

Notater IDR3004

Ole

Table of contents

Forord	4
1 Muskelfysiologi I	5
1.1 Hva er en muskel?	5
1.1.1 Myogenese	8
1.1.2 Satelittceller	8
1.1.3 Hva er en muskelcelle?	9
1.1.4 Hva er utenfor muskelcellen?	9
1.1.5 Hva er bestanddelene i en muskel?	10
1.1.6 Sirkulasjon i muskel	10
1.1.7 “Immunometabolism” i muskel	11
1.1.8 Fibertyper	12
1.1.9 Extracellulær matrix	12
1.1.10 Cytoskjelet	13
1.1.11 Sarkomeren	13
1.1.12 Eksitasjon - kontraksjon	13
1.1.13 Kraftutvikling	14
1.2 Form dikterer funksjon	14
1.2.1 Lengde/spenning	14
1.2.2 Grad av hastighet på aktiviering	14
1.2.3 Grad av hastighet på relaksjon	14
1.2.4 Kraft - hastighet (konsentrisk)	14
1.2.5 Kraft - hastighet (eksentrisk)	14
1.2.6 Sammenhengen mellom lengde, kraft og hastighet	14
1.2.7 Passiv stivhet	14
1.2.8 Muskeltverrsnitt og kraft	14
1.2.9 Antall sarkomerer i parallell	14
1.2.10 Muskelarkitektur	14
1.2.11 Ytre vektarmer	15
1.2.12 Indre vektarmer	15
1.2.13 Fyringsfrekvens	15
1.2.14 Rekrutteringshierarkiet	15
1.3 Artikler	15
1.3.1 Molecular Responses To Acute Exercise And Their Relevance For Adaptations In Skeletal Muscle To Exercise Training ¹	15

1.3.2	Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions ²	15
2	Muskelfysiologi II	16
2.1	Muskulære tilpasninger til aktivitetsnivå	16
2.2	Eksperimentelle metoder for å studere hypertrofi	16
2.3	Eksperimentelle metoder for å studere atrofi	16
2.4	Proteinmetabolisme	16
2.5	Hva er protein turnover?	16
2.6	Måling av proteinmetabolisme	16
2.7	Tracerinkorporering	16
2.8	Deuterium	16
2.9	Translasjonell effektivitet + kapasitet =	16
2.10	MPS vs adaptasjon	17
2.11	Hva bestemmer egenskapene til en celle?	17
2.12	Signalveier for muskelvekst	17
2.13	Ribosomer og muskelvekst	17
2.14	Hva aktiverer satellittceller?	17
2.15	Er satellittceller nødvendige for	17
2.16	Bidrar satellittceller med mer enn	17
2.17	Genetikk og muskelvekst	18
2.18	Epigenetikk og muskelvekst	18
2.19	Kjønns hormoner	18
2.20	Remodelering av extracellulærmatrix	18
2.21	Inflammasjon	18
2.22	Angiogenese	18
2.23	microRNA	18
2.24	Andre kule greier	18
2.25	Muskelproteolyse	18
2.26	Myostatin (MSTN)	18
2.27	Metodiske betraktninger	18
2.28	Adaptasjoner til styrketrening	18
2.29	Adaptasjon til redusert aktivitet	18
2.30	Artikler	18
2.30.1	Molecular Responses To Acute Exercise And Their Relevance For Adaptations In Skeletal Muscle To Exercise Training ¹	18
2.30.2	Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions ²	18
	Referanser	19

Forord

1 Muskelfysiologi I

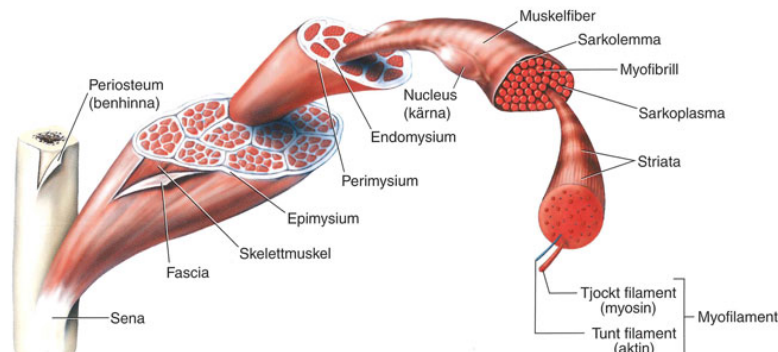


Figure 1.1: Muskelens bestanddeler

1.1 Hva er en muskel?

- Kollagenfibre og bindevev
 - Beskrivelse: Muskelcellen er omringet av bindevev som inneholder kollagenfibre. Dette vevet er viktig for å gi støtte og beskyttelse til muskelcellene. Det danner også de ytre lagene av muskelen (som epimysium, perimysium og endomysium) (Figure 1.2).

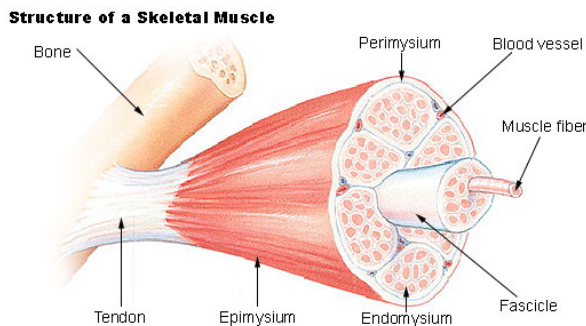


Figure 1.2: Epimysium, perimysium og endomysium

- Basalmembran
 - Beskrivelse: Basalmembranen er et lag av ekstracellulær matriks som omgir muskelfiberen og er viktig for strukturell støtte og kommunikasjon mellom muskelcellen og det omkringliggende bindevevet.
- Sarkolemma/myolemma
 - Beskrivelse: Sarkolemma er cellemembranen til muskelcellen (muskelfiberen). Den omgir hele muskelfiberen og beskytter innholdet, samtidig som den fungerer som en barriere for ioner og andre molekyler. Den er også ansvarlig for å motta nerveimpulser som får muskelen til å trekke seg sammen.

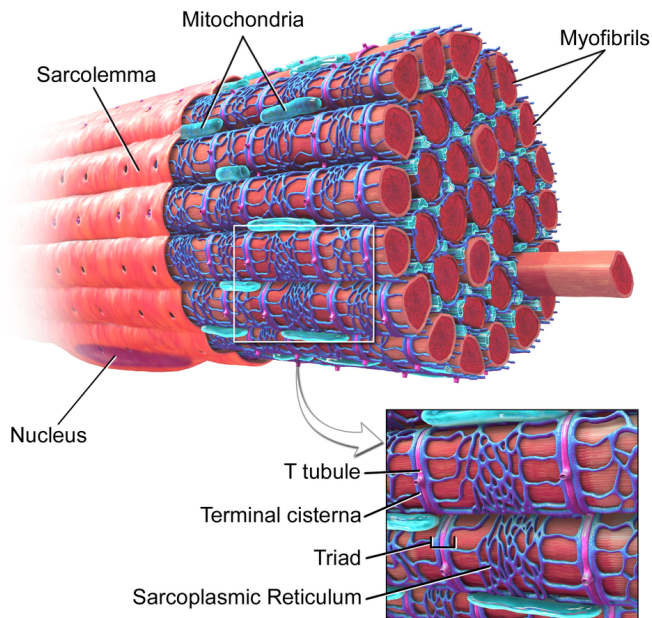


Figure 1.3: Sarkolemma, sarkoplasma, mitokondrier, myofibriller og SR

- Sarkoplasma
 - Beskrivelse: Sarkoplasma er cytoplasmaet i muskelcellen, og det er her flere av cellens viktige prosesser skjer. Det inneholder blant annet myoglobin (som lagrer oksygen) og glykogen (som er en energireserve).
- Myofibriller
 - Beskrivelse: Myofibriller er de lange, trådformede strukturene i muskelcellen som er ansvarlige for muskelens kontraksjon. De består av repeterende enheter kalt sarkomerer, som inneholder de kontraktile proteinene aktin og myosin.

- Sarkomer
 - Beskrivelse: Sarkomeren er den minste funksjonelle enheten i en muskel og er den strukturen som faktisk utfører kontraksjonen. Den består av et arrangert mønster av aktin og myosin.
- Sarkoplasmisk retikulum (SR. Se Figure 1.3)
 - Beskrivelse: Sarkoplasmisk retikulum er et spesialisert nettverk av membranøse kanaler i muskelcellen som lagrer kalsiumioner. Når en nerveimpuls når muskelen, frigjøres kalsiumioner fra det sarkoplasmatiske retikulumet, som trigger kontraksjonen ved å regulere interaksjonen mellom aktin og myosin.
- T-tubuli (transversale tubuli)
 - Beskrivelse: T-tubuli er rørformede utvidelser av sarkolemma som strekker seg dypt inn i muskelcellen. De er viktige for å overføre elektriske impulser fra overflaten av muskelcellen til de indre delene, slik at hele muskelfiberen kan kontrahere samtidig.
- Mitokondrier
 - Beskrivelse: Mitokondriene er cellens “kraftverk”, som produserer energi i form av ATP (adenosintrifosfat) gjennom celleånding. Muskelceller, spesielt i skjelettmuskulaturen, har mange mitokondrier for å imøtekomme det høye energibehovet som kreves under muskelarbeid.
- Myonuklei
 - Beskrivelse: Muskelceller, spesielt skjelettmuskulatur, er multinukleære, noe som betyr at de har flere kjerner. Myonuklei ligger på utsiden av myofibrillene, under sarkolemmaen, og styrer celfunksjoner som proteinsyntese og cellemetabolisme.
- I korte trekk er **myonuklei** essensielle for muskelens vekst, funksjon og reparasjon, og deres tilstedeværelse gjør at muskelcellene kan håndtere de store kravene som kommer med belastning og aktivitet.
 - 1.4 - 1.7 % av myonuklei kommer fra satelittceller
 - Myonuklei er cellekjerner som finnes i muskelfiberne (muskelcellene).
- Kontraktil proteiner
 - Myosin
 - * Tykke filamenter som er ansvarlige for å trekke seg sammen og generere kraft under muskelkontraksjon.
 - Aktin
 - * Tynne filamenter som danner strukturer som interagerer med myosin for å muliggjøre muskelkontraksjon.
 - Tropomyosin

- * Et regulatorisk protein som dekker aktinfilamentene og hindrer myosin fra å binde seg til aktin når muskelen er i hvile.
- Troponin
 - * Et annet regulatorisk protein som er knyttet til tropomyosin og hjelper til med å regulere muskelkontraksjon ved å binde kalsiumioner, som aktiverer samspillet mellom aktin og myosin.

The diagram provided shows how a sarcomere changes when a muscle fiber contracts. Which of the following best describes how the sarcomere changes?

A) The sarcomere shortens as the myosin pulls the actin filaments toward the M line.

B) The sarcomere extends as the actin filaments pull the myosin away from the M line.

Sarcomere → functional unit of a myofibril, defined as the distance between two Z lines.

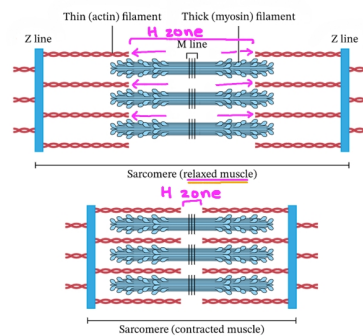


Figure 1.4: Kontraktiler proteiner

1.1.1 Myogenese

- Celler som blir muskelceller stammer fra *mesoderm* i fosterlivet
 - *Mesoderm* = brusk, bein, bindevev, blodårer, muskler, ekskresjonsorganer
 - *Ektoderm* = hud, hår, negler, nervevev
 - *Endoderm* = slimhinner, fordøyelseskana, kjertler, lunger
- Satelittcellene låser seg til en viss type celle (committed cells)
- Modning av muskelcelle: myf5, myod, myog, mrf4

1.1.2 Satelittceller

- **Satelittceller** er stamceller som er viktige for muskelreparasjon og vekst. De bidrar til muskelens evne til å tilpasse seg fysisk belastning ved å legge til myonuklei og dermed støtte reparasjon og økt muskelmasse.
- Satelittceller ligger mellom **sarkolemma** og **basalmembranen**

- Basalmembranen ligger utenfor sarkolemma og er en ekstracellulær matrix. Basalmembranen omgir heler muskelen, mens sarkolemma, som ligger på innsiden, er en membran som omgir muskelfiberen, se Figure 1.1 og Figure 1.3.
- Basalmembranen er viktig for stabiliteten og integriteten til muskelfiberen, og den gir også et sted for satellittceller å være plassert.
- Muskelceller er **postmitotiske**
 - I muskelvev refererer postmitotisk status til muskelens evne til å vokse eller reparere seg selv gjennom mekanismer som ikke involverer celledeling. I stedet for å dele seg, kan muskelceller øke i størrelse (hypertrofi), eller muskelvevet kan bruke satellittceller (som er en type stamcelle) til å hjelpe til med reparasjon og vekst. Kort sagt, postmitotisk betyr at muskelcellene ikke lenger deler seg, men har nådd et modent stadium der deres hovedfunksjon er å utføre arbeid og tilpasse seg belastning (for eksempel ved hypertrofi).
-

1.1.3 Hva er en muskelcelle?

- største tubulære cellene - opptil 20 cm lange og $10.000 \mu m^2$
- Multinukleære
- 70-85 % myofibriller
- 5-10 % mitokondrielt og sarkoplasmatisk retikulum
 - Mitokondrier er plassert nært myofibrillene og der det er størst behov for rask energi. Større konsentrasjon av mitokondrier i muskulatur der det er større krav til okygenering (aerobe prosesser), type I fiber.
- Sarkoplasma (cytoplasma)
 - Inneholder enzymer og molekyler som er viktig for produksjon av ATP
 - SR - sarkoplasmatisk retikulum. Lagrer og frigjør kalsiumioner (Ca^{2+})
- Sarcolemma - transportproteiner, ligand-reseptorer (mottar stimuli utenfra), ankring av myofibriller for kraftoverføring

1.1.4 Hva er utenfor muskelcellen?

- 85-90 % av muskelvevet er muskelceller
- Antall celler per 100 muskelceller:
 - 10 satelittceller
 - 2 lymfocytter
 - 20 makrofager

- 13 fibroblaster
- 35 pericytter
- 200 kapillærer (endotelceller)
- 30 FAP celler

1.1.5 Hva er bestanddelene i en muskel?

- Nerver
- Blodårer
- Immunceller
- Bindevev/extracellulær matrix
- Muskelfibre

1.1.6 Sirkulasjon i muskel

- Stor nettverk av kapillærer.
 - Epitelceller
 - Pericytter
 - Glatte muskelceller
- Blodstrøm reguleres av vasokonstriksjon
 - Vasokonstriktorer
 - Vasodilatorer
- Angiogenese reguleres av VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).
 - Det er en viktig proteinfamilie som regulerer dannelsen av blodårer, en prosess kjent som angiogenese.
 - I konteksten av sirkulasjon i muskel, spiller VEGF en viktig rolle i å stimulere dannelsen av nye kapillærer, spesielt i vev som har høy metabolsk aktivitet eller som lider av oksygenmangel (hypoksi). Dette kan være spesielt relevant for muskelvev under trening eller etter skader.
 - VEGF påvirker endotelcellene (de cellene som kler innsiden av blodkar) ved å øke permeabiliteten deres og stimulere til celleproliferasjon, som gjør at blodkarene kan vokse og forgrene seg. VEGF har også en rolle i å regulere blodstrømmen i respons på fysiologiske behov, som under intens fysisk aktivitet, hvor det kan fremme økt blodtilførsel til musklene for å støtte deres oksygen- og næringsbehov.

1.1.7 “Immunometabolism” i muskel

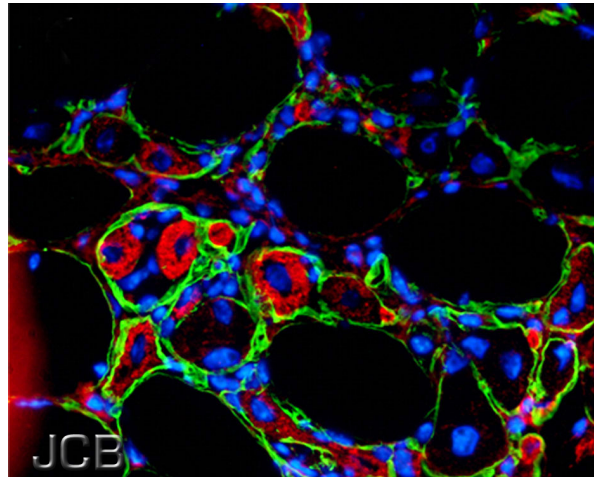


Figure 1.5: Abnormaliteter i muskelcelle

- I et bredt perspektiv handler immunometabolisme i muskel om hvordan energibalanse, betennelse og immunrespons henger sammen. Dette samspillet er viktig for muskelhelse, regenerering, tilpasning til trening, og for å forstå sykdomsprosesser som involverer muskelatrofi eller betennelse.
- Meget komplekst
 - IL-6 (Interleukin 6) er et viktig cytokin, som er et signalmolekyl som brukes av immunsystemet for å kommunisere og regulere ulike celledfunksjoner. IL-6 er en del av et bredt spekter av cytokiner som er involvert i immunresponsen, betennelse og celledvekst. (Cytokiner er små proteiner som fungerer som signalmolekyler i kroppen, og de er avgjørende for immunsystemets kommunikasjon og regulering av betennelse, immunrespons, og vevsreparasjon.)
 - Økt IL-6 ved trening øker glukoseopptak og virker anti-inflammatorisk
 - Kronisk økt IL-6 hemmer glukoseopptak og virker pro-inflammatorisk

1.1.8 Fibertyper

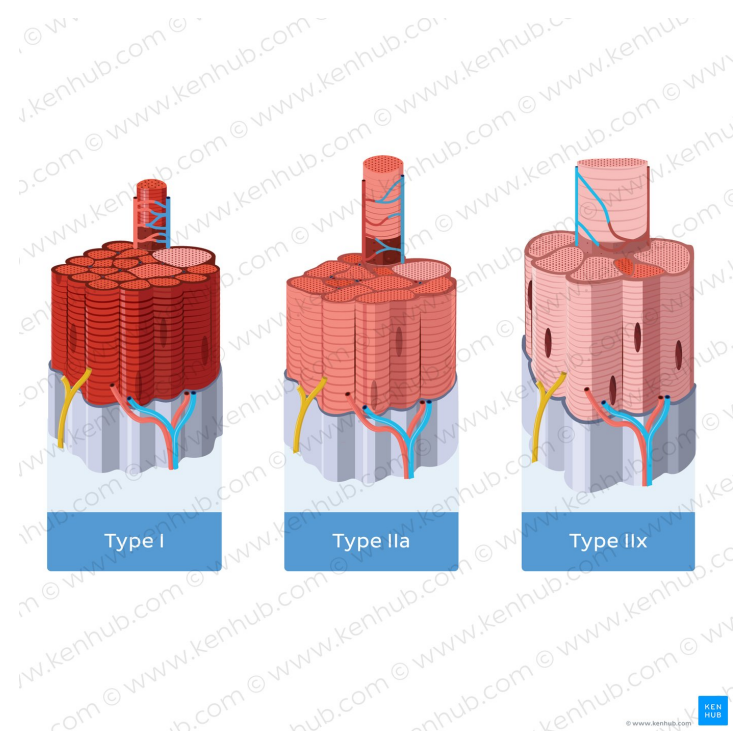


Figure 1.6: Muskelfibertyper

- I, IIa, IIx, IIb
- ca. 50/50 i vastus lateralis
-

1.1.9 Extracellulær matrix

- Kort sagt fungerer den ekstracellulære matriksen som en dynamisk plattform som støtter muskelcellene, påvirker deres funksjon og bidrar til healing og reparasjon ved behov.
 - Strukturell integrasjon, støtte og struktur
 - Signaloverføring og tilpasning til belastning
 - Reparasjon ved skade
 - Integrasjon med senevev
 - Inflammatorisk regulering
- Hyaluronsyre - “smøremiddel”. Opprettholder fleksibilitet og bevegelighet i muskelvevet
- fibronectin - “the master organizer”
- reticulær lamina

- fibrillære kollagener
- basallamina

1.1.10 Cytoskjelettet

- Cytoskjelettet samarbeider med ekstracellulær matriks (ECM) for å opprettholde cellens form og organisering i vev.
- Stillas for sarkomerene
- Costamerer
- Intermediære filamenter

1.1.11 Sarkomeren

The diagram provided shows how a sarcomere changes when a muscle fiber contracts. Which of the following best describes how the sarcomere changes?

A) The sarcomere shortens as the myosin pulls the actin filaments toward the M line.

B) The sarcomere extends as the actin filaments pull the myosin away from the M line.

Sarcomere → functional unit of a myofibril, defined as the distance between two Z lines.

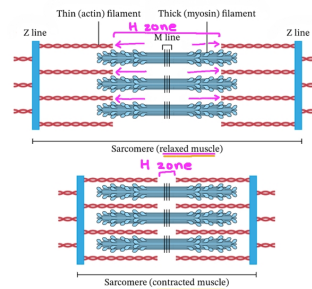


Figure 1.7: Sarkomeren i relaksert og kontrahert tilstand

- Oppbygging
- Kontraktil proteiner
- Myosin-assosierte proteiner
- Aktin-assosierte proteiner
- Andre
- Titin
- Z-skive-assosierte proteiner
- Intermediære filamenter
- Costamerproteiner

1.1.12 Eksitasjon - kontraksjon

- Muskelfibre er innervert av motoriske nerveceller

- Elektrisk signal
- Kjemisk signal
- Aksjonspotensial

1.1.13 Kraftutvikling

1.2 Form dikterer funksjon

1.2.1 Lengde/spenning

1.2.2 Grad av hastighet på aktiviering

1.2.3 Grad av hastighet på relaksjon

- Kun avgjørende ved syklisk arbeid med høy frekvens

1.2.4 Kraft - hastighet (konsentrisk)

1.2.5 Kraft - hastighet (eksentrisk)

1.2.6 Sammenhengen mellom lengde, kraft og hastighet

1.2.7 Passiv stivhet

1.2.8 Muskeltverrsnitt og kraft

1.2.9 Antall sarkomerer i parallell

1.2.10 Muskelarkitektur

- Fjærforming
- Seriekoblede muskelfibre

1.2.11 Ytre vektarmer

1.2.12 Indre vektarmer

1.2.13 Fyringsfrekvens

1.2.14 Rekrutteringshierarkiet

1.3 Artikler

1.3.1 Molecular Responses To Acute Exercise And Their Relevance For Adaptations In Skeletal Muscle To Exercise Training¹

1.3.2 Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions²

2 Muskelfysiologi II

2.1 Muskulære tilpasninger til aktivitetsnivå

2.2 Eksperimentelle metoder for å studere hypertrofi

2.3 Eksperimentelle metoder for å studere atrofi

2.4 Proteinmetabolisme

2.5 Hva er protein turnover?

2.6 Måling av proteinmetabolisme

2.7 Tracerinkorporering

2.8 Deuterium

2.9 Translasjonell effektivitet + kapasitet =

hypertrofi?

2.10 MPS vs adaptasjon

2.11 Hva bestemmer egenskapene til en celle?

2.12 Signalveier for muskelvekst

2.13 Ribosomer og muskelvekst

2.14 Hva aktiverer satellittceller?

2.15 Er satellittceller nødvendige for

hypertrofi?

2.16 Bidrar satellittceller med mer enn

hypertrofi?

2.17 Genetikk og muskelvekst

2.18 Epigenetikk og muskelvekst

2.19 Kjønnshormoner

2.20 Remodelering av extracellulærmatrix

2.21 Inflammasjon

2.22 Angiogenese

2.23 microRNA

2.24 Andre kule greier

2.25 Muskelproteolyse

2.26 Myostatin (MSTN)

2.27 Metodiske betraktninger

2.28 Adaptasjoner til styrketrening

2.29 Adaptasjon til redusert aktivitet

2.30 Artikler

2.30.1 Molecular Responses To Acute Exercise And Their Relevance For Adaptations In Skeletal Muscle To Exercise Training¹

2.30.2 Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions²

Referanser

1. Egan, B., & Sharples, A. P. (2023). Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiol. Rev.*, *103*(3), 2057–2170.
2. Roberts, M. D., McCarthy, J. J., Hornberger, T. A., Phillips, S. M., Mackey, A. L., Nader, G. A., Boppart, M. D., Kavazis, A. N., Reidy, P. T., Ogasawara, R., Libardi, C. A., Ugrinowitsch, C., Booth, F. W., & Esser, K. A. (2023). Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: Current understanding and future directions. *Physiol. Rev.*, *103*(4), 2679–2757.