



Αναζητήσεις στη Φυσική Αγωγή & τον Αθλητισμό
Τόμος 19 (2), 69 – 79
Δημοσιεύτηκε: Ιούλιος 2021



Inquiries in Sport & Physical Education
Volume 19 (2), 69 – 79
Released: July 2021

www.pe.uth.gr/emag

ISSN 1790-3041



Σκελετικός Μυς: Παράμετροι Λειτουργίας και Αναδυόμενες Ερευνητικές Κατευθύνσεις

Χριστίνα Καρατζαφέρη

Ομάδα Φυσιολογίας και Μηχανικής του Μυός, Εργαστήριο ΚΕΑΦΑ - Πειραματική Φυσιολογία,
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Ο σκελετικός μυς αποτελεί έναν ενεργοβόρο ιστό, υπεύθυνο για την κίνηση, που επιπλέον επιτελεί πολλαπλούς ρόλους στον οργανισμό, όπως ρύθμιση του μεταβολισμού και θερμορύθμιση. Τα μυοκύτταρα του σκελετικού μυός (μυϊκές ίνες) περιέχουν μυοϊνίδια και αυτά με την σειρά τους περιέχουν τις λειτουργικές μονάδες του μυός, τα σαρκομέρια. Στην παρούσα ανασκόπηση, πραγματοποιείται μια επανεξέταση του μηχανισμού συστολής και του ρόλου γνωστών (ακτινη, μυοσίνη, τροπονίνη) και σχετικά άγνωστων (νεμπουλίνη, τιτίνη) σαρκομερικών πρωτεϊνών, σχολιάζονται αναδυόμενοι παράγοντες που εμπλέκονται στον μηχανισμό της μυϊκής συστολής, στην υγεία, την άσκηση και την νόσο και πώς αυτοί οι παράγοντες πιθανώς επηρεάζουν την συνολική απόδοση του σκελετικού μυός. Επίσης σχολιάζονται κάποιες πρακτικές εφαρμογές των ευρημάτων της επιστημονικής έρευνας αλλά και προτείνονται νέες ερευνητικές κατευθύνσεις στο πεδίο της φυσιολογίας της άσκησης και της πειραματικής μυολογίας.

Λέξεις κλειδιά: *φυσιολογία του μυός, φυσιολογία της άσκησης, κύκλος της εγκάρσιας γέφυρας, πειραματική μυολογία, μηχανική του μυός*

Ευχαριστίες

Η συγγραφέας ευχαριστεί και αναγνωρίζει τις κάτωθι πηγές χρηματοδότησης:



The European Union's Horizon 2020 research and innovation programme 'H2020 MSCAS-RISE Muscle Stress Relief' under grant agreement No 645648, and its corresponding national contribution (UTH RC codes 5098.18, 5098.19).

Review

Skeletal Muscle: Functional Parameters and Emerging Research Directions

Christina Karatzaferi

Muscle Physiology and Mechanics Group, CREHP Lab - Experimental Physiology,
Department of Physical Education and Sports Sciences, University of Thessaly

Abstract

Skeletal muscle is an energy-consuming tissue, responsible for movement, which also performs multiple roles in the body, such as regulating metabolism and thermoregulation. Skeletal muscle myocytes (aka muscle fibers) contain myofibrils and these in turn contain the functional units of the muscle, the sarcomeres, an arrangement of interdigitizing filaments and their accessory proteins. In the present review, an overview of the mechanism of contraction and the role of known (actin, myosin, troponin) and relatively unknown (nebulin, titin) sarcomere proteins is presented. Additionally, emerging factors involved in the mechanism of muscle contraction, and exercise applications are discussed. Moreover, how these factors are likely to affect overall skeletal muscle performance in health and disease is commented upon. Last but not least, examples of the practical meaning of selected scientific data is highlighted for the benefit of the exercise professional or the physiology teacher, as well as novel or continuing research directions within the fields of exercise physiology and experimental myology are proposed for the benefit of the physiology researcher.

Keywords: *muscle physiology, exercise physiology, cross-bridge cycle, experimental myology, muscle mechanics*

Acknowledgments

The author gratefully acknowledges that:



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 and its corresponding national contribution (UTH RC codes 5098.18, 5098.19).

Εισαγωγή

Οι σκελετικοί μύες αποτελούνται από γραμμωτό μυϊκό ιστό, νευρώνονται από το σωματικό νευρικό σύστημα και συνιστούν περί το 40% του σωματικού βάρους, με ποσοστιαίες τιμές να κυμαίνονται από 30 έως 50% σε νέους ενήλικες άνδρες και 20 έως 35% σε νέες ενήλικες γυναίκες, ανάλογα με τα επίπεδα δραστηριότητας (Sallinen, Ojanen, Karavirta, Ahtiainen, & Hakkinen, 2008), την φυλή [(χαμηλότερες τιμές σε Ασιατικούς πληθυσμούς, (Zhang et al., 2021) έναντι Καυκάσιων, (Lee, Jebb, Oke, & Piernas, 2020))] και την μέθοδο ανάλυσης (Janssen, Heymsfield, Wang, & Ross, 2000).

Ο σκελετικός μυς, σε κυτταρικό επίπεδο, υλοποιεί μηχανικό έργο μέσα από την αλληλεπίδραση εξειδικευμένων πρωτεϊνών, οργανωμένων σε επαναλαμβανόμενους σχηματισμούς, τα σαρκομέρια, μια αλληλεπίδραση η οποία βασίζεται στην κατανάλωση ενέργειας (τριφωσφορική αδενοσίνη, ATP) (H. Huxley, 2004; McNally, Lapidus, & Wheeler, 2006). Αυτή προσδίδει στον σκελετικό μυ το καθοριστικό του ρόλο στην μεταβολική υγεία και στην θερμορύθμιση, αφού αποτελεί τον πιο «ενεργό βόρο» ιστό στο ανθρώπινο σώμα, συμβάλλοντας κατά 25% στην ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, (Heymsfield, Thomas, Bosy-Westphal, & Muller, 2019), έχοντας λοιπόν καθοριστική επίδραση στο ενεργειακό ισοζύγιο του ανθρώπου.

Πληθώρα μελετών έχει αναδείξει την απώλεια μυϊκής μάζας, που επέρχεται με την υποκινητικότητα, το γήρας αλλά και τα χρόνια νοσήματα (για ανασκόπηση βλ. Malavaki et al., 2015) ως μια ιδιαίτερη πρόκληση της σύγχρονης εποχής που απαιτεί συντονισμένη επιστημονική διερεύνηση και ανάπτυξη νέων μεταφραστικών τεχνολογιών για να αντιμετωπιστεί. Επιπλέον, η επισκόπηση της εκτεταμένης βιβλιογραφίας των τελευταίων δυο δεκαετιών έχει αναδείξει την σημασία της επαρκούς μυϊκής μάζας και σωστής μυϊκής λειτουργίας (με αποφυγή του πρόωρου καμάρου και της αδυναμίας (Sakkas & Karatzaferi, 2012)) στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της υγείας (Kim & Kim, 2020) και την διατήρηση υψηλής ποιότητας ζωής στις μεγαλύτερες ηλικίες (Distefano & Goodpaster, 2018). Αυτές οι διαπιστώσεις ενδυναμώνουν την σημασία της συνεχιζόμενης βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας στην φυσιολογία της άσκησης και της μετάφρασης των ευρημάτων, για την καθοδήγηση των παρεμβάσεων σε γενικούς και ειδικούς πληθυσμούς πολιτών, με στόχο την διατήρηση ή/και βελτίωση της μυϊκής μάζας και της απόδοσης του μυός.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθούν γνωστοί και αναδυόμενοι παράγοντες που εμπλέκονται στον μηχανισμό της μυϊκής συστολής, στην υγεία και την νόσο. Σε κάθε τμήμα, σε παράγραφο με τον υπότιτλο «σχέση με την απόδοση του σκελετικού μυός» θα σχολιάζεται το πώς αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την απόδοση του σκελετικού μυός. Επίσης θα προταθούν κάποιες πρακτικές εφαρμογές αλλά και θα γίνει αναφορά στις πιθανές νέες κατευθύνσεις που φαίνεται να ανοίγουν στο πεδίο της φυσιολογίας της άσκησης.

Ανασκόπηση σχετικών ερευνών & επιμέρους συζήτηση

Στοιχεία ανατομίας του μυός και λειτουργικός τους ρόλος

Κάθε μυς αποτελεί ένα μυϊκό όργανο που περιέχει συσταλτά και μη-συσταλτά στοιχεία (βλ. (McNally et al., 2006)). Τα άκρα του οργάνου συνδέονται στα οστά με τενόντιες απολήξεις, μέσα από την σύγκλιση των τριών επιπέδων συνδετικού ιστού, του επιμύιου (epimysium), που περιβάλλει την γαστέρα του μυός, του περιμύιου (perimysium), που χωρίζει τον μυ σε δεμάτια (fascicles) μυϊκών ινών, και του ενδομύιου (endomysium), που περιβάλλει κάθε μυϊκή ίνα (και συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, το σαρκείλημμα). Τα τρία επίπεδα οργάνωσης του συνδετικού ιστού -- επιμύιο, περιμύιο και ενδομύιο -- συνδέονται με τους τένοντες έτσι ώστε να μεταφέρεται η τάση η οποία αναπτύσσεται σε κάθε μυοκύτταρο (μυϊκή ίνα), με αποτέλεσμα την κίνηση ή την σταθεροποίηση μερών του ανθρώπινου σκελετού. Οι ιδιότητες του συνδετικού ιστού μεταβάλλονται στην οξεία φάση (π.χ. σκληρότητα συνδέσμων ή/και τενόντων με την προθέρμανση) αλλά και στην χρόνια φάση με την προπόνηση, τον τραυματισμό ή την πάροδο της ηλικίας, μέσα από τις μεταβολές έκφρασης κολλαγόνου κ.α., (Mackey & Kjaer, 2017; Stone & Karatzaferi, 2003).

Κάθε μυοκύτταρο περιλαμβάνει χιλιάδες μυοϊνίδια που περιέχουν δισεκατομμύρια μυονημάτια, τα οποία δημιουργούνται από πολυμερή πρωτεϊνών. Τα μυονημάτια οργανώνονται στα *σαρκομέρια* που αποτελούν τις *λειτουργικές μονάδες του μυός* για την ανάπτυξη των βασικών μετρούμενων μεγεθών της μηχανικής λειτουργίας του μυοκυττάρου, δηλαδή, της δύναμης (Frontera & Ochala, 2015) και της ταχύτητας (Sugi & Ohno, 2019).

Σε ένα σαρκομέριο παρατηρείται μια αλληλουχία παχιών και λεπτών νηματιών τα οποία δεν μεταβάλλουν το

καθαυτό μήκος τους, αλλά, όπως έχει περιγραφεί, διολισθαινουν κατά την μυϊκή συστολή (H. Huxley, 2004). Επίσης παρατηρείται και η παρουσία «ελαστικών» νηματίων τα οποία συμβάλουν στην επαναφορά των σαρκομερίων στα αρχικά τους μήκη μετά από επιμήκυνση, π.χ. νημάτια τιτίνης (γνωστής επίσης ως τιτανίνη, titin) (Labeit, Kolmerer, & Linke, 1997) ή καθοδηγούν το μήκος των λεπτών νηματίων, π.χ. νημάτια νεμπουλίνης (nebulin) (Ottenheijm, Granzier, & Labeit, 2012). Τα όρια του κάθε σαρκομερίου ορίζονται από τους πρωτεϊνικούς σχηματισμούς των δίσκων Z (Z disks) που σταθεροποιούν τα λεπτά νημάτια και έχουν ρόλο στην μεταγωγή της τάσης και την σηματοδότηση (Gautel & Djipovic-Carugo, 2016). Οι δίσκοι Z με την σειρά τους συνδέονται με το σαρκείλημα μέσα από τα κοσταμέρια (costameres) και μια περιοχή ιδιαίτερης σημασίας, αφού φαίνεται να αποτελούν την «Αχιλλείο πτέρνα» της μορφολογίας και λειτουργίας της μηχανικής μεταγωγής (mechanotransduction) λόγω της εμπλοκής τους στα αναπτυξιακά και λειτουργικά ορόσημα των καρδιομυοκυττάρων (Samarel, 2005) αλλά και σε σημαντικές μυοπάθειες (όπως την μυϊκή δυστροφία κατά Duchene, κ.α.) (Le et al., 2018).

Μηχανισμός της μυϊκής συστολής

Το μοντέλο της διολίσθησης των μονονηματίων, ως βάση της μυϊκής συστολής, περιγράφηκε αρχικά το 1954 από δυο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες, η μία από το Cambridge (A. F. Huxley & Niedergerke, 1954) και η άλλη από το MIT (H. Huxley & Hanson, 1954) και οι βασικές του παράμετροι παραμένουν αποδεκτές ως σήμερα. Με βάση αυτό το μοντέλο και τα ευρήματα της βιοχημείας, φυσιολογίας και βιοφυσικής του μυός έκτοτε, γνωρίζουμε ότι το λεπτό νημάτιο, που περιέχει κυρίως ακτίνη, περιέχει σημεία πρόσδεσης προεκβολών του παχιού νηματίου (τις λεγόμενες *εγκάρσιες γέφυρες μυοσίνης*), που όταν επιτραπεί η σύνδεσή τους (δηλ. κατά την ενεργοποίηση του μυός) αποτελούν σημεία ανάπτυξης τάσης. Η τάση αυτή μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με την ένταση/δύναμη των, γρήγορα αναστρέψιμων, δεσμών εγκάρσιων γεφυρών μυοσίνης με τις θέσεις πρόσδεσης στην ακτίνη, ένταση που διαφοροποιείται από οξείς παράγοντες, λ.χ. κατά την κόπωση (Karatzafiri, Chinn, & Cooke, 2004; Karatzafiri, Myburgh, Chinn, Franks-Skiba, & Cooke, 2003) ή χρόνιους παράγοντες όπως τύπο μυός, ή επίδραση νοσήματος (π.χ. ουραιμική μυοπάθεια. (Mitrouti et al., 2019).

Σχέση με την απόδοση του σκελετικού μυός

Με βάση τα παραπάνω, όσο μεγαλύτερος αριθμός εγκάρσιων γεφυρών ενεργεί πάνω στα λεπτά νημάτια, σε μια δεδομένη στιγμή και εγκάρσια διατομή, τόσο μεγαλύτερη είναι η συνολική ανάπτυξη δύναμης (είτε ισομετρικής, είτε δυναμικής) από τα μυοκύτταρα και εν τέλει από το μυϊκό όργανο. Από την άλλη, όσο πιο γρήγορα διατρέχουν οι εγκάρσιες γέφυρες τα στάδια πρόσδεσης και αποσύνδεσης (τα οποία συνολικά περιγράφονται ως ο «κύκλος της εγκάρσιας γέφυρας»), τόσο γρηγορότερος είναι ο ρυθμός της αλληλεπίδρασης ακτίνης-μυοσίνης και άρα τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα συστολής ενός μυοκυττάρου. Διάφοροι χρόνιοι παράγοντες, όπως ο τύπος της μυοσίνης (Karatzafiri, Adamek, & Geves, 2017), ή οξείς παράγοντες, όπως η παρουσία καματογόνων παραγόντων (Karatzafiri, Franks-Skiba, & Cooke, 2008) ή/και η διαταραχή στα επίπεδα ενεργειακών υποστρωμάτων (βλ. ανασκόπηση μηχανισμών του καμάτου στο Μήτρου και συν., 2017) επενεργούν και σε αυτήν την ιδιότητα του μυός, μεταβάλλοντας την παραγόμενη ισχύ.

Δομή και λειτουργία των παχιών και λεπτών νηματίων

Το λεπτό νημάτιο αποτελείται από ακτίνη (actin), και τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες τροπομυοσίνη (Tm) και τροπονίνη (Tn). Η Tn εμπεριέχει τρεις υποομάδες (subunits): μια που δεσμεύει ιόντα ασβεστίου (TnC), μια που σταθεροποιεί την Tn πάνω στην Tm (TnT), και μια που έχει ανασταλτικό ρόλο, παρεμποδίζοντας τις εγκάρσιες γέφυρες να προσδεθούν στην ακτίνη όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο ασβέστιο (TnI) (Vinogradova et al., 2005). Εφόσον διεγερθεί το μυοκύτταρο, απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες ιόντων ασβεστίου, από τον αποθηκευτικό του χώρο (το σαρκοπλασματικό δίκτυο) που πλημμυρίζουν το σαρκόπλάσμα. Τότε η TnC πληροί τις θέσεις δέσμευσης ασβεστίου που κατέχει με αποτέλεσμα μια αλλαγή στην τριτοταγή δομή του λεπτού νηματίου, που εμπεριέχει την μετακίνηση της θέσης της Tm πάνω στην ακτίνη, επιτρέποντας έτσι στις εγκάρσιες γέφυρες μυοσίνης να προσδεθούν και να ξεκινήσει η μυϊκή συστολή (Gordon, Homsher, & Regnier, 2000). Όλες οι υποομάδες της Tn έχουν ισομορφές, με αυτές που εμφανίζονται στον καρδιακό μυ, να ομοιάζουν με αυτές που εκφράζονται στους μύες βραδείας συστολής, και με τις διαφοροποιήσεις τους να εμπλέκονται σε χρόνιες νοσηρές καταστάσεις (Eldred, Katzemich, Patel, Bullard, & Swank, 2014; Wattanapermpool, Reiser, & Solaro, 1995; Wei & Jin, 2011). Επιπλέον, η ανίχνευση ισομορφών των υποομάδων της Tn αποτελεί τη βάση για διαγνωστικά εργαλεία για υποξείες ή οξείες καταστάσεις διαταραχής της υγείας, π.χ. ως βιοδείκτες στο έμφραγμα ή την συνδεόμενη με την άσκηση ραβδομύωση (Egholm & Pareek, 2015; Rausa, Shetty, & Loomba, 2019).

Ο «κινητήρας» του σκελετικού μυός είναι η μυοσίνη II (Sweeney & Holzbaur, 2018) [σημ. υπάρχουν και μυοσίνες και σε άλλους ιστούς, μη οργανωμένες σε σαρκομέρια]. Πρόκειται για ένα μόριο με αρκετά μεγάλο μοριακό βάρος του οποίου η πρώτη κρυσταλλική δομή παρουσιάστηκε μόλις το 1993 (Rayment et al., 1993). Κάθε μόριο μυοσίνης περιέχει δυο βαριές αλυσίδες μυοσίνης (myosin heavy chain, MyHC, κάθε μια αποτελούμενη από 2000 αμινοξέα) που διαμορφώνουν τις περιοχές της «κεφαλής» (head), προς το N-τελικό άκρο της αλυσίδας, και της «ουράς» (tail) ή ραβδίου (rod) προς το C-τελικό άκρο, με μια ενδιάμεση περιοχή «αυχένα» (head, neck and tail domains). Στον αυχένα, σε μια περιοχή 20-25 αμινοξέων (σε περιοχή «IQ motif»), συνδέονται μη-ομοιοπολικά, οι ελαφρές αλυσίδες μυοσίνης (myosin light chain, MLC), δυο βασικές (essential or alkali MLCs) και δυο ρυθμιστικές (regulatory MLC), οι οποίες είναι απαραίτητες για την δομική ακεραιότητα του ολοενζύμου μυοσίνης (Heissler & Sellers, 2014). Οι δύο ουρές της μυοσίνης περιπλέκονται σε σπειρωμένο σπείραμα (coiled-coil) και έτσι κάθε μόριο μυοσίνης έχει δύο κεφαλές. Η κάθε κεφαλή μυοσίνης έχει στην μια πλευρά της μια θέση πρόσδεσης ακτίνης που είναι μία μεταβαλλόμενου ανοίγματος σχισμή (cleft). Οι «σιγάρες» της σχισμής ανοιγοκλείνουν ανάλογα με τα βιοχημικά-μηχανικά στάδια της υδρόλυσης ATP, και της απελευθέρωσης των μεταβολικών υποπροϊόντων της (Pi και ADP) (Llínas et al., 2015), που υλοποιούνται στην αντίρροπη πλευρά της κεφαλής, όπου και εδράζεται η ενζυμική δράση της μυοσίνης (μυοσινική ATPάση, myosin ATPase).

Στον άνθρωπο, οι ισομορφές βαριάς αλυσίδας μυοσίνης που εκφράζονται στους σκελετικούς μύες είναι σε μυϊκές ίνες βραδείας συστολής, η τύπου MyHC I, σε μυϊκές ίνες ταχείας συστολής, οι τύπου MyHC IIa και MyHC IIx, ενώ στα μικρά θηλαστικά (π.χ. τρωκτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται στην έρευνα όπως ο επίμυς, δηλ. αρουραίος) επιπλέον εμφανίζεται και ο τύπος ταχείας συστολής MyHC IIb (για εκτενή ανάλυση βλ. Schiaffino & Reggiani, 2011). Οι ελαφρές αλυσίδες επίσης παρουσιάζουν ισομορφές, τις βασικές MLC1f, MLC3f και MLC1s και τις ρυθμιστικές MLC2f και MLC2s (όπου f = τύπου ταχείας s = τύπου βραδείας συστολής), οι οποίες φαίνεται να αποτελούν ένα επιπρόσθετο επίπεδο διαμόρφωσης της κινητικής και μηχανικής διαφοροποίησης των ιδιοτήτων των τύπων των μυϊκών ινών (Andruchon, Andruchova, Wang, & Galler, 2006; Bottinelli, Betto, Schiaffino, & Reggiani, 1994). Επιπλέον, στον άνθρωπο, αλλά και σε όλα τα θηλαστικά, παρατηρείται το φαινόμενο των «υβριδικών» μυϊκών ινών, δηλαδή μυοκυττάρων που συνεκφράζουν διαφορετικά ποσοστά διαφορετικών τύπων ισομορφών MyHC και έτσι ο τύπος που εκφράζουν είναι «ενδιάμεσος». Ο ρόλος τέτοιων μυϊκών ινών φαίνεται ότι είναι να εξασφαλίζουν στον μυ ένα μεγαλύτερο εύρος μηχανικών ιδιοτήτων (Ahn, Konow, Tijss, & Biewener, 2018), αλλά ίσως και να αποτελούν πρόδρομες ίνες κατά την επιδιόρθωση ή μεταβολή της έκφρασης ως αποτόκου κάκωσης, νόσου ή προπονητικής επιβάρυνσης (Medler, 2019).

Σχέση με την απόδοση του σκελετικού μυός

Η δραστηριότητα της μυοσινικής ATPάσης αλλά και η «συγγένεια» (affinity) που έχει η μυοσίνη για την ακτίνη, από την μια πλευρά της, αλλά και για την ATP και τους μεταβολίτες της υδρόλυσης από την άλλη της πλευρά, αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα του κύκλου της εγκάρσιας γέφυρας και εξαρτώνται από τον τύπο μυοσίνης που εκφράζεται εντός της μυϊκής ίνας, (Iorga, Adamek, & Geeves, 2007; Nyitrai et al., 2006). Επιπλέον, η έκφραση τύπου μυοσίνης συμπαρασύρει την διαμόρφωση των μεταβολικών ιδιοτήτων του μυός (Schiaffino & Reggiani, 2011), δηλ. προς ένα «αερόβιο» μεταβολικό προφίλ με αποτέλεσμα την αντίσταση στην κόπωση (αντοχή) σε αντίθεση με ένα «γλυκολυτικό» μεταβολικό προφίλ, με αποτέλεσμα ικανότητα για ταχεία ανάπτυξη υψηλών τιμών δύναμης αλλά μικρή αντίσταση στην κόπωση (ισχύς).

Η επίδραση της άσκησης στην έκφραση μυοσίνης εξαρτάται από τον όγκο της προπόνησης, την διάρκεια του προγράμματος, την φάση του περιοδισμού (κατά την οποία μελετάται ο μυς), αλλά την ηλικία, την αρχική μυϊκή σύσταση και το προπονητικό ιστορικό των ασκουμένων. Πολλές μελέτες συμφωνούν ότι μεγάλης διάρκειας προγράμματα ενδυνάμωσης, τόσο σε νέους όσο και ηλικιωμένους, τείνουν να μειώνουν το ποσοστό των υβριδικών μυϊκών ινών, και συνολικά το ποσοστό έκφρασης MyHCIIx, ενώ αυξάνουν το ποσοστό έκφρασης MyHCIIa (αν και όχι πάντα στατιστικά σημαντικά (π.χ. Puhke et al., 2006). Αυτές οι μεταβολές είναι αναστρέψιμες, με την αποπροπόνηση να επαναφέρει τα αρχικά ποσοστά έκφρασης MyHCIIx (Andersen & Aagaard, 2000). Είναι ενδιαφέρον επίσης ότι, η βελτίωση της ταχύτητας της μυϊκής συστολής (και άρα της ισχύος του μυός, η οποία προκύπτει από το γινόμενο της δύναμης επί την ταχύτητα) που παρατηρήθηκε μετά από πρόγραμμα άσκησης με αντιστάσεις, πιθανολογείται ότι προκύπτει όχι τόσο ως αποτέλεσμα αλλαγών έκφρασης της MyHC αλλά λόγω μετα-μεταφραστικών αλλαγών είτε στην ίδια την βαριά αλυσίδα είτε στα επίπεδα φωσφορυλίωσης της ελαφράς αλυσίδας μυοσίνης (Canepari et al., 2005), μεταβολές που επενεργούν συνολικά στον κύκλο της εγκάρσιας γέφυρας.

Δύο «γίγαντες» του σαρκομερίου που ακόμα δεν λαμβάνουμε υπόψη

Το κλασικό μοντέλο διολίσθησης μυονηματίων επικεντρώνει την επεξήγηση του μηχανισμού της μυϊκής συστολής στον ρόλο των λεπτών και παχιών νηματίων, και αναπόφευκτα οι σχετιζόμενες με αυτά πρωτεΐνες, ακτίνη και μυοσίνη αντίστοιχα, έχουν προσελκύσει την μεγαλύτερη ερευνητική βιβλιογραφία στους γραμμωτούς μύες. Τα τελευταία όμως χρόνια έχει αναδυθεί ο ρόλος δυο ακόμα νηματίων, της πρωτεΐνης νεμπουλίνης και της πρωτεΐνης τιτίνης και φαίνεται να υπάρχει ανάγκη να περιγραφεί ένα νέο μοντέλο αλληλεπίδρασης μυονηματίων για να εξηγήσει τον μηχανισμό της μυϊκής συστολής, που θα περιλαμβάνει, τουλάχιστον, τον ρόλο της τιτίνης σε αυτήν.

Η νεμπουλίνη, με μοριακό βάρος 600-900 kDa, σχηματίζει ένα νηματίο που εκτείνεται παράλληλα με το λεπτό νηματίο. Η ονομασία της μεγάλης αυτής πρωτεΐνης σχετίζεται με την «νεφελώδη» (nebulus) εμφάνισή της κατά τις πρώτες προσπάθειες χαρακτηρισμού της, μόλις στην δεκαετία του 1980 (βλ. Labeit, Ottenheijm, & Granzier, 2011). Το C-καρβοξυτελικό της άκρο προσφύεται στον δίσκο Z ενώ το N-αμινοτελικό άκρο της κατευθύνεται στο άκρο «μείον» του νηματίου της ακτίνης και φαίνεται να καθορίζει το μήκος του λεπτού νηματίου και άρα την ικανότητα ανάπτυξης δύναμης μέσα από την βελτιστοποίηση της αλληλοεπικάλυψης των παχιών και λεπτών νηματίων (Ottenheijm et al., 2012). Η νεμπουλίνη εμπλέκεται σε χρόνιες νοσηρές καταστάσεις, π.χ. μεταλλάξεις του γονιδίου εμπλέκονται στην μυοπάθεια νεμαλίνης (nemaline myopathy), αλλά και στην οξεία φάση της μυϊκής λειτουργίας φαίνεται να επηρεάζει την κινητική του κύκλου της εγκάρσιας γέφυρας αλλά και την ευαισθησία στο ασβέστιο (Yuen & Ottenheijm, 2020). Αν και υπάρχουν αναφορές για ισομορφές νεμπουλίνης στον υγιή σκελετικό μυ, η τυχόν λειτουργική τους διαφοροποίηση δεν είναι ακόμα σαφής (π.χ. η κατανομή των ισομορφών φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τον τύπο του μυός, βλ. Laitila et al., 2012).

Η τιτίνη (ή τιτανίνη) είναι επίσης μια ενδοσαρκομερική πρωτεΐνη που άργησε να έρθει στο προσκήνιο παρόλο που είναι η μεγαλύτερη πρωτεΐνη στο ανθρώπινο σώμα (με βάρος >3000 kDa) (Labeit et al., 1997). Κάθε νηματίο τιτίνης εκτείνεται από τον δίσκο Z ως το κέντρο του σαρκομερίου, στην γραμμή M (μια κατακόρυφη ζώνη που στηρίζει την σταυροσύνδεση, cross-linking, των παχιών νηματίων). Ο πρώτος ρόλος που της αναγνωρίστηκε είναι στο να συγκρατεί την διάταξη των νηματίων του σαρκομερίου (αρχικά κάποιες ερευνητικές ομάδες την περιέγραφαν ως κονεκτίνη, connectin). Επίσης, όχι μόνο προσδίδει σταθερότητα στο σαρκομέριο, αλλά και συμβάλλει στην ανάπτυξη δύναμης μέσα από την απόδοση της ελαστικής ενέργειας μετά την επαναφορά από διάταση (Herzog, 2018). Στον σκελετικό μυ του ανθρώπου φαίνεται να εκφράζονται δυο ισομορφές τιτίνης (titin-1 και titin-2), με τους αθλητές δύναμης και ισχύος να εμφανίζουν, με βάση περιορισμένο αριθμό μελετών, διαφορετική αναλογία (περισσότερη, ή καλύτερα διατηρημένη, titin-1) σε σύγκριση με μη-αθλούμενους (McBride, Triplett-McBride, Davie, Abernethy, & Newton, 2003).

Σχέση με την απόδοση του σκελετικού μύος

Στην οξεία φάση, στον άνθρωπο, τα επίπεδα νεμπουλίνης και τιτίνης μειώνονται μετά από έκκεντρη άσκηση με αντιστάσεις (Trappe et al., 2002). Αν και δεν έχει μελετηθεί πλήρως, γίνεται κατανοητό ότι η αναπλήρωση και επιδιόρθωση των νηματίων νεμπουλίνης και τιτίνης μετά από μυϊκή βλάβη θα πρέπει να συντονίζεται με τους ήδη γνωστούς μηχανισμούς μυογένεσης που διεγείρονται από τα βλαστικά κύτταρα του μύος (Karalaki, Fili, Philippou, & Koutsilieris, 2009; van de Vyver & Myburgh, 2012) για την ισχυροποίηση του μυοκυττάρου και την βελτίωση της αντιστάσής του σε μελλοντικές μυϊκές κακώσεις.

Πρακτικές εφαρμογές και προτάσεις

Μελέτες σε απομονωμένες μυϊκές ίνες ταχείας συστολής έδειξαν έναν λειτουργικό ρόλο της φωσφορυλίωσης της ρυθμιστικής ελαφράς αλυσού μυοσίνης (MLC~P), που διαμορφώνεται ανάλογα με τις επικρατούσες συνθήκες θερμοκρασίας και παρουσίας ή απουσίας καματογόνων παραγόντων (όπως Pi και χαμηλό pH) (Karatzafieri et al., 2008). Σε ότι αφορά την προετοιμασία ενός αθλητή για μέγιστη επίδοση ισχύος, φαίνεται ότι, όταν ο μυς είναι «ξεκούρατος» και «προθερμασμένος», ο δομικός και κινητικός ρόλος της MLC~P είναι τέτοιος ώστε να επιδρά θετικά στην «ετοιμότητα» της μυοσίνης να δεσμεύσει την ακτίνη, και επομένως να επάγει την ανάπτυξη μέγιστης ισχύος.

Εφόσον τα επίπεδα νεμπουλίνης και τιτίνης μεταβάλλονται με την άσκηση, και μάλιστα αφού έχει δείχθει ότι στην οξεία φάση, μειώνονται μετά από έκκεντρη άσκηση που προκαλεί βλάβη ή, σε χρόνια νόσο διαταράσσονται, θα πρέπει και ο βαθμός αναπλήρωσης της νεμπουλίνης και της τιτίνης να μπει στο στόχαστρο των παρεμβάσεων υποβοήθησης της αναγέννησης του μύος. Έως σήμερα τέτοιες παρεμβάσεις κυρίως εξετάζουν τον βαθμό επιδιόρθωσης των επιπέδων και της κατανομής της μυοσίνης, π.χ. (Myburgh, Kruger, & Smith, 2012). Το να περιληφθούν

τα επίπεδα νεμπουλίνης και τιτίνης στον σχεδιασμό, μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των παρεμβάσεων υποστήριξης της ετοιμότητας του μυός για βελτιστοποίηση της απόδοσης μετά από τραυματισμό ή κατά την διαχείριση χρόνια πάσχοντα.

Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Η δομή της μυοσίνης (Rayment et al., 1993), και οι κρυσταλλικές δομές που ακολούθησαν για να παρουσιάσουν τα χαρακτηριστικά αυτής της πρωτεΐνης, αφορούν μια μονήρη κεφαλή, την λεγόμενη S1, η οποία προκύπτει με κατάλληλη ενζυματική επεξεργασία πρωτεϊνικών παρασκευασμάτων από δείγματα σκελετικού μυός. Η αλληλεπίδραση των κεφαλών μυοσίνης προβλέπεται μέσα από διάφορες συνοδές μεθοδολογίες όπως της κινητικής των νανο-συμπλεγμάτων κινητικών πρωτεϊνών με την χρήση οπτικών λαβίδων (optical tweezers) (Nagy et al., 2013), μεθόδων φθορισμού (Toerfer & Sellers, 2014), μεταφοράς ενέργειας συντονισμού (resonance energy transfer) (Chakrabarty, Xiao, Cooke, & Selvin, 2002) και της *in silico* μοντελοποίησης των αποτελεσμάτων για την κατανόηση της συνεργατικότητας των σαρκομερικών πρωτεϊνών κατά την συστολή (Mansson, 2020). Επομένως, μια ανοιχτή κατεύθυνση της βιοφυσικής και φυσιολογίας του μυός παραμένει η κατανόηση της πιθανής συνεργατικότητας των δυο κεφαλών της μυοσίνης, καθώς και εάν αυτή η συνεργατικότητα (ή η διαταραχή της) συσχετίζεται με την εμφάνιση μυϊκής δυσλειτουργίας ή/και μυοπάθειας.

Το φαινόμενο των υβριδικών μυϊκών ινών και τα μηχανικά πλεονεκτήματα (ή μειονεκτήματα) που τυχόν σχετίζονται με την ύπαρξή τους δεν είναι ακόμα ξεκάθαρα (Medler, 2019). Υπάρχει ανάγκη να συστηματοποιηθεί η έρευνα στην χωρική κατανομή της συνέκφρασης των βαριών αλύσων μυοσίνης και να αποσαφηνιστεί η σύνδεση των προτύπων χωρικής κατανομής με τις μηχανικές ιδιότητες του μοκουτάρου. Επίσης, είναι γνωστό ότι μια ώριμη μυϊκή ίνα αποτελεί ένα «συγκότιο» που προήλθε από την σύντηξη πολλών μυοβλαστών (Allen, Roy, & Edgerton, 1999). Για αυτό και ένα χαρακτηριστικό των μυϊκών ινών είναι η ύπαρξη πολλών περιφερικών πυρήνων αλλά και βλαστικών κυττάρων («δορυφόροι») κατά μήκος μιας ίνας που προσδίδουν στο μυοκύτταρο την υψηλή «πλαστικότητα» που εμφανίζει (Brooks & Myburgh, 2014). Όμως, η επικοινωνία των περιφερικών πυρήνων με τα διαθέσιμα κύτταρα δορυφόρους, και πως οι «επικράτειες» τους συντονίζονται ως απάντηση σε συγκεκριμένο μηχανικό ερέθισμα, αποτελεί μια σημαντική ερευνητική κατεύθυνση με πολλαπλές εφαρμογές (ιδιαίτερα για την αντιμετώπιση της μυοπαθολογίας) στο επιστημονικό πεδίο της φυσιολογίας της άσκησης και της πειραματικής μυολογίας.

Η τιτίνη (ή τιτανίνη) αποτελεί ήδη αναγνωρισμένο παράγοντα στο φαινόμενο επαύξησης της δύναμης μετά από διάταση (stretch-induced force potentiation), και θεωρείται μηχανο-αισθητήρας (βλ. Herzog, 2018). Οι ιδιότητες του «ελατηρίου» της τιτίνης όμως δεν είναι σταθερές αλλά επηρεάζονται από μεταβολές σε ενδομυϊκές συνθήκες όπως το αρχικό μήκος του σαρκομερίου, που μεταβάλλει την αλληλεπίδραση ακτίνης με τμήματα της τιτίνης, την πρόσδεση συνοδών πρωτεϊνών (chaperone binding), την οξειδοαναγωγική κατάσταση, την πρόσδεση ασβεστίου, τη φωσφορυλίωση τμημάτων τιτανίνης, όπως η περιοχή PEVK κ.α. (DuVall, Jinha, Schappacher-Tilp, Leonard, & Herzog, 2017; Freundt & Linke, 2019). Η κατανόηση της οξείας επίδρασης της άσκησης στη ρύθμιση της σκληρότητας του ελατηρίου της τιτίνης αλλά και οι χρόνιες προσαρμογές που επιφέρουν διάφορες παρεμβάσεις άσκησης είναι μια νέα κατεύθυνση έρευνας στον χώρο των επιστημών της άσκησης με στόχο την μεγιστοποίηση της απόδοσης.

Λιγότερη γνωστή είναι η σύνδεση της τιτίνης με το μεταβολικό προφίλ του ατόμου. Φαίνεται ότι μέσα από ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης, η βελτίωση του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη συσχετίστηκε και με την πλειορρύθμιση (upregulation) του γονιδίου της τιτίνης, με τα άτομα που παρουσίασαν το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη να παρουσιάζουν επίσης και τον μεγαλύτερο βαθμό πλειορρύθμισης τιτίνης και συνοδών πρωτεϊνών στον σκελετικό μυ (Teran-Garcia, Rankinen, Koza, Rao, & Bouchard, 2005). Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι πρόσφατες μελέτες της χρόνιας επίδρασης της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα έδειξαν ότι ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης σε ζωικό μοντέλο διαβήτη (πρώιμο στάδιο πρόκλησης της νόσου), έδρασε προστατευτικά για την διατήρηση των μηχανικών ιδιοτήτων του καρδιακού τοιχώματος (όπως ο βαθμός σκληρότητας - stiffness, κ.α.). Αυτό το όφελος επετεύχθη περισσότερο διαμέσου διατήρησης των επιπέδων τιτίνης (τα οποία η πρόκληση διαβήτη μειώνει σημαντικά) από ότι μέσω συνδεδεμένης με το κολλαγόνο διαφοροποίησης του βαθμού ίνωσης του διάμεσου ιστού (Li, Liang, Gao, Su, & Laher, 2019).

Τέτοιες παρατηρήσεις ισχυροποιούν τον πιθανό ρόλο της τιτίνης στην διατήρηση της υγείας μέσω της άσκησης, και προσελκύουν το ενδιαφέρον της έρευνας για την ανάπτυξη προληπτικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων, που

αφορούν είτε καρδιομυοπάθειες είτε μυοπάθειες, με χρήση άσκησης, ακόμα και όταν τα επίπεδα ή/και η έκφραση τιτίνης έχουν διαταραχτεί.

Επίλογος

Προκρίνεται ως πολύ πιθανό, με βάση τα αναμενόμενα ευρήματα της έρευνας στην επόμενη δεκαετία, σύντομα να ανανεωθεί το βασικό μοντέλο της μυϊκής συστολής, ώστε πέρα από την αποσαφήνιση των παραμέτρων λειτουργίας των δυο γνωστών νηματίων, ακτίνης και μυοσίνης, να ενσωματωθεί και ο ρόλος των νηματίων τιτίνης (γνωστής και ως τιτανίνης), αλλά και της νεμπουλίνης, σε αυτήν.

Σημασία για τη Φυσική Αγωγή και την Ποιότητα Ζωής

Η μυϊκή απόδοση είναι μια πολυπαραγοντική ικανότητα, η οποία προκύπτει από συντονισμένες διεργασίες σε διάφορα επίπεδα της φυσιολογίας: α) το κεντρικό νευρικό σύστημα, β) τη σύζευξη διέγερσης - συστολής, και γ) την καθ' αυτή αλληλεπίδραση των κινητικών/σαρκομερικών πρωτεϊνών. Η παρούσα ανασκόπηση ασχολήθηκε με την ενότητα γ) των παραγόντων που καθορίζουν την μυϊκή απόδοση. Υπάρχουν πολλά κενά στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης των ήδη καλύτερα χαρακτηρισμένων σαρκομερικών πρωτεϊνών (ακτίνης και μυοσίνης) και πως η έκφρασή τους επηρεάζεται από την προπόνηση. Επιπλέον, ο ρόλος της τιτίνης στην μυϊκή απόδοση (και στον μυϊκό κάματο) στην υγεία και την νόσο, φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

Βιβλιογραφία

- Ahn, A. N., Konow, N., Tijs, C., & Biewener, A. A. (2018). Different segments within vertebrate muscles can operate on different regions of their force-length relationships. *Integrative and Comparative Biology*, 58(2), 219-231. doi:10.1093/icb/icy040
- Allen, D. L., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (1999). Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. *Muscle & Nerve*, 22(10), 1350-1360. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199910)22:10<1350::aid-mus3>3.0.co;2-8
- Andersen, J. L., & Aagaard, P. (2000). Myosin heavy chain IIX overshoot in human skeletal muscle. *Muscle & Nerve*, 23(7), 1095-1104. doi:10.1002/1097-4598(200007)23:7<1095::aid-mus13>3.0.co;2-o
- Andruchov, O., Andruchova, O., Wang, Y., & Galler, S. (2006). Dependence of cross-bridge kinetics on myosin light chain isoforms in rabbit and rat skeletal muscle fibres. *Journal of Physiology*, 571(Pt 1), 231-242. doi:10.1113/jphysiol.2005.099770
- Bottinelli, R., Betto, R., Schiaffino, S., & Reggiani, C. (1994). Unloaded shortening velocity and myosin heavy chain and alkali light chain isoform composition in rat skeletal muscle fibres. *Journal of Physiology*, 478 (Pt 2), 341-349. doi:10.1113/jphysiol.1994.sp020254
- Brooks, N. E., & Myburgh, K. H. (2014). Skeletal muscle wasting with disuse atrophy is multi-dimensional: the response and interaction of myonuclei, satellite cells and signaling pathways. *Frontiers in Physiology*, 5, 99. doi:10.3389/fphys.2014.00099
- Canepari, M., Rossi, R., Pellegrino, M. A., Orrell, R. W., Cobbold, M., Harridge, S., & Bottinelli, R. (2005). Effects of resistance training on myosin function studied by the in vitro motility assay in young and older men. *Journal of Applied Physiology* (1985), 98(6), 2390-2395. doi:10.1152/jappphysiol.01103.2004
- Chakrabarty, T., Xiao, M., Cooke, R., & Selvin, P. R. (2002). Holding two heads together: stability of the myosin II rod measured by resonance energy transfer between the heads. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(9), 6011-6016. doi:10.1073/pnas.082024299
- Distefano, G., & Goodpaster, B. H. (2018). Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3). doi:10.1101/cshperspect.a029785
- DuVall, M. M., Jinha, A., Schappacher-Tilp, G., Leonard, T. R., & Herzog, W. (2017). Differences in titin segmental elongation between passive and active stretch in skeletal muscle. *Journal of Experimental Biology*, 220(Pt 23), 4418-4425. doi:10.1242/jeb.160762

- Egholm, G., & Pareek, M. (2015). Drug-Induced Rhabdomyolysis with Elevated Cardiac Troponin T. *Case Reports in Medicine*, 2015, 270204. doi:10.1155/2015/270204
- Eldred, C. C., Katzemich, A., Patel, M., Bullard, B., & Swank, D. M. (2014). The roles of troponin C isoforms in the mechanical function of *Drosophila* indirect flight muscle. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 35(3-4), 211-223. doi:10.1007/s10974-014-9387-8
- Freundt, J. K., & Linke, W. A. (2019). Titin as a force-generating muscle protein under regulatory control. *Journal of Applied Physiology* (1985), 126(5), 1474-1482. doi:10.1152/jappphysiol.00865.2018
- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified Tissue International*, 96(3), 183-195. doi:10.1007/s00223-014-9915-y
- Gautel, M., & Djinic-Carugo, K. (2016). The sarcomeric cytoskeleton: from molecules to motion. *Journal of Experimental Biology*, 219(Pt 2), 135-145. doi:10.1242/jeb.124941
- Gordon, A. M., Homsher, E., & Regnier, M. (2000). Regulation of contraction in striated muscle. *Physiological Reviews*, 80(2), 853-924.
- Heissler, S. M., & Sellers, J. R. (2014). Myosin light chains: Teaching old dogs new tricks. *Bioarchitecture*, 4(6), 169-188. doi:10.1080/19490992.2015.1054092
- Herzog, W. (2018). The multiple roles of titin in muscle contraction and force production. *Biophysical Reviews*, 10(4), 1187-1199. doi:10.1007/s12551-017-0395-y
- Heymsfield, S. B., Thomas, D. M., Bosy-Westphal, A., & Muller, M. J. (2019). The anatomy of resting energy expenditure: body composition mechanisms. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 166-171. doi:10.1038/s41430-018-0319-3
- Huxley, A. F., & Niedergerke, R. (1954). Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature*, 173(4412), 971-973. doi:10.1038/173971a0
- Huxley, H. (2004). Fifty years of muscle and the sliding filament hypothesis. *European Journal of Biochemistry*, 271(8), 1403-1415. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04044.x
- Huxley, H., & Hanson, J. (1954). Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*, 173(4412), 973-976. doi:10.1038/173973a0
- Iorga, B., Adamek, N., & Geeves, M. A. (2007). The slow skeletal muscle isoform of myosin shows kinetic features common to smooth and non-muscle myosins. *Journal of Biological Chemistry*, 282(6), 3559-3570. doi:10.1074/jbc.M608191200
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of Applied Physiology* (1985), 89(1), 81-88. doi:10.1152/jappl.2000.89.1.81
- Karalaki, M., Fili, S., Philippou, A., & Koutsilieris, M. (2009). Muscle regeneration: cellular and molecular events. *In Vivo*, 23(5), 779-796.
- Karatzafieri, C., Adamek, N., & Geeves, M. A. (2017). Modulators of actin-myosin dissociation: basis for muscle type functional differences during fatigue. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 313(6), C644-C654. doi:10.1152/ajpcell.00023.2017
- Karatzafieri, C., Chinn, M. K., & Cooke, R. (2004). The force exerted by a muscle cross-bridge depends directly on the strength of the actomyosin bond. *Biophysical Journal*, 87(4), 2532-2544. doi:10.1529/biophysj.104.039909
- Karatzafieri, C., Franks-Skiba, K., & Cooke, R. (2008). Inhibition of shortening velocity of skinned skeletal muscle fibers in conditions that mimic fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294(3), R948-955. doi:10.1152/ajpregu.00541.2007
- 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), 816-825. doi:10.1152/ajpcell.00291.2002
- Kim, G., & Kim, J. H. (2020). Impact of Skeletal Muscle Mass on Metabolic Health. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, 35(1), 1-6. doi:10.3803/EnM.2020.35.1.1
- Labeit, S., Kolmerer, B., & Linke, W. A. (1997). The giant protein titin. Emerging roles in physiology and pathophysiology. *Circulation Research*, 80(2), 290-294. doi:10.1161/01.res.80.2.290
- Labeit, S., Ottenheijm, C. A., & Granzier, H. (2011). Nebulin, a major player in muscle health and disease. *FASEB Journal*, 25(3), 822-829. doi:10.1096/fj.10-157412
- Laitila, J., Hanif, M., Paetau, A., Hujanen, S., Keto, J., Somervuo, P., Pelin, K. (2012). Expression of multiple nebulin isoforms in human skeletal muscle and brain. *Muscle & Nerve*, 46(5), 730-737. doi:10.1002/mus.23380

- Le, S., Yu, M., Hovan, L., Zhao, Z., Ervasti, J., & Yan, J. (2018). Dystrophin as a molecular shock absorber. *ACS Nano*, 12(12), 12140-12148. doi:10.1021/acsnano.8b05721
- Lee, M. M., Jebb, S. A., Oke, J., & Piernas, C. (2020). Reference values for skeletal muscle mass and fat mass measured by bioelectrical impedance in 390 565 UK adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(2), 487-496. doi:10.1002/jcsm.12523
- Li, S., Liang, M., Gao, D., Su, Q., & Laher, I. (2019). Changes in titin and collagen modulate effects of aerobic and resistance exercise on diabetic cardiac function. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 12(5), 404-414. doi:10.1007/s12265-019-09875-4
- Llinas, P., Isabet, T., Song, L., Ropars, V., Zong, B., Benisty, H., Houdusse, A. (2015). How actin initiates the motor activity of Myosin. *Developmental Cell*, 33(4), 401-412. doi:10.1016/j.devcel.2015.03.025
- Mackey, A. L., & Kjaer, M. (2017). Connective tissue regeneration in skeletal muscle after eccentric contraction-induced injury. *Journal of Applied Physiology* (1985), 122(3), 533-540. doi:10.1152/jappphysiol.00577.2016
- Malavaki, C. J., Sakkas, G. K., Mitrou, G. I., Kalyva, A., Stefanidis, I., Myburgh, K. H., & Karatzaferi, C. (2015). Skeletal muscle atrophy: disease-induced mechanisms may mask disuse atrophy. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 36(6), 405-421. doi:10.1007/s10974-015-9439-8
- Mansson, A. (2020). Hypothesis: Single actomyosin properties account for ensemble behavior in active muscle shortening and isometric contraction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21). doi:10.3390/ijms21218399
- McBride, J. M., Triplett-McBride, T., Davie, A. J., Abernethy, P. J., & Newton, R. U. (2003). Characteristics of titin in strength and power athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 88(6), 553-557. doi:10.1007/s00421-002-0733-y
- McNally, E. M., Lapidus, K. A., & Wheeler, M. T. (2006). Skeletal Muscle Structure and Function. In M. S. Runge & C. Patterson (Eds.), *Principles of Molecular Medicine* (pp. 674-681). Totowa, NJ: Humana Press.
- Medler, S. (2019). Mixing it up: the biological significance of hybrid skeletal muscle fibers. *Journal of Experimental Biology*, 222(Pt 23). doi:10.1242/jeb.200832
- Mitrou, G. I., Sakkas, G. K., Poulianiti, K. P., Karioti, A., Tepetes, K., Christodoulidis, G., Karatzaferi, C. (2019). Evidence of functional deficits at the single muscle fiber level in experimentally-induced renal insufficiency. *Journal of Biomechanics*, 82, 259-265. doi:10.1016/j.jbiomech.2018.10.035
- Myburgh, K. H., Kruger, M. J., & Smith, C. (2012). Accelerated skeletal muscle recovery after in vivo polyphenol administration. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(9), 1072-1079. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.05.014
- Nagy, A., Takagi, Y., Billington, N., Sun, S. A., Hong, D. K., Homsher, E., Sellers, J. R. (2013). Kinetic characterization of nonmuscle myosin IIb at the single molecule level. *Journal of Biological Chemistry*, 288(1), 709-722. doi:10.1074/jbc.M112.424671
- Nyitrai, M., Rossi, R., Adamek, N., Pellegrino, M. A., Bottinelli, R., & Geeves, M. A. (2006). What limits the velocity of fast-skeletal muscle contraction in mammals? *Journal of Molecular Biology*, 355(3), 432-442. doi:10.1016/j.jmb.2005.10.063
- Ottenheijm, C. A., Granzier, H., & Labeit, S. (2012). The sarcomeric protein nebulin: another multifunctional giant in charge of muscle strength optimization. *Frontiers in Physiology*, 3, 37. doi:10.3389/fphys.2012.00037
- Puhke, R., Aunola, S., Ailanto, P., Alev, K., Venojarvi, M., Rusko, H., & Seene, T. (2006). Adaptive changes of Myosin isoforms in response to long-term strength and power training in middle-aged men. *Journal of Sports Science and Medicine*, 5(2), 349-358.
- Rausa, J., Shetty, I., & Loomba, R. S. (2019). Troponin elevation in the setting of exercise-induced rhabdomyolysis in an athletic teenager. *Cardiology in the Young*, 29(12), 1552-1555. doi:10.1017/S1047951119002518
- Rayment, I., Rypniewski, W. R., Schmidt-Base, K., Smith, R., Tomchick, D. R., Benning, M. M., Holden, H. M. (1993). Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science*, 261(5117), 50-58. doi:10.1126/science.8316857
- Sakkas, G. K., & Karatzaferi, C. (2012). Hemodialysis fatigue: just "simple" fatigue or a syndrome on its own right? *Frontiers in Physiology*, 3, 306. doi:10.3389/fphys.2012.00306
- Sallinen, J., Ojanen, T., Karavirta, L., Ahtiainen, J. P., & Hakkinen, K. (2008). Muscle mass and strength, body composition and dietary intake in master strength athletes vs untrained men of different ages. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 48(2), 190-196.

- Samarel, A. M. (2005). Costameres, focal adhesions, and cardiomyocyte mechanotransduction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 289(6), H2291-2301. doi:10.1152/ajpheart.00749.2005
- Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiological Reviews*, 91(4), 1447-1531. doi:10.1152/physrev.00031.2010
- Stone, M. H., & Karatzaferi, C. (2003). Connective Tissue and Bone Response to Strength Training. In P. V. Komi (Ed.), *Strength and Power in Sport* (2nd ed., Vol. III, pp. 343- 360): Blackwell Science.
- Sugi, H., & Ohno, T. (2019). Physiological Significance of the Force-Velocity Relation in Skeletal Muscle and Muscle Fibers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12). doi:10.3390/ijms20123075
- Sweeney, H. L., & Holzbaur, E. L. F. (2018). Motor Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(5). doi:10.1101/cshperspect.a021931
- Teran-Garcia, M., Rankinen, T., Koza, R. A., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2005). Endurance training-induced changes in insulin sensitivity and gene expression. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 288(6), E1168-1178. doi:10.1152/ajpendo.00467.2004
- Toepfer, C., & Sellers, J. R. (2014). Use of fluorescent techniques to study the in vitro movement of myosins. *Experientia Supplementum*, 105, 193-210. doi:10.1007/978-3-0348-0856-9_9
- Trappe, T. A., Carrithers, J. A., White, F., Lambert, C. P., Evans, W. J., & Dennis, R. A. (2002). Titin and nebulin content in human skeletal muscle following eccentric resistance exercise. *Muscle & Nerve*, 25(2), 289-292. doi:10.1002/mus.10037
- van de Vyver, M., & Myburgh, K. H. (2012). Cytokine and satellite cell responses to muscle damage: interpretation and possible confounding factors in human studies. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 33(3-4), 177-185. doi:10.1007/s10974-012-9303-z
- Vinogradova, M. V., Stone, D. B., Malanina, G. G., Karatzaferi, C., Cooke, R., Mendelson, R. A., & Fletterick, R. J. (2005). Ca(2+)-regulated structural changes in troponin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(14), 5038-5043. doi:10.1073/pnas.0408882102
- Wattanapernpool, J., Reiser, P. J., & Solaro, R. J. (1995). Troponin I isoforms and differential effects of acidic pH on soleus and cardiac myofilaments. *American Journal of Physiology*, 268(2 Pt 1), C323-330. doi:10.1152/ajpcell.1995.268.2.C323
- Wei, B., & Jin, J. P. (2011). Troponin T isoforms and posttranscriptional modifications: Evolution, regulation and function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 505(2), 144-154. doi:10.1016/j.abb.2010.10.013
- Yuen, M., & Ottenheijm, C. A. C. (2020). Nebulin: big protein with big responsibilities. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 41(1), 103-124. doi:10.1007/s10974-019-09565-3
- Zhang, J. X., Li, J., Chen, C., Yin, T., Wang, Q. A., Li, X. X., Zhang, Y. H. (2021). Reference values of skeletal muscle mass, fat mass and fat-to-muscle ratio for rural middle age and older adults in western China. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 95, 104389. doi:10.1016/j.archger.2021.104389
- Μήτρου, Γ., Σακκάς, Γ., Μαλαβάκη, Χ., Καρωύτη, Α., Γιάκας, Γ., & Καρατζαφέρη, Χ. (2017). Μυϊκός κάματος σε επίπεδο κινητικών πρωτεϊνών. *Αναζητήσεις στη Φυσική Αγωγή & τον Αθλητισμό*, 15(1), 57-66.

Υπεύθυνος έκδοσης: Ελληνική Ακαδημία Φυσικής Αγωγής. **Υπεύθυνη συντακτικής επιτροπής:** Όλγα Κούλη. **Επιμελητές έκδοσης:** Θεοδωράκης Γιάννης, Βάσω Ζήση, Βασίλης Γεροδήμος, Αντώνης Χατζηγεωργιάδης, Θανάσης Τσιόκανος, Αθανάσιος Τζιαμούρτας, Γιώργος Τζέτζης, Θωμάς Κουρτέσης, Ευάγγελος Αλμπανίδης, Κων/να Δίπλα. **Διαχείριση-επιμέλεια-στοιχειοθεσία:** Ευάγγελος Γαλάνης, Χαράλαμπος Κρομμύδας, Βασίλης Μπουόγλας.

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