

Αναζητήσεις στη Φυσική Αγωγή & τον Αθλητισμό

Τόμος 15 (1), 57 - 66

Δημοσιεύτηκε: Απρίλιος 2017



[www.pe.uth.gr/
emag](http://www.pe.uth.gr/emag)

Inquiries in Sport & Physical Education

Volume 15 (1), 57 - 66

Released: April 2017

ISSN 1790-3041



Muscle Fatigue at the Motor Protein Level

Georgia Mitrou¹, Giorgos Sakkas^{1,2,3}, Christina Malavaki^{1,4,5}, Aggeliki Karioti^{1,5}, Giannis Giakas^{2,6}, Christina Karatzaferi^{1,2,3}

¹Muscle Physiology & Mechanics Group, DPES, University of Thessaly, Trikala, Hellas; ²Institute for Research and Technology Thessaly (CERTH), Trikala, Hellas; ³Faculty of Sport and Health Sciences, University of St Mark and St John (Marjon), Plymouth, United Kingdom; ⁴Metabolic Engineering and Systems Biology Laboratory, Institute of Chemical Engineering Sciences (ICE-HT), Foundation for Research and Technology (FORTH), Patras, Hellas; ⁵Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Hellas; ⁶Group of Biomechanics, DPES, University of Thessaly, Trikala, Hellas

Abstract

Muscle fatigue is a well known phenomenon observed not only in athletes but also in the daily lives of healthy individuals and patients with chronic diseases. Nevertheless, the mechanisms underlying muscle fatigue are complicated and include many stages from the central nervous system to the interaction of motor proteins, myosin and actin. In the current literature review the biochemical factors directly affecting the interaction of myosin with actin are presented and connected with the manifestations of muscle fatigue at the functional level. This information is also connected with sports performance of healthy individuals and the changes in functional capacity of chronic patients.

Key words: *Muscle fatigue, sarcomeric proteins, skinned fibers, cross-bridge cycle, contractile properties*

Μυϊκός Κάματος σε Επίπεδο Κινητικών Πρωτεϊνών

Γεωργία Μήτρου¹, Γιώργος Σακκάς^{1,2,3}, Χριστίνα Μαλαβάκη^{1,4,5}, Αγγελική Καρυώτη^{1,5}, Γιάννης Γιάκας^{2,6},
Χριστίνα Καρατζαφέρη^{1,2,3}

¹Ομάδα Φυσιολογίας και Μηχανικής του Μυός, ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας; ²Ινστιτούτο Έρευνας και Τεχνολογίας Θεσσαλίας (ΕΚΕΤΑ), Τρίκαλα ; ³Τμήμα Αθλητισμού και Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο St Mark και St John (Marjon), Πλύμουθ, Ηνωμένο Βασίλειο; ⁴Εργαστήριο Μεταβολικής Μηχανικής και Συστημικής Βιολογίας, Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής (ΙΤΕ), Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΕΧ-ΜΗ), Πάτρα; ⁵Νεφρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας; ⁶Ομάδα Εμβιομηχανικής, ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Ο μυϊκός κάματος είναι ένα γνώριμο φαινόμενο που παρατηρείται τόσο στον αθλητισμό όσο και στην καθημερινότητα υγιών ατόμων και ασθενών με χρόνιες παθήσεις. Ωστόσο, οι μηχανισμοί ρύθμισής του είναι ιδιαίτερα περίπλοκοι και περιλαμβάνουν πολλά στάδια, από το κεντρικό νευρικό σύστημα έως και την καθαυτή αλληλεπίδραση των κινητικών πρωτεϊνών, της μυοσίνης με την ακτίνη. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζονται οι παράγοντες που επιδρούν απευθείας στην αλληλεπίδραση της μυοσίνης με την ακτίνη και γίνεται σύνδεση με τις εκφάνσεις του καμάτου σε λειτουργικό επίπεδο. Επιπλέον γίνεται σύνομη σύνδεση με την αθλητική απόδοση σε υγιή άτομα και τη λειτουργική ικανότητα χρόνια πασχόντων.

Λέξεις κλειδιά: *Μυϊκή κόπωση, σαρκομερικές πρωτεΐνες, απομεμβρανωμένες ίνες, κόκλος της εγκάρσιας γέφυρας, συστατικές ιδιότητες*

Γενική εισαγωγή

Ο μυϊκός κάματος είναι ένα φαινόμενο ευρέως γνωστό που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρούς αλλά συνήθως αναστρέψιμους λειτουργικούς περιορισμούς τόσο σε επίπεδο μυϊκής λειτουργίας όσο και συνολικής σωματικής απόδοσης. Παρότι το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί διεξοδικά εδώ και αρκετές δεκαετίες, η αιτιολογία και οι παράγοντες ρύθμισης του παραμένουν περιπλοκοί (Karatzaféri & Chase, 2013). Όπως έχει διατυπωθεί από το 1981 (Edwards, 1981), ως μυϊκός κάματος ορίζεται η μείωση του απαιτούμενου ή προσδοκώμενου μυϊκού έργου ή μυϊκής δύναμης για την εκτέλεση ορισμένης δραστηριότητας. Πρακτικά αυτό μεταφράζεται σε πολλές αλλαγές στη μυϊκή λειτουργία, μεταξύ των οποίων παρατηρούνται μείωση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης, μείωση της μέγιστης ταχύτητας συστολής (βράχυνσης), μείωση της παραγόμενης μυϊκής ισχύος καθώς και καθυστερημένη μυϊκή χάλαση (Fitts, 1994), όπως διαπιστώνεται σε ‘μακροσκοπικό’ επίπεδο πχ με μετρήσεις σε πρωτόκολλα πρόκλησης καμάτου. Όμως αυτές οι λειτουργικές αλλαγές μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταβολών σε διάφορα επίπεδα της μυϊκής λειτουργίας, από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τη σύζευξη διέγερσης – συστολής, έως και την καθαυτή αλληλεπίδραση των κινητικών/σαρκομερικών πρωτεϊνών, της μυοσίνης με την ακτίνη. Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι να συζητηθούν οι παράγοντες που επιδρούν απευθείας στην αλληλεπίδραση της μυοσίνης με την ακτίνη και συμβάλλουν στο φαινόμενο του μυϊκού καμάτου.

Σχετικές θεωρίες

Οι δυο επικρατούσες θεωρίες για την εξήγηση του φαινομένου του μυϊκού καμάτου σε επίπεδο αλληλεπίδρασης σαρκομερικών πρωτεϊνών κατά τον κύκλο της εγκάρσιας γέφυρας είναι λόγω «αναστολής από προϊόν» [product inhibition, πχ (Karatzaféri, Franks-Skiba, & Cooke, 2008)] ή λόγω διαταραχής σε άμεσα ενεργειακά αποθέματα [energy depletion, πχ (Karatzaféri, De Haan, Ferguson, Van Mechelen, & Sargeant, 2001a)]. Παράγοντες που έχουν διερευνηθεί και έχει φανεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία της εγκάρσιας γέφυρας και συνεπώς τη λειτουργική απόδοση του μυός είναι η οξεοβασική ισορροπία (pH) του εσωτερικού του μυός, η συγκέντρωση επιπέδων τριφωσφορικής αδενοσίνης, διφωσφορικής αδενοσίνης, ανόργανου ιόντος φωσφόρου [ATP, ADP και Pi, αντίστοιχα, πχ (Debold, Longyear, & Turner, 2012; Karatzaféri, Myburgh, Chinn, Franks-Skiba, & Cooke, 2003; Nelson, Debold, & Fitts, 2014)] και ασβεστίου (Debold, 2016) καθώς επίσης η φωσφορυλίωση των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης (Karatzaféri et al., 2008) και το οξειδωτικό στρες (Debold, 2015). Οι παράγοντες αυτοί υπεισέρχονται και στις δυο θεωρίες του φαινομένου του μυϊκού καμάτου.

Πειραματικές προσεγγίσεις

Ο μυϊκός κάματος έχει μελετηθεί σε ανθρώπους και σε ζώα (*in vivo*), σε απομονωμένους μύες (*in situ*), αλλά και σε απομονωμένα μυοκύτταρα (*in vitro*). Έχει βρεθεί πως τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in situ* μελέτες, η παραγωγή δύναμης αλλά και η ταχύτητα συστολής αναστέλλονται κατά τον κάματο [πχ (Bogdanis, Nevill, Lakomy, & Boobis, 1998; Karatzaféri, De Haan, et al., 2001a)]. Ωστόσο στις μελέτες αυτές εμπλέκεται πλήθος παραγόντων όπως το νευρικό σύστημα και τα αποθέματα ενέργειας κι έτσι δεν επιτρέπουν εστιασμό στους παράγοντες που επηρεάζουν την καθαυτή αλληλεπίδραση των κινητικών πρωτεϊνών. Επιπλέον σε αυτές τις μελέτες δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν οι μυϊκές ίνες ταχείας και βραδείας συστολής που όπως είναι γνωστό έχουν διαφορετικό προφίλ ανοχής στον κάματο καθώς οι εγκάρσιες γέφυρες μιας ίνας ταχείας συστολής καταναλώνουν πιο γρήγορα ATP συγκριτικά με μια ίνα βραδείας συστολής (Bottinelli & Reggiani, 2000). Ως εκ τούτου παρότι οι μελέτες αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά συμπεράσματα, λόγω του ότι κατά τον κάματο συμβαίνουν αλλαγές σε πολλούς μεταβολίτες που επηρεάζουν ταυτοχρόνως πολλά οργανικά συστήματα, η σύνδεση αυτών των μεταβολών με τις λειτουργικές αλλαγές είναι δύσκολο να αποδειχθεί για κάθε παράγοντα του ενδιαφέροντός μας.

Όπως αναφέρθηκε, μια δημοφιλής υπόθεση για την εξήγηση των μεταβολών στην αλληλεπίδραση της μυοσίνης με την ακτίνη κατά τη διάρκεια του καμάτου είναι ότι αυτή αναστέλλεται από την αύξηση των επιπέδων συγκεκριμένων μεταβολιτών που συσσωρεύονται στο εσωτερικό των μυϊκών κυττάρων. Η διαδικασία αυτή γνωστή ως «αναστολή από προϊόν» παίζει ρόλο στη δράση πολλών ενζύμων και αλλού στον οργανισμό. Οι επιπτώσεις αυτών των μεταβολιτών στην αλληλεπίδραση μυοσίνης – ακτίνης έχουν μελετηθεί εκτενώς με διάφορες πειραματικές προσεγγίσεις, με πιο πετυχημένη τη μέθοδο της απομονωμένης διαπερατής ίνας, ωστόσο πολλές πτυχές τους παραμένουν αδιευκρίνιστες.

Μοντέλο της απομονωμένης διαπερατής ίνας

Με σκοπό τη μελέτη της υπόθεσης «αναστολή από προϊόν», για την κατανόηση των επιπτώσεων επιλεγμένων μεταβολιτών όπως η ADP και το Pi έχει πραγματοποιηθεί πλήθος ερευνών σε απομονωμένες και απο-

μεμβρανωμένες (διαπερατές) μυϊκές ίνες (skinned or permeabilized fibers) (Cooke & Pate, 1985; Debold, Romatowski, & Fitts, 2006; Karatzaferi et al., 2008; Pate, Bhimani, Franks-Skiba, & Cooke, 1995). Σε αυτό το *in vitro* παρασκεύασμα η μεμβράνη που περιβάλλει την ίνα (σαρκελημμα) απομακρύνεται μηχανικά ή χημικά διατηρώντας την οργάνωση του σαρκομερίου ανέπαφη. Οι ίνες ενεργοποιούνται σε διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο (Ca^{2+}) και ATP (Cooke & Bialek, 1979). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την αξιολόγηση των συστατικών ιδιοτήτων των μυοκυττάρων υπό ελεγχόμενες συνθήκες (π.χ. pH, θερμοκρασία, συγκέντρωση μεταβολιτών) καθώς και την απομόνωση άλλων παραγόντων όπως ο μηχανισμός διέγερσης-συστολής με αποτέλεσμα η έρευνα να εστιάζει αποκλειστικά εντός του μυοκυττάρου και συγκεκριμένα σε σαρκομερικές διεργασίες.

Για την κατανόηση του μυϊκού καμάτου σε επίπεδο κινητικών πρωτεϊνών θα πρέπει αρχικά να γίνει περιγραφή της συνεργατικότητας μεταξύ των 2 βασικών κινητικών πρωτεϊνών για την παραγωγή μυϊκού έργου η οποία πραγματοποιείται σε μια αλληλουχία γεγονότων που είναι γνωστή ως **κύκλος της εγκάρσιας γέφυρας** [βλ. (Cooke, 2007; Walklate, Ujfalusi, & Geeves, 2016)]. Σε αυτόν τον κύκλο η μυοσίνη προσδέεται στην ακτίνη και εκτελεί μια «περιστροφή» (power stroke) που παράγεται από την κίνηση του τμήματος της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης (myosin light chain domain). Ο κύκλος της πρόσδεσης και αποδέσμευσης της μυοσίνης στην/από την ακτίνη ενορχηστρώνεται από τη δέσμευση και υδρόλυση της ATP στην κεφαλή της μυοσίνης. Απουσία της ATP, η μυοσίνη με την ακτίνη δημιουργούν έναν ισχυρό δεσμό που ορίζεται ως σύμπλεγμα ακαμψίας (rigor complex). Αυτό το στάδιο θεωρείται το τελευταίο του κύκλου της εγκάρσιας γέφυρας. Με τη δέσμευση της ATP στη μυοσίνη, η ακτίνη αποδεσμεύεται από τη μυοσίνη και αυτό οδηγεί σε διάφορα στάδια που συνοπτικά περιγράφονται ως στάδια 1-6. Έπειτα από το στάδιο 6 στο στάδιο 1 η μυοσίνη ανταλλάσσει ένα ισχυρό υπόστρωμα, την ακτίνη, για ένα άλλο υπόστρωμα, την ATP, με την οποία έχει μεγαλύτερη συγγένεια (και έτσι επέρχεται μυϊκή χάλαση - στάδιο 7) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ο κύκλος της εγκάρσιας γέφυρας. Στάδια 1-3: στάδια χαμηλής ανάπτυξης τάσης. Στάδια 4-6: στάδια υψηλής ανάπτυξης τάσης. Στάδιο 7: στάδιο διάταξης ηρεμίας

Στάδια κύκλου εγκάρσιας γέφυρας	Αλληλουχία γεγονότων
Στάδιο 1	Δέσμευση ATP από τη μυοσίνη μετά την αποδέσμευση της ακτίνης (post-power-stroke)
Στάδιο 2	Υδρόλυση της ATP (ADP-Pi) και προετοιμασία περιστροφής εγκάρσιων γεφυρών (pre-power-stroke)
Στάδιο 3	Η μυοσίνη δημιουργεί έναν ασθενή δεσμό με την ακτίνη χωρίς να παράγεται τάση
Στάδιο 4	Ισομερισμός και παραγωγή τάσης
Στάδιο 5	Αποδέσμευση Pi και σχηματισμός δυνατού δεσμού μεταξύ μυοσίνης - ακτίνης παράγοντας ακόμη μεγαλύτερη τάση (power stroke)
Στάδιο 6	Αποδέσμευση ADP και δημιουργία ακόμη ισχυρότερου δεσμού μυοσίνης - ακτίνης παράγοντας ακόμη μεγαλύτερη τάση (στάδιο ακαμψίας-rigor bond)
Στάδιο 7	Διάταξης ηρεμίας (οι κεφαλές της μυοσίνης 'ακουμπούν' στο παχύ νημάτιο και δεν αλληλεπιδρούν με την ακτίνη). Θεωρείται ότι η διάταξης ηρεμίας διαταράσσεται από τη φωσφορυλίωση των ελαφρών αλυσίδων μυοσίνης.

Ανασκόπηση σχετικών ερευνών

Επιπτώσεις επιλεγμένων μεταβολιτών στην αλληλεπίδραση των κινητικών πρωτεϊνών («αναστολή από προϊόν»- *product inhibition*). Οι επιπτώσεις των μεταβολιτών στη μηχανική και τον μεταβολισμό των μυϊκών ινών έχουν μελετηθεί εκτενώς σε μια σειρά εργαστηρίων. Από προηγούμενες μελέτες έχει γίνει γνωστό ότι κατά τη διάρκεια υψηλής έντασης δραστηριότητας, το pH του εσωτερικού του μυός μπορεί να μειωθεί από περίπου 7.0 έως περίπου 6.2, η συγκέντρωση του Pi από ελάχιστη φτάνει στα περίπου 30mM, η συγκέντρωση του ADP αυξάνεται από ~20μM σε ~200μM ενώ η συνολική συγκέντρωση του ATP μειώνεται από ~5mM σε ~3mM (Bogdanis, 2012; Bogdanis et al., 1998; Karatzaferi, De Haan, et al., 2001a; Karatzaferi, De Haan, Offringa, & Sargeant, 1999; Karatzaferi, de Haan, van Mechelen, & Sargeant, 2001; Raymer, Green, Ranney, Marsh, & Thompson, 2009).

Κάποιες πρώτες μελέτες έδειξαν ότι το χαμηλό pH και η υψηλή συγκέντρωση Pi οδηγούν σε μείωση της δύναμης συστολής άνω του 50% (Chase & Kushmerick, 1988; Hibberd, Dantzig, Trentham, & Goldman, 1985; Metzger & Moss, 1990b; Pate & Cooke, 1989) και εξηγούν μερικώς τον κάματο. Επιπλέον, στις παραπάνω μελέτες η μείωση του pH επιβράδυνε την ταχύτητα συστολής και τη δραστηριότητα της μυοσινικής ATPase

κατά 20% (δηλ. επιβράδυνε τον κύκλο της εγκάρσιας γέφυρας) ενώ η υψηλή συγκέντρωση P_i , αν και επιβράδυνε τη δραστηριότητα της μυοσινικής ATPase κατά 10%, δεν είχε κάποια μετρήσιμη επίδραση στην ταχύτητα συστολής.

Ωστόσο, νεότερες μελέτες, σε σχεδόν φυσιολογική θερμοκρασία έδειξαν μια μικρότερη, σε σύγκριση με μετρήσεις σε χαμηλότερη θερμοκρασία, συμβολή του χαμηλού pH και του αυξημένου P_i στη μείωση της παραγωγής δύναμης κατά τον κάματο (Allen & Trajanovska, 2012; Debold et al., 2012; Karatzaferi et al., 2008; Westerblad, Bruton, & Lännergren, 1997). Για παράδειγμα, στη μελέτη των Pate και συνεργατών (Pate et al., 1995) όπου εξετάστηκε ο ρόλος του pH πλησίον φυσιολογικών θερμοκρασιών (30°C), βρέθηκε πως ενώ η οξέωση (pH 6.2) στους 10°C προκάλεσε μείωση ισομετρικής τάσης και μέγιστης ταχύτητας συστολής κατά 55% και 30% αντίστοιχα, στους 30°C η ισομετρική τάση μειώθηκε μόνο κατά 20% ενώ η ταχύτητα συστολής δε μειώθηκε. Αντίστοιχα η επίδραση της υψηλής συγκέντρωσης P_i (30mM) σε συνδυασμό με το χαμηλό pH (pH 6.2) έχει βρεθεί να είναι μικρότερης σημασίας στους 30°C συγκριτικά με μετρήσεις στους 10°C αν και πάλι προκάλεσαν 'κάματο' (Karatzaferi et al., 2008). Επιπλέον, η τελευταία μελέτη αποκάλυψε και τον διπλό ρόλο της φωσφορυλίωσης των ελαφρών αλύσων μυοσίνης (MyLCs). Σε κατά τα άλλα φυσιολογικές συνθήκες, η φωσφορυλίωση των MyLC οδήγησε σε επιτάχυνση του κύκλου της εγκάρσιας γέφυρας, ενώ όταν επικρατούσαν καματογόνοι παράγοντες (υψηλή συγκέντρωση P_i και χαμηλό pH) η φωσφορυλίωση των MyLC οδήγησε σε περαιτέρω επιβράδυνση του κύκλου της εγκάρσιας γέφυρας.

Οι νεότερες αυτές μελέτες μπορεί να έχουν δείξει μικρότερη συμβολή της οξέωσης και της συσσώρευσης P_i στον μυϊκό κάματο, δεν αναιρούν ωστόσο αυτή την υπόθεση καθώς υπό την παρουσία τους η λειτουργική απόδοση των μυϊκών ινών αναστέλλεται αναμφισβήτητα σημαντικά. Αυτοί οι 2 μεταβολίτες λοιπόν φαίνεται να εξηγούν σε μεγάλο βαθμό, την παρατηρούμενη μείωση της παραγόμενης δύναμης κατά τον κάματο, χωρίς όμως να δικαιολογούν τη μείωση στην ταχύτητα συστολής ή τη μείωση στην ταχύτητα της μυοσινικής ATPase. Εκεί υπεισέρχονται παράγοντες όπως η φωσφορυλίωση των MyLC που δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί.

Η αυξημένη συγκέντρωση P_i που παρατηρείται κατά τον κάματο μπορεί να συμβάλλει στη μειωμένη απόδοση του μυός επιδρώντας στον κύκλο της εγκάρσιας γέφυρας (Πίνακας 1). Κατά τη μυϊκή συστολή, το P_i απελευθερώνεται από τη μυοσίνη πριν από την περιστροφική κίνηση ή στην αρχή της. Το σύμπλεγμα μυοσίνης-ADP- P_i μπορεί να δεσμεύσει την ακτίνη στο στάδιο 3 όπου δεν παράγεται τάση. Μια δομική αλλαγή της μυοσίνης οδηγεί στο στάδιο 4 όπου παράγεται τάση. Η απελευθέρωση του P_i σταθεροποιεί αυτό το στάδιο και οδηγεί σε επιπλέον παραγωγή τάσης. Εάν σε αυτό το στάδιο προστεθεί P_i ο κύκλος αντιστρέφεται καταλήγοντας σε λιγότερες εγκάρσιες γέφυρες σε στάδια παραγωγής τάσης (στάδια 4 και 5) και σε περισσότερες γέφυρες σε στάδια μη παραγωγής τάσης (στάδια 1-3). Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή δύναμης και μια επιβράδυνση της ταχύτητας συστολής που μπορεί να δημιουργηθεί από πολλές εγκάρσιες γέφυρες στα στάδια 1-3. Η επιβράδυνση αυτή όμως ίσως είναι πολύ μικρή καθώς σε αυτά τα στάδια οι εγκάρσιες γέφυρες δεσμεύουν την ακτίνη αδύναμα (Cooke, 2007).

Η μείωση του pH από την άλλη επιδρά με πιο περίπλοκο τρόπο. Από τη μία το χαμηλό pH επηρεάζει τη χωροδιάταξη των κινητικών πρωτεϊνών (Umazume, Onodera, & Higuchi, 1986), από την άλλη και τα πρωτόνια (H^+) καθαυτά που είναι προϊόντα της υδρόλυσης της ATP μπορούν να συμβάλλουν στην επιβράδυνση του ρυθμού υδρόλυσής της και συνεπώς στη μειωμένη παραγωγή δύναμης (Cooke, 2007). Έχει βρεθεί ακόμα πως κατά την οξέωση η δύναμη στο στάδιο 6 (στάδιο υψηλής παραγωγής τάσης) μειώνεται σημαντικά υποδεικνύοντας άμεση επίδραση των H^+ στην αλληλεπίδραση μεταξύ μυοσίνης - ακτίνης (Fabiato & Fabiato, 1978). Επιπλέον η δύναμη ανά εγκάρσια γέφυρα αλλά και ο αριθμός των εγκάρσιων γεφυρών που βρίσκονται σε στάδια παραγωγής υψηλής τάσης έχουν φανεί να μειώνονται υπό την παρουσία χαμηλού pH (Metzger & Moss, 1990a, 1990b). Ωστόσο ο μηχανισμός με τον οποίο το χαμηλό pH συμβάλλει στη μειωμένη ταχύτητα συστολής παραμένει αδιευκρίνιστος.

Ένας ακόμη μεταβολίτης, η ADP, μπορεί θεωρητικά να μειώσει το ρυθμό του κύκλου της εγκάρσιας γέφυρας και έτσι να επιβραδύνει την ταχύτητα συστολής ή τη δραστηριότητα της μυοσινικής ATPase (Cooke & Pate, 1985; Metzger, 1996). Η ADP που όπως προαναφέρθηκε, η συγκέντρωσή της κατά τον κάματο μπορεί να αυξηθεί από 20 σε 200μM μπορεί να μειώσει τη μέγιστη ταχύτητα συστολής αλλά από την άλλη να οδηγήσει σε αύξηση παραγωγής ισομετρικής δύναμης (Karatzaferi et al., 2003). Αυτές οι αντίθετες λειτουργικές αποκρίσεις στην αύξηση της ADP μπορούν να εξηγηθούν από τον ανταγωνισμό της με την ATP ως υπόστρωμα στη θέση πρόσδεσης νουκλεοτιδίων της μυοσίνης. Έτσι η ADP μπορεί να επιβραδύνει την αποδέσμευση των εγκάρσιων γεφυρών από την ακτίνη. Επιπλέον, κατά τον κάματο η ADP μπορεί να συμβάλλει στην οικονομία της μυϊκής συστολής (tension cost) τοποθετώντας περισσότερες εγκάρσιες γέφυρες σε στάδιο δυνατής πρόσδεσης με την ακτίνη, αυξάνοντας την ισομετρική δύναμη και συνεπώς επιβραδύνοντας τον κύκλο της εγκάρσιας γέφυρας. Η ADP αποδεσμεύεται από το σύμπλεγμα μυοσίνης-ακτίνης προς το τέλος της περιστροφικής κίνησης, κατά τη μετάβαση από το στάδιο 5 στο στάδιο 6. Έτσι η αυξημένη συγκέντρωσή

της θα μπορούσε επίσης να επιβραδύνει την αποδέσμευση των εγκάρσιων γεφυρών (όπως και στην περίπτωση μειωμένης συγκέντρωσης ATP) οδηγώντας σε χαμηλή δραστικότητα μυοσινικής ATPase, αφήνοντας έτσι περισσότερες εγκάρσιες γέφυρες σε στάδια παραγωγής υψηλής τάσης και επιβραδύνοντας την ταχύτητα συστολής (Cooke, 2007).

Επιπτώσεις της διαταραχής σε άμεσα ενεργειακά αποθέματα (energy depletion theory)

Έρευνες με χρήση φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού (31P-MRS) υποδεικνύουν μικρή αλλαγή συγκέντρωσης των επιπέδων ATP που δεν θα μπορούσε να συμβάλλει ουσιαστικά στο μυϊκό κάματο (Tonson et al., 2010). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι αλλαγές στα επίπεδα της ταχύτερης πηγής ανασύνθεσης ATP, της φωσφοκρεατίνης (PCr), σχετίζονται γραμμικά με την ένταση έργου ενώ είναι εμφανής η μείωση του pH και η συσσώρευση Pi [βλ. (Greiner et al., 2007; Raymer et al., 2009; Tonson et al., 2010)]. Όμως μια αδυναμία αυτών των μελετών είναι ότι αξιολογούν τα επίπεδα ενεργειακών υποστρωμάτων στο σύνολο των υπό εξέταση μυών και ότι το σύνθητες πρωτόκολλο άσκησης είναι ισομετρικές συστολές. Ωστόσο σε μετέπειτα μελέτες βιοψιών μετά από άσκηση υψηλής έντασης σε κυκλοεργόμετρο, με τη χρήση κατάλληλων αναλύσεων ιστοχημείας και χρωματογραφίας σε απομονωμένες μυϊκές ίνες βρέθηκε πως κατά τον κάματο η συγκέντρωση της ATP μειώθηκε κατά 60-80% (Karatzafiri, De Haan, et al., 2001a; Karatzafiri, de Haan, et al., 2001) στις μυϊκές ίνες ταχείας συστολής, με τα επίπεδα PCr να μειώνονται δραματικά και παράλληλη αύξηση των επιπέδων μονοφωσφορικής ινοσίνης (IMP). Έχοντας υπόψη ότι η ATP είναι απαραίτητη όχι μόνο για την καθατή μυϊκή συστολή (myosin ATPase) αλλά και για τις αντλίες ασβεστίου (Ca^{2+} -ATPase) στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και για τις αντλίες νατρίου - καλίου ($Na^{+} - K^{+} - ATPase$) (Allen, Lamb, & Westerblad, 2008; Fitts, 1994), μειώσεις τέτοιας κλίμακας στη συγκέντρωση της ATP δεν αποκλείεται να συμβάλλουν στο μυϊκό κάματο, δημιουργώντας έλλειψη κατά τόπους σε επίπεδο σαρκομερίου.

Η μείωση της συγκέντρωσης ATP και παράλληλη αύξηση της ADP (ή και AMP/IMP), πιθανώς να επιβραδύνει την αποδέσμευση των εγκάρσιων γεφυρών, αφήνοντας έτσι περισσότερες εγκάρσιες γέφυρες σε στάδια παραγωγής υψηλής τάσης. Η επιβράδυνση της χάλασης θα επιβράδυνε με αυτόν τον τρόπο τον κύκλο, οδηγώντας σε χαμηλότερη δραστικότητα της μυοσινικής ATPase και πιο αργή ταχύτητα συστολής. Έτσι και η μείωση συγκέντρωσης σε ATP θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο αργές ταχύτητες συστολής με διατήρηση έτσι της παραγωγής τάσης, δηλαδή οικονομία, ενώ εξελίσσεται η συμπτωματολογία του μυϊκού καμάτου.

Σχόλια και συζήτηση

Παρόλο που υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που εξηγούν μερικώς το φαινόμενο του καμάτου, πολλές πτυχές του παραμένουν αδιευκρίνιστες. Μάλιστα σε αρκετές περιπτώσεις η ταχύτητα συστολής και ο ρυθμός κατανάλωσης ενέργειας (δραστικότητα μυοσινικής αδενοσινοτριφωσφατάσης - ATPase) επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι η παραγωγή δύναμης, οδηγώντας έτσι σε μεγαλύτερη οικονομία (μικρότερο ενεργειακό κόστος) και άρα περισσότερη παραγωγή έργου ανά μονάδα διασπώμενης ATP. Ιδιαίτερα αυτό το γεγονός είναι που καθιστά τον κάματο ουσιαστικά έναν προστατευτικό μηχανισμό, μια έκφραση 'οξείας πλαστικότητας' των ιδιοτήτων του μυός για να προστατευθεί από μια μη αναστρέψιμη ενεργειακή κρίση. Ακόμα και μια ίνα ταχείας συστολής «συμπεριφέρεται» όπως μια ίνα βραδείας συστολής και έτσι ολόκληρος ο μυς λειτουργεί με «οικονομία». Μειώνοντας τον ρυθμό παραγόμενης ισχύος δίνεται η ευκαιρία σε άλλους μηχανισμούς ενέργειας να αναπληρώσουν ουσιαστικά τα επίπεδα ATP.

Πρακτικές εφαρμογές και προτάσεις

Με τα παραπάνω στοιχεία καθίσταται φανερό ότι και οι δυο θεωρίες αιτιολόγησης του μυϊκού καμάτου σε σαρκομερικό επίπεδο βρίσκουν ερείσματα στη βιβλιογραφία. Μάλιστα παρατηρήσεις σχετικές με τον προστατευτικό ρόλο του μυϊκού καμάτου και των μηχανισμών αναπλήρωσης φωσφαγόνων καταδεικνύουν ότι ο χρόνος αναπλήρωσης φωσφαγόνων, ώστε να είναι σε θέση ο αθλητής να επαναλάβει δραστηριότητα υψηλής έντασης είναι της τάξεως του 1μιση λεπτού (Karatzafiri, De Haan, Ferguson, Van Mechelen, & Sargeant, 2001b). Επομένως οι προπονητές πρέπει να λάβουν υπόψη ότι εάν επιθυμούν βέλτιστη απόδοση από τους αθλητές τους σε δραστηριότητες υψηλής έντασης θα πρέπει να επιτρέπουν την κατάλληλη περίοδο αναπλήρωσης.

Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Καθώς τα αποτελέσματα των μελετών ποικίλουν θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μελετώνται οι επιλεγμένοι παράγοντες σε συνθήκες πλησίον των φυσιολογικών. Για παράδειγμα οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών, τα επίπεδα του pH αλλά και η θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιούνται τα πειράματα θα πρέπει να επιλέγονται και να συνδυάζονται προσεκτικά έτσι ώστε να προσεγγίζουν όσο το δυνατόν περισσότερο τις πραγματικές συνθήκες του μυός κατά τον κάματο. Για παράδειγμα παρότι η θερμοκρασία

είναι μια κρίσιμη παράμετρος για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε τέτοιου είδους μελέτες, είναι ένας παράγοντας που συχνά παραμελείται καθώς η πλειοψηφία των μελετών πραγματοποιείται σε θερμοκρασίες 10-20°C (Fitzsimons, Patel, Campbell, & Moss, 2001; Gilliver, Jones, Rittweger, & Degens, 2010; Mollica et al., 2012; Murphy, Stephenson, & Lamb, 2004; Reggiani et al., 1997; Stienen, Versteeg, Papp, & Elzinga, 1992; Sweeney, Kushmerick, Mabuchi, Sréter, & Gergely, 1988). Η σημασία της θερμοκρασίας καταδεικνύεται για παράδειγμα με τον ρόλο του χαμηλού pH που μέχρι πρότινος θεωρούνταν ίσως ως ο βασικός καματογόνος παράγοντας. Νεότερες μελέτες ωστόσο που πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασίες πλησίον των φυσιολογικών έδειξαν πολύ μικρότερη επίδραση του χαμηλού pH στην παραγωγή δύναμης και κυρίως στην ταχύτητα συστολής.

Επιπλέον, πολλές εκφάνσεις του μυϊκού καμάτου σε παθολογικές καταστάσεις παραμένουν αδιευκρινιστες (πχ όταν μια νόσος προκαλεί μετα-μεταφραστικές αλλαγές στην έκφραση κρίσιμων σαρκομερικών πρωτεϊνών). Το μοντέλο της απομεμβρανωμένης μυϊκής ίνας μπορεί να επιτρέψει την υλοποίηση τέτοιων μελετών και να αποκαλύψει λειτουργικούς μηχανισμούς που τυχόν μεταβάλλονται κατά τη χρόνια νόσο της επιλογής χωρίς την ανάγκη πολλαπλής δειγματοληψίας, μειώνοντας έτσι την επιβάρυνση σε ασθενείς ή τον αριθμό χρησιμοποιούμενων πειραματόζωων.

Σημασία για τη Φυσική Αγωγή και την Ποιότητα Ζωής

Είναι γνωστό πως ο μυϊκός κάματος είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την αθλητική απόδοση και έτσι οι ερευνητές εδώ και δεκαετίες προσπαθούν να κατανοήσουν το φαινόμενο ώστε να καθυστερήσουν την εμφάνισή του σε αθλητές και να βελτιώσουν την απόδοσή τους. Ο μυϊκός κάματος όμως εμφανίζεται και σε χρόνιες ασθένειες όπως για παράδειγμα στη χρόνια νεφρική νόσο (Campistol, 2002). Ως εκ τούτου οι ασθενείς δυσκολεύονται να συμμετέχουν σε προγράμματα άσκησης τα οποία έχουν φανεί να ωφελούν όχι μόνο τους δείκτες υγείας και την ποιότητα της αιμοκάθαρσης αλλά και την ικανότητα για ανεξάρτητη διαβίωση και την ποιότητα ζωής (Giannaki et al., 2011; Kaltsatou et al., 2015; Malavaki et al., 2015; Mitrouti et al., 2013; Sakkas et al., 2008). Έτσι η κατανόηση των παραγόντων που οδηγούν σε μυϊκό κάματο είναι καθοριστικής σημασίας όχι μόνο για την αθλητική απόδοση αλλά και για τη δυνατότητα των ασθενών να συμμετέχουν σε προγράμματα άσκησης με σκοπό να βελτιώσουν την ποιότητα και το προσδόκιμο της ζωής τους.

Επίλογος

Οι μηχανισμοί του μυϊκού καμάτου έχουν ερευνηθεί σε ένα πλήθος μελετών και με τη χρήση ποικίλων μεθόδων. Οι *in vivo* και *in situ* μελέτες έχουν οδηγήσει σε σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τους μηχανισμούς ρύθμισης αυτού του φαινομένου αλλά όχι σε επίπεδο κινητικών πρωτεϊνών. Οι *in vitro* μελέτες από την άλλη, όπως αυτή των απομονωμένων μυϊκών ινών, εφόσον πραγματοποιούνται σε συνθήκες που απέχουν από την πραγματική κατάσταση μπορεί να οδηγήσουν σε αποτελέσματα που δεν έχουν εφαρμογή στην *in vivo* κατάσταση. Ωστόσο αυτή η μέθοδος είναι η μοναδική που μπορεί να εξετάσει την επίδραση επιλεγμένων παραγόντων, όπως τη συσσώρευση των μεταβολιτών και την οξέωση καθώς και συνδυασμό αυτών, στη μυϊκή λειτουργία σε επίπεδο κινητικών πρωτεϊνών, διατηρώντας τη φυσιολογική σαρκομερική μηχανική οργάνωση, και όπως φαίνεται από την παρούσα ανασκόπηση έχει συμβάλει ιδιαίτερα στην εξήγηση του μυϊκού καμάτου. Η μέθοδος αυτή μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε μυϊκό ιστό ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα πρόωρης μυϊκής κόπωσης αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Τέτοιου είδους πειραματικές προσεγγίσεις μπορούν λοιπόν να οδηγήσουν στη διαλεύκανση των παραγόντων που εμπλέκονται στους λειτουργικούς περιορισμούς τόσο αθλητών και υγιών ατόμων όσο και κλινικών πληθυσμών.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν και αναγνωρίζουν τις κάτωθι πηγές χρηματοδότησης:



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme 'H2020 MSCAS-RISE-Muscle Stress Relief' under grant agreement No 645648

Η ΧΙΜ υποστηρίχτηκε από το πρόγραμμα υποτροφιών IKY Fellowships of Excellence for Postgraduate Studies in Greece-Siemens Program.

Βιβλιογραφία

- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiological Reviews*, 88(1), 287–332.
- Allen, D. G., & Trajanovska, S. (2012). The multiple roles of phosphate in muscle fatigue. *Frontiers in Physiology*, 3(December), 1–8.
- Bogdanis, G. C. (2012). Effects of physical activity and inactivity on muscle fatigue. *Frontiers in Physiology*, 3(May), 1–16.
- Bogdanis, G. C., Nevill, M. E., Lakomy, H. K. A., & Boobis, L. H. (1998). Power output and muscle metabolism during and following recovery from 10 and 20 s of maximal sprint exercise in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 163(3), 261–272.
- Bottinelli, R., & Reggiani, C. (2000). Human skeletal muscle fibres: Molecular and functional diversity. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 73(2–4), 195–262.
- Campistol, J. M. (2002). Uremic myopathy. *Kidney International*, 62(5), 1901–1913.
- Chase, P. B., & Kushmerick, M. J. (1988). Effects of pH on contraction of rabbit fast and slow skeletal muscle fibers. *Biophys J*, 53(June), 935–946.
- Cooke, R. (2007). Modulation of the actomyosin interaction during fatigue of skeletal muscle. *Muscle and Nerve*, 36(6), 756–777.
- Cooke, R., & Bialek, W. (1979). Contraction of glycerinated muscle fibers as a function of the ATP concentration. *Biophysical Journal*, 28(2), 241–258.
- Cooke, R., & Pate, E. (1985). The effects of ADP and phosphate on the contraction of muscle fibers. *Biophysical Journal*, 48(5), 789–798.
- Debold, E. P. (2015). Potential molecular mechanisms underlying muscle fatigue mediated by reactive oxygen and nitrogen species. *Frontiers in Physiology*, 6(SEP), 1–7.
- Debold, E. P. (2016). Decreased Myofilament Calcium Sensitivity Plays a Significant Role in Muscle Fatigue. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 44(4), 144–149.
- Debold, E. P., Longyear, T. J., & Turner, M. A. (2012). The effects of phosphate and acidosis on regulated thin-filament velocity in an in vitro motility assay. *J Appl Physiol* (1985), 113(9), 1413–1422.
- Debold, E. P., Romatowski, J., & Fitts, R. H. (2006). The depressive effect of Pi on the force-pCa relationship in skinned single muscle fibers is temperature dependent. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 290(4), C1041–C1050.
- Edwards, R. H. (1981). Human muscle function and fatigue. *Ciba Foundation Symposium*, 82, 1–18.
- Fabiato, A., & Fabiato, F. (1978). Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *The Journal of Physiology*, 276, 233–255.
- Fitts, R. H. (1994). Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiology Review*, 74(1), 49–94.
- Fitzsimons, D. P., Patel, J. R., Campbell, K. S., & Moss, R. L. (2001). Cooperative mechanisms in the activation dependence of the rate of force development in rabbit skinned skeletal muscle fibers. *The Journal of General Physiology*, 117(2), 133–148.
- Giannaki, C. D., Stefanidis, I., Karatzaferi, C., Liakos, N., Roka, V., Ntente, I., & Sakkas, G. K. (2011). The effect of prolonged intradialytic exercise in hemodialysis efficiency indices. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 57(3), 213–218.
- Gilliver, S. F., Jones, D. A., Rittweger, J., & Degens, H. (2010). Effects of oxidation on the power of chemically skinned rat soleus fibres. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 10(4), 267–273.
- Greiner, A., Esterhammer, R., Bammer, D., Messner, H., Kremser, C., Jaschke, W. R., ... Schocke, M. F. H. (2007). High-energy phosphate metabolism in the calf muscle of healthy humans during incremental calf exercise with and without moderate cuff stenosis. *European Journal of Applied Physiology*, 99(5), 519–531.
- Hibberd, M. G., Dantzig, J. A., Trentham, D. R., & Goldman, Y. E. (1985). Phosphate release and force generation in skeletal muscle fibers. *Science*, 228(June), 1317–1319.
- Kaltsatou, A., Sakkas, G. K., Poulianiti, K. P., Koutedakis, Y., Tepetes, K., Christodoulidis, G., ... Karatzaferi, C. (2015). Uremic myopathy: is oxidative stress implicated in muscle dysfunction in uremia? *Frontiers in Physiology*, 6, 102.
- Karatzaferi, C., & Chase, P. B. (2013). Muscle fatigue and muscle weakness: What we know and what we wish we did. *Frontiers in Physiology*, 4(May), 1–3.

- Karatzafieri, C., De Haan, A., Ferguson, R. A., Van Mechelen, W., & Sargeant, A. J. (2001a). Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 442(3), 467–474.
- Karatzafieri, C., De Haan, A., Offringa, C., & Sargeant, A. J. (1999). Improved high-performance liquid chromatographic assay for the determination of “high-energy” phosphates in mammalian skeletal muscle. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 730(2), 183–191.
- Karatzafieri, C., de Haan, A., van Mechelen, W., & Sargeant, A. J. (2001). Metabolic changes in single human fibres during brief maximal exercise. *Experimental Physiology*, 86(3), 411–415.
- Karatzafieri, C., De Haan, a., Ferguson, R. a., Van Mechelen, W., & Sargeant, a. J. (2001b). Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 442(3), 467–474.
- Karatzafieri, C., Franks-Skiba, K., & Cooke, R. (2008). Inhibition of shortening velocity of skinned skeletal muscle fibers in conditions that mimic fatigue. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(3), R948–R955.
- Karatzafieri, C., Myburgh, K. H., Chinn, M. K., Franks-Skiba, K., & Cooke, R. (2003). Effect of an ADP analog on isometric force and ATPase activity of active muscle fibers. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 284(4), C816–C825.
- Malavaki, C. J., Sakkas, G. K., Mitrou, G. I., Kalyva, A., Stefanidis, I., Myburgh, K. H., & Karatzafieri, C. (2015). Skeletal muscle atrophy: disease-induced mechanisms may mask disuse atrophy. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 36(6), 405–421.
- Metzger, J. M. (1996). Effects of phosphate and ADP on shortening velocity during maximal and submaximal calcium activation of the thin filament in skeletal muscle fibers. *Biophysical Journal*, 70(1), 409–417.
- Metzger, J. M., & Moss, R. L. (1990a). Effects on tension and stiffness due to reduced pH in mammalian fast- and slow-twitch skinned skeletal muscle fibres. *Journal of Physiology*, 428, 737–750.
- Metzger, J. M., & Moss, R. L. (1990b). pH modulation of the kinetics of a Ca²⁺ sensitive cross-bridge state transition in mammalian single skeletal muscle fibres. *Journal of Physiology*, 428, 751–764.
- Mitrou, G. I., Grigoriou, S. S., Konstantopoulou, E., Theofilou, P., Giannaki, C. D., Stefanidis, I., ... Sakkas, G. K. (2013). Exercise training and depression in ESRD: A review. *Seminars in Dialysis*, 26(5), 604–613.
- Mollica, J. P., Dutka, T. L., Merry, T. L., Lamboley, C. R., McConell, G. K., McKenna, M. J., ... Lamb, G. D. (2012). S-glutathionylation of troponin I (fast) increases contractile apparatus Ca²⁺ sensitivity in fast-twitch muscle fibres of rats and humans. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 6), 1443–63.
- Murphy, R. M., Stephenson, D. G., & Lamb, G. D. (2004). Effect of creatine on contractile force and sensitivity in mechanically skinned single fibers from rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 287(6), C1589–C1595.
- Nelson, C. R., Debold, E. P., & Fitts, R. H. (2014). Phosphate and acidosis act synergistically to depress peak power in rat muscle fibers. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 307(10), C939–50.
- Pate, E., Bhimani, M., Franks-Skiba, K., & Cooke, R. (1995). Reduced effect of pH on skinned rabbit psoas muscle mechanics at high temperatures: implications for fatigue. *The Journal of Physiology*, 486, 689–694.
- Pate, E., & Cooke, R. (1989). Addition of phosphate to active muscle fibers probes actomyosin states within the powerstroke. *Pflugers Arch: European Journal of Physiology*, 414(1), 73–81.
- Raymer, G. H., Green, H. J., Ranney, D. a, Marsh, G. D., & Thompson, R. T. (2009). Muscle metabolism and acid-base status during exercise in forearm work-related myalgia measured with ³¹P-MRS. *Journal of Applied Physiology*, 106(4), 1198–1206.
- Reggiani, C., Potma, E. J., Bottinelli, R., Canepari, M., Pellegrino, M. A., & Stienen, G. J. M. (1997). Chemo-mechanical energy transduction in relation to myosin isoform composition in skeletal muscle fibres of the rat. *Journal of Physiology*, 502(2), 449–460.
- Sakkas, G. K., Hadjigeorgiou, G. M., Karatzafieri, C., Maridaki, M. D., Giannaki, C. D., Mertens, P. R., ... Stefanidis, I. (2008). Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 54(2), 185–90.
- Stienen, G. J., Versteeg, P. G., Papp, Z., & Elzinga, G. (1992). Mechanical properties of skinned rabbit psoas and soleus muscle fibres during lengthening: effects of phosphate and Ca²⁺. *The Journal of Physiology*, 451, 503–523.
- Sweeney, H. L., Kushmerick, M. J., Mabuchi, K., Sréter, F. A., & Gergely, J. (1988). Myosin alkali light chain and heavy chain variations correlate with altered shortening velocity of isolated skeletal muscle fibers. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(18), 9034–9039.

- Tonson, A., Ratel, S., Le Fur, Y., Vilmen, C., Cozzone, P. J., & Bendahan, D. (2010). Muscle energetics changes throughout maturation: a quantitative ³¹P-MRS analysis. *Journal of Applied Physiology*, 109(6), 1769–1778.
- Umazume, Y., Onodera, S., & Higuchi, H. (1986). Width and lattice spacing in radially compressed frog skinned muscle fibres at various pH values, magnesium ion concentrations and ionic strengths. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 7(3), 251–258.
- Walklate, J., Ujfalusi, Z., & Geeves, M. A. (2016). Myosin isoforms and the mechanochemical cross-bridge cycle. *The Journal of Experimental Biology*, 219(Pt 2), 168–174.
- Westerblad, H., Bruton, J. D., & Lännergren, J. (1997). The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *The Journal of Physiology*, 500(Pt 1), 193–204.

Υπεύθυνος έκδοσης: Ελληνική Ακαδημία Φυσικής Αγωγής, **Υπεύθυνος συντακτικής επιτροπής:** Γιάννης Θεοδωράκης, **Επιμελητές έκδοσης:** Βάσω Ζήση, Βασίλης Γεροδήμος, Αντώνης Χατζηγεωργιάδης, Θανάσης Τσιόκανος, Αθανάσιος Τζιαμούρτας, Γιώργος Τζέτζης, Θωμάς Κουρτέσης, Ευάγγελος Αλμπανίδης, Κων/να Δίπλα. **Διαχείριση-επιμέλεια-στοιχειοθεσία:** Στέφανος Πέρκος, Βασίλης Μπούγλας.

Editor -in- Chief: Hellenic Academy of Physical Education, **Head of the editorial board:** Yannis Theodorakis, **Editorial Board:** Vaso Zissi, Vasilis Gerodimos, Antonis Chatzigeorgiadis, Thanassis Tsiokanos, Athanasios Jamurtas, Giorgos Tzetzis, Thomas Kourtessis, Evangelos Albanidis, Konstantina Dipla. **Editorial management:** Stefanos Perkos, Vasilis Bouglas.