

DOMINIKA WOJTON, MARIA JOLANTA RĘDOWICZ

*Pracownia Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polska Akademia Nauk
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
E-mail: d.wojton@nencki.edu.pl
j.redowicz@nencki.edu.pl*

PLASTYCZNOŚĆ MIĘŚNI SZKIELETOWYCH: OD MIOGENEZY PO REGENERACJĘ

WPROWADZENIE

Mięśnie to tkanka najobficiej występująca u człowieka; mogą stanowić do 35 i 40% masy ciała, odpowiednio, dorosłej kobiety i dorosłego mężczyzny. Wyróżnia się trzy podstawowe typy mięśni: mięśnie gładkie (tworzą mięśniówkę naczyń krwionośnych i ściany narządów wewnętrznych takich, jak jelita, żołądek i pęcherz moczowy), mięśnie szkieletowe (odpowiadają za ruch i pełnią funkcje podporowe) i mięsień sercowy (odpowiada za krążenie krwi). Mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy są nazywane również mięśniami poprzecznie-prążkowanymi ze względu na charakterystyczne prążkowanie wynikające z budowy aparatu skurczu (CLARK i współaut. 2002). O ile praca mięśni gładkich i mięśnia sercowego nie jest zależna od naszej woli, to praca mięśni szkieletowych już tak. W kontrolę ruchu zaangażowana jest kora ruchowa znajdująca się w płacie czołowym mózgu, któremu podlegają znajdujące się w rdzeniu kręgowym motoneurony, unerwiające poszczególne mięśnie (KAPLAN 1988).

W niniejszym artykule skupimy się na mechanizmach plastyczności mięśni szkieletowych, czyli ich zdolnością do przebudowy i regeneracji w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne. Plastyczność mięśni na poziomie morfologicznym objawia się przede wszystkim w wielkości mięśnia, co wynika głównie ze zmian w średnicy włókien mięśniowych, a na poziomie molekularnym - ze zmianami w ekspresji genów kodują-

cych białka mięśniowe, np. łańcuchy ciężkie miozyny. Plastyczność mięśni towarzyszy nam przez całe życie - nawiązując do tytułu znanego filmu akcji - od kołyski aż po grób... Spotykamy się z nią już na etapie ich powstawania - w fazie embrionalnej i płodowej, po narodzeniu, a także podczas dojrzewania i starzenia się organizmu. Jest ona też niezbędna do regeneracji mięśni w przypadku urazów, stanów chorobowych (miopatii), występuje podczas intensywnych ćwiczeń czy wręcz przy braku aktywności ruchowej. Co więcej, postęp jaki zaistniał w bioinżynierii tkanek umożliwia podjęcie prób transformacji mięśni szkieletowych (a w szczególności występujących w nich komórek odpowiedzialnych za odbudowę włókien) w tkankę mięśnia sercowego, co może być wykorzystane do transplantacji, zamiast całego serca (DURRANI i współaut. 2010, KOJIMA i IEDA 2017, TZAHOOR i POSS 2017).

Dla zrozumienia plastyczności mięśni szkieletowych niezbędne jest poznanie ich budowy i funkcjonowania, a także procesu miogenezy, co pokrótce przedstawiamy poniżej.

BUDOWA MIĘŚNI

Mięsień szkieletowy tworzą pęczki regularnie ułożonych włókien mięśniowych, czyli wielojądrzastych komórek (syncytiów) o wydłużonym kształcie (Ryc. 1). Ich średnica, w zależności od organizmu z którego pochodzą

Słowa kluczowe: aparat skurczu, komórki satelitowe, mięsień szkieletowy, miogeneza, miopatie, regeneracja, skurcz mięśni

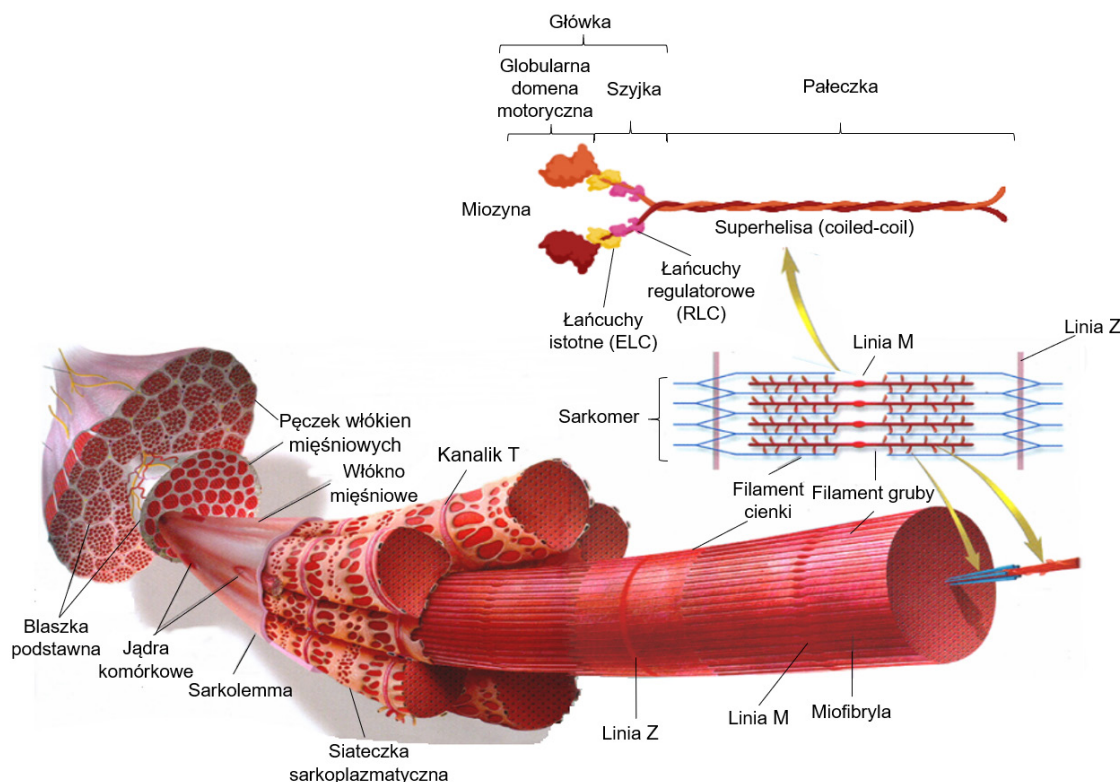
*Artykuł powstał w ramach grantu OPUS 14, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (nr UMO-2017/27/B/NZ3/01984).

i typu mięśnia, może wynosić 10-100 μm . Włókna otoczone są wyspecjalizowaną błoną plazmatyczną, zwaną sarkolemma. W skład włókna wchodzi pęczek miofibryli, czyli włókienka kurczliwe, których średnica wynosi $\sim 1 \mu\text{m}$. Są one zbudowane z filamentowych struktur tworzonych przez białka kurczliwe, składających się na aparat skurczu. Podstawową jednostką strukturalno-czynnościową miofibryli jest sarkomer, którego obserwowane rozmiary ($\sim 1,5\text{--}3,5 \mu\text{m}$) to nie tylko wypadkowa gatunku i typu mięśnia, ale także fazy skurczu. Głównymi strukturami aparatu skurczu są oddziałujące ze sobą filamente grube (miozynowe) i cienkie (aktynowe). Ich regularne i powtarzające się ułożenie we włóknie powoduje występowanie charakterystycznego prążkowania, widocznego w mikroskopie interferencyjnym. W miofibrylach jedną z najbardziej widocznych w mikroskopie elektronowym struktur jest linia (dysk) Z; fragment miofibryli pomiędzy liniami Z nosi właśnie nazwę sarkomeru. Linia Z pełni funkcję kotwiczącą filamente cienkie sąsiadujących sarkomerów i jest zbudowana z wielu białek strukturalnych, głównie z α -aktyniny i desminy. Filamenty grube są z kolei zakotwiczone w linii M, zbudowanej głównie z miomezyny. Rolę łącznika między linią Z i linią M pełni białko tytyna (zwana

również konektyna), stanowiąca swoisty stabilizator i liniał dla struktur sarkomeru.

Filamenty grube zbudowane są głównie z konwencjonalnej miozyny mięśniowej, zaś filamente cienkie są tworzone przez aktynę (specyficzną dla mięśni szkieletowych izoformę α , kodowaną przez gen *ACTA1*) oraz białka z nią oddziałujące, przede wszystkim tropomiozynę i kompleks troponiny, które w sposób zależny od jonów wapnia regulują oddziaływanie miozyny i aktyny (MORACZEWSKA i współaut. 2012).

Miozyny to białka enzymatyczne, które przekształcają energię chemiczną uzyskaną z hydrolizy ATP w siłę mechaniczną. Miozyny mięśniowe to heksamery, których masa cząsteczkowa wynosi ok. 500 kDa. W skład heksameru wchodzi para łańcuchów ciężkich (ang. myosin heavy chain, MyHC) o masie ~ 200 kDa każdy oraz dwie pary łańcuchów lekkich (ang. myosin light chains, LC) o masach od 16 do 25 kDa. W każdej parze łańcuchów lekkich jest łańcuch regulatorowy, którego fosforylacja aktywuje miozynę, oraz łańcuch istotny, pełniący funkcję stabilizującą (podporową) odcinek łańcucha ciężkiego, do którego przylaczają się łańcuchy lekkie (Ryc. 1). W mięśniach szkieletowych dorosłych ssaków mogą występować cztery typy (izoformy)



Ryc. 1. Schemat budowy mięśnia i aparatu skurczu. Na rycinie przedstawiono również schemat budowy białka motorycznego, miozyny, która stanowi główny składnik filamentu grubego (wg LISTRAT i współaut. 2016, zmieniona).

łańcuchów ciężkich miozyn mięśniowych, które z jednej strony warunkują typ włókien (o tym poniżej), a z drugiej, parametry skurczu. Są to: miozyna typu I (wolna) kodowana przez gen *MYH7*, tożsama z izoformą β występującą w mięśniu sercowym, miozyna szybka typu IIa (kodowana przez *MYH2*), miozyna szybka typu IIb (kodowana przez *MYH4*) oraz miozyna szybka typu IIx (kodowana przez *MYH1*). W mięśniach człowieka dominują tylko trzy z podanych izoform: I, IIa i IIx (opisywana wcześniej jako IIb lub IIId). Z kolei u kotów dominują izoformy I, IIa i IIb, co determinuje ich wyjątkową szybkość i skoczność (TALMADGE 2000). Procentowy rozkład poszczególnych typów MyHC w mięśniu zależy w znacznej mierze od częstotliwości i rodzaju aktywności fizycznej. Na przykład w mięśniach maratończyków znajduje się przeważająca ilość miozyny typu I, podczas gdy u sprinterów dominują miozyny szybkie typu IIa i IIx (ANDERSEN i współaut. 2000, HARRIDGE 2007). Miozyny tworzone przez łańcuchy ciężkie różnią się kinetyką oddziaływań z aktyną, natomiast mogą tworzyć kofilamenty tak *in vivo*, jak i *in vitro* (BEACH i HAMMER 2015). Wszystkie miozyny mięśniowe mają taką samą budowę domenową: na końcu aminowym (N-końcowym) znajduje się główka, na którą składają się globularna domena motoryczna (tu są miejsca wiązania aktyny i ATP oraz hydrolizy tego nukleotydu) i helikalna szyjka (do niej za pomocą sił niekowalencyjnych przyłączają się łańcuchy lekkie) (Ryc. 1). Pozostała część łańcucha ciężkiego to α -helikalna domena, która, wraz z odpowiadającą domeną z drugiego łańcucha ciężkiego miozyny, tworzy pałeczkę o strukturze superhelisy (ang. coiled-coil); to właśnie pałeczki uczestniczą w powstawaniu filamentu grubego.

Należy tu wspomnieć, że w mięśniu, podobnie jak w każdej innej komórce eukariotycznej, występują także inne miozyny, zwane niekonwencjonalnymi, które nie są zdolne do tworzenia filamentów. O ich roli w mięśniach wciąż niewiele wiadomo, lecz uzyskane dotychczas wyniki wskazują, że pełnią one ważną rolę w funkcjonowaniu mięśni. Osoby zainteresowane miozynami niekonwencjonalnymi w mięśniach odsyłamy do artykułu przeglądowego SUSZEK i współaut., który ukazał się w czasopiśmie KOSMOS w 2018 r.

Miofibryle oplata sieć kanalików podłużnych oraz zbiorników, które tworzą zamknięty układ błon zwany siateczką sarkoplazmatyczną (SR) (Ryc. 1). Pomiedzy zbiornikami SR występują regularnie ułożone poprzeczne kanaliki (kanaliki T), które są wpukleniami sarkolemmy do środka włókna. SR wraz z kanalikami T uczestniczy w przekazywaniu

sygnału z motoneuronu do aparatu skurczu (STRZELECKA-GOŁASZEWSKA 1997, CLARK i współaut. 2002). W przekazywaniu sygnału pomiędzy motoneuronem a włóknem mięśniowym bierze udział wyspecjalizowana struktura zwana synapsą nerwowo-mięśniową lub złączem nerwowo-mięśniowym (patrz Ryc. 3). Motoneuron wraz z unerwionym przez niego włóknem mięśniowym (lub grupą włókien tego samego typu) tworzy jednostkę motoryczną (szczegółowe informacje o jednostkach motorycznych i ich plastyczności znajdują się w artykule CELICHOWSKI i KRUTKI w tym zeszycie KOSMOSU). W synapsie nerwowo-mięśniowej można wyróżnić trzy zasadnicze składowe: (i) część presynaptyczną zawierającą zakończenia motoneuronu, (ii) szczelinę synaptyczną, do której z aksonu motoneuronu wydzielane są pęcherzyki synaptyczne, a z nich uwalniany jest neuroprzekaźnik, acetylocholina, oraz (iii) znajdującą się na sarkolemmie część postsynaptyczną, w której znajdują się receptory acetylocholinowe (HUGHES i współaut. 2006, TAKAMORI 2012). Związanie acetylocholiny przez te receptory inicjuje kaskadę zdarzeń prowadzących do skurczu (patrz poniżej). Wszelkie nieprawidłowości w składzie i organizacji maszynierii synaptycznej często prowadzą do rozwoju miopatii (BERNADZKI i współaut. 2017).

Mięśnie szkieletowe w zależności od rodzaju tworzących go włókien można podzielić na dwa podstawowe typy: mięśnie wolne i mięśnie szybkie. Poszczególne włókna cechują się określonym metabolizmem, który może być tlenowy (we włóknach wolnych, odpornych na zmęczenie), glikolityczny (we włóknach szybkich, podatnych na zmęczenie) lub mieszany, tlenowo-glikolityczny (we włóknach szybkich, odpornych na zmęczenie) (CONLEY i współaut. 2007). Typ włókien przekłada się z kolei na rodzaj tworzonych przez nie jednostek motorycznych i parametry skurczu; ten aspekt został szczegółowo opisany we wspomnianym wyżej artykule CELICHOWSKI i KRUTKI w tym zeszycie KOSMOSU. Należy zdawać sobie sprawę, że mięśnie szkieletowe są zwykle mieszaniną włókien, w których występuje przewaga określonego typu włókien (ROWIŃSKI 1995, DRZYMAŁA-CELICHOWSKA i współaut. 2012). Co więcej, skład włókien w tym samym mięśniu może zależeć od płci i wieku osobnika (DRZYMAŁA-CELICHOWSKA i współaut. 2012, CONLEY i współaut. 2007). Mięśnie z przewagą włókien wolnych (typu I), w których dominuje miozyna wolna (I), zawierają znaczną liczbę dużych mitochondriów z dobrze rozwiniętymi grzebieniami mitochondrialnymi. Mięśnie wolne zawierają dużo mioglobiny; to właśnie dzięki temu zwane są również mięśniami czerwonymi.

Z kolei mięśnie z przewagą włókien szybkich (typu II), w których dominującymi izoformami są miozyny szybkie (II), zwane też są mięśniami białymi, gdyż zawierają dużo mniej mioglobiny (SCHIAFFINO 2018).

MECHANIZM SKURCZU MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Podstawą mechanizmu skurczu wszystkich typów mięśni jest cykliczne oddziaływanie główek miozyny z filamentami cienkimi, sprzężone z hydrolizą ATP w główce miozyny. Energia uzyskana z rozpadu tego nukleotydu prowadzi do wzajemnego przesuwania się filamentów cienkich i grubych w sarkomerze, co powoduje skrócenie sarkomeru, a konsekwencją zsynchronizowanego skracania wielu sarkomerów jest skurcz mięśni (HUXLEY 1975, CLARK i współaut. 2002, GAUTEL i DJINOVIĆ-CARUGO 2016).

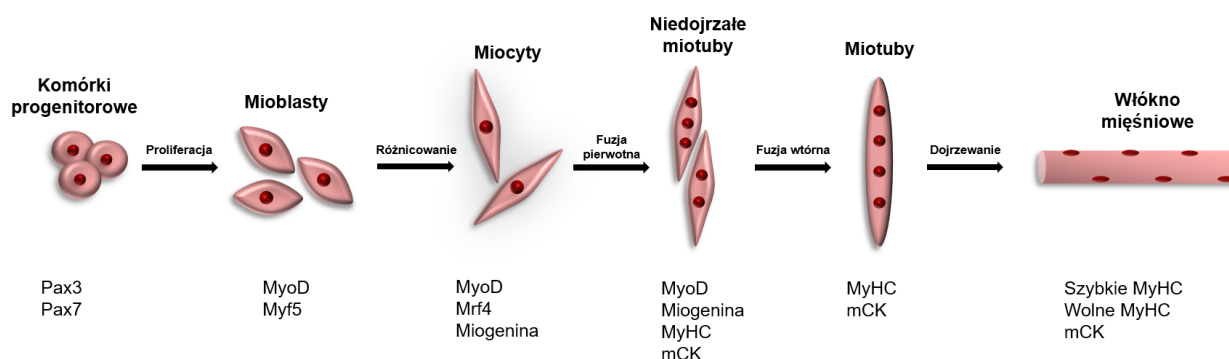
Oddziaływanie aktyny z miozyną jest regulowane na poziomie filamentu cienkiego (układ tropomiozyny-troponiny) oraz filamentu grubego (fosforylacja łańcucha lekkiego przez kinazę lekkich łańcuchów miozyny, MLCK). Oba te mechanizmy są zależne od obecnych w sarkoplazmie jonów Ca^{2+} , które z jednej strony łączą się z troponiną C, co prowadzi do odsłonięcia miejsc wiązania miozyny na filamentcie cienkim, a z drugiej, łączą się z kalmoduliną, która aktywuje MLCK. Osoby zainteresowane mechanizmami regulacji skurczu mięśni przez jony wapnia odsyłamy do artykułu MORACZEWSKA i współaut. (2012). W regulacji stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie bezpośrednio uczestniczy siateczka sarkoplazmatyczna, która posiada zdolność do magazynowania tych jonów. Ich uwolnienie z SR do sarkoplazmy dzięki aktywacji znajdującego się w błonie SR receptora rianodynowego (RyR) inicjuje skurcz, a ponowne ich magazynowanie (czyli obniżenie stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie) prowadzi do rozkurczu. Napływ jonów Ca^{2+} do sarkoplazmy odbywa się wskutek depolaryzacji błony SR, która jest wynikiem pobudzenia sarkolemy przez impuls nerwowy, przekazywany przez synapsy nerwowo-mięśniowe do receptora dihydropirydynowego (DHPR), znajdującego się na sarkolemie, tuż obok receptorów RyR (jest to możliwe dzięki znacznemu pofałdowaniu błon SR). Ponowne gromadzenie jonów Ca^{2+} w SR jest możliwe dzięki znajdującej się na błonach SR pompie wapniowej SERCA, która jest aktywowana przez ATP (ROWIŃSKI 1995).

MIOGENEZA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Wszystkie mięśnie szkieletowe kręgowców, z wyjątkiem mięśni głowy, wywodzą się

z mezodermy stanowiącej, obok endodermy i ektodermy, jeden z trzech listków zarodkowych. We wczesnej fazie rozwoju (E8 u myszy) mezoderma rozdziela się na ułożone po obu stronach cewy nerwowej i struny grzbietowej skupiska (segmenty) komórek, zwane somitami; powstaje ich około 65 par. Na proces formowania somitów wpływają sygnały z sąsiednich struktur, takich jak cewa nerwowa, struna grzbietowa i boczna mezoderma płatkowa. Struktury te wydzielają czynniki wzrostu, zwane również morfogenami, do których należą m.in. białka Shh (ang. sonic hedgehog) i Wnt (glikoproteiny zaangażowane w morfogenezę, różnicowanie i polaryzację komórek) oraz białko morfogenetyczne kości 4 (ang. bone morphogenetic protein 4, BMP4). Uwolnione czynniki stymulują somity do podziału na dwie odrębne populacje komórek: sklerotom, który da początek szkieletowi osiowemu, i dermomiotom, z którego powstaną skóra właściwa, mięśnie gładkie i mięśnie szkieletowe (CLARK i HARDING 2017, GREFFE i współaut. 2007, SHER i współaut. 2012). Dermomiotom dzieli się na domenę centralną, wargę grzbietowo-przyśrodkową, wargi przednie i tylne oraz wargę brzuszno-boczną (CHAL i POURQUIÉ 2017). Struktura ta charakteryzuje się wysoką ekspresją czynników transkrypcyjnych Pax3 i Pax7. W miarę rozwoju zarodka komórki krawędzi brzuszno-bocznej dermomiotomu rozwarstwiają się i migrują do zawiązków kończyn, aby utworzyć w tym miejscu mięśnie kończyn dolnych i górnych. Jednocześnie komórki części grzbietowo-przyśrodkowej są indukowane do utworzenia miotomu, który da początek mięśniom tułowia i pleców (MOLKENTIN i OLSON 1996, BRENT i TABIN 2002).

Wraz z rozwarstwieniem (delaminacją) komórek dermomiotomu rozpoczyna się właściwy proces miogenezy (BUCKINGHAM 2006). Miogenezę w czasie rozwoju zarodka dzieli się na dwie fazy: embrionalną, inaczej pierwotną, oraz płodową, inaczej wtórną (SHER i współaut. 2012). Podczas fazy pierwotnej migrujące komórki progenitorowe w odpowiedzi na sygnały z otaczających tkanek wyciszają ekspresję czynników Pax3 i Pax7 i inicjują ekspresję tzw. wczesnych miogenicznych czynników regulatorowych (ang. myogenic regulatory factors, MRF), do których należą między innymi Myf5 i MyoD (Ryc. 2). Proliferyujące komórki wykazujące ekspresję tych czynników nazywane są mioblastami (GREFFE i współaut. 2007, CHARGE i RUDNICKI 2004, JIN i współaut. 2016). W kolejnym etapie mioblasty przestają się dzielić i zaczynają różnicować w miocyty. Proces ten jest regulowany przez tzw. „późne” MRF, do których zaliczamy Mrf4 i miogeninę. Oprócz



Ryc. 2. Schemat przebiegu różnicowania mioblastów. Wyjaśnienie skrótów nazw poszczególnych białek zaangażowanych w różnicowanie w tekście.

wymienionych miogennych czynników regulatorowych, miocyty syntetyzują ważne dla komórek mięśniowych białka, takie jak m.in. łańcuchy ciężkie miozyny (izoforma embrionalna, *MYH3*) czy kinazę kreatynową, mCK (JUNG i ZIMOWSKA 2016, KARALAKI i współaut. 2009). Następnie jednojądrzaste miocyty łączą się ze sobą tworząc wielojądrowe syncytia, zwane miotubami pierwotnymi. Miotuby pierwotne tworzą niedojrzałe embrionalne włókna pierwotne, które stanowią rusztkowanie dla włókien formujących się w czasie drugiej fazy miogenezy. W tej fazie mioblasty płodowe łączą się zarówno same ze sobą, jak i z włóknami pierwotnymi tworząc włókna wtórne, zwane też płodowymi. Włókna te charakteryzują się ekspresją takich markerów jak: β -enolaza, Nfix czy lekkie łańcuchy miozyny. Podczas wtórnej miogenezy wzrost mięśni utrzymywany jest głównie poprzez fuzję komórek (CHAL i POURQUIÉ 2017, CLARK i HARDING 2017). W miarę formowania się włókien wtórnych, aksony motoneuronów zaczynają je unerwiać, tworząc synapsę nerwowo-mięśniową.

Filamenty miozynowe (tworzone przez izoformę okołoporodową, *MYH8*) i aktynowe zaczynają się organizować w sarkomery. Sekwencje sarkomerów, zwane miofibrilami, „wyrównują się” w dojrzewających włóknach, tworząc charakterystyczne dla mięśni szkieletowych prążkowanie. Dodatkowo, w czasie dojrzewania włókien mięśniowych, centralnie położone jądra przesuwają się na obrzeża komórki (JIWLAWAT i współaut. 2018, CLARK i HARDING 2017). Każde włókno zostaje otoczone przez blaszkę podstawną (łac. *epimysium*) oraz wyspecjalizowaną błonę plazmatyczną, sarkolemmę (CHAL i POURQUIÉ 2017).

W czasie miogenezy nie wszystkie komórki zaangażowane są w tworzenie nowych włókien mięśniowych. Wyrażna subpopulacja mioblastów nie różnicuje i pozostaje związana z powierzchnią rozwijającego się włókna

w formie uśpionej. Komórki te nazywane są satelitowymi (satelitarnymi). Są one zlokalizowane pomiędzy błoną podstawną a sarkolemmą włókien mięśniowych. W czasie życia komórki satelitarne aktywują się w odpowiedzi na urazy i choroby tkanki mięśniowej i biorą udział w procesie regeneracji mięśni. Przykładem regeneracyjnej aktywności komórek satelitarnych jest ich udział w procesach naprawczych mikrouszkodzeń mięśni, powstałych na skutek treningu siłowego z elementami skurczów ekscentrycznych, które charakteryzują się uszkodzeniem linii Z i uszkodzeniem miofibrili na poziomie komórkowym (SORICHTER i współaut. 1999, DREYER i współaut. 2006). Dodatkowo, ważną cechą komórek satelitarnych jest zdolność do samoodnowy. W czasie asymetrycznego podziału powstają dwie komórki potomne, z których jedna pozostaje w stanie spoczynku i odnawia pulę komórek satelitarnych, a druga podlega miogennej aktywacji i różnicowaniu (JUNG i ZIMOWSKA 2016, CHARGE i RUDNICKI 2004, GREFFE i współaut. 2007).

ZMIANY TKANKI MIĘŚNIOWEJ W CZASIE ŻYCIA

Pierwsze tygodnie po urodzeniu to okres intensywnego wzrostu organizmu, z czego największy przyrost obserwuje się w przypadku masy mięśniowej. Wzrost mięśni wynika głównie z przyrostu rozmiarów włókien mięśniowych (hipertrofii) (REHFELDT i współaut. 2000, WHITE i współaut. 2010). W dorosłym życiu rozwój mięśni szkieletowych zależy głównie od aktywności fizycznej i odpowiedniej diety. Mięśnie w czasie ćwiczeń, podobnie jak w czasie dorastania, również zwiększają swoją masę na drodze hipertrofii (KONOPKA i HARBER 2014). Podczas codziennej pracy mięsień jest narażony na duże obciążenia i urazy (CLOSE i współaut. 2005). Uraz mięśni może nastąpić w wyni-

ku: choroby (np. dystrofie), ekspozycji na czynniki miotoksyczne (np. jad kobry - kardiotoksyna), ostrego lub łępego urazu, oparzenia, niedokrwienia, urazu atletycznego, odnerwienia i wielu innych. Uszkodzenia mięśni skutkują silnymi zmianami zarówno w komórkach mięśniowych, jak i w macierzy zewnątrzkomórkowej. W odpowiedzi na uszkodzenia mięśnie szkieletowe uruchamiają mechanizmy regeneracyjne, które opisujemy w dalszej części artykułu (patrz też KASPER i współaut. 2002, KARALAKI i współaut. 2009). Poważne kontuzje, takie jak zerwanie mięśnia lub uszkodzenia układu kostnego, np. złamania, często zmuszają do unieruchomienia kończyny. Długotrwały brak ruchu może przyczynić się do zmniejszenia masy i siły danego mięśnia, a w konsekwencji może prowadzić nawet do jego częściowego zaniku. Zanik mięśni na skutek unieruchomienia, niedożywienia lub niektórych chorób (np. dystrofii) definiowany jest jako atrofia i charakteryzuje się obniżeniem średnicy włókien mięśniowych bez istotnego zmniejszenia ich liczby. Co ciekawe, liczba włókien nie zmienia się nawet w przypadku osób sparaliżowanych, u których spadek masy mięśni sięga nawet 30-60% (JACKMAN i KANDARIAN 2004, QIN i współaut. 2010). Odmiennie atrofii stanowi sarkopenia związana z procesem starzenia. Sarkopenia to zjawisko charakteryzujące się uogólnionym zmniejszeniem masy i siły mięśni szkieletowych na skutek postępującej z wiekiem utraty tkanki mięśniowej. Zwykle towarzyszy jej obniżona mobilność, powolny chód, ogólne osłabienie i słaba wytrzymałość fizyczna (BURTON i SUMUKADAS 2010). Wszystkie wymienione zjawiska, czyli hipertrofia, urazy mięśni, atrofia i sarkopenia stanowią nieodzowną część życia ludzkiego, dlatego też zostały szerzej opisane w dalszej części artykułu.

HIPERTROFIA

Hipertrofia to wzrost wielkości włókien mięśniowych i tym samym wzrost tkanki mięśniowej, przy jednoczesnym braku przyrostu liczby włókien. Zjawisko hipertrofii występuje nie tylko w czasie rozwoju mięśnia, ale również w odpowiedzi na przeciążenia mechaniczne mięśni (np. intensywny trening siłowy) lub anaboliczną stymulację hormonalną (głównie testosteronem) (SCHOENFELD 2010, SCHIAFFINO i współaut. 2013). Gdy mięsień jest narażony na przeciążenia, dochodzi do zaburzeń w obrębie włókien mięśniowych i macierzy zewnątrzkomórkowej. Zaburzenia te prowadzą do serii zdarzeń miogennych, które skutkują wzrostem poziomu aktywności i miozyny, z jednoczesnym przyrostem całkowitej liczby sarkomerów. Powoduje to powiększenie średnicy włókien,

z jednoczesnym zwiększeniem przekroju poprzecznego całego mięśnia. Na regulację masy mięśni i rozmiaru włókien wpływa obrót białek, czyli równowaga pomiędzy syntezą a degradacją białek w obrębie włókien mięśniowych. Wzrost mięśni szkieletowych regulowany jest przez dwa główne szlaki. Pierwszy to szlak, w którego skład wchodzi: insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF1), kinaza fosfoinozytolu 3 (PI3K), kinazy Akt i PKB oraz kinaza mTOR. Szlak ten działa jak dodatni regulator wzrostu mięśni. Drugi ze szlaków obejmuje czynniki regulujące różnicowanie mięśni: miostatynę i Smad3, które negatywnie regulują proces hipertrofii (SCHOENFELD 2010).

Trening siły i/lub wibracyjny może, obok hipertrofii, powodować przebudowę typu włókien mięśniowych i, co się z tym wiąże, jednostek motorycznych, spowodowaną głównie zmianą ekspresji genów kodujących łańcuchy ciężkie miozyny, wywołując zmiany w parametrach skurczu (JAKUBIEC-PUKA i współaut. 2008, ŁOCHYŃSKI i współaut. 2013).

ATROFIA

Atrofia mięśni szkieletowych definiowana jest jako zanik lub spadek masy mięśniowej spowodowany urazem, brakiem używania tkanki lub chorobą (MCKINNELL i RUDNICKI 2004). W ogólnej populacji atrofia najczęściej wynika z nieużywania mięśni, np. przez unieruchomienie kończyny czy długi okres leżenia w łóżku (a w takich sytuacjach nie ma zmiany liczby włókien mięśniowych). Znaczny i czasem gwałtowny zanik mięśni, towarzyszący wyniszczającym chorobom takim jak np. choroby nowotworowe czy anoreksja, nosi nazwę kacheksji. Do najczęstszych chorób, w których występuje atrofia zaliczamy: stwardnienie zanikowe boczne (cechujące się zanikaniem motoneuronów i w konsekwencji spadkiem liczby włókien mięśniowych), dystrofie mięśniowe i inne miopatie oraz nowotwory (MCKINNELL i współaut. 2004, POWERS i współaut. 2007). Niezależnie od przyczyny, zanik mięśni charakteryzuje się znacznym zmniejszeniem średnicy włókien mięśniowych, obniżeniem zawartości białka oraz spadkiem wytwarzanej siły skurczu i mniejszą odpornością na zmęczenie (JACKMAN i KANDARIAN 2004). Spadek syntezy białek i wzrost tempa ich degradacji są główną przyczyną większości przypadków atrofii (ZHANG i współaut. 2007). W atrofii mięśni zaangażowane są dwa szlaki degradacji białek: proteasomalny i autofagiczno-lizosomalny (SCHIAFFINO i współaut. 2013).

Szlak ubikwityna-proteasom jest jednym z głównych systemów zaangażowanych w

rozpad białek sarkomeru w przypadku zmian w aktywności mięśni. Spadek masy mięśniowej związany jest ze zwiększonym przyłączaniem się ubikwityny do białek mięśniowych, zwiększoną aktywnością proteasomalną oraz wzmożonym rozpadem białek. Podczas atrofik następuje znaczny wzrost ekspresji różnych składników szlaku ubikwityny, najwyższą ekspresję wykazują dwa specyficzne dla mięśni enzymy: ligazy MuRF1 i MAFbx (ZHANG i współaut. 2007). Nadekspresja wymienionych ligaz skutkuje zwiększoną degradacją białek przez układ ubikwityna-proteasom (SANDRI 2008). Z kolei myszy z nokautem MuRF1 i MAFbx wykazywały odporność na atrofię wywołaną odnerwieniem (BODINE i współaut. 2001).

Oprócz degradacji białek na drodze szlaku ubikwityna-proteasom, istnieje wiele innych szlaków sygnalizacyjnych i mechanizmów leżących u podstaw atrofik. W jednym z nich uczestniczy szlak IGF1/PI3K/AKT/FoxO, który w fizjologicznych warunkach stymuluje prawidłowy wzrost masy mięśniowej. Zmniejszona aktywność tego szlaku może wpływać na zanik mięśni (SANDRI 2008, MCKINNEL i RUDNICKI 2004). Inny mechanizm sprzyjający rozwojowi atrofik opiera się o sygnalizację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Czynniki te odgrywa główną rolę jako mediator stanu zapalnego i procesów odpornościowych. Jest on syntetyzowany także w mięśniach, gdzie poprzez pośrednictwo w działaniu cytokin zapalnych, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworów (TNF α), wpływa na ich zanik (SANDRI 2008, JACKMAN i KANDARIAN 2004).

SARKOPENIA

Pojęcie sarkopenii definiowane jest jako postępująca, związana z wiekiem, utrata masy i siły mięśni szkieletowych. Masa mięśni zaczyna maleć w sposób liniowy już w 4 dekadzie życia, przy czym po 80 roku życia może spaść aż o 50% w stosunku do wyjściowej wartości. Obniżenie siły i funkcji mięśni często niesie za sobą poważne konsekwencje i może prowadzić do osłabienia czy niepełnosprawności osób starszych (WALSTON 2012, CRUZ-JENTOFT i LANDI 2014). Z medycznego punktu widzenia, ze względu na poziom zaawansowania, przebieg sarkopenii podzielono na trzy stadia: presarkopenię, sarkopenię właściwą i ciężką postać sarkopenii (MZIRAY i współaut. 2017).

Wraz z wiekiem homeostaza mięśni szkieletowych zostaje zaburzona, a procesy kataboliczne przeważają nad anabolicznymi. Fizjologiczne i morfologiczne zmiany w mięśniach podczas sarkopenii obejmują spadek wielkości i liczby włókien mięśniowych. Dotyczy to głównie włókien mięśniowych typu

II (szybkich). Zanikowi włókien towarzyszy infiltracja tkanek łącznej i tłuszczowej oraz spadek liczby komórek satelitarnych (DOHERTY 2003, WALSTON 2012, CRUZ-JENTOFT i LANDI 2014). W rozwój sarkopenii zaangażowanych jest wiele czynników, wśród których można wymienić: uwarunkowania środowiskowe, progresywny spadek liczby motoneuronów unerwiających mięśnie, degradację połączeń nerwowo-mięśniowych, zmiany hormonalne i stan zapalny mięśni (WALSTON 2012, WICKS i współaut. 2018).

Najczęstszymi przyczynami środowiskowymi sarkopenii są spadek aktywności fizycznej i zaburzenia w odżywianiu. Osoby starsze są mniej aktywne ruchowo, a brak stymulacji powoduje powolny zanik tkanki. Dodatkowo powszechnie wiadomo, że starzenie wiąże się ze spadkiem spożycia żywności, a zmniejszone spożycie pokarmu, w szczególności białka, skutkuje przyspieszoną utratą masy mięśni (DOHERTY 2003, WALSTON 2012).

Jednym z najlepiej zbadanych mechanizmów zaangażowanych w patogenezę sarkopenii jest upośledzenie funkcji neurofizjologicznych (CURCIO i współaut. 2016). Starzenie się organizmu związane jest z progresywnym obumieraniem motoneuronów, szczególnie dużych unerwiających szybkie włókna mięśniowe, i w konsekwencji degeneracją połączeń nerwowo-mięśniowych, które odpowiadają za przekazywanie sygnałów do mięśni szkieletowych i warunkują ich skurcz (LIU i współaut. 2017). Zmniejszenie liczby połączeń nerwowych skutkuje zanikiem głównie włókien szybkich, co odgrywa ważną rolę w związanym z wiekiem osłabieniu mięśni (WALSTON 2012). Dotychczasowe badania sugerują, że dysfunkcja połączeń nerwowo-mięśniowych może być związana z proteolizą agryny, białka syntetyzowanego przez neurony ruchowe, które pośrednio stabilizuje receptory acetylocholinowe w postsynaptycznej części złącza nerwowo-mięśniowego. Fragmentacja agryny skutkuje powstaniem fragmentu agryny, który jest wykrywalny w surowicy osób z sarkopenią (CURCIO i współaut. 2016).

Istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój sarkopenii są także związane ze starzeniem zmiany hormonalne. Główne zmiany wpływające na stan mięśni zachodzą w stężeniu hormonów płciowych, hormonów wzrostu i IGF1. Wykazano, że po 30. roku życia u mężczyzn poziom testosteronu spada o 1% każdego roku. Obniżenie tego hormonu w surowicy koreluje ze spadkiem masy i funkcji mięśni. Jednak suplementacja androgenów może zahamować to zjawisko. Podobnie spadek poziomu estrogenów we krwi kobiet w okresie menopauzy negatywnie wpływa

na funkcje mięśni. Ważnymi dla funkcjonowania mięśni są także hormony wzrostu i IGF1, które biorą udział w reakcjach anabolicznych. Stężenie hormonu wzrostu, podobnie jak testosteronu, spada sukcesywnie po 30. roku życia, skutkując redukcją pracy mięśni. W działaniu hormonu wzrostu pobudzającego wzrost mięśni pośredniczy IGF1, który silnie stymuluje regenerację mięśni (ŁAWNICZAK i KMIEĆ 2012, CURCIO i współaut. 2016).

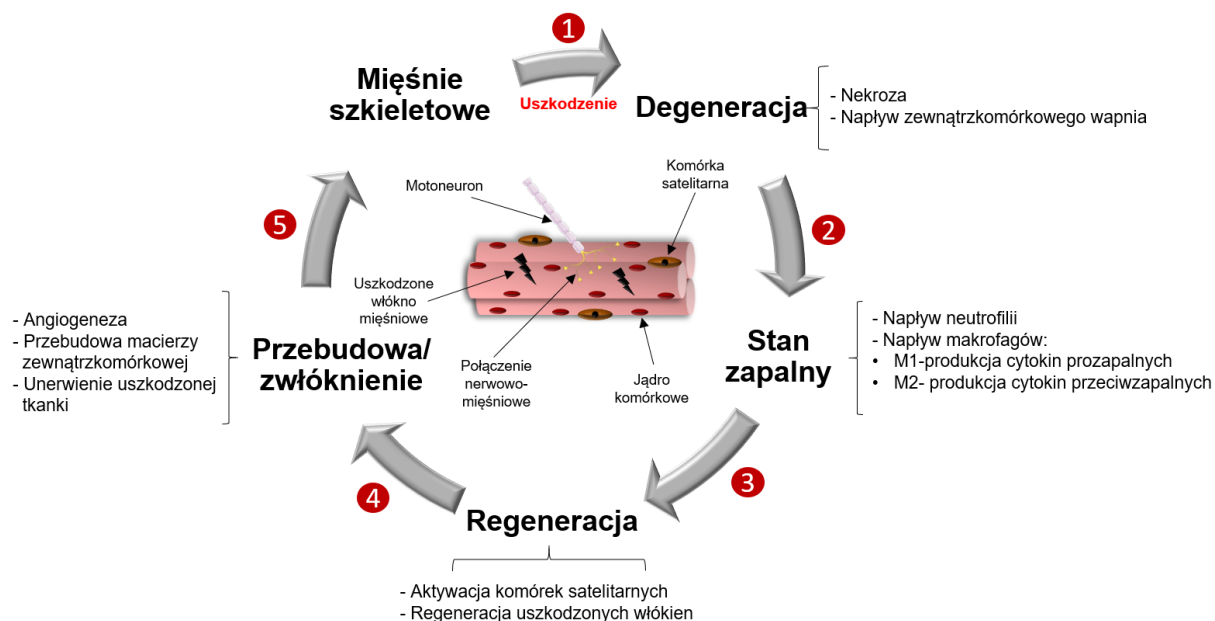
Aktywacja szlaku zapalnego stanowi kolejny czynnik sprzyjający powstawaniu sarkopenii. Ogólnoustrojowe zapalenie powoduje wzrost cytokin prozapalnych, do których należą m.in. interleukina 6 (IL-6), interleukina 1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworów (TNF α). Mediatorzy zapalne są bezpośrednio związane z utratą masy mięśniowej i zmniejszeniem siły mięśni osób starszych. Przykładowo, TNF α i IL-1 są zdolne do blokowania różnicowania mioblastów, a zwiększony poziom IL-6 w surowicy prowadzi do zaburzeń w poruszaniu się oraz zwiększa ryzyko niepełnosprawności. Stany zapalne u osób starszych mogą mieć wiele źródeł. Najczęstszym ich wyzwalaczem są z pewnością przewlekłe stany chorobowe, do których możemy zaliczyć reumatoidalne stany zapalne stawów, niewydolność nerek czy zastoinową niewydolność serca. Wszystkie z wymienionych schorzeń przyczyniają się do rozwoju sarkopenii poprzez aktywację mediatorów zapalnych (WALSTON 2012, CURCIO i współaut. 2016, WICKS i współaut. 2018).

W czasie starzenia na zmiany we włóknach mięśniowych nakłada się również zmniejszenie liczby i funkcji mitochondriów (a więc spada podaż ATP, niezbędnego do skurczu) oraz aktywacja śmierci apoptotycznej. Zaburzenie funkcji mitochondriów prowadzi także do zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu, takich jak rodniki ponadtlenkowe i nadtlenek wodoru. Reaktywne formy tlenu wpływają na nieprawidłową syntezę białek, utlenianie lipidów i mutacje w mitochondrialnym DNA. Wszystkie te czynniki wpływają na aktywację apoptozy, co u osób starszych może przyczyniać się do zmniejszenia masy mięśni, a w konsekwencji do zaburzeń chodu (WALSTON 2012, WICKS i współaut. 2018).

Wymienione powyżej to jedynie część czynników, które mogą wpływać na rozwój sarkopenii. W ciągu ostatnich lat poczyniono duże postępy w zrozumieniu jej wieloczynnikowych przyczyn. Jednak do tej pory odpowiednio dobrana aktywność fizyczna oraz prawidłowe odżywianie pozostają najważniejszymi strategiami w ograniczeniu i zapobieganiu sarkopenii u osób starszych (ŁAWNICZAK i KMIEĆ 2012, WICKS i współaut. 2018).

URAZY MIĘŚNI

Jak już wcześniej wspomniano, mięsień może zostać uszkodzony wskutek wielu czynników, od urazu mechanicznego po czynniki miotoksyczne. Mięśnie szkieletowe posiadają imponującą zdolność do samore-



Ryc. 3. Schemat przebiegu naprawy mięśnia szkieletowego uszkodzonego wskutek urazu (wg CAROSIO i współaut. 2011, zmieniona).

generacji, ustępując pod tym względem tylko szpikowi kostnemu (SHI i GARRY 2006). Proces naprawy mięśni szkieletowych jest wysoce zsynchronizowany i wymaga aktywacji różnych mechanizmów. Naprawa uszkodzonych mięśni przebiega w kilku współzależnych etapach: degeneracji, zapalenia, rekonstrukcji (regeneracji) i zwłóknienia (Ryc. 3) (HUARD i współaut. 2002, PRISK i HUARD 2003). Kluczowe dla pomyślnego przebiegu tego procesu jest zachowanie równowagi pomiędzy stanem zapalnym a regeneracją (KARALAKI i współaut. 2009).

DEGENERACJA

W wyniku urazu tkanki mięśniowej zaburzona zostaje integralność błony podstawnej, sarkolemmy i sarkomeru. Przerwanie tych struktur inicjuje napływ do komórek jonów Ca^{2+} , co skutkuje aktywacją zależnych od jonów wapnia proteaz, takich jak kalpaina, które prowadzą do fragmentacji białek, w tym strukturalnych, jak np. desmina, tropomiozyna czy miozyny (PRISK i HUARD 2003, CLOSE i współaut. 2005, GREFFE i współaut. 2007, JUNG i ZIMOWSKA 2016). W wyniku proteolizy uszkodzone włókna mięśniowe ulegają degeneracji i nekrozie (DONATELLI 2006). Dodatkowo, w czasie dezintegracji struktur komórkowych do surowicy przedostają się takie białka jak: kinaza kreatynowa (mCK), mioglobina, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), dehydrogenaza mleczanowa i troponina, które służą jako markery w rozpoznawaniu uszkodzeń mięśni szkieletowych (SORICHTER i współaut. 1999, BRANCACCIO i współaut. 2010, FORCINA i współaut. 2020).

STAN ZAPALNY

Nekrotyczna śmierć komórek charakteryzuje się powiększeniem (obrzękiem) organeli, pęcznieniem komórki oraz utratą ciągłości błony komórkowej, co prowadzi do uwolnienia zawartości komórki do przestrzeni międzykomórkowej. Obecność składników wewnątrzkomórkowych w przestrzeni międzykomórkowej wywołuje reakcję zapalną organizmu (FORCINA i współaut. 2020). Odpowiedź zapalna w uszkodzonym mięśniu szkieletowym pełni bardzo ważną rolę w homeostazie i regeneracji mięśni. Pierwszą reakcją układu odpornościowego na uraz tkanki jest aktywacja układu dopełniacza, który umożliwia natychmiastową odpowiedź immunologiczną i stymuluje naciek komórek prozapalnych w miejsce uszkodzenia (MUSARÒ 2014). Pierwszymi komórkami, które atakują miejsce urazu mięśnia są neutrofile i komórki tuczne (FORCINA i współaut. 2020). Komórki tuczne (mastocyty) w odpowiedzi na uszkodzenie mięśnia uwalniają cytokiny prozapalne, do

których należą: $\text{TNF}\alpha$, interferon (IFN) i IL-1. Uwolnione czynniki stymulują z kolei rekrutację neutrofilów do miejsca urazu. Prozapalna aktywność neutrofilów umożliwia usunięcie zdegenerowanych włókien mięśniowych i stymuluje napływ innych komórek zapalnych, co warunkuje prawidłowy przebieg regeneracji. Podczas fagocytozy neutrofile wydzielają wolne rodniki, proteazy i cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, IL-8). Dodatkowo, komórki te uwalniają receptor interleukiny-6a (sIL6R), który stymuluje napływ kolejnych komórek prozapalnych, takich jak makrofagi i monocyty (MUSARÒ 2014, FORCINA i współaut. 2020).

Poziom neutrofilów spada po 24 godzinach od uszkodzenia mięśnia. Krótco po inwazji neutrofilów, makrofagi zaczynają migrować z naczyń krwionośnych, w następstwie czego stają się dominującą populacją leukocytów w uszkodzonym mięśniu (KARALAKI i współaut. 2009, MUSARÒ 2014). Główną rolą makrofagów jest usunięcie komórek apoptotycznych i szczątków uszkodzonej tkanki. Dodatkowo, komórki te wydzielają sygnały zaangażowane w aktywację komórek miogennych, przebudowę macierzy i tworzenie nowych naczyń (RIGAMONTI i współaut. 2014). Makrofagi rezydujące w uszkodzonym mięśniu można podzielić na dwie populacje: M1 i M2. Makrofagi M1 wydzielają sygnały prozapalne, takie jak $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β i MCP1 oraz reaktywne związki azotu i tlenu. Ich główną rolą jest usunięcie zniszczonych miofiliamentów, struktur cytozolowych i uszkodzonej sarkolemmy (KARALAKI i współaut. 2009, RIGAMONTI i współaut. 2014, JUNG i ZIMOWSKA 2016). Makrofagi M2 przyczyniają się do tłumienia odpowiedzi zapalnej przez wydzielanie transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGF β 1) i cytokiny IL-10. Dodatkowo, poprzez IL-10 i IGF1, makrofagi M2 podtrzymują odbudowę włókien mięśniowych. Obecność makrofagów M2 jest niezbędna do różnicowania i fuzji miogennych komórek progenitorowych w dalszych etapach regeneracji (RIGAMONTI i współaut. 2014).

REGENERACJA/REKONSTRUKCJA

Rekonstrukcja mięśnia szkieletowego po silnym wysiłku, urazach typu zerwanie mięśnia czy operacjach chirurgicznych opiera się głównie na aktywności komórek satelitarnych. W warunkach fizjologicznych komórki pozostają nieaktywne mitotycznie (FORCINA i współaut. 2020). W odpowiedzi na uszkodzenie mięśni i szerzący się stan zapalny komórki satelitarne ulegają aktywacji i zaczynają proliferować (CLOSE i współaut. 2005). Po kilku rundach podziałów, komórki zaczynają wykazywać ekspresję białka p21, które zaangażowane jest w hamowanie cyklu

komórkowego. Dodatkowo, wzrasta ekspresja późnych czynników MRF, miogeniny i MRF4, podobnie jak w przypadku miogenezy. Pod ich wpływem mioblasty zaczynają różnicować i na drodze fuzji tworzą wielojądrzaste miotuby, które łączą się zarówno ze sobą, jak i z nieuszkodzonymi partiami tkanki mięśniowej, tworząc nowe włókna mięśniowe (CHARGE i RUDNICKI 2004, DONATELLI 2006, MILEWSKA i GRZELKOWSKA-KOWALCZYK 2016, LEHKA i RĘDOWICZ 2020). Nowopowstałe włókna mięśniowe charakteryzują się centralnie ułożonymi jądrami, są małe i pozostają zasadofilne, co odzwierciedla wysoką syntezę białek w komórce. W czasie dojrzewania włókna zwiększają swoją wielkość, a jądra przemieszczają się na obrzeża komórki, podobnie jak w przypadku tworzenia się mięśni w okresie płodowym (KARALAKI i współaut. 2009, GREFTE i współaut. 2007).

ZWŁÓKNIENIE/PRZEBUDOWA TKANKI MIĘŚNIOWEJ

Czwarty etap regeneracji charakteryzuje się przebudową tkanki łącznej i inicjacją angiogenezy, czyli procesu powstawania naczyń krwionośnych. W trakcie zwłóknienia fibroblasty mięśniowe, zwane miofibroblastami, w odpowiedzi na lokalnie wytwarzane mediatory, takie jak np. TGF β -1, wydzielają składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, do których należą: fibronektyna, elastyna, proteoglikany oraz kolagen typu I i III. Składniki te pełnią funkcje stabilizującą tkankę i stanowią rusztowanie dla nowopowstałych włókien oraz połączeń nerwowo-mięśniowych. Większość urazów mięśni goi się bez dysfunkcyjnej tkanki bliznowatej, jednak w przypadku rozległych urazów może wystąpić nadmierna proliferacja fibroblastów, czego skutkiem jest blizna ograniczająca pełną regenerację i funkcjonalność tkanki. W ciągu 2 tygodni od uszkodzenia formują się nowe połączenia nerwowo-mięśniowe. Proces gojenia tkanki mięśniowej jest zakończony, gdy uszkodzone włókna mięśniowe odzyskają sprawność funkcjonalną (GREFTE i współaut. 2007, MUSARÒ 2014, FORCINA i współaut. 2020).

Wykazano, że regeneracja mięśni wolnych następuje dużo wolniej niż regeneracja mięśni szybkich. Postuluje się, że przyczyną tych zaburzeń jest utrzymywanie się wysokiego poziomu TGF β 1 w mięśniach wolnych oraz różnice w poziomie ekspresji genów kodujących metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, MMP-2 i MMP-9 (degradujące m.in. kolagen) oraz w aktywności tych enzymów (DELANEY i współaut. 2017, NOWAK i współaut. 2018).

Podczas regeneracji zmienia się również obraz ekspresji izoform miozyny; w nowopowstających włóknach początkowo poja-

wia się miozyna embrionalna, synteza której stopniowo zanika ustępując syntezie miozyn charakterystycznych dla mięśni dorosłych. Natomiast występowanie poszczególnych izoform w odradzającym się włóknie może różnić się w stosunku do mięśnia nieuszkodzonego (JAKUBIEC-PUKA i współaut. 2008, SCHIAFFINO 2018).

PATOLOGIA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Choroby mięśni każdego roku dotykają na całym świecie miliony osób, powodując szereg zmian w mięśniach, m.in. zanik włókien, osłabienie siły skurczu i ból mięśni. Zaburzenia te często skutkują dodatkowo zwyrodnieniem włókien mięśniowych, upośledzeniem ruchu, a nawet przedwczesną śmiercią (GUPTA i współaut. 2014). Na podstawie odmiennych cech kliniczno-patologicznych choroby mięśni można podzielić na kilka obszernych typów: atrofie neurogenne mięśni, dystrofie, miopatie zapalne, miopatie metaboliczne, miopatie wrodzone i zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Spośród wymienionych grup chorób dystrofie mięśniowe występują najczęściej i są najlepiej poznane (DEGIROLAMI i SMITH 1982).

Dystrofie mięśniowe stanowią niejednorodną grupę dziedzicznych zaburzeń, które mają podobne cechy kliniczne i zmiany widoczne w biopsji mięśnia. Fenotyp tych chorób wywołany jest przez wiele różnych mutacji. Dystrofie często występują już we wczesnym dzieciństwie i charakteryzują się postępującym, silnym osłabieniem i wyniszczeniem mięśni z naprzemiennymi cyklami nekrozy i regeneracji. Kluczowe cechy dystroficznej tkanki obejmują zmiany w wielkości włókien mięśniowych, nacieki tkanki łącznej i tłuszczowej oraz centralnie ułożone jądra komórkowe (DEGIROLAMI i SMITH 1982, MERCURI i MUNTONI 2013). Najczęstszą i najlepiej opisaną postacią dystrofii mięśniowej stanowi sprzężona z chromosomem X dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) (DALKILIC i KUNKEL 2003). DMD występuje głównie u młodych chłopców z częstością 1:3500 urodzeń. Charakteryzuje się postępującym zanikiem mięśni szkieletowych, przy czym pierwsze objawy występują już we wczesnym dzieciństwie (~3-5 lat) (LOVERING i współaut. 2005, FLANIGAN 2012). Po 14 roku życia zdolność do samodzielnego poruszania zostaje utracona, rozwija się kardiomiopatia oraz pojawiają się problemy ze strony układu oddechowego (a więc zmiany obejmują mięsień sercowy i mięśnie tułowiwa wspomagające oddychanie). Większość młodych mężczyzn umiera w wieku kilkunastu lat z powodu niewydolności oddechowej lub niewydolności serca (CARDAMONE i współaut. 2008). Przy-

czynę DMD stanowią mutacje w genie kodującym dystrofinę; najczęstsza z nich prowadzi do genetycznej zmiany ramki odczytu i braku funkcjonalnego białka. Główną funkcją dystrofiny jest połączenie cytoszkieletu podbłonowego włókien mięśniowych z macierzą zewnątrzkomórkową, co warunkuje stabilizację sarkolemy (TABEBORDBAR i współaut. 2013). Na skutek braku dystrofiny sarkolemma staje się słaba i nie jest w stanie wytrzymać naprężenia związanego z prawidłowym skurczem mięśni. Wynikające z tego uszkodzenia błony komórkowej prowadzą do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} , aktywacji proteaz i ostatecznie śmierci włókien mięśniowych (LOVERING i współaut. 2005). W miarę postępu choroby zdolności regeneracyjne dystroficznej tkanki mięśniowej słabną, a martwe włókna zostają zastąpione przez tkanki tłuszczową i łączną. Naciek tych tkanek często prowadzi do rzekomego przerostu mięśni, zwłaszcza łydek, zwanego także pseudohipertrofią (LOVERING i współaut. 2005, FLANIGAN i współaut. 2012). Dystrofia mięśniowa Beckera (BMD) stanowi łagodniejszą i rzadziej występującą (1:18000 urodzeń chłopców) odmianę DMD. W przypadku BMD mutacja w dystrofinie nie zmienia ramki odczytu, ale skutkuje nieprawidłowościami w jakości i/lub poziomie dystrofiny. Fenotyp pacjentów jest klinicznie łagodniejszy i choroba znacznie wolniej postępuje w porównaniu do DMD (LOVERING i współaut. 2005).

Osoby zainteresowane patologią mięśni szkieletowych zachęcamy do zajrzenia na liczne strony internetowe, dedykowane temu zagadnieniu.

Streszczenie

Mięśnie szkieletowe, tkanka najobficiej występująca u ssaków, posiadają olbrzymi potencjał do odnowy, ustępując w tym zakresie jedynie szpikowi kostnemu. Plastyczność mięśni szkieletowych, definiowana jako zdolność do odbudowy i regeneracji mięśni, towarzyszy nam od narodzin po schyłek życia. To złożone i niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu zjawisko jest możliwe dzięki wyspecjalizowanym mechanizmom, które opisujemy w niniejszym artykule. Przybliżamy również czytelnikowi budowę mięśni szkieletowych i podstawy skurczu mięśni oraz proces miogenezy, co naszym zdaniem ułatwi zrozumienie procesów związanych z plastycznością tej tkanki.

LITERATURA

- ANDERSEN J. L., SCHJERLING P., SALTIN B., 2000. *Muscle, genes and athletic performance*. Sci. Am. 283, 48-55.
- BEACH J. R., HAMMER III J. A., 2015. *Myosin II isoform co-assembly and differential regulation in mammalian systems*. Exp. Cell Res. 334, 2-9.
- BERNADZKI K. M., GAWOR M., PEZIŃSKI M., MAZUREK P., NIEWIADOMSKI P., RĘDOWICZ M. J., PRÓSZYŃSKI T. J., 2017. *Liprin-α-1 is a novel component of the murine neuromuscular junction and is involved in the organization of the postsynaptic machinery*. Sci. Rep. 7, 1-12.
- BODINE S. C., LATRES E., BAUMHUETER S., LAI V. K. M., NUNEZ L., CLARKE B. A., POUEYMIROU W. T., PANARO F. J., NA E., DHARMARAJAN K., PAN, Z. Q., VALENZUELA D. M., DECHIARA T. M., STITT T. N., YANCOPOULOS G. D., GLASS D. J., 2001. *Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy*. Science 294, 1704-1708.
- BRANCACCIO P., LIPPI G., MAFFULLI N., 2010. *Biochemical markers of muscular damage*. Clin. Chem. Lab. Med. 48, 757-767.
- BRENT A. E., TABIN C. J. 2002. *Developmental regulation of somite derivatives: muscle, cartilage and tendon*. Curr. Opin. Genet. Dev. 12, 548-557.
- BUCKINGHAM M., 2006. *Myogenic progenitor cells and skeletal myogenesis in vertebrates*. Curr. Opin. Genet. Dev. 16, 525-532.
- BURTON L. A., SUMUKADAS D., 2010. *Optimal management of sarcopenia*. Clin. Intervent. Aging 5, 217.
- CARDAMONE M., DARRAS B. T., RYAN M. M., 2008. *Inherited myopathies and muscular dystrophies*. Seminars Neurol. 28, 250-259.
- CAROSIO S., BERARDINELLI M. G., AUCELLO M., MUSARO A., 2011. *Impact of ageing on muscle cell regeneration*. Ageing Res. Rev. 10, 35-42.
- CHAL J., POURQUIÉ O., 2017. *Making muscle: skeletal myogenesis in vivo and in vitro*. Development 144, 2104-2122.
- CHARGE S. B., RUDNICKI M. A., 2004. *Cellular and molecular regulation of muscle regeneration*. Physiol. Rev. 84, 209-238.
- CLARK D., HARDING R., 2017. *Myogenesis Muscle Growth and Structure*. [W:] *Poultry Quality Evaluation*. PETRACCI M., BERRI C. (red.). Woodhead Publishing, 29-49.
- CLARK K. A., McELHINNY A. S., BECKERLE M. C., GREGORIO, C. C., 2002. *Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function*. Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 18, 637-706.
- CLOSE G. L., KAYANI A., VASILAKI A., MCARDLE A., 2005. *Skeletal muscle damage with exercise and aging*. Sports Med. 35, 413-427.
- CONLEY K. E., AMARA C. E., JUBRIAS S. A., MARCINEK D. J., 2007. *Mitochondrial function, fibre types and ageing: new insights from human muscle in vivo*. Exp. Physiol. 92, 333-339.
- CRUZ-JENTOF A. J., LANDI F., 2014. *Sarcopenia*. Clin. Med. 14, 183.
- CURCIO F., FERRO G., BASILE C., LIGUORI I., PARELLA P., PIROZZI F., DELLA MORTE D., GARGIULO G., TESTA G., TOCCHETTI C.G., BONADUCE D., ABETE P., 2016. *Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach*. Exp. Gerontol. 85, 1-8.
- DALKILIC I., KUNKEL L. M., 2003. *Muscular dystrophies: genes to pathogenesis*. Curr. Opin. Genet. Dev. 13, 231-238.
- DEGIROLAMI U. U., SMITH T. W., 1982. *Teaching monograph: pathology of skeletal muscle diseases*. Am. J. Pathol. 107, 231.
- DELANEY K., KASPRZYCKA P., CIEMERYCH M. A., ZIMOWSKA M., 2017. *The role of TGF-β1 during skeletal muscle regeneration*. Cell Biol. Int. 41, 706-715.
- DOHERTY T. J., 2003. *Invited review: aging and sarcopenia*. J. Appl. Physiol. 95, 1717-1727.
- DONATELLI R. A., 2006. *Overuse injury and muscle damage*. [W:] *Sports-Specific Rehabilitation*.

- DONATELLI R. A. (red.). Elsevier Health Sciences, United States of America, 97-105.
- DREYER H. C., BLANCO C. E., SATTler F. R., SCHROEDER E. T., WISWELL R. A., 2006. *Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise*. Muscle Nerve 33, 242-253.
- DRZYMAŁA-CELICHOWSKA H., KAROLCZAK J., REDOWICZ M. J., BUKOWSKA D., 2012. *The content of myosin heavy chains in hindlimb muscles of female and male rats*. J. Physiol. Pharmacol. 63, 187.
- DURRANI S., KONOPLYANNIKOV M., ASHRAF M., HAIDER KH., 2010. *Skeletal myoblasts for cardiac repair*. Regen. Med. 5, 919-932.
- FLANIGAN K. M., 2012. *The muscular dystrophies*. Seminars Neurol. 32, 255-263.
- FORCINA L., COSENTINO M., MUSARÒ A., 2020. *Mechanisms regulating muscle regeneration: insights into the interrelated and time-dependent phases of tissue healing*. Cells 9, 1297.
- GAUTEL M., DJINOVIĆ-CARUGO K., 2016. *The sarcomeric cytoskeleton: from molecules to motion*. J. Exp. Biol. 219, 135-145.
- GREFFE S., KUIJPERS-JAGTMAN, A. M., TORENSMA, R., VON DEN HOFF, J. W., 2007. *Skeletal muscle development and regeneration*. Stem Cells Dev. 16, 857-868.
- GUPTA S., KIM S. M., WANG Y., DINASARAPU A. R., SUBRAMANIAM, S., 2014. *Statistical insights into major human muscular diseases*. Human Mol. Genet. 23, 3772-3778.
- HARRIDGE S. D., 2007. *Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function*. Exp. Physiol. 92, 783-797.
- HUARD J., LI Y., FU F. H., 2002. *Muscle injuries and repair: current trends in research*. JBJS 84, 822-832.
- HUGHES B. W., KUSNER L. L., KAMINSKI H. J., 2006. *Molecular architecture of the neuromuscular junction*. Muscle Nerve 33, 445-461.
- HUXLEY H. E., 1975. *The structural basis of contraction and regulation in skeletal muscle*. Acta Anat. Nippon 50, 310-325.
- JACKMAN R. W., KANDARIAN S. C., 2004. *The molecular basis of skeletal muscle atrophy*. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 287, C834-C843.
- JAKUBIEC-PUKA A., SŁAWIŃSKA U., RĘDOWICZ M. J., BIRAL D., ŁAPIŃSKA I., CHOMONTOWSKA H., KRAWCZYK K., BILSKI H., KARCZEWSKA E., PLISZKA B., 2008. *Influence of locomotor training on the structure and myosin heavy chains of the denervated rat soleus muscle*. Neurol. Res. 30, 170-178.
- JIN W., PENG J., JIANG S., 2016. *The epigenetic regulation of embryonic myogenesis and adult muscle regeneration by histone methylation modification*. Biochem. Biophys. Rep. 6, 209-219.
- JIWLAWAT N., LYNCH E., JEFFREY J., VAN DYKE J. M., SUZUKI M., 2018. *Current progress and challenges for skeletal muscle differentiation from human pluripotent stem cells using transgene-free approaches*. Stem Cells Int. 2018, doi: 10.1155/2018/6241681.
- JUNG P., ZIMOWSKA M., 2016. *Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju, fizjologii i procesach degeneracyjnych mięśni szkieletowych*. Post. Biochem. 62, 25-35.
- KAPLAN S. H., 1988. *Neuroanatomy-gross anatomy*. Kaplan Educational Center Ltd, New York.
- KARALAKI M., FILI S., PHILIPPOU A., KOUTSILIERIS M., 2009. *Muscle regeneration: cellular and molecular events*. In Vivo 23, 779-796.
- KASPER C. E., TALBOT L. A., GAINES J. M., 2002. *Skeletal muscle damage and recovery*. AACN Adv. Crit. Care 13, 237-247.
- KOJIMA H., IEDA M., 2017. *Discovery and progress of direct cardiac reprogramming*. Cell. Mol. Life Sci. 74, 2203-2215.
- KONOPKA A. R., HARBER M. P., 2014. *Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training*. Exerc. Sport Sci. Rev. 42, 53.
- LEHKA L., REDOWICZ M. J., 2020. *Mechanisms regulating myoblast fusion: A multilevel interplay*. Semin. Cell Dev. Biol. 104, 81-92.
- LISTRAT A., LEBRET B., LOUVEAU I., ASTRUC T., BONNET M., LEFAUCHEUR L., PICARD B., BUGEON J., 2016. *How muscle structure and composition influence meat and flesh quality*. Sci. World J. 2016, 3182746.
- LIU W., KLOSE A., FORMAN S., PARIS N. D., WEI-LAPIERRE L., CORTES-LOPEZ M., TAN A., FLAHERTY M., MIURA P., DIRKSEN R. T., CHAKKALAKAL J. V., 2017. *Loss of adult skeletal muscle stem cells drives age-related neuromuscular junction degeneration*. Elife 6, e26464.
- LOVERING R. M., PORTER N. C., BLOCH R. J., 2005. *The muscular dystrophies: from genes to therapies*. Phys. Ther. 85, 1372-1388.
- ŁAWNICZAK A., KMIĘC Z., 2012. *Zmiany mięśni szkieletowych w trakcie starzenia: fizjologia, patologia i regeneracja*. Post. Hig. Med. Dosw. 66, 392-400.
- ŁOCHYŃSKI D., KACZMAREK D., REDOWICZ M. J., CELICHOWSKI J., KRUTKI P., 2013. *Long-term effects of whole-body vibration on motor unit contractile function and myosin heavy chain composition in the rat medial gastrocnemius*. J. Musculoskel. Neur. Int. 13, 430-441.
- MCKINNELL I. W., RUDNICKI M. A., 2004. *Molecular mechanisms of muscle atrophy*. Cell 119, 907-910.
- MERCURI E., MUNTONI F., 2013. *Muscular dystrophies*. Lancet 381, 845-860.
- MILEWSKA M., GRZELKOWSKA-KOWALCZYK K., 2016. *Znaczenie cytokin prozapalnych i czynników wzrostu w regeneracji mięśni szkieletowych*. Med. Wet. 72, 472-478.
- MOLKENTIN J. D., OLSON E. N., 1996. *Defining the regulatory networks for muscle development*. Curr. Opin. Genet. Dev. 6, 445-453.
- MORACZEWSKA J., SŁIWIŃSKA M., REDOWICZ M. J., 2012. *Calcium ions in the regulation of actomyosin interactions*. Post. Biochem. 58, 437-451.
- MUSARÒ A., 2014. *The basis of muscle regeneration*. Adv. Biol. 2014, doi: 10.1155/2014/612471.
- MZIRAY M., ŻURAŁSKA R., SIEPSIAK M., DOMAGAŁA P., 2017. *Sarkopenia – marginalizowany problem wieku podeszłego*. Pielęgniarstwo Polskie 65, 3.
- NOWAK E., GAWOR M., CIEMERYCH M. A., ZIMOWSKA M., 2018. *Silencing of gelatinase expression delays myoblast differentiation in vitro*. Cell Biol. Int. 42, 373-382.
- POWERS S. K., KAVAZIS A. N., MCCLUNG J. M., 2007. *Oxidative stress and disuse muscle atrophy*. J. Appl. Physiol. 102, 2389-2397.
- PRISK V., HUARD J., 2003. *Muscle injuries and repair: the role of prostaglandins and inflammation*. Histol. Histopathol. 18, 1243-1256.
- QIN W., BAUMAN W. A., CARDOZO C., 2010. *Bone and muscle loss after spinal cord injury: organ interactions*. Ann. NY Acad. Sci. 1211, 66-84.
- REHFELDT C., FIEDLER I., DIETL G., ENDER K., 2000. *Myogenesis and postnatal skeletal muscle cell growth as influenced by selection*. Livestock Prod. Sci. 66, 177-188.

- RIGAMONTI E., ZORDAN P., SCIORATI C., ROVERE-QUERINI P., BRUNELLI S., 2014. *Macrophage plasticity in skeletal muscle repair*. Biomed. Res. Int. 2014, doi: 10.1155/2014/560629.
- ROWIŃSKI J., 1995. *Tkanka mięśniowa*. [W:] *Histologia*. OSTROWSKI K. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 306-348.
- SANDRI M., 2008. *Signaling in muscle atrophy and hypertrophy*. Physiology 23, 160-170.
- SCHIAFFINO S., 2018. *Muscle fiber type diversity revealed by anti-myosin heavy chain antibodies*. FEBS J. 285, 3688-3694.
- SCHIAFFINO S., DYAR K. A., CICILLOT S., BLAAUW B., SANDRI M., 2013. *Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy*. FEBS J. 280, 4294-4314.
- SCHOENFELD B. J., 2010. *The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training*. J. Strength Condit. Res. 24, 2857-2872.
- SHER R. B., COX G. A., ACKERT-BICKNELL C., 2012. *Development and disease of mouse muscular and skeletal systems*. [W:] *The Laboratory Mouse*. HEDRICH H. J. (red.). Elsevier, 209-239.
- SHI X., GARRY D. J., 2006. *Muscle stem cells in development, regeneration, and disease*. Genes Dev. 20, 1692-1708.
- SORICHTER S., PUSCHENDORF B., MAIR J., 1999. *Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action: muscle proteins as markers of muscle fiber injury*. Exerc. Immunol. Rev. 5, 5-21.
- STRZELECKA-GOŁASZEWSKA H., 1997. *Molekularny mechanizm skurczu mięśniowego*. [W:] *Biofizyka dla biologów*. RYSZEWSKA M., LEYKO W. (red.). PWN, Warszawa, 245-280.
- SUSZEK M., NOWAK J., REDOWICZ M. J., 2018. *Miozyny niekonwencjonalne i ich rola w mięśniach poprzecznie prążkowanych i komórkach miogennych*. Kosmos 67, 57-74.
- TABEBORDBAR M., WANG E. T., WAGERS A. J., 2013. *Skeletal muscle degenerative diseases and strategies for therapeutic muscle repair*. Ann. Rev. Pathol. 8, 441-475.
- TAKAMORI M., 2012. *Structure of the neuromuscular junction: function and cooperative mechanisms in the synapse*. Ann. NY Acad. Sci. 1274, 14-23.
- TALMADGE R. J., 2000. *Myosin heavy chain isoform expression following reduced neuromuscular activity: potential regulatory mechanisms*. Muscle Nerve 23, 661-679.
- TZAHOR E., POSS K. D., 2017. *Cardiac regeneration strategies: Staying young at heart*. Science 356, 1035-1039.
- WALSTON J. D., 2012. *Sarcopenia in older adults*. Curr. Opin. Rheumatol. 24, 623.
- WHITE R. B., BIÉRINX A. S., GNOCCHI V. F., ZAMMIT P. S., 2010. *Dynamics of muscle fibre growth during postnatal mouse development*. BMC Dev. Biol. 10, 21.
- WICKS S. M., SALAMON I., CALDERON A. I., DE BLANCO E. J. C., MAHADY G. B., 2018. *Sarcopenia, diabetes, and nutritional intervention*. [W:] *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome*. BAGCHI D., NAI S. (red.). Academic Press, 279-292.
- ZHANG P., CHEN X., FAN M., 2007. *Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy*. Med. Hypotheses 69, 310-321.

KOSMOS Vol. 69, 4, 689–702, 2020

DOMINIKA WOJTON, MARIA JOLANTA RĘDOWICZ

*Laboratory of Molecular Basis of Cell Motility, Nencki Institute of Experimental Biology PAS, Pasteura 3, 02-093 Warszawa, E-mail: d.wojton@nencki.edu.pl, j.redowicz@nencki.edu.pl***SKELETAL MUSCLE PLASTICITY: FROM MYOGENESIS TO REGENERATION****Summary**

Skeletal muscles, the most abundant tissue in mammals, have enormous potential for renewal, second only to bone marrow. Skeletal muscle plasticity, defined as the ability to rebuild and regenerate muscles, accompanies us from birth to the end of life. This is a complex phenomenon, necessary for the proper functioning of the organism, and possible thanks to the specialized mechanisms that we describe within this article. We also introduce the readers to the structure of skeletal muscles and the basis of muscle contraction, as well as to the process of myogenesis, which we believe will facilitate understanding of the processes related to plasticity of this tissue.

Keywords: contractile apparatus, muscle contraction, myogenesis, plasticity, regeneration, satellite cells, skeletal muscle

Dominika Wojton – Doktorantka III roku studiów doktoranckich w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN w Warszawie (Pracownia Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych). W 2018 r. uzyskała tytuł magistra biotechnologii na Wydziale Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Od 2019 -wykonawca w projekcie OPUS14 pt. „Rola oddziaływania niekonwencjonalnej miozyny VI z kompleksem AKAP9-PKA: potencjalny nowy mechanizm regulacji funkcjonowania mięśni szkieletowych i różnicowania komórek miogenicznych”. Współautorka jednego artykułu indeksowanego w Web of Science dotyczącego udziału miozyny VI w różnicowaniu mioblastów.

Maria Jolanta Rędowicz – kierownik Pracowni Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN w Warszawie. W 1984 r. uzyskała tytuł magistra farmacji na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny). Stopnie doktora nauk przyrodniczych (1991) i doktora habilitowanego nauk biologicznych (2002) oraz tytuł profesora nauk biologicznych (2010) uzyskała w Instytucie Nenckiego. Kierowała kilkoma grantami przyznanymi przez KBN, MNiSW i NCN; obecnie kieruje projektem OPUS14 pt. „Rola oddziaływania niekonwencjonalnej miozyny VI z kompleksem AKAP9-PKA: potencjalny nowy mechanizm regulacji funkcjonowania mięśni szkieletowych i różnicowania komórek miogenicznych”. Autorka/współautorka 79 artykułów indeksowanych w Web of Science z zakresu biologii ruchu i skurczu mięśni.