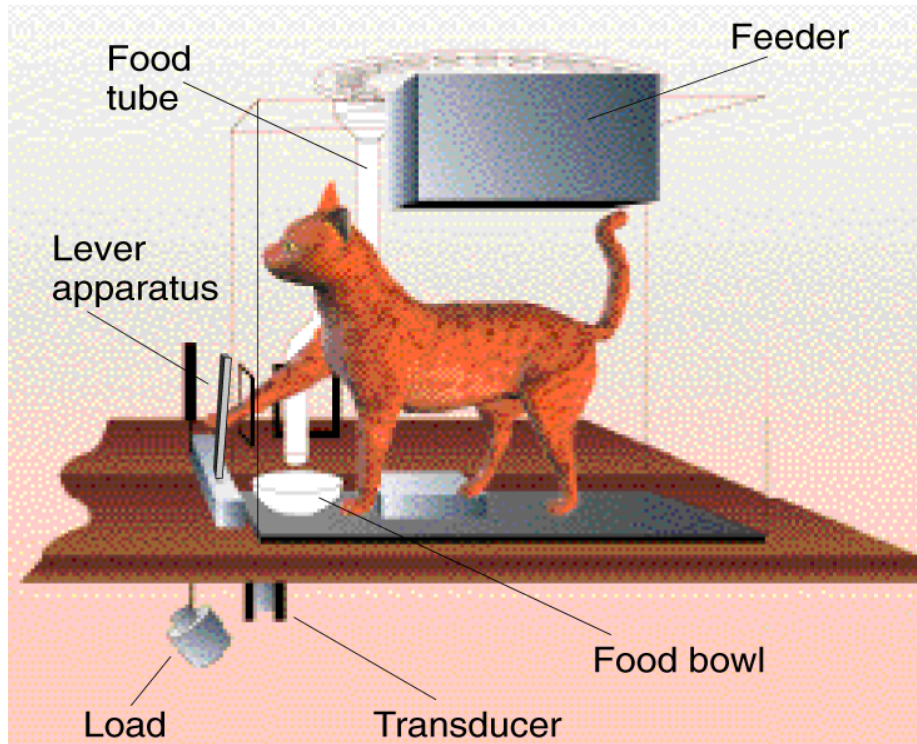
1. Έχει παρατηρηθεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.
2. Η έκκεντρη φάση είναι απαραίτητη για την αύξηση της εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών.
3. Η μυϊκή υπερτροφία αφορά την αύξηση του αριθμού των μυοϊνιδίων, των μορίων ακτίνης και μυοσίνης, του σαρκοπλασματικού δικτύου, του συνδετικού ιστού ή συνδυασμό των παραπάνω.
4. Η αύξηση της εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών προκαλείται κυρίως από την αύξηση των μυοϊνιδίων και των νηματίων ακτίνης – μυοσίνης αυξάνοντας έτσι τον αριθμό των εγκάρσιων γεφυρών και κατά συνέπεια την παραγόμενη δύναμη.
5. Οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερη μυϊκή υπερτροφία από τις γυναίκες αν υποβληθούν στο ίδιο προπονητικό πρωτόκολλο. Αυτό πιστεύουν ότι οφείλεται στα διαφορετικά επίπεδα τεστοστερόνης μεταξύ των δύο φύλων.

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΜΥΪΚΩΝ ΙΝΩΝ

1. Η αύξηση της εγκάρσιας επιφάνειας δεν έχει την ίδια έκταση για όλες τις μυϊκές ίνες αλλά εξαρτάται από τον τύπο μυϊκής ίνας και το βαθμό ενεργοποίησης των μυϊκών ινών. Και οι δύο τύποι μυϊκών ινών παρουσιάζουν υπερτροφία αλλά οι τύπου II διαθέτουν μεγαλύτερη δυνατότητα υπερτροφίας.
2. Από τις πρώτες κιόλας προπονήσεις αρχίζει να αλλάζει το είδος των πρωτεϊνών (π.χ. βαριές αλυσίδες μυοσίνης) των μυϊκών ινών. Για να υπάρξει μετρήσιμη υπερτροφία χρειάζονται τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες.
3. Η αύξηση της μυϊκής μάζας (εγκάρσια διατομή του μυ) μπορεί να αυξηθεί από 20% έως 45% με την προπόνηση με βάρη (Staron et al., 1991). Το ανώτερο όριο επίτευξης μυϊκής υπερτροφίας καθορίζεται γενετικά.

ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΜΥΪΚΩΝ ΙΝΩΝ

1. Οι μυϊκές ίνες, σύμφωνα με αυτή τη θεωρία χωρίζουν στα δύο και κάθε μία από τις νέες ίνες αυξάνεται στο μέγεθος της μητρικής ίνας.
2. Βασίστηκε στα πειράματα με γάτες.



ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΜΥΪΚΩΝ ΙΝΩΝ

1. Οι μυϊκές ίνες, σύμφωνα με αυτή τη θεωρία χωρίζουν στα δύο και κάθε μία από τις νέες ίνες αυξάνεται στο μέγεθος της μητρικής ίνας. Βασίστηκε στα πειράματα με γάτες και πτηνά.
2. Αργότερα και μετά από μέτρηση των ινών μία -μία αποδείχθηκε ότι σε διάφορα ζώα υπήρξε υπερτροφία κι όχι υπερπλασία. Επαναληπτικά πειράματα με γάτες έδειξαν ότι 101 εβδομάδες προπόνησης προκάλεσαν 11% αύξηση του βάρους του μυ και αύξηση του αριθμού των μυϊκών ινών κατά 9% υποδεικνύοντας υπερπλασία. Το ίδιο παρατηρήθηκε και με κοτόπουλα.
3. 12 εβδομάδες προπόνησης με βάρη σε αγύμναστα άτομα προκάλεσε αύξηση του αριθμού των μυϊκών ινών στα περισσότερα άτομα σε ποσοστό 6-10%.

Τι ισχύει τελικά;;;;;;

- ✓ Ακόμη και αν η υπερπλασία δεν αποτελεί τον κύριο μηχανισμό αύξηση της μυϊκής μάζας, ίσως αποτελεί μία από τις προσαρμογές που προκύπτουν από την προπόνηση μυϊκής ενδυνάμωσης με αντιστάσεις όταν ορισμένες μυϊκές ίνες διογκώνονται υπερβολικά φτάνοντας ένα, θεωρητικά, μέγιστο κυτταρικό μέγεθος. Οι ίνες τύπου II ταχείας συστολής είναι πιθανό να αγγίζουν αυτό το μέγιστο κυτταρικό μέγεθος μετά από μακροχρόνια προπόνηση μυϊκής ενδυνάμωσης με υψηλές αντιστάσεις.
- ✓ Πάντως, σε κάθε περίπτωση η αύξηση του αριθμού των μυϊκών ινών δεν φαίνεται ότι συμβάλει σημαντικά στην αύξηση της μυϊκής μάζας (5-10%).

Πως επιτυγχάνεται η μυϊκή υπερτροφία;

Είναι απλό. Αφού ο μυς αποτελείται κυρίως από πρωτεΐνη (>60%) πρέπει να αυξηθεί η καθαρή σύνθεση πρωτεΐνης και/ή να μειωθεί ο ρυθμός διάσπασης της πρωτεΐνης. Ο σκελετικός μυς απαιτεί αύξηση της καθαρής σύνθεσης πρωτεΐνης. Άρα,

**Καθαρή σύνθεση πρωτεΐνης =
σύνθεση πρωτεΐνης – διάσπαση πρωτεΐνης**

ΜΥΪΚΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

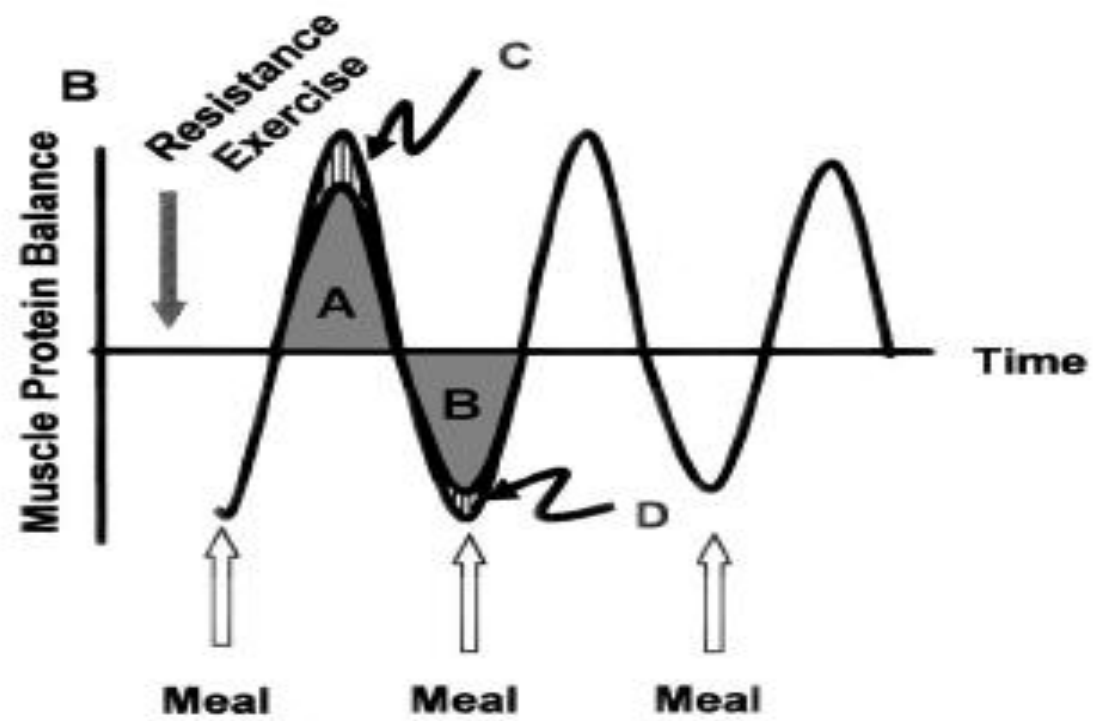
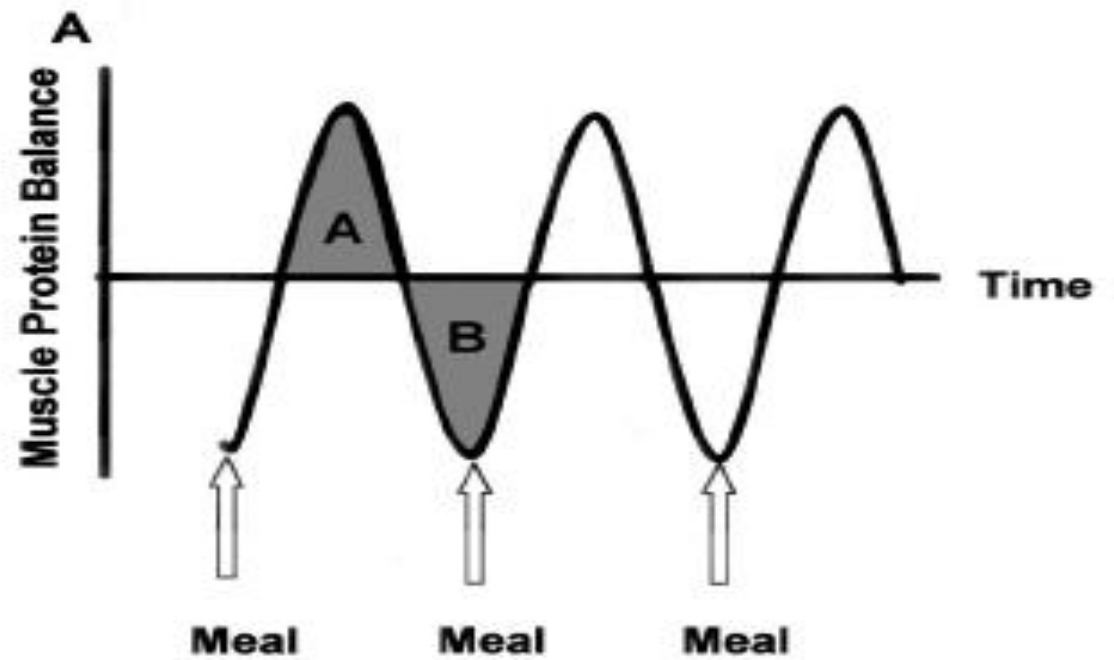
ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ
ΣΥΝΘΕΣΗΣ

+

ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ
ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

- Η πρωτεϊνική σύνθεση αυξάνεται μετά από μία προπόνηση δύναμης (κατά 112%, 65% και 34% μετά από 3, 24 και 48 ώρες αντίστοιχα). Ο καταβολισμός των πρωτεϊνών αυξάνεται κατά 31%, 18% και 1% στα αντίστοιχα χρονικά σημεία. Άρα υπερिशύει η πρωτεϊνική σύνθεση.
- Στις ίνες τύπου II η υπερτροφία οφείλεται κυρίως στην αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης ενώ στις τύπου I οφείλεται στη μείωση του ρυθμού αποδόμησης των πρωτεϊνών.
- Η πρωτεϊνοσύνθεση είναι μικρότερη (118% έναντι 48%) και ο πρωτεϊνικός καταβολισμός είναι μεγαλύτερος (μεγαλύτερος ασκησιογενής τραυματισμός) στα αγύμναστα άτομα.
- Αύξηση της μεταφοράς αμινοξέων μέσα από την κυτταρική μεμβράνη κατά 60-120% στις 3 πρώτες ώρες μετά την προπόνηση εξαιτίας κυρίως (κατά 90%) της αύξησης της αιματικής ροής (πρωτόκολλα με μέτρια αντίσταση, υψηλό όγκο, μικρά διαλλείματα).

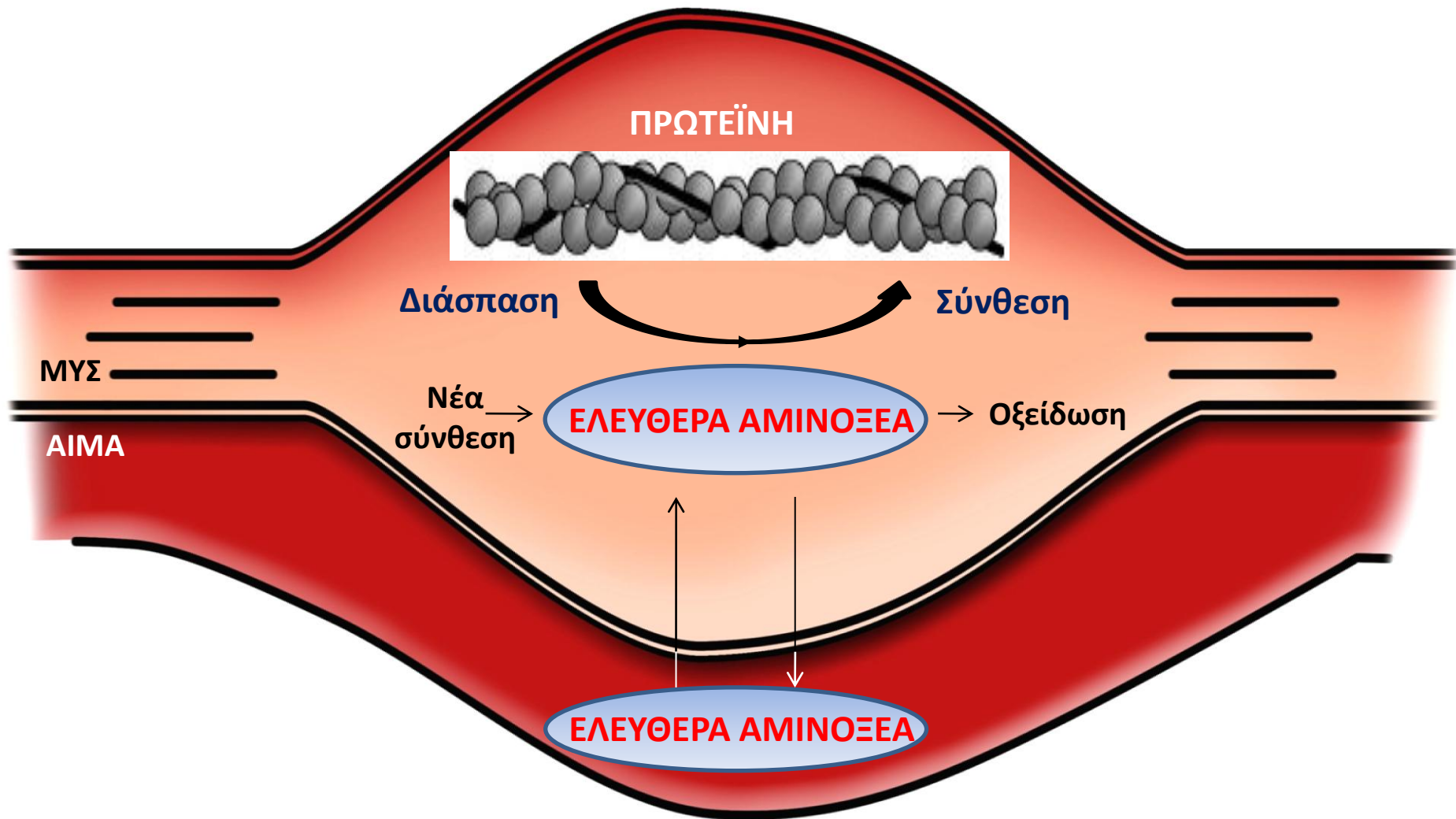
ΔΙΑΤΡΟΦΗ
&
ΜΥΪΚΗ
ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ



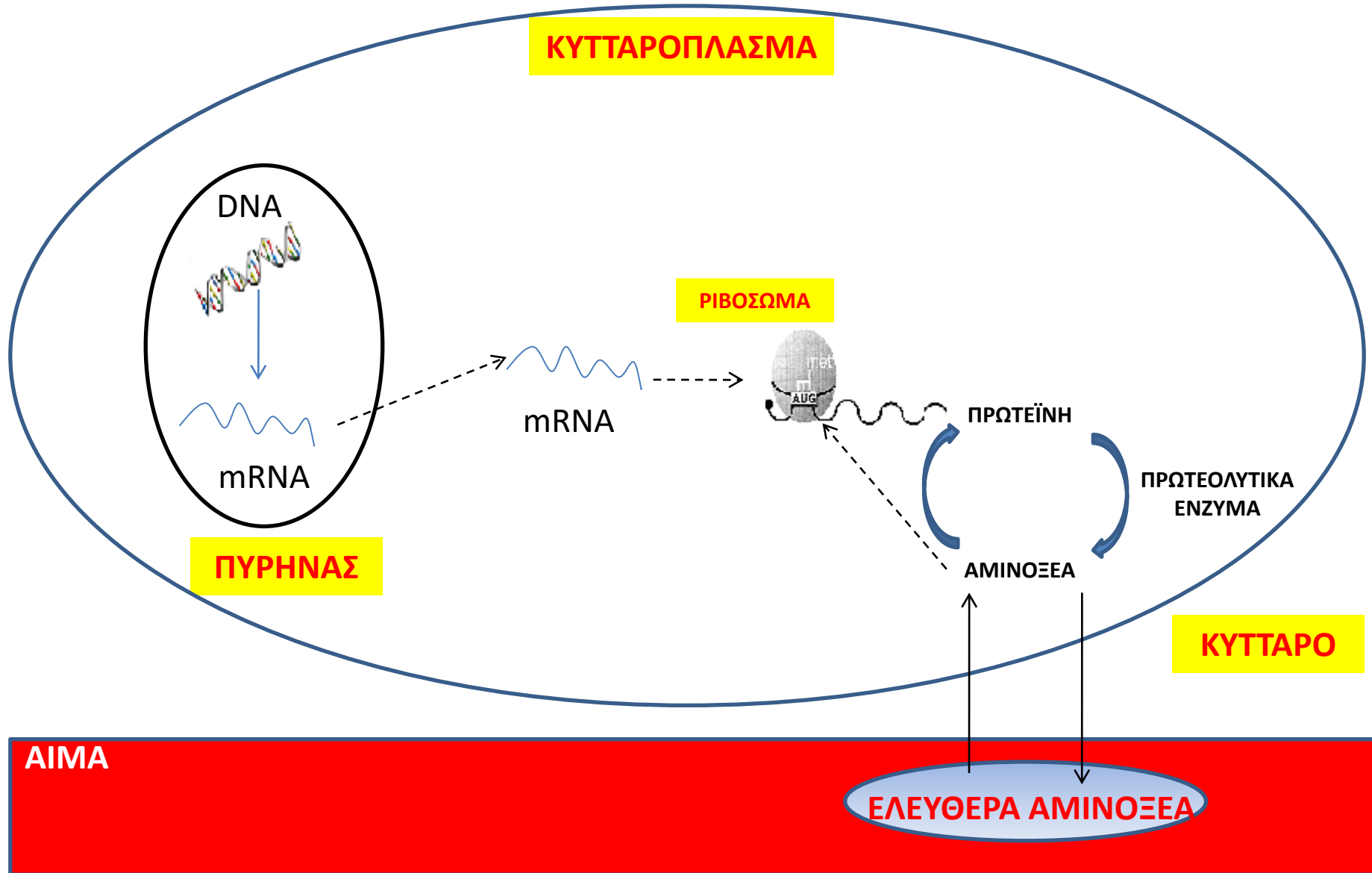
Η πρωτεϊνική σύνθεση εξαρτάται:

- ✓ από την διαθεσιμότητα των αμινοξέων
- ✓ από τη χρονική στιγμή πρόσληψης των πρωτεϊνών
- ✓ από τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα
- ✓ από τα επίπεδα άλλων ορμονών και αυξητικών παραγόντων στο αίμα (π.χ. IGF-1, αυξητική ορμόνη, τεστοστερόνη).
- ✓ το βαθμό μηχανικής καταπόνησης
- ✓ τα επίπεδα ενυδάτωσης των κυττάρων.
- ✓ Από την ξεκούραση μεταξύ των προπονήσεων (ύπνος;)

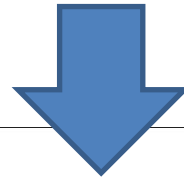
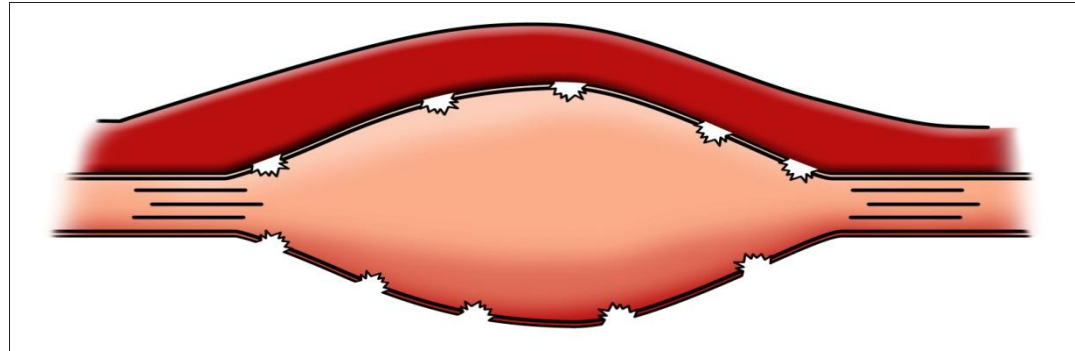
Δείτε τη γεωγραφία του πρωτεϊνικού μεταβολισμού στον μυ



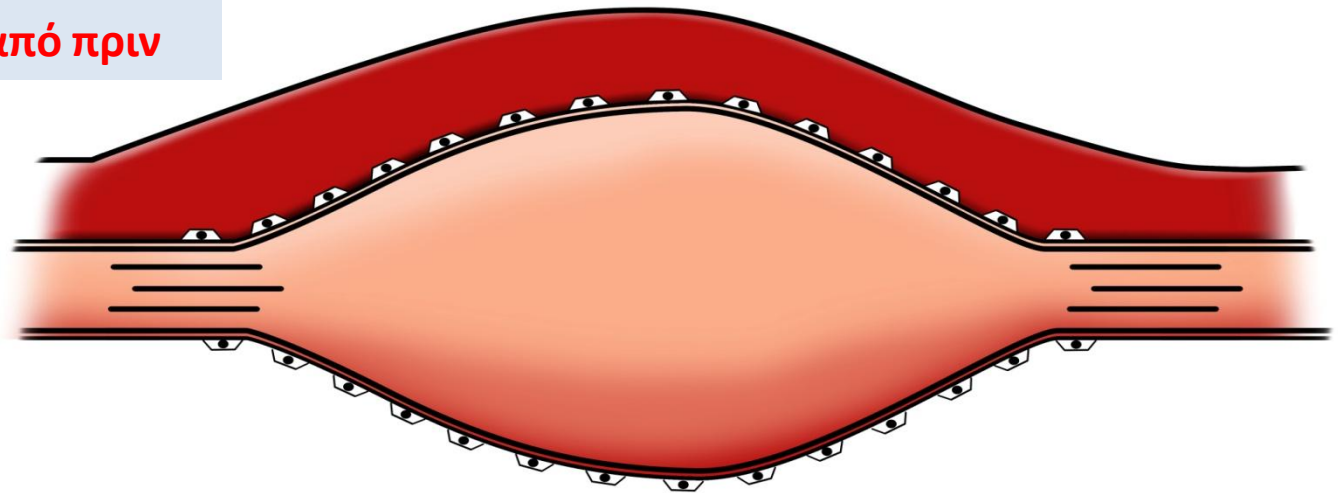
Πως συνθέτονται οι πρωτεΐνες;



Σε κάθε προπόνηση προκαλείτε
φθορά και γενικά ταλαιπωρείτε
τους μύες σας

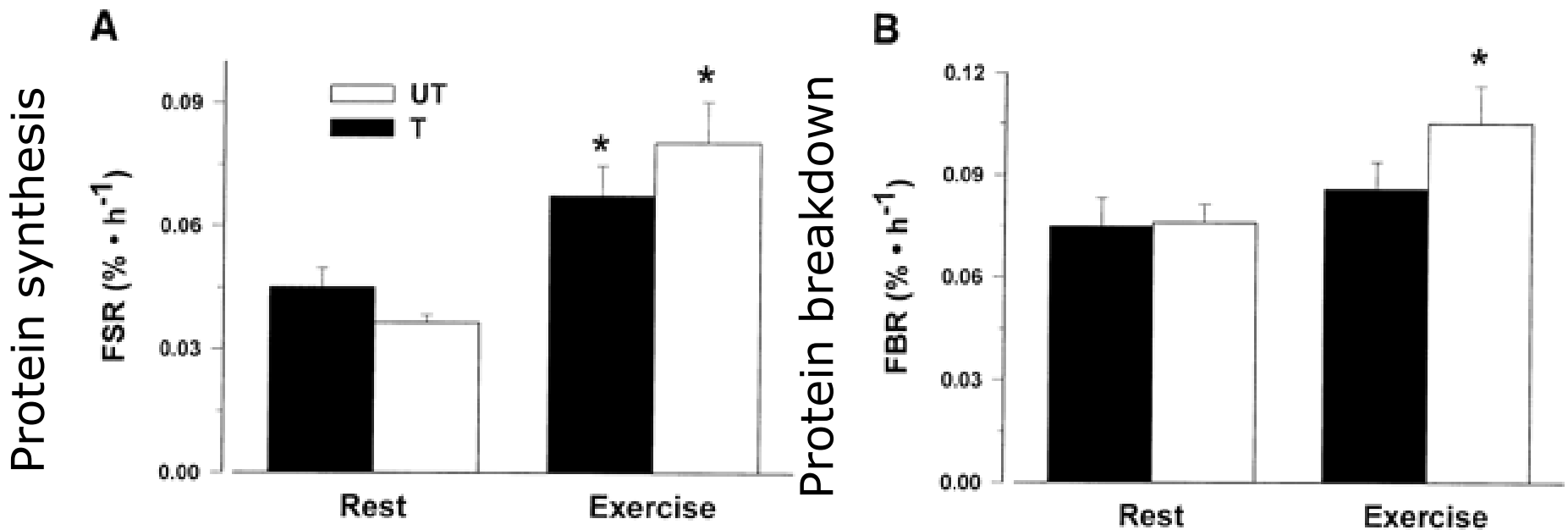


Και στη συνέχεια αυτός
επισκευάζεται, μεγαλώνει και
δυναμώνει περισσότερο από πριν



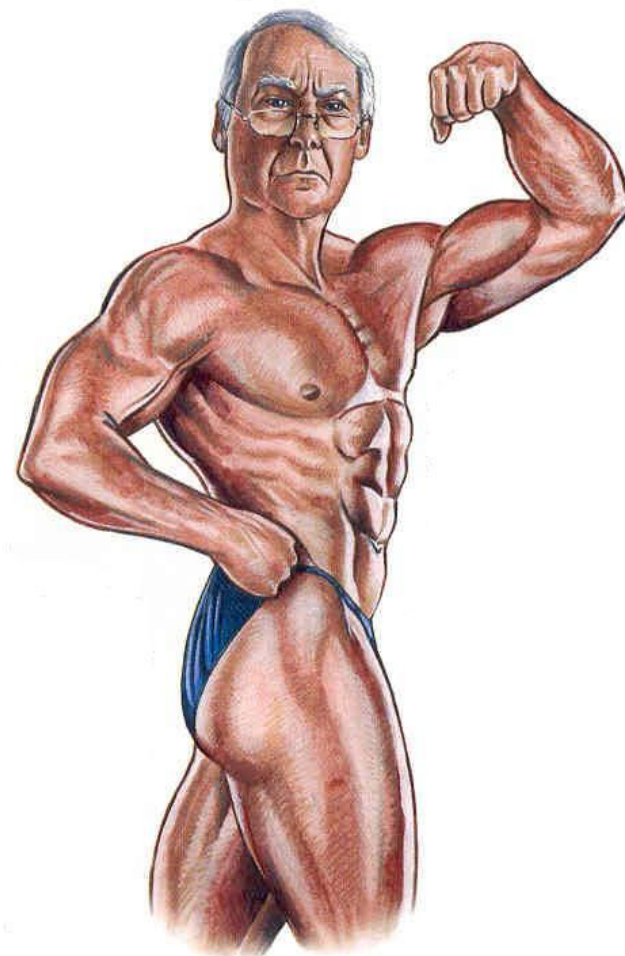
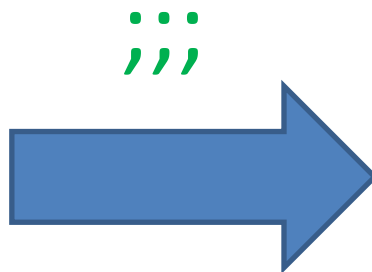
ΕΞΑΙΤΙΑΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΟΣΥΝΘΕΣΗΣ

➤ Η δυνατότητα πρωτεϊνοσύνθεσης είναι μικρότερη στους γυμνασμένους

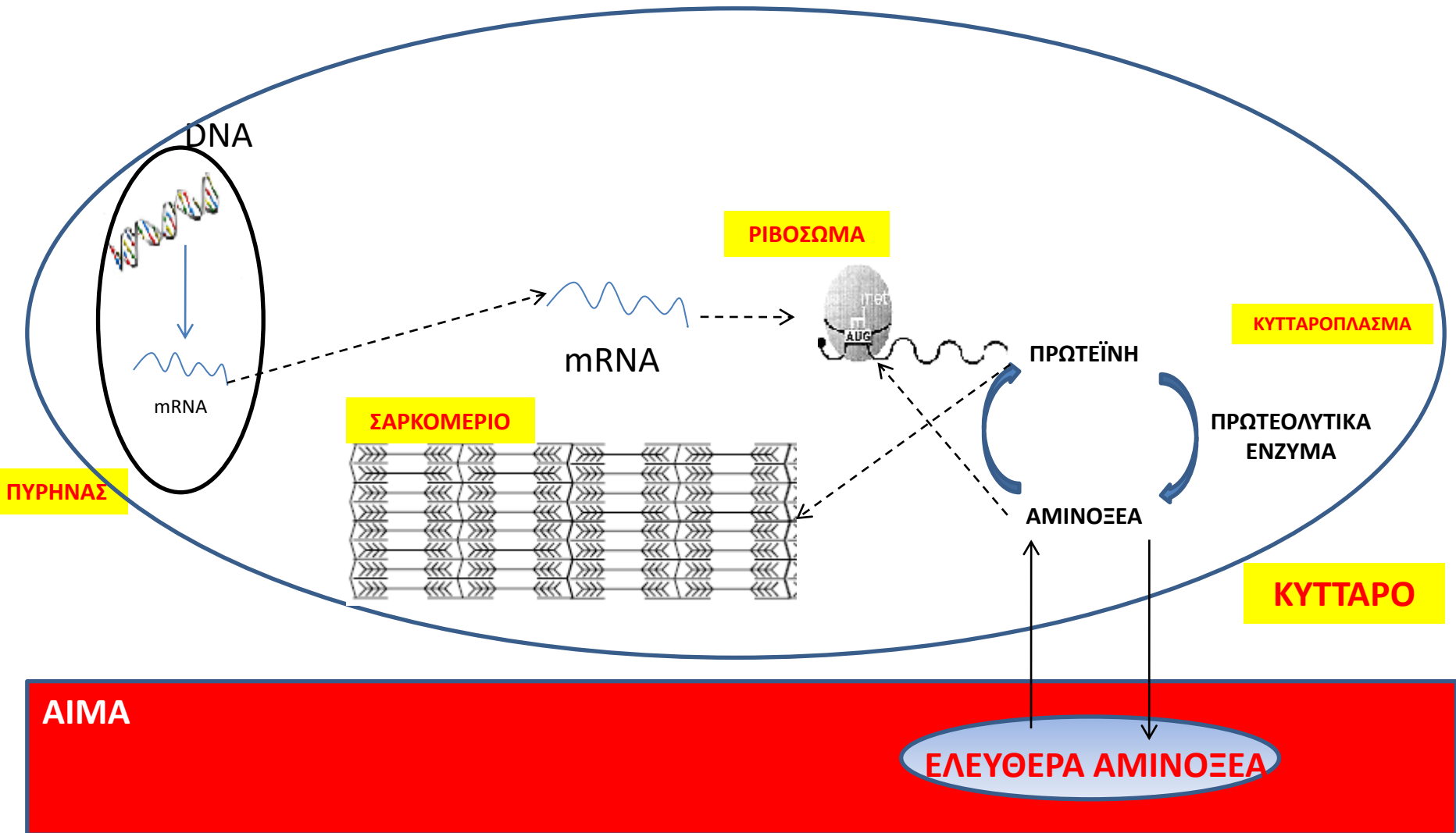


Τα σχήματα από τη μελέτη του Phillips και των συνεργατών του (1999) δείχνουν τα αγύμναστα άτομα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα σύνθεσης και διάσπασης μυϊκής πρωτεΐνης μετά από προπόνηση με βάρη σε σύγκριση με τα γυμνασμένα άτομα. Δηλαδή, τα γυμνασμένα άτομα έχουν μικρότερα περιθώρια βελτίωσης αφού βρίσκονται πιο κοντά στο ανώτερο σημείο υπερτροφίας.

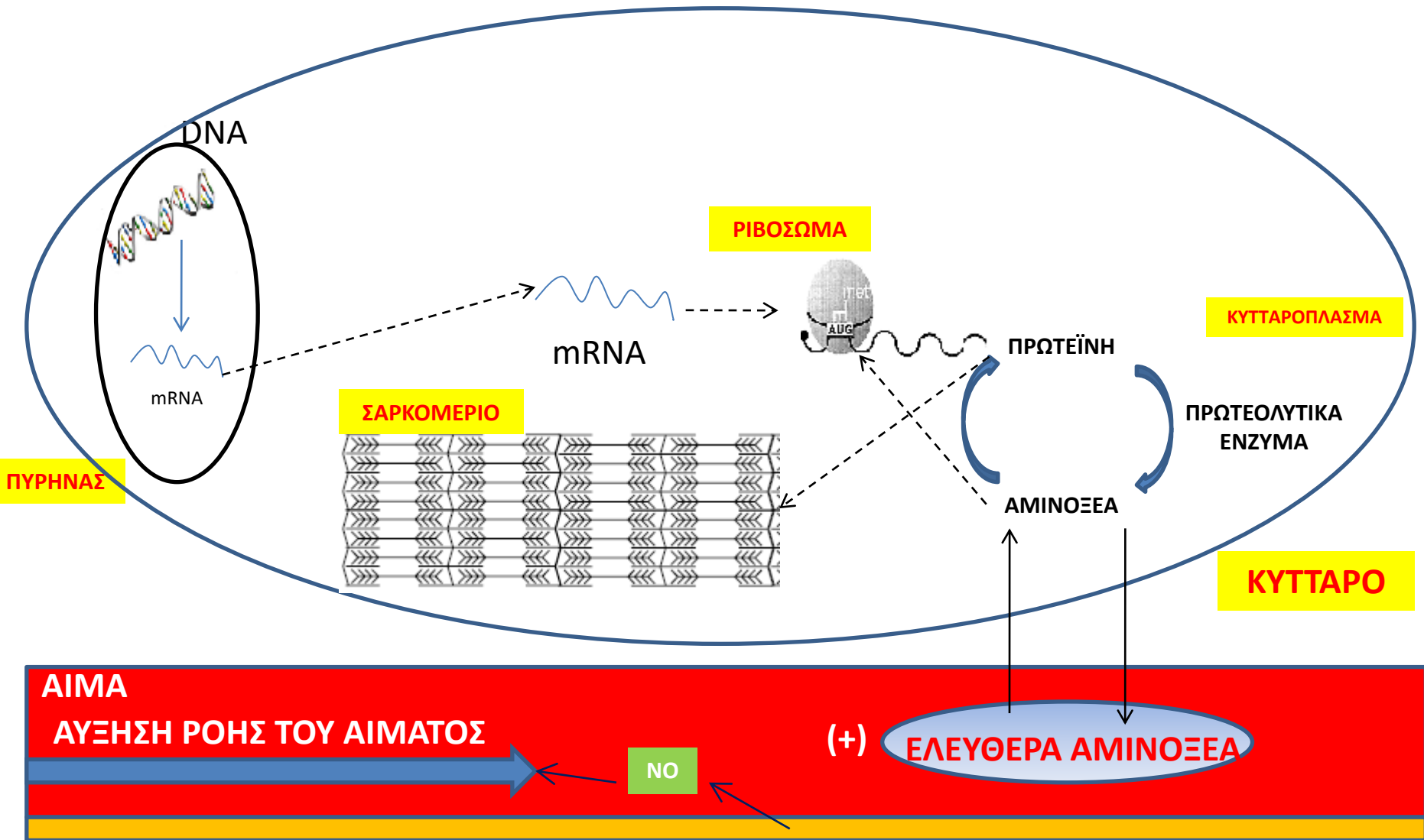
ΠΩΣ ΜΕΓΑΛΩΝΕΙ Ο ΜΥΣ;



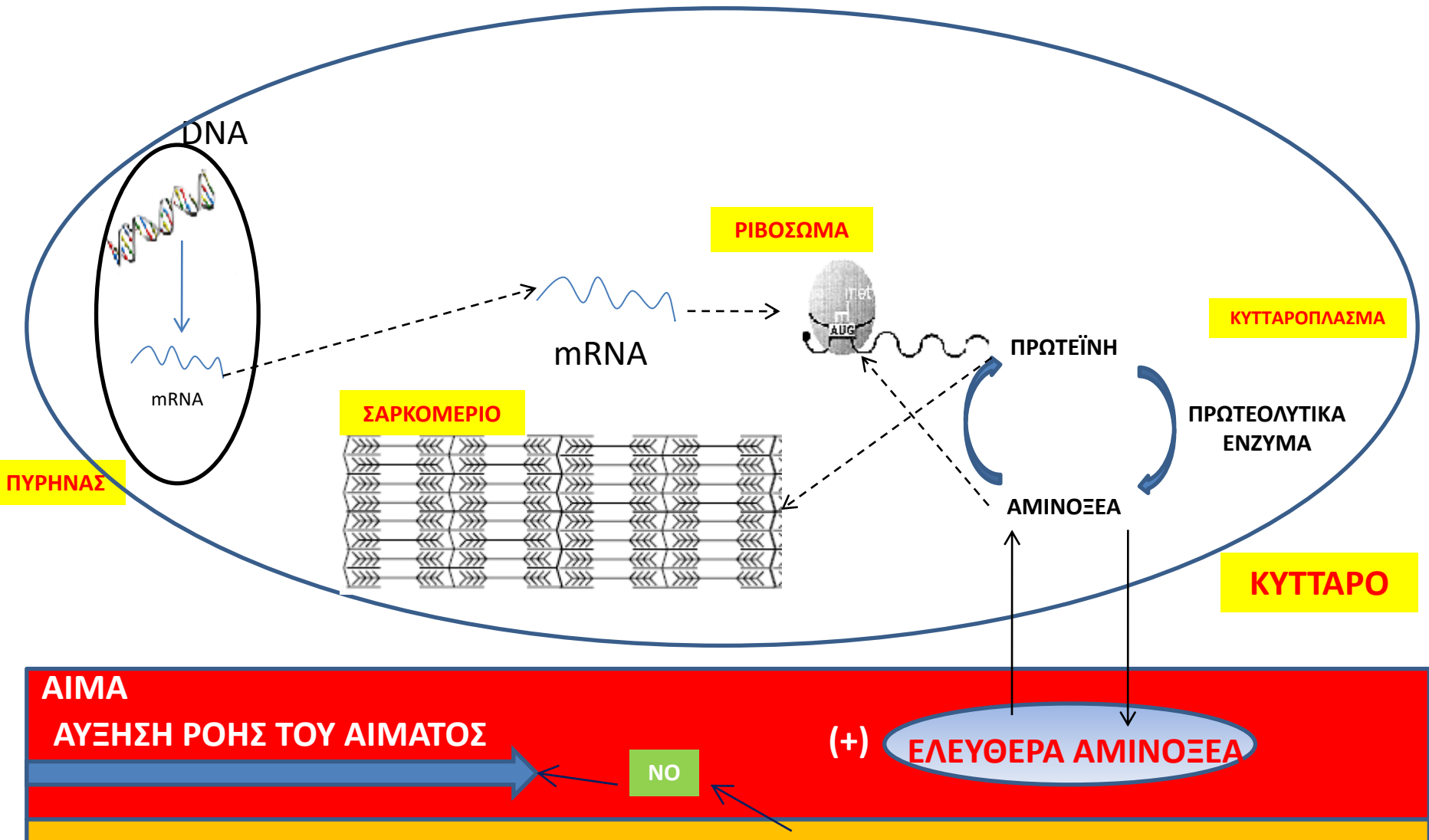
Πως συνθέτονται οι πρωτεΐνες;



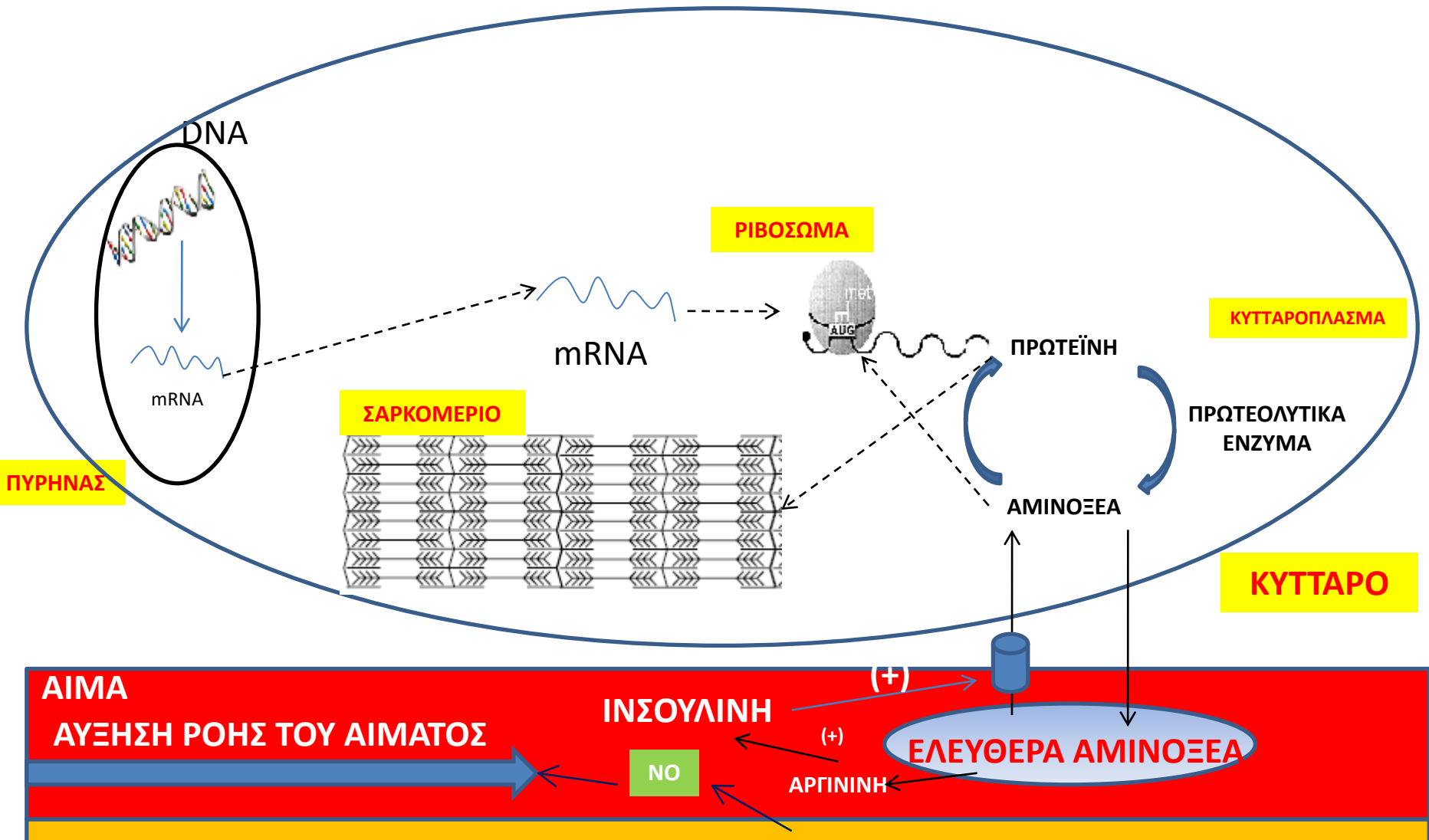
Πως συνθέτονται οι πρωτεΐνες;

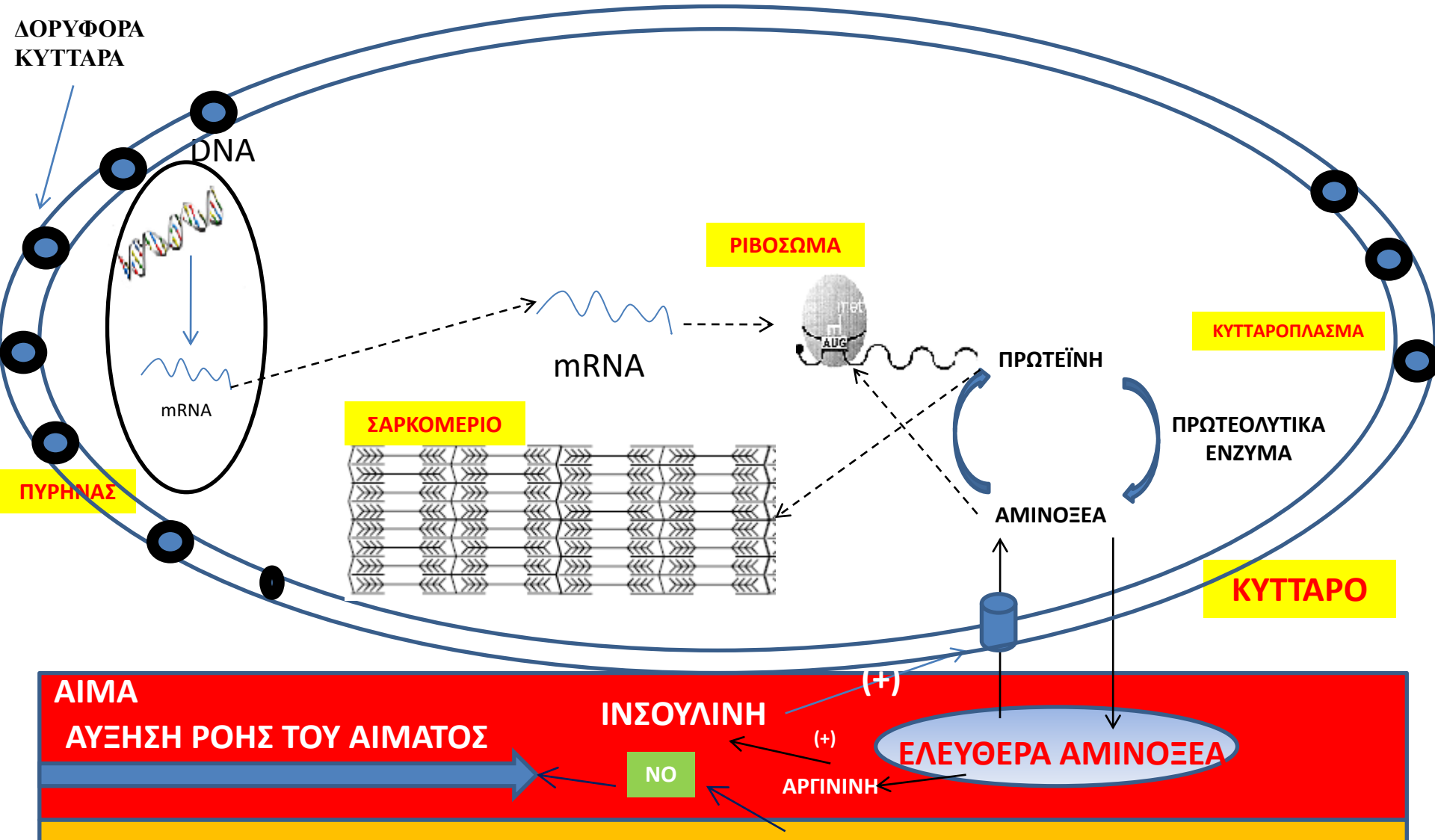


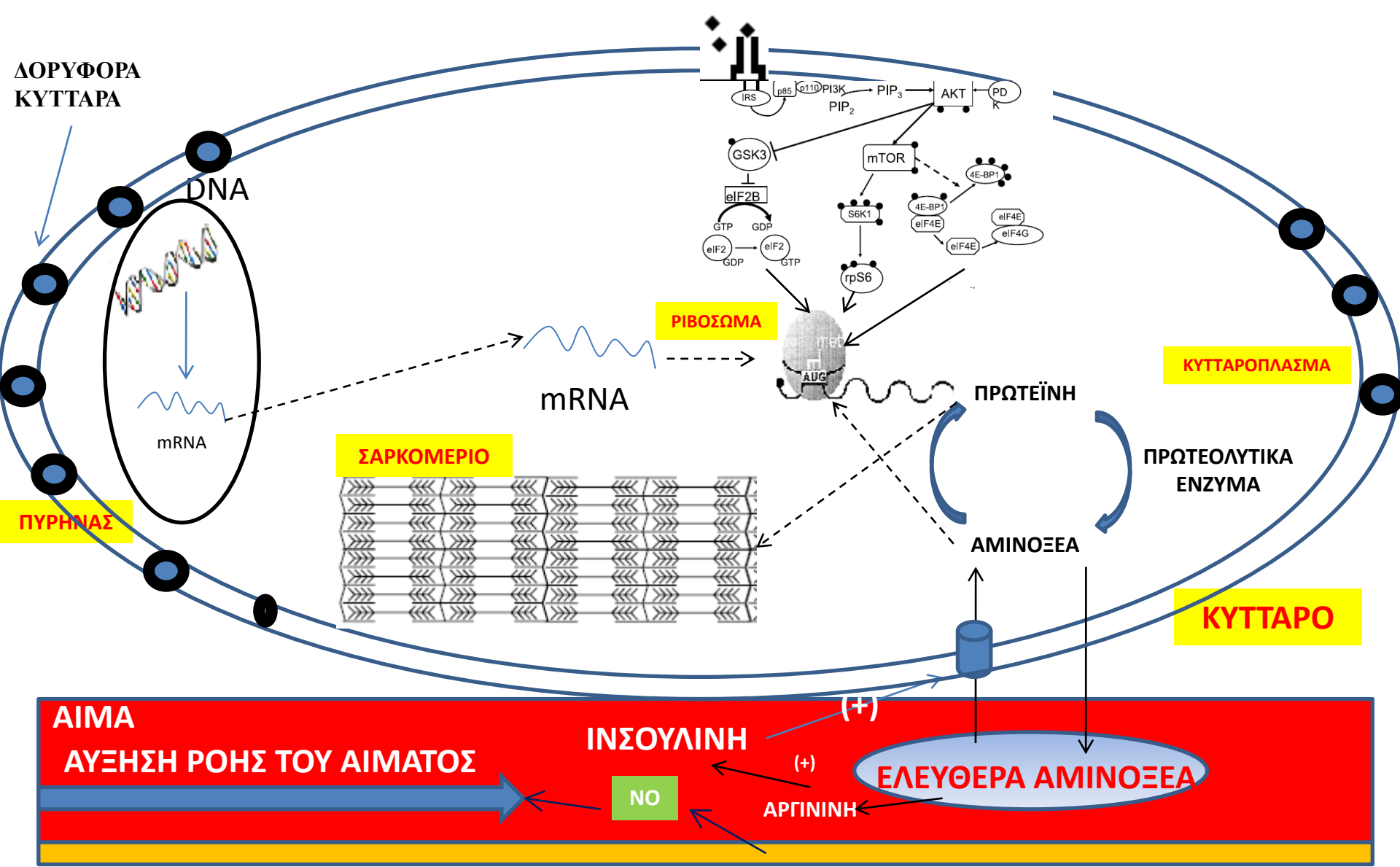
Πως συνθέτονται οι πρωτεΐνες;



Πως συνθέτονται οι πρωτεΐνες;







ΑΜΙΝΟΞΕΑ

IGF-1

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

ΔΟΥΡΥΦΟΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

DNA

mRNA

ΡΙΒΟΣΩΜΑ

mRNA

ΠΡΩΤΕΪΝΗ

ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

ΣΑΡΚΟΜΕΡΙΟ

ΠΡΩΤΕΟΛΥΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ

ΠΥΡΗΝΑΣ

ΑΜΙΝΟΞΕΑ

ΚΥΤΤΑΡΟ

ΑΙΜΑ

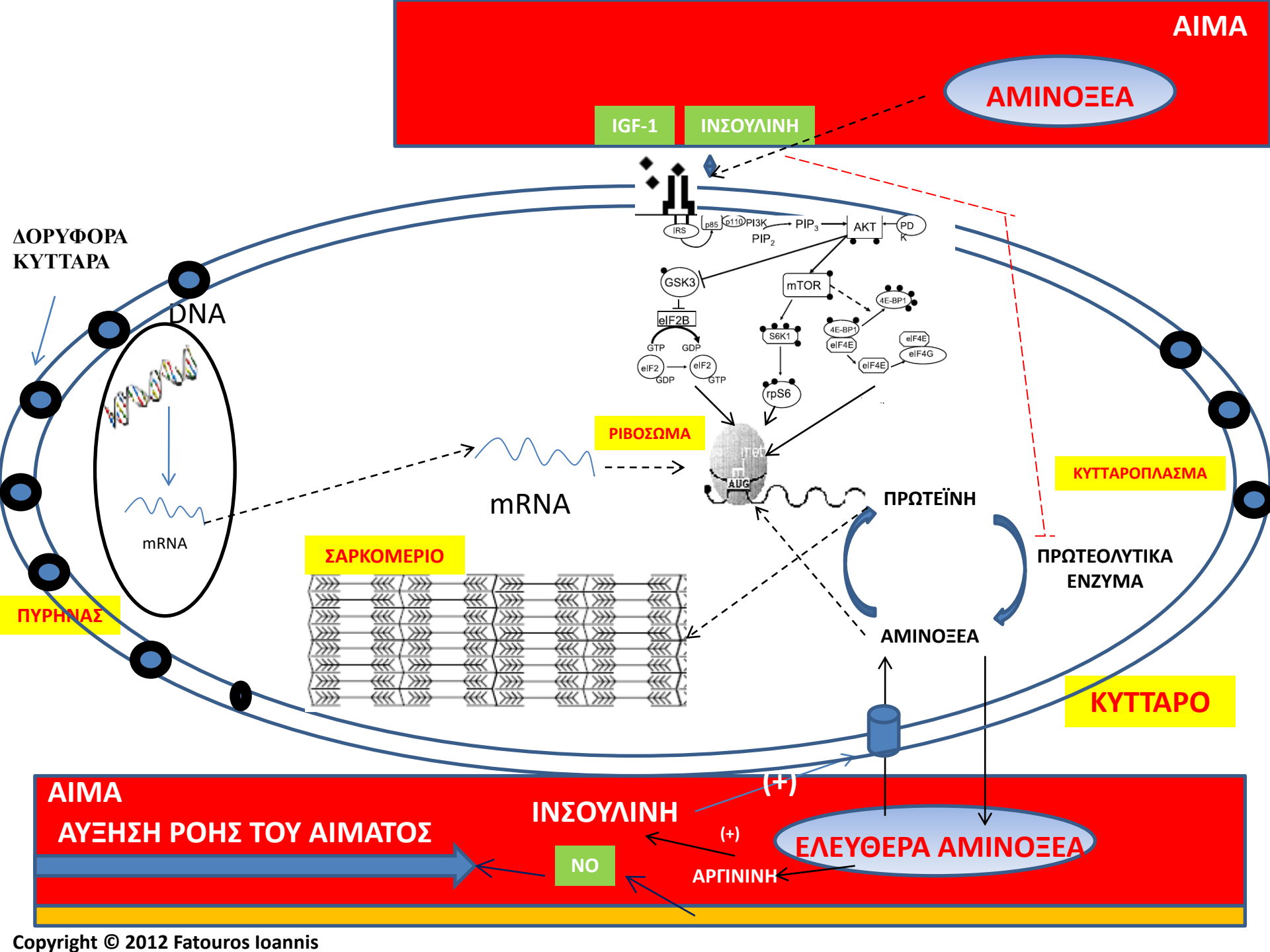
ΑΥΞΗΣΗ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

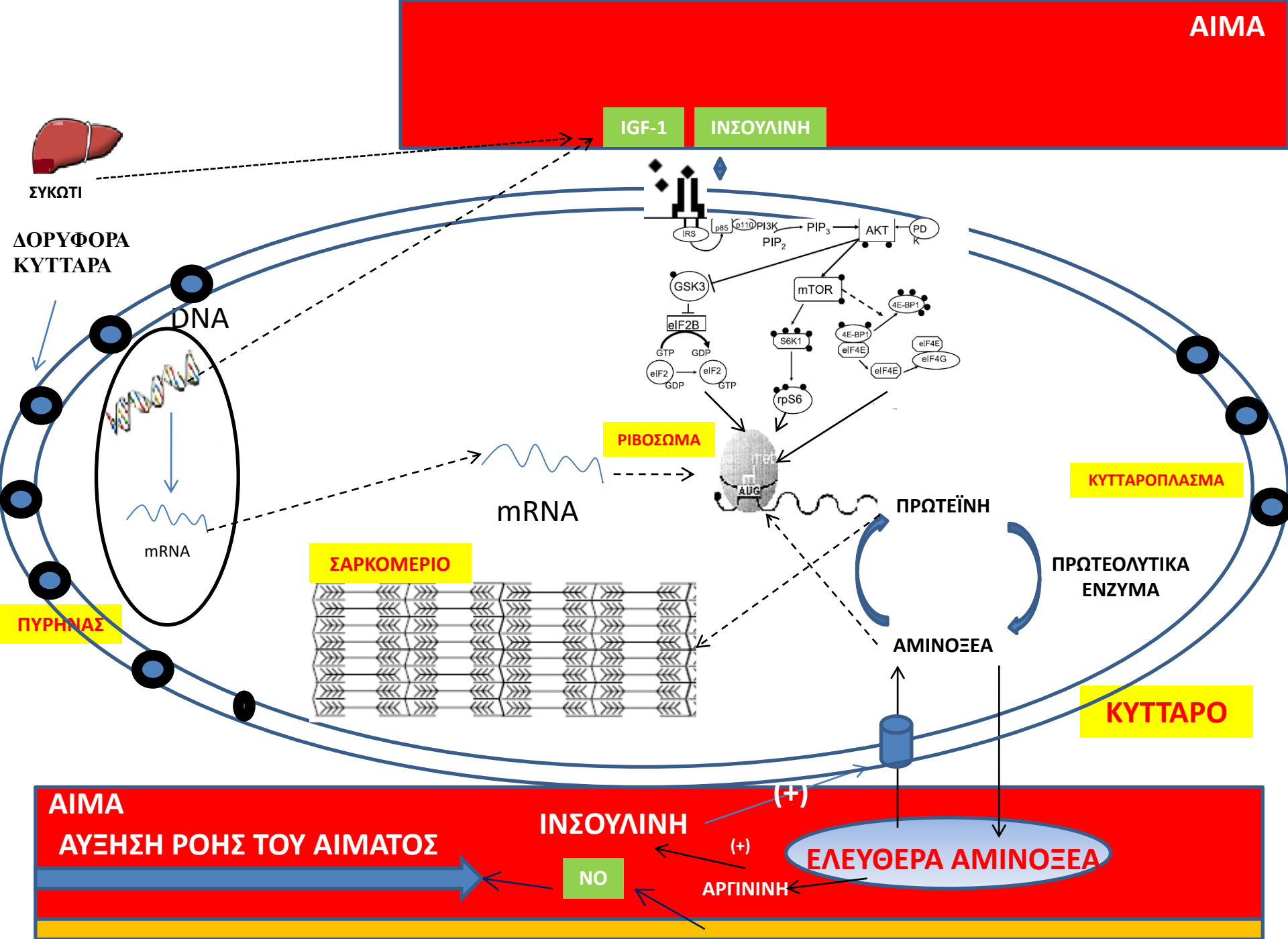
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

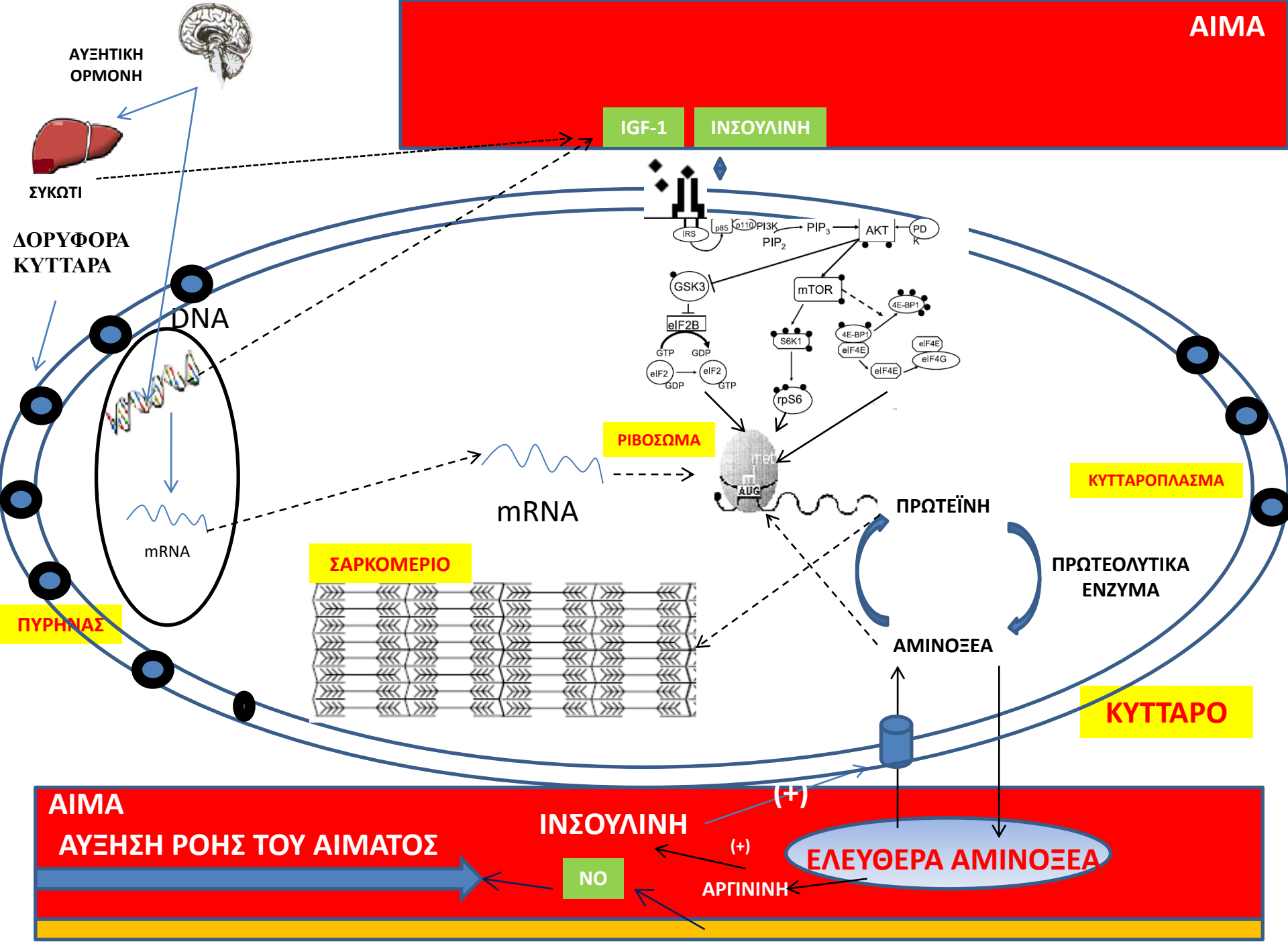
ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΑΜΙΝΟΞΕΑ

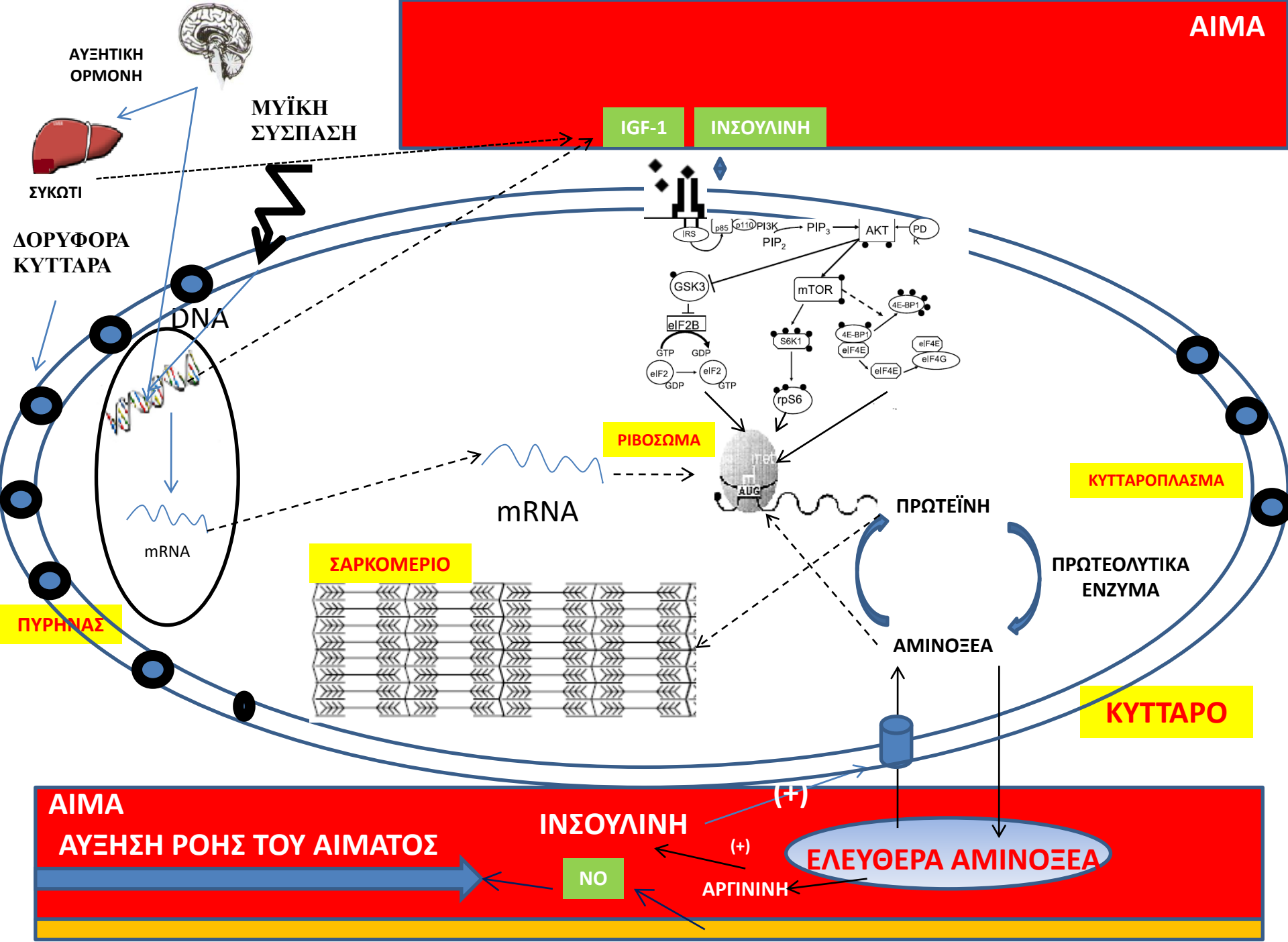
NO

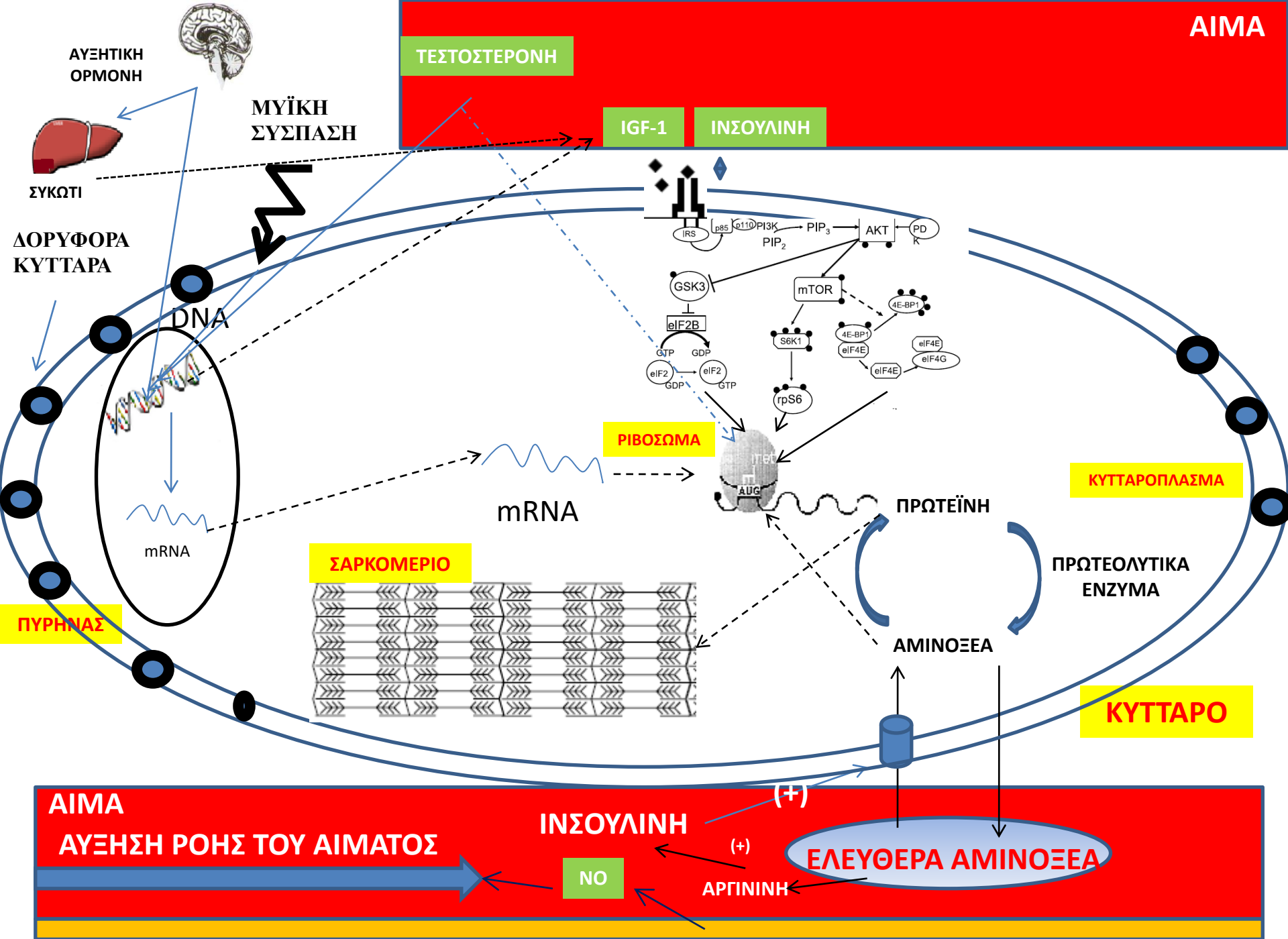
ΑΡΓΙΝΙΝΗ

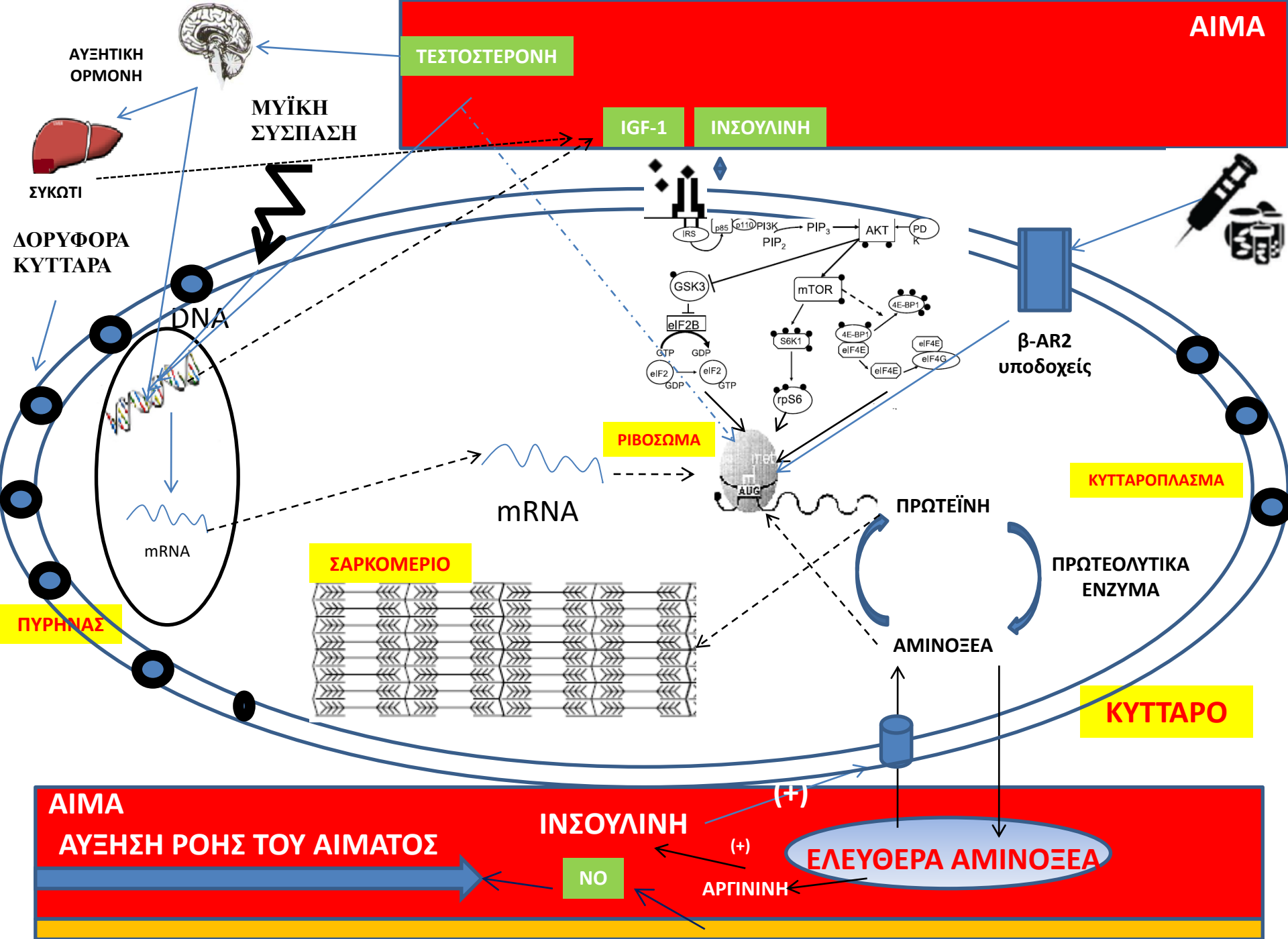












Ο IGF-1 προκαλεί μυϊκή υπερτροφία

Ο Coleman και οι συνεργάτες του (1995) ανέπτυξαν γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που συνέθεταν μεγάλες ποσότητες στους σκελετικούς τους μύες. Αυτό προκάλεσε σημαντική μυϊκή υπερτροφία σε αυτά τα ποντίκια σε σχέση με τα φυσιολογικά ποντίκια υποδεικνύοντας τη σημασία του IGF-1 για την αύξηση της μυϊκής μάζας.

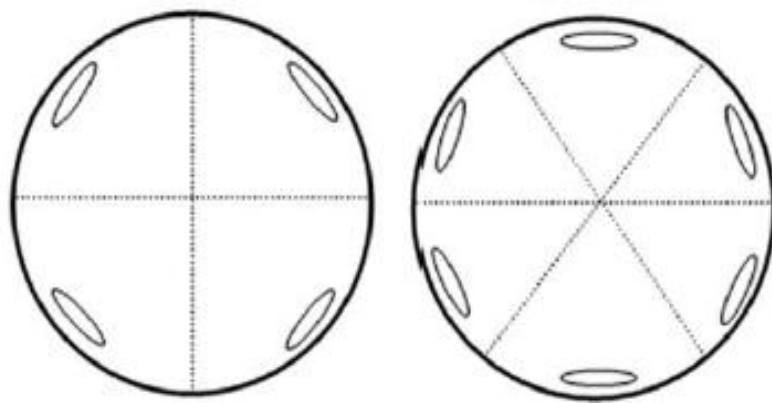


Πίνακας. Το μέγεθος των μυϊκών ινών σε μm^2 στα φυσιολογικά και στα γενετικά τροποποιημένα ποντίκια.

Τύπος μυϊκών ινών	I	IIa	IIc/x, IIb
Φυσιολογικά	675	1256	1975
Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια	1447	2435	3518

ΠΡΟΣΟΧΗ

Ο κάθε πυρήνας στη μυϊκή ίνα αναλαμβάνει και μπορεί να υποστηρίξει (παράγοντας από το DNA του mRNAs των μυϊκών πρωτεϊνών) ένα συγκεκριμένο κομμάτι (μέρος) του κυτταροπλάσματος της μυϊκής ίνας, αυτό που του αναλογεί. Αυτό γίνεται μέχρι η μυϊκή ίνα να αυξηθεί έως ένα συγκεκριμένο μέγεθος (π.χ. 2.250 mm²) (Petrella και συν., 2008). Δηλαδή, η αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης στα ριβοσώματα μπορεί να υποστηρίξει την αύξηση της μυϊκής μάζας μέχρι ένα συγκεκριμένο μέγεθος.



ΚΡΙΣΙΜΟ ΕΡΩΤΗΜΑ



- **Μετά τι γίνεται; Πως συντηρείται η μεγαλύτερη αύξηση της μυϊκής μάζας;**

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Μετά, απαιτείται επιπρόσθετο DNA για να μπορέσει να παράξει περισσότερα mRNA μυϊκών πρωτεϊνών ώστε να μεγαλώσει περισσότερο η μυϊκή ίνα.

ΝΕΟ ΚΡΙΣΙΜΟ ΕΡΩΤΗΜΑ



- **Και πως θα βρεθεί το επιπρόσθετο DNA το οποίο βρίσκεται μόνο στον πυρήνα των κυττάρων;**

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Θα χρειαστούν νέοι πυρήνες με DNA.

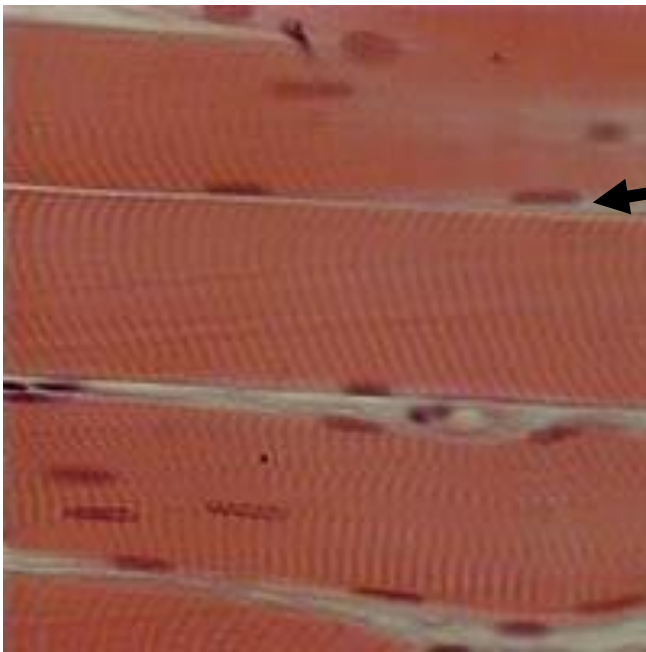
ΚΙ ΑΛΛΟ ΚΡΙΣΙΜΟ ΕΡΩΤΗΜΑ



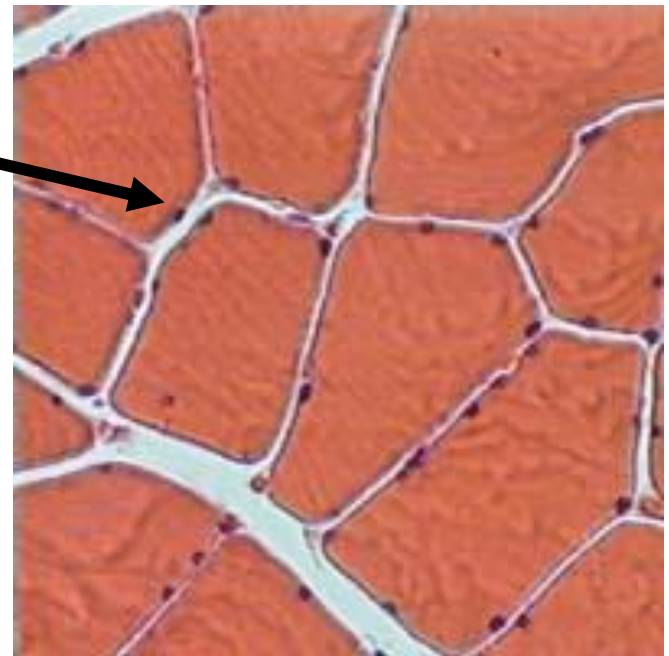
- **Και που θα βρεθούν οι νέοι πυρήνες με το επιπρόσθετο DNA;**

ΑΠΟ ΤΑ ΔΟΥΡΥΦΟΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Οι μυϊκές ίνες έχουν εκατοντάδες έως και χιλιάδες από αυτά στην περιφέρειά τους (έξω από την κυτταρική μεμβράνη τους). Κάθε ένα από αυτά έχει έναν μόνο πυρήνα.



*Οριζόντια τομή
της μυϊκής ίνας*



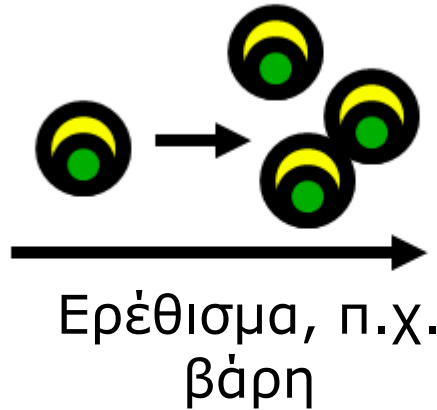
*Εγκάρσια διατομή
της μυϊκής ίνας*

Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;

Α. Τα δορυφόρα κύτταρα ενεργοποιούνται



Β. Τα δορυφόρα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται



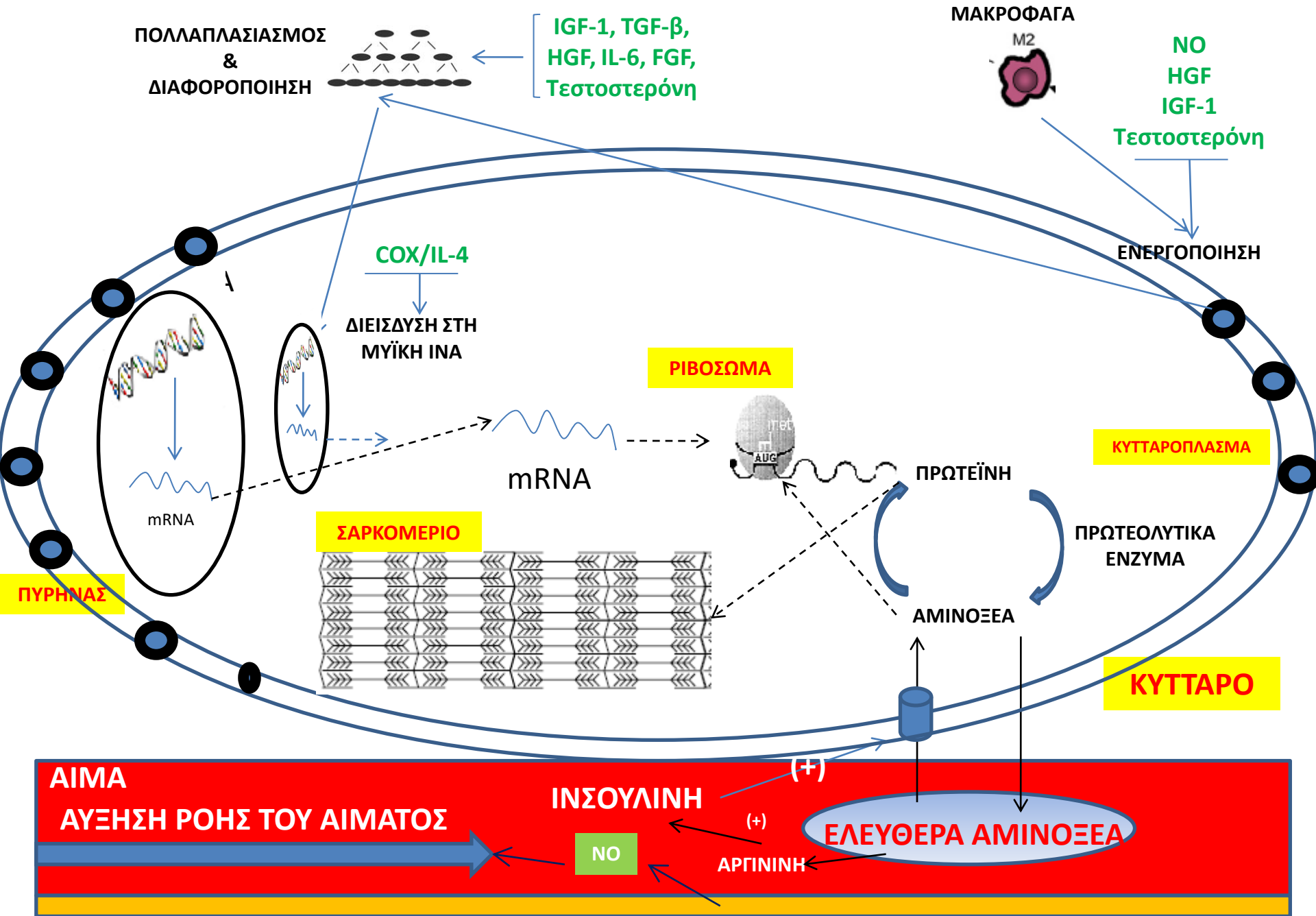
Γ. Τα διαφοροποιημένα δορυφόρα κύτταρα εισχωρούν στη μυϊκή ίνα και παραχωρούν τον πυρήνα τους.



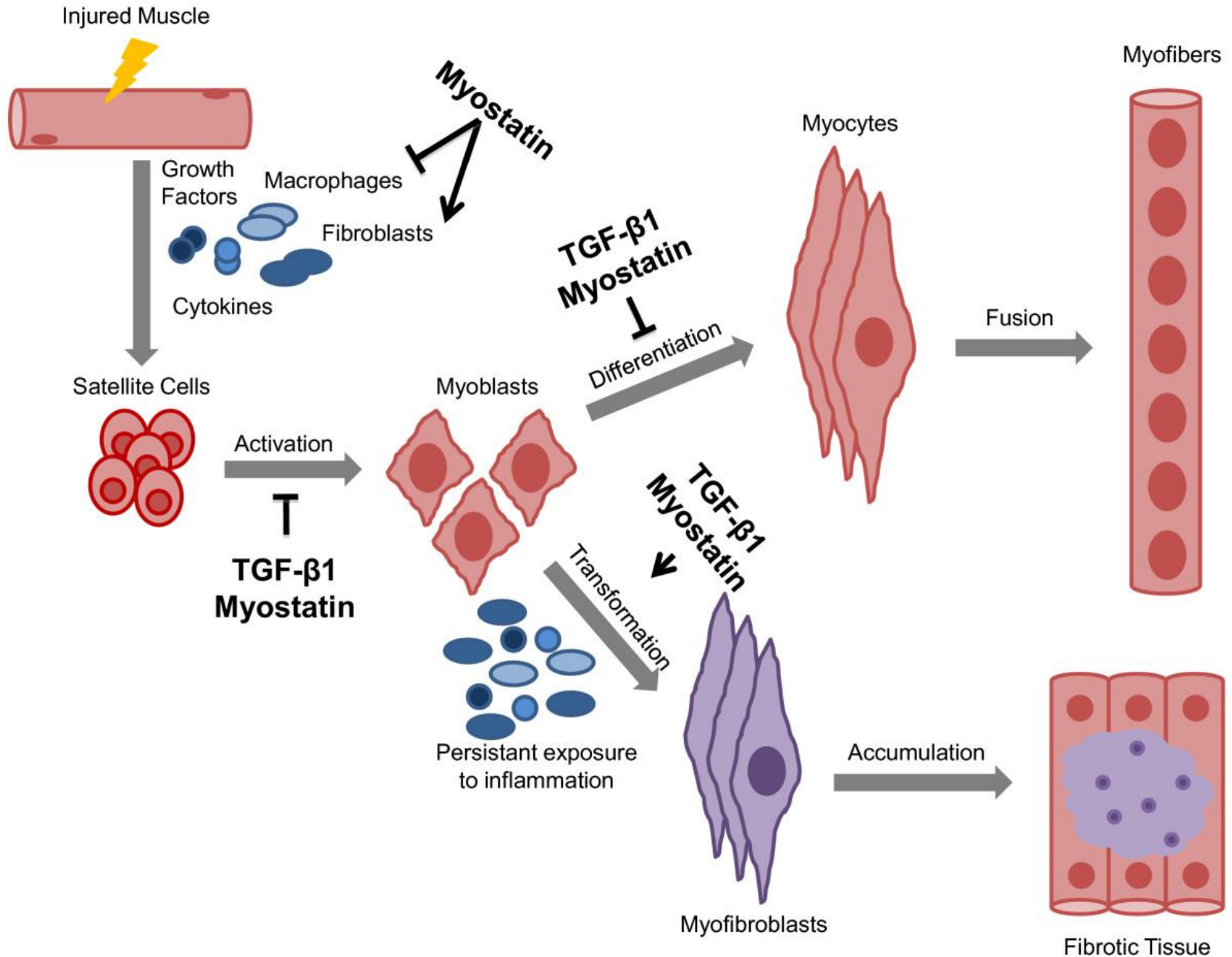
Δορυφόρο κύτταρο (πριν την ενεργοποίηση, μονοπύρηνο)



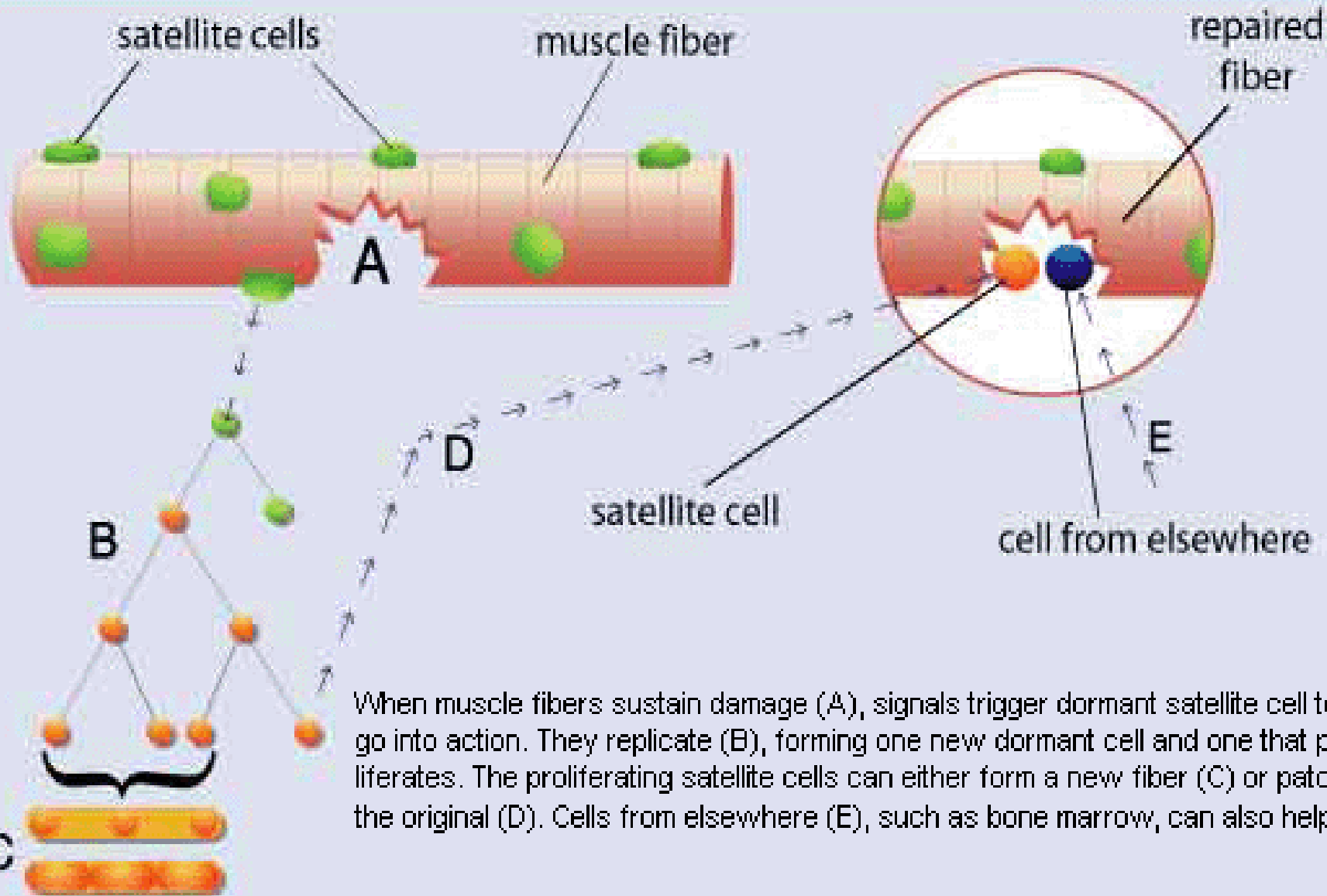
Ο πυρήνας που παραχωρείται από το δορυφόρο κύτταρο



Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;

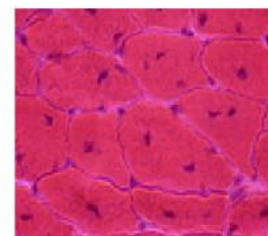
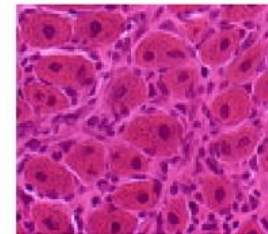
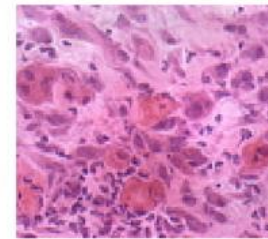
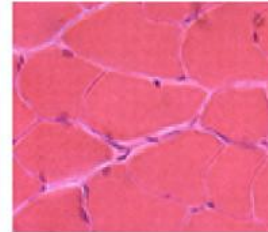
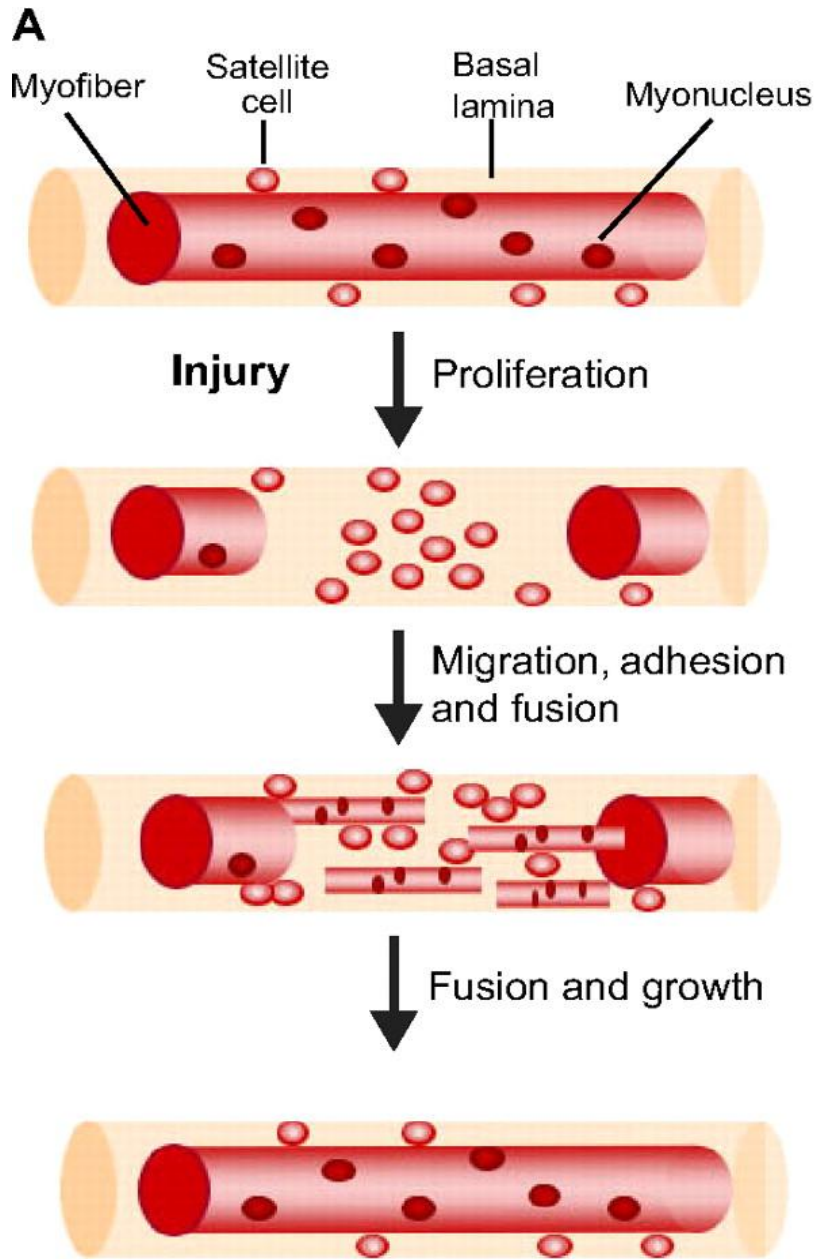


Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;



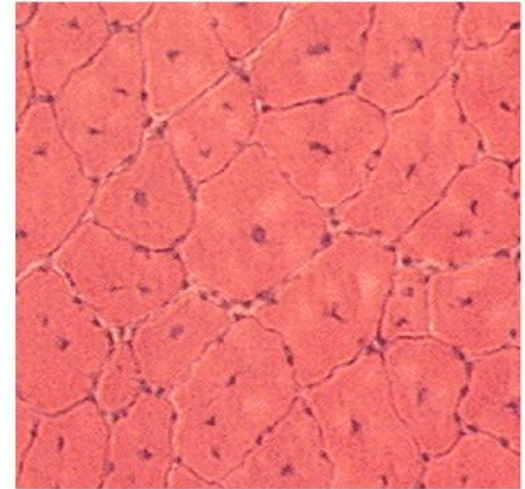
When muscle fibers sustain damage (A), signals trigger dormant satellite cell to go into action. They replicate (B), forming one new dormant cell and one that proliferates. The proliferating satellite cells can either form a new fiber (C) or patch the original (D). Cells from elsewhere (E), such as bone marrow, can also help.

Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;

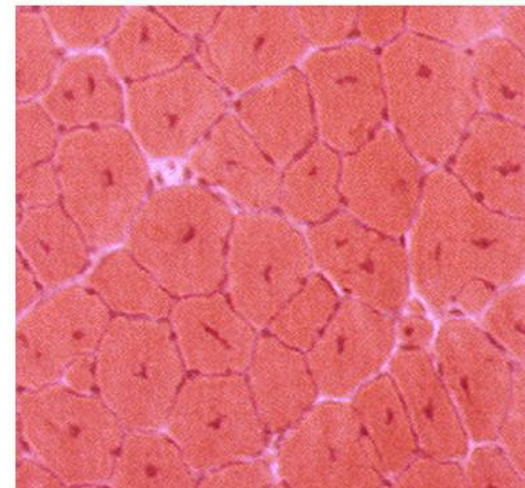


B

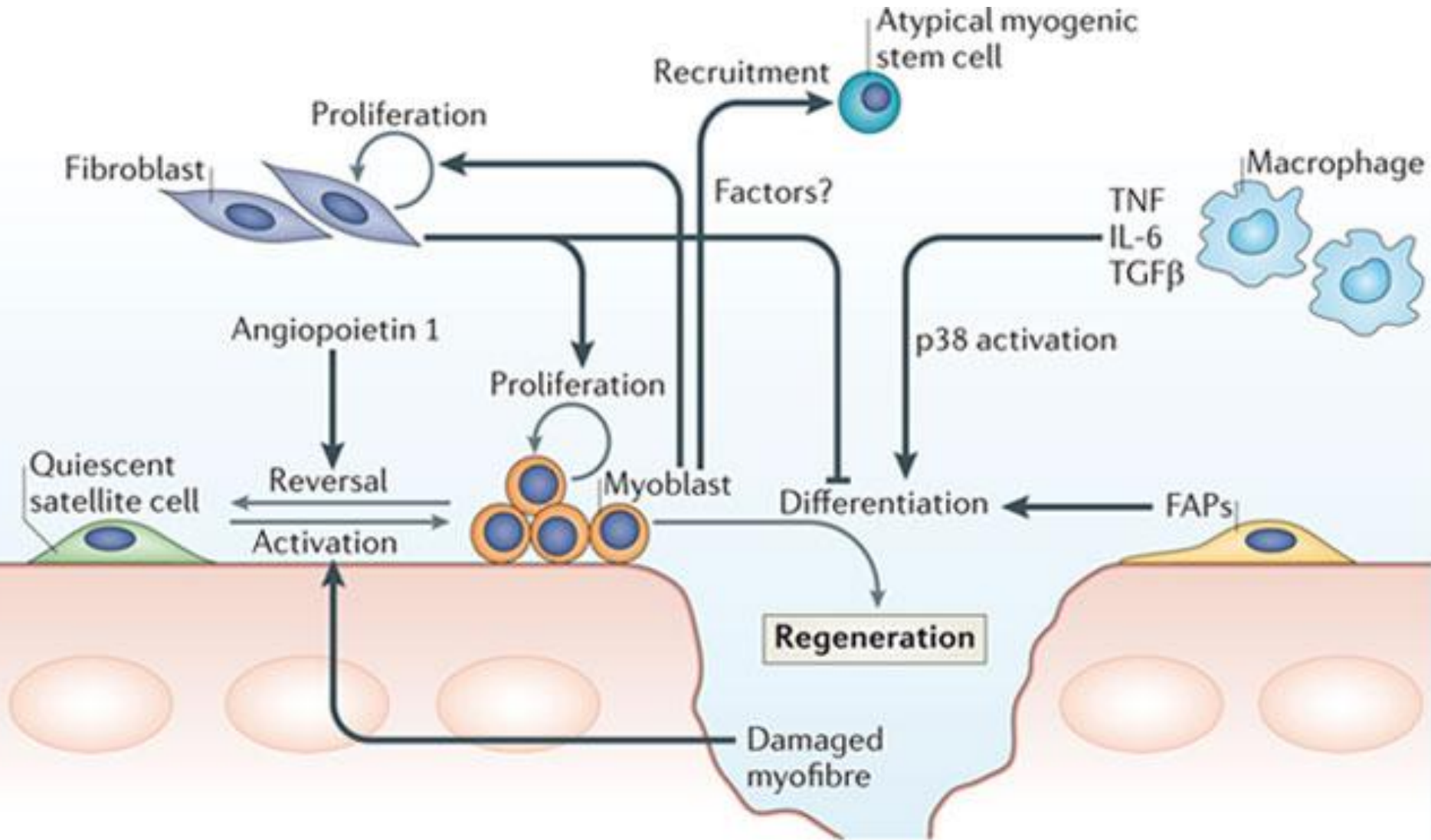
Wild type



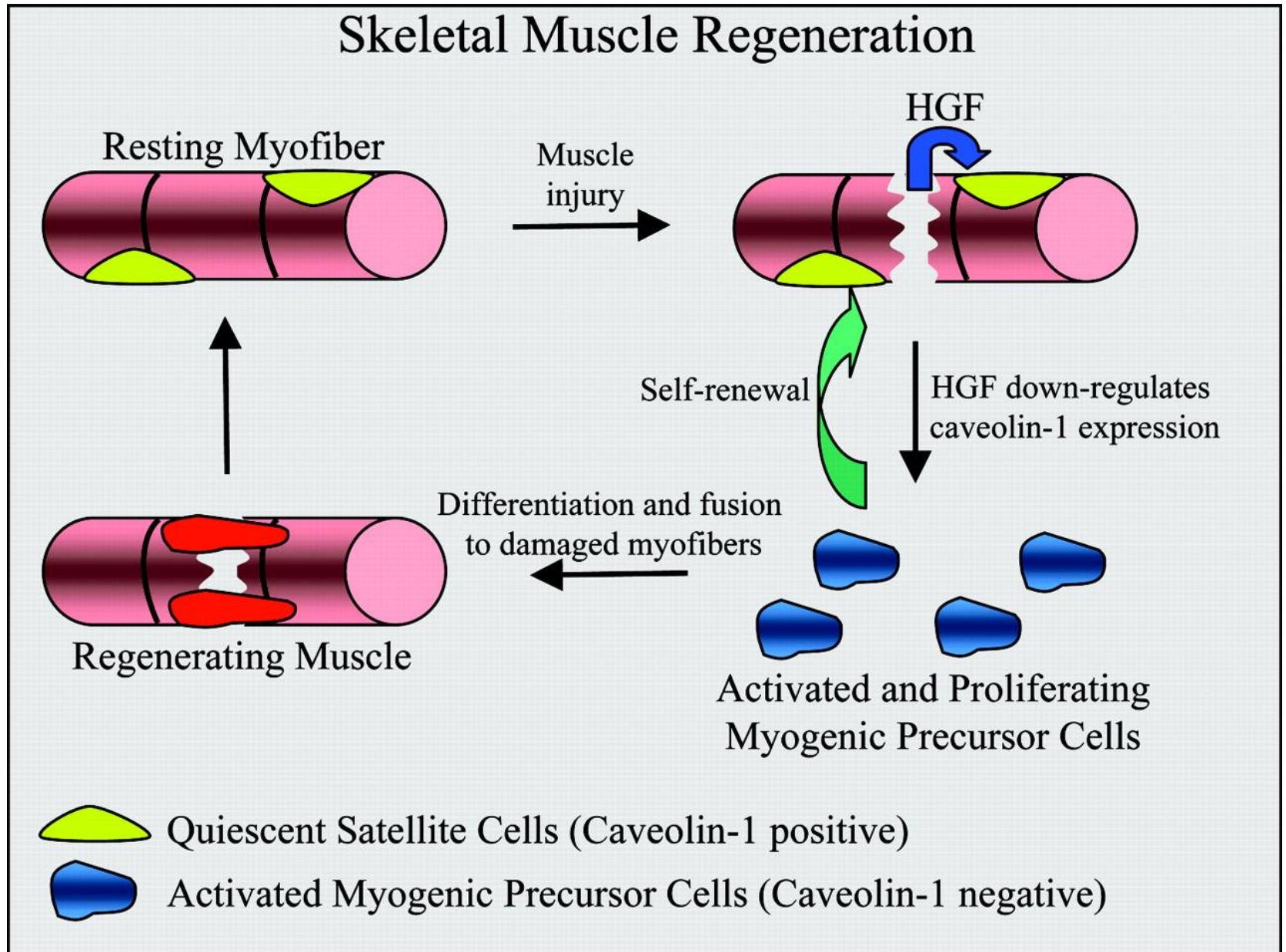
Fusion mutant



Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;

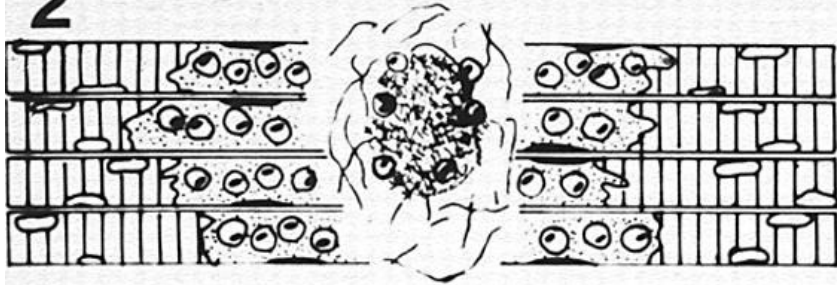


Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;



Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;

2



3



5



7



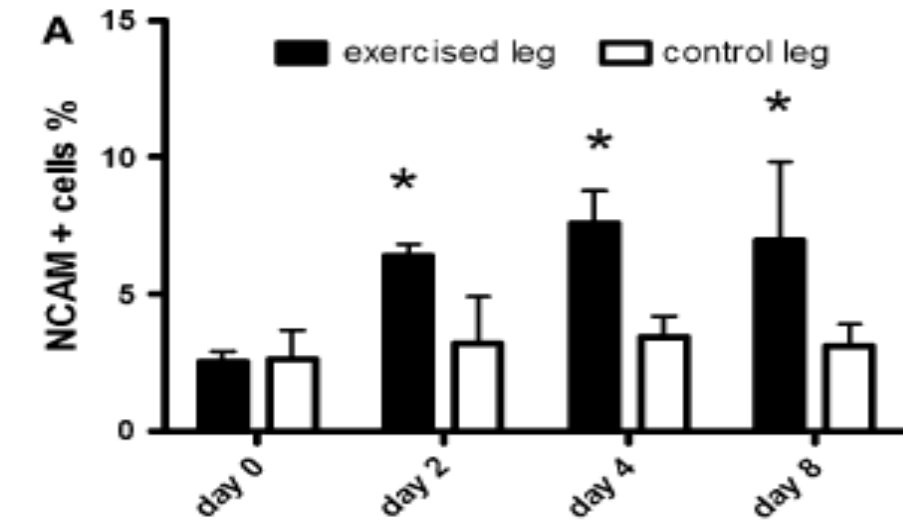
14



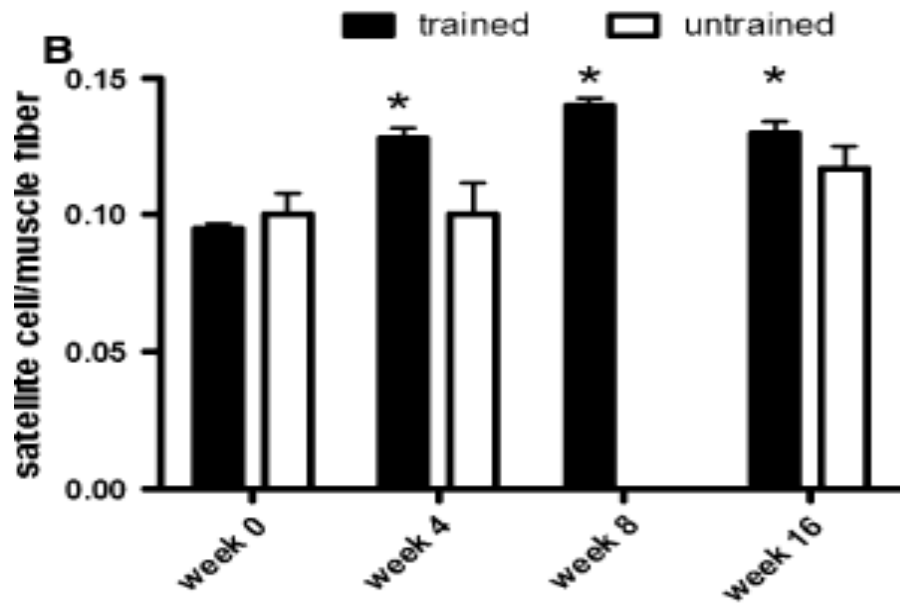
21



Η άσκηση αυξάνει τα δορυφόρα κύτταρα;



Οξεία άσκηση



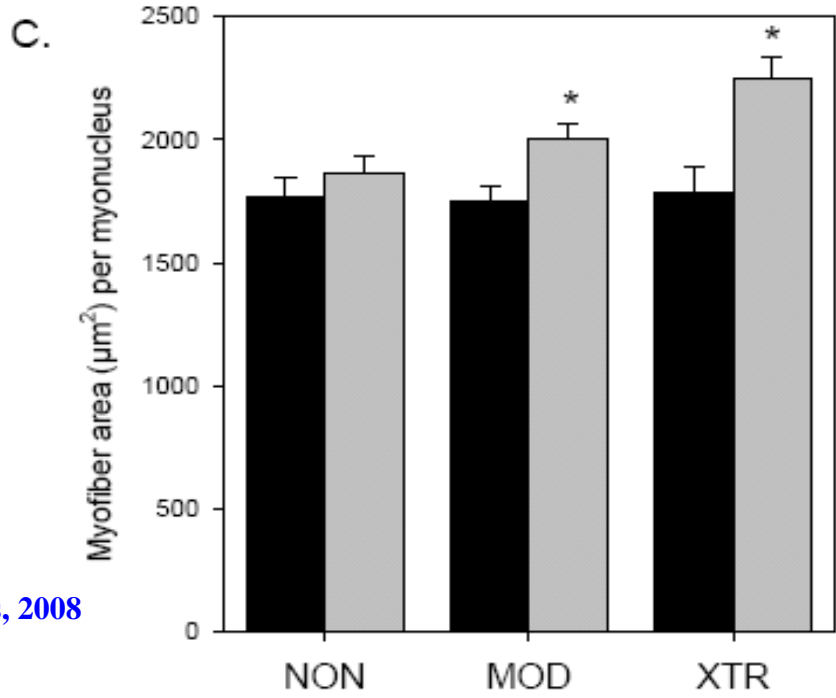
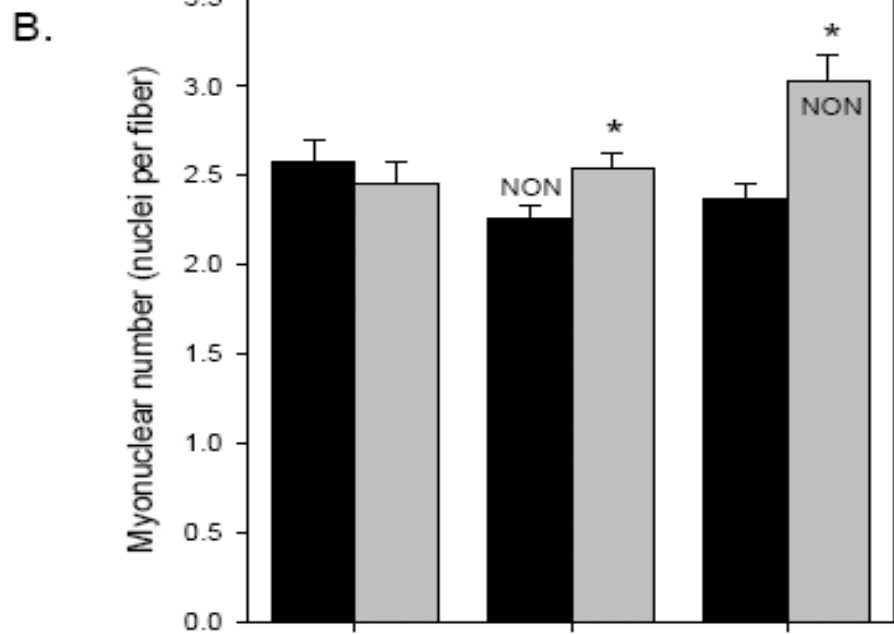
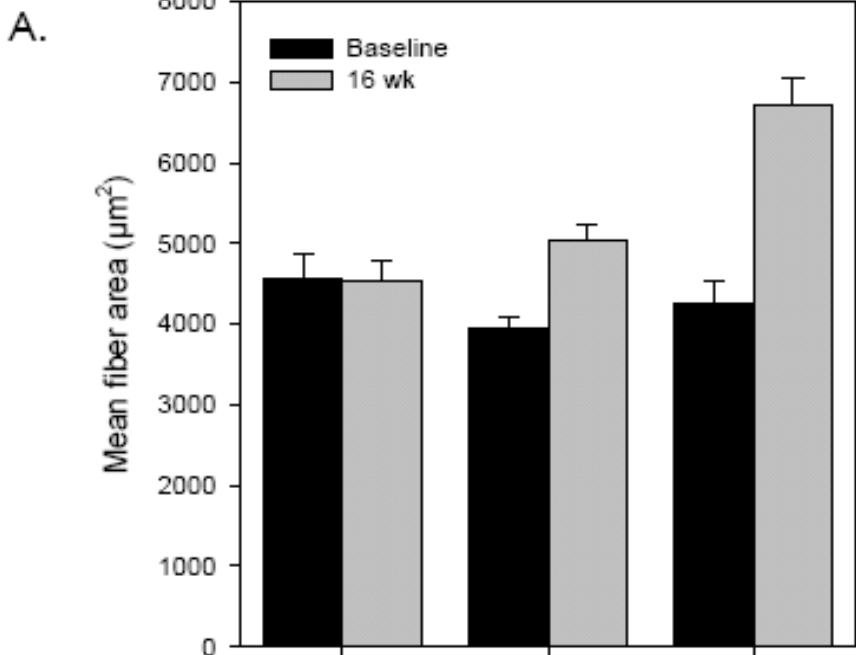
Χρόνια άσκηση

Η Υπερτροφία των Μυοϊνιδίων μετά από Προπόνηση Μυϊκής Ενδυνάμωσης με Αντιστάσεις Συνδέεται με την Προσθήκη Πυρήνων από τα Δορυφορικά Κύτταρα

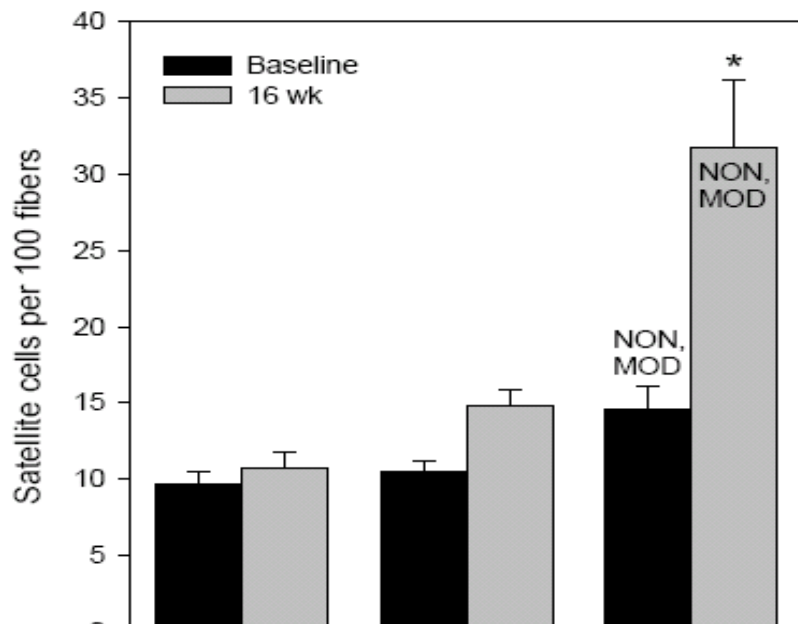
Petrella JK, et al., 2009

Η συγκεκριμένη μελέτη προτείνει ότι:

1. Η προσθήκη πυρήνων στην μυϊκή ίνα μέσω των δορυφορικών κυττάρων αποτελεί μάλλον απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη υπερτροφίας των μυοϊνιδίων στους ανθρώπους.
2. Τα άτομα που διαθέτουν υψηλότερα αρχικά επίπεδα δορυφορικά κύτταρα διαθέτουν μεγαλύτερη δυνατότητα περαιτέρω αύξησης των επιπέδων δορυφορικών κυττάρων, ενσωμάτωσης νέων πυρήνων στα μυϊκά κύτταρα και υπερτροφίας με την προπόνηση μυϊκής ενδυνάμωσης με αντιστάσεις.

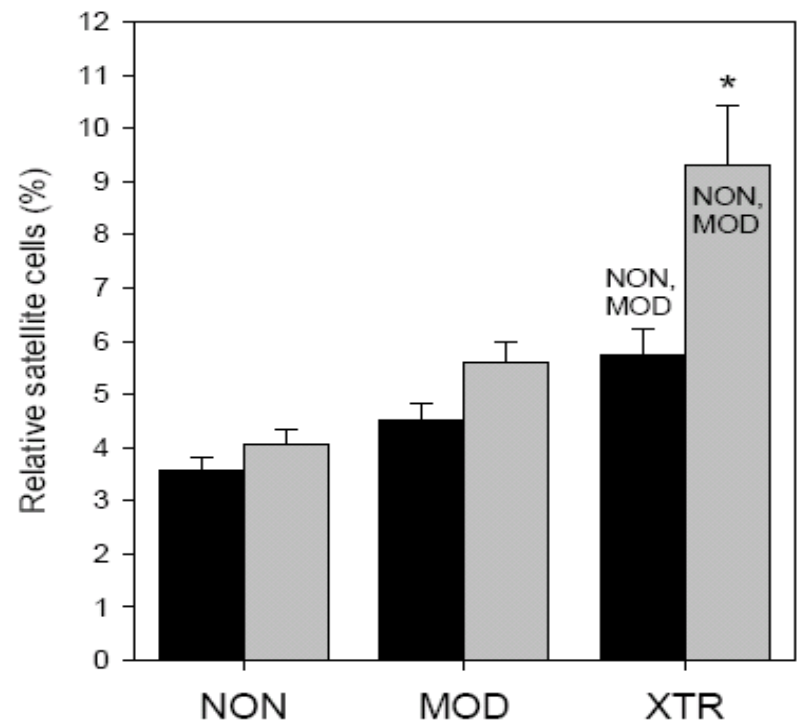


A.



Η αύξηση των δορυφορικών κυττάρων με την προπόνηση διαφέρει μεταξύ των ατόμων

B.



Petrella et al., J. Appl. Physiol., in press, 2008

NEA ANAKALYPSH: O PARAGONTAS Srf EINAI AYTOS POU EPIHREAZEI THN ENERGOPOIΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΥΡΥΦΟΡΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Cell Metabolism
Article

Cell
PRESS

Srf-Dependent Paracrine Signals Produced by Myofibers Control Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy

Alina-Gabriela Ciobanu,^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000}

From the ¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ²⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ³⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁴⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁵⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁶⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁷⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁸⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹¹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹²INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹³INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁴INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁵INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁶INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁷INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁸INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ⁹⁹INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France; ¹⁰⁰INSERM U1163, Institut de Biologie du Développement, Paris, France

SUMMARY

Adult skeletal muscle adapts their fiber size to workload. We show that serum response factor (Srf) is required for satellite cell-mediated hypertrophic muscle growth. Deletion of *Srf* from myofibers and not satellite cells blunts ovaloid-induced hypertrophy, and impairs satellite cell proliferation and recruitment to pre-existing fibers. We reveal a gene network in which *Srf* within myofibers modulates interleukin-6 and cyclooxygenase-2/interleukin-6 expressions and therefore exerts a paracrine control of satellite cell functions. *Il6* *Cxcl12*-deleted muscles, in vivo overexpression of interleukin-6 is sufficient to restore satellite cell proliferation but not satellite cell fusion and overall growth. In contrast cyclooxygenase-2/interleukin-6 overexpression restores satellite cell recruitment and muscle growth without affecting satellite cell proliferation, identifying altered fusion as the limiting cellular event. These findings unveil a role for *Srf* in the translation of mechanical cues applied to myofibers into paracrine signals, which in turn will modulate satellite cell functions and support muscle growth.

INTRODUCTION

Adult skeletal muscle is a highly plastic tissue, the mass of which changes in response to environmental cues and physiological stimuli. The basic cellular building blocks of adult muscle are the multinucleated myofibers, which are able to grow during postnatal growth, during regeneration after injury, and in response to functional demands, such as reduced loads. Muscle myofibers can grow faster by the additional use of contractile proteins to pre-existing sarcomeres units, which is the

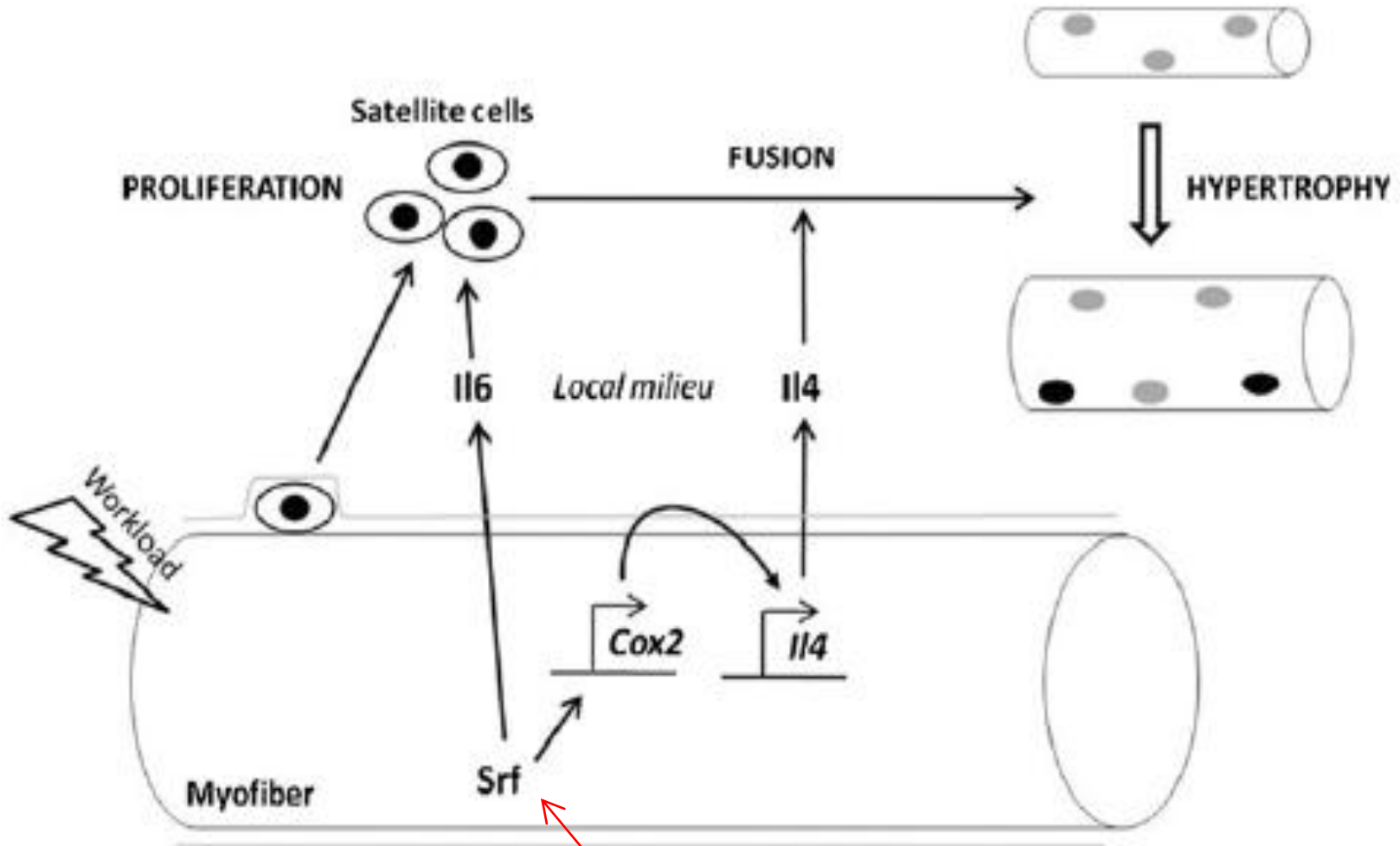
the principal regulated pathway (PPOVA) signaling pathway. Anabolic myofibers, such as insulin-like growth factor 1 (IGF1), induce myofiber hypertrophy by activating the Akt pathway and the transcriptional machinery through mTOR, SREB1, and GSK3 β (Saxe, 2013). Postnatal myofiber growth can also result from the addition of new nuclei provided by muscle stem cells called satellite cells. Once activated in response to the adaptive requirements of the muscle, satellite cells go through an ordered series of events, including proliferation, migration, and fusion to generate myofibers (Lafont and Molkentin, 2012).

A large set of growth factors and cytokines modulate the postnatal myofiber addition of satellite cells (Caughey et al., 2014). Among them, interleukin 6 (IL6), a cytokine identified as high concentrations in circulating muscle fibers and serum of aged (Petersen et al., 2002; Petersen et al., 2002), enhances satellite cell proliferation and migration during muscle hypertrophy (Petersen et al., 2006). Muscular-related interleukin 6 (IL6) promotes muscle regeneration and postnatal growth by facilitating the migration of myoblasts (Lafont et al., 2005) and the fusion of myoblasts to muscle myofibers (Hardy et al., 2002). Prostaglandins produced by cyclooxygenase (COX) enzymes, which catalyze on the rate-limiting step of the inflammatory cascade the lipid metabolism, also regulate satellite cell behavior. In particular, COX2 induction activates COX2-derived prostaglandins to stimulate satellite cell proliferation, migration and fusion (Manderson et al., 2002; Oka et al., 2003; Shen et al., 2004).

Although significant progress has been made in understanding the signaling pathway that control muscle mass, the molecular cell cycle muscle renewal and satellite cell biology signals that support hypertrophy are unclear. Furthermore, very little is known about the transcription factors and target genes that are involved in controlling adult muscle growth.

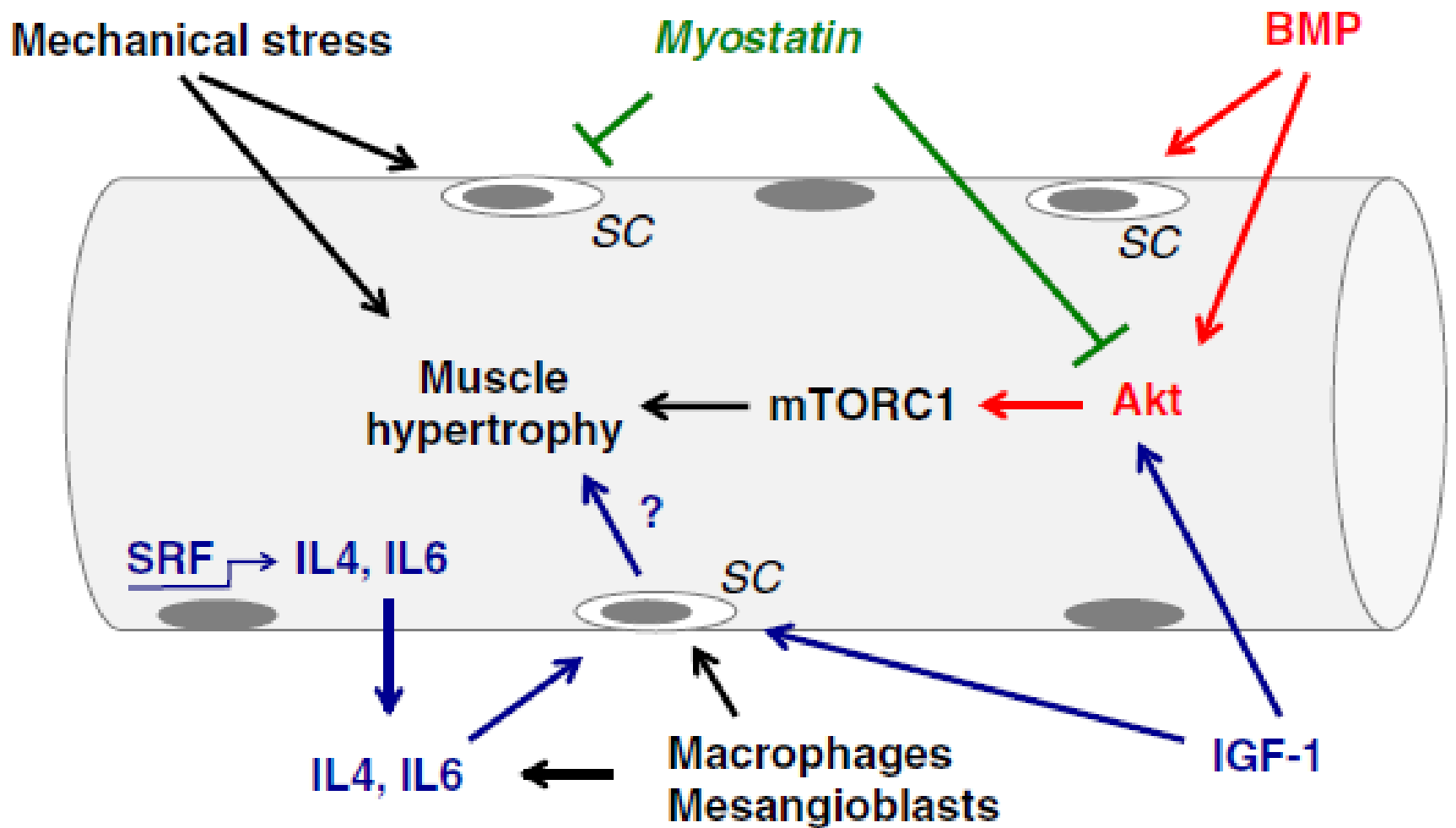
Serum response factor (SRF) is a ubiquitously expressed transcription factor that binds the C/EBP β box response. One major class of SRF targets is represented a particular in muscle and comprises several genes, including sarcomeric proteins

Ο SrF ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ ΤΙΣ ΜΥΟΚΙΝΕΣ ΠΟΥ ΜΕ ΤΗ ΣΕΙΡΑ ΤΟΥΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΝ ΤΑ ΔΟΡΥΦΟΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ



ΑΥΤΟΣ ΑΠΟ ΠΟΙΟΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙΤΑΙ;

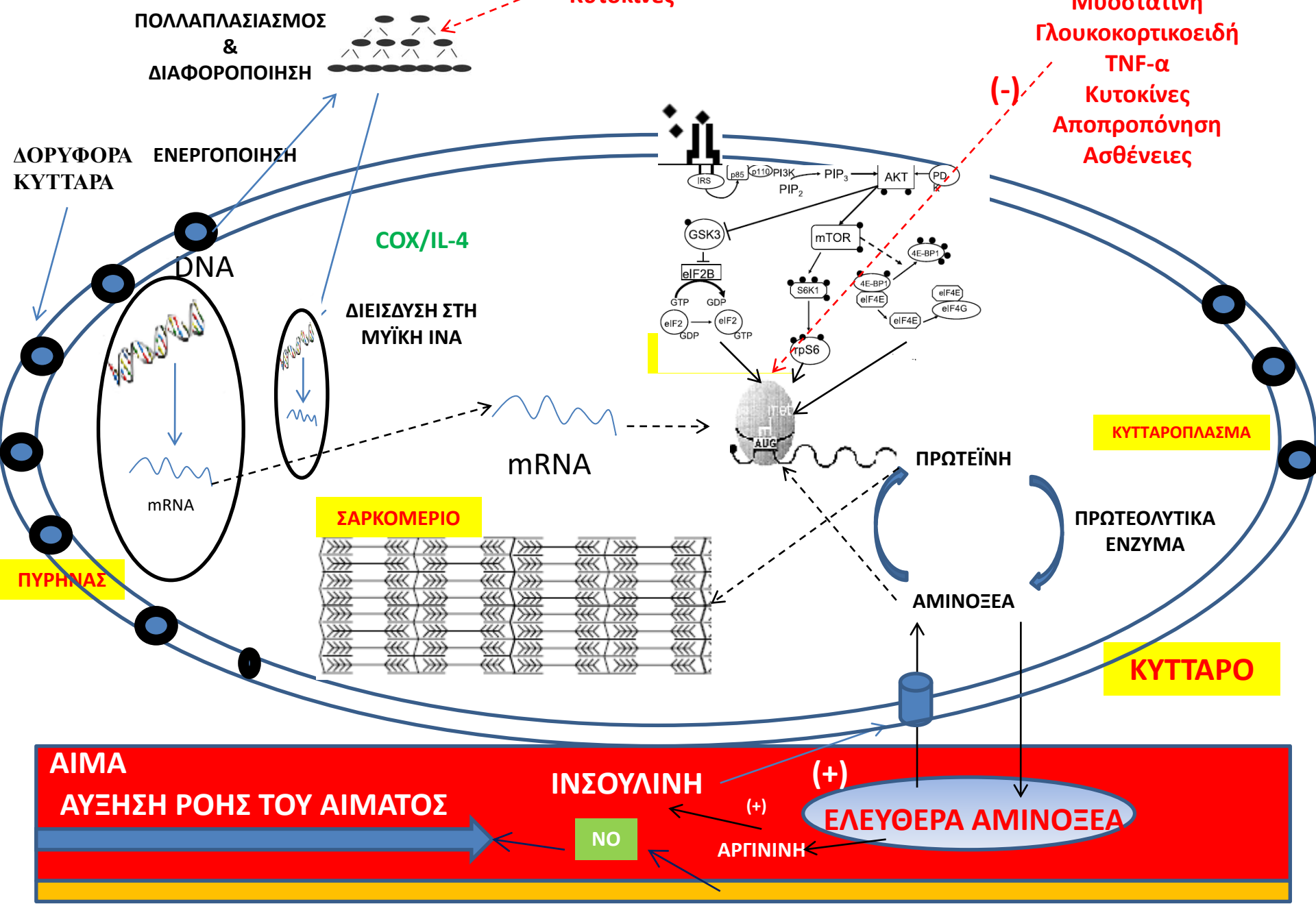
Πως λειτουργούν τα δορυφόρα κύτταρα;

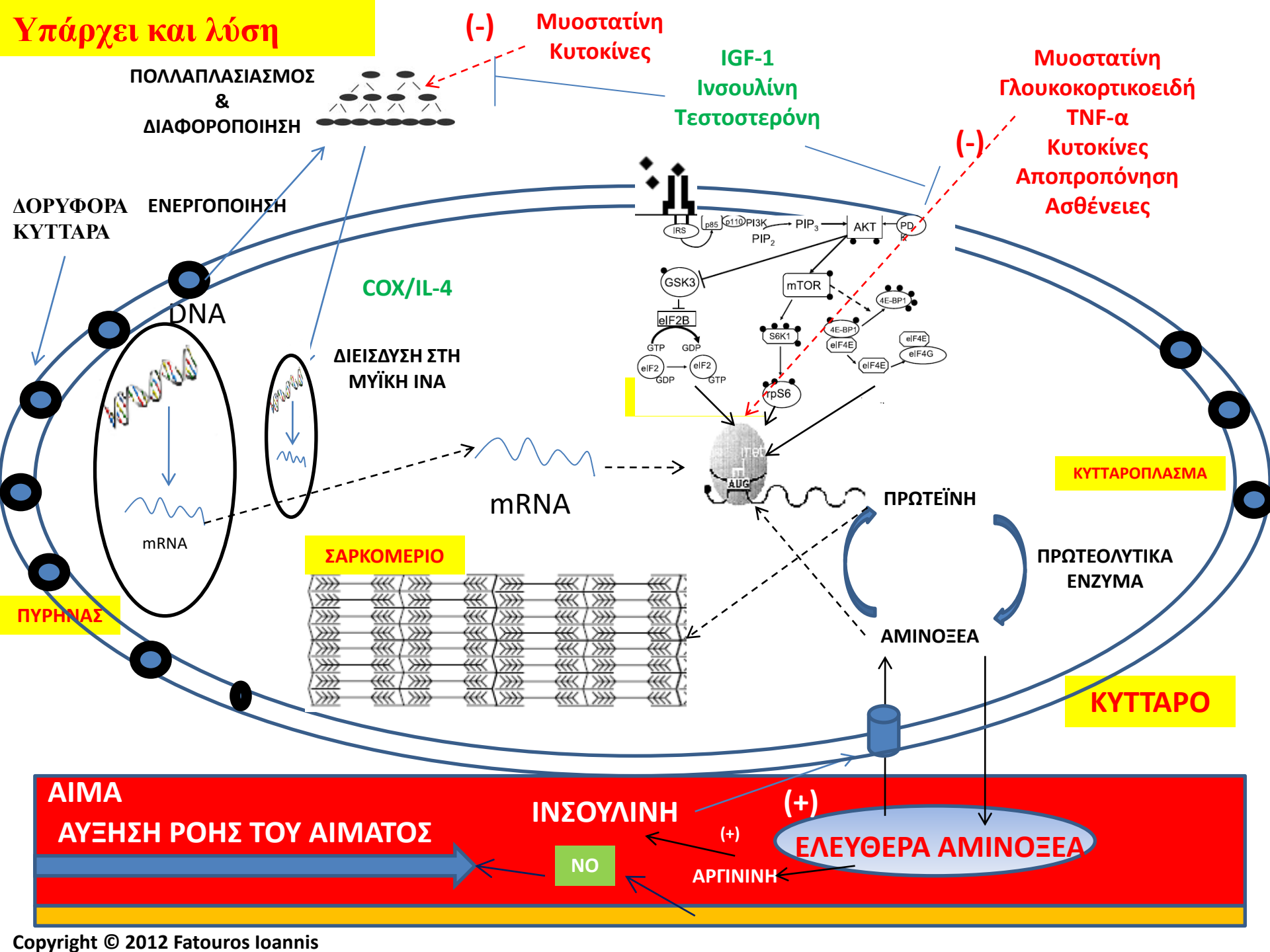


Υπάρχει και αντίλογος

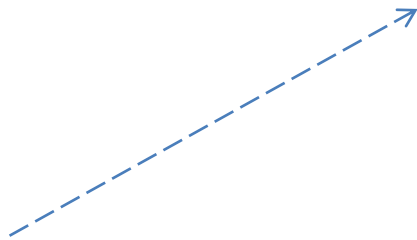
**(-) Μυοστατίνη
Κυτοκίνες**

**Μυοστατίνη
Γλυκοκορτικοειδή
TNF-α
Κυτοκίνες
Αποπροπόνηση
Ασθένειες**





Μυοστατίνη: Η μείωσή της μπορεί να δώσει λύση;



Δεν εκφράζει μυοστατίνη