

Mišićno pamćenje

Faber, Bruna

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:085972>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Bruna Faber

Mišićno pamćenje

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bruna Faber

Muscle memory

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Preddiplomskog studija biologije na zavodu za animalnu fiziologiju biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Zorana Tadić

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Mišićno pamćenje

Bruna Faber

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Pojam „mišićno pamćenje“ odnosi se na prilagodbu mišića, odnosno mišićnih vlakana, na određene uvjete; svojstva koje mišić stekne ovim prilagodbama vidljiva su kada početni podražaj više nije prisutan ali i kada se on nakon dužeg vremena ponovno primjeni. Restrikcija hranjivih tvari tijekom fetalnog razvoja i pojedine epigenetičke modifikacije koje pritom nastaju, prilagođavaju mišićne i satelitne stanice na stresne uvjete, koji nakon nekog vremena prestaju. Međutim, dobivena svojstva ostaju prisutna, makar početnog podražaja više nema. Ove prilagodbe najčešće ostavljaju negativne posljedice na organizam. S druge strane, prilagodbe na visoke fizičke napore u obliku pamćenja hipertrofije ili povećanih epigenetičkih modifikacija uzrokovanih vježbanjem gledaju se kao pozitivan doprinos organizmu. U slučaju hipertrofije, pamćenje se temelji na preuzimanju jezgri od satelitnih stanica, prije hipertrofičkog rasta, zbog potrebe mišićnog vlakna za savladavanjem velikog napora. Jezgre se akumuliraju i pri korištenju steroida. Mišići koji su preuzeli mnogo jezgara i time povećali svoju snagu, nakon atrofije zbog prestanka izlaganja takvom naporu, više nisu u stalnom stanju savladati količinu opterećenje koju su mogli prije atrofije - što doprinosi uštedi stanične energije. No, ta se sposobnost mišiću brzo povratiti kada je u uvjetima potrebe za ponovnim razvojem te razine snage.

Ključne riječi: skeletni mišići, satelitne stanice, hipertrofija, epigenetika, prilagodba
(24 stranica, 3 slika, 0 tablica, 73 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Muscle memory

Bruna Faber

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

The term "muscle memory" refers to the adaptation of muscles, or muscle fibers, to certain conditions. The properties that the muscle acquires through these adaptations are visible when the initial stimulus is no longer present and when the same stimuli are applied again after a long time. Nutrient restriction during fetal development causes a stressful environment for early muscle fibers and stem cells. This contributes to disorders in cell metabolism by directly impacting the fiber building process or by certain epigenetic modifications. Cells do eventually leave this conditions, but acquired properties remain present, even though the initial stimulus is no longer present. These adaptations usually leave negative consequences on the organism. On the other hand, adaptations to high physical efforts in the form of memory hypertrophy or increased epigenetic modifications caused by exercise are seen as a positive contribution. In the case of hypertrophy memory, the muscle's abilities are not always in a state of overcoming the greatest previously encountered load, but this ability is quickly recovered when necessary – this also shows the role of muscle memory in the energy saving process.

Keywords: skeletal muscles, satellite cells, hypertrophy, epigenetics, adaptation
(24 pages, 3 figures, 0 tables, 73 references, original in: croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. GRAĐA MIŠIĆA	2
3. ZAPOČINJANJE KONTRAKCIJE	3
4. HIPERTROFIJA	4
5. MIŠIĆNO PAMĆENJE HIPERTROFIJE.....	5
5.1. Povijest istraživanja.....	5
5.2. Mehanizam mišićnog pamćenja	5
5.3. Utjecaj atrofije na broj jezgara u mišićnom vlaknu	6
5.4. Hipertrofija bez pribavljanja novih jezgri	6
5.5. Pretpostavljeni razlozi za sinцитijalnu strukturu mišićnih vlakana.....	7
5.6. Metode proučavanja jezgri mišićnih stanica	7
6. MIŠIĆNO PAMĆENJE UVJETA KOJIMA SU MIŠIĆNA VLAKNA BILA IZLOŽENA TIJEKOM FETALNOG RAZVOJA	8
6.1. Posljedice unosa smanjene količine hranjivih tvari tijekom fetalnog razvoja	8
6.2. Djelovanje smanjenog unosa proteina na potomke, tijekom trudnoće.....	9
6.3. Posljedice unošenja zadovoljavajuće (ili prekomjerne) količine određenih makronutrijenata na mišiće potomaka, za vrijeme ograničene prehrane majki	10
6.4. Predloženi molekularni mehanizam smanjene mišićne veličine pod majčinskom nutritivnom restrikcijom.....	11
6.5. Utjecaj stresa tijekom fetalnog razvoja na razvoj bolesti u kasnijem životu.	12
6.6. Pamćenje negativnih kataboličkih podražaja	13
7. EPIGENETIČKE MODIFIKACIJE KAO IZVORI MIŠIĆNE MEMORIJE.....	13
7.1. Epigenetičke modifikacije mišićnih stanica	13
7.2. Epigenetičke modifikacije satelitnih, odnosno matičnih, stanica.....	14
7.3. Epigenetičke modifikacije mišićnih stanica uzrokovane vježbanjem.....	15
8. ZAKLJUČAK.....	16
9. LITERATURA	17

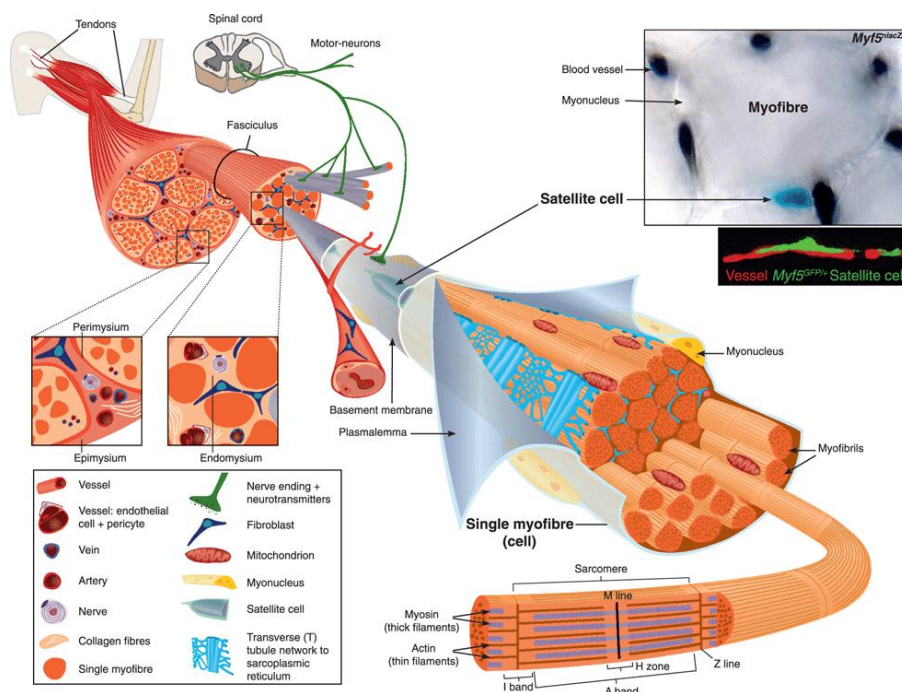
1. UVOD

Pamćenje, odnosno memorija, je proces u kojem se unose, pohranjuju i vraćaju informacije. Stanična memorija skeletnih mišića funkcionira na način da se hipertrofija „zapamti“. Takvo „pamćenje“ se očituje u vlaknima koja su izgubila stečenu masu, prethodno dobivenu fizičkom aktivnošću. Izgubljena masu, može se ponovnim vježbanjem mišićnog vlakna povratiti brže nego je trebalo da se ona prvobitno postigne. (Bruusgaard i sur.,2010; Egner i sur., 2013; Gundersen, 2011; Gundersen 2016). Mišićnu memoriju zato možemo shvatiti i kao sposobnost skeletnih mišića da adaptivno odgovore na vanjski podražaj s kojim su se već prije susreli (Sharples, 2016). Odlike „pamćenja“ skeletnih mišića su uočljive i u proučavanju smanjenja količine hranjivih tvari *in utero* na mišiće potomaka. Zbog restrikcije, smanjuje se broj vlakana, mijenja građa (omjer tipa vlakana) i veličina određenih mišića. Ove značajke često ostaju prisutne tijekom kasnijeg života, usprkos normalnih prehrambenih navika pojedinca nakon rođenja. Relativno nova strana proučavanja mišićnog pamćenja je kao jednu od svojih ključnih točaka zanimanja postavila i epigenetičke modifikacije. Istraživanjem uzroka i djelovanja ovakvih modifikacija daje nam bolji uvid u molekularne mehanizme koji se odvijaju tijekom života stanica skeletnih mišića.

2. GRADA MIŠIĆA

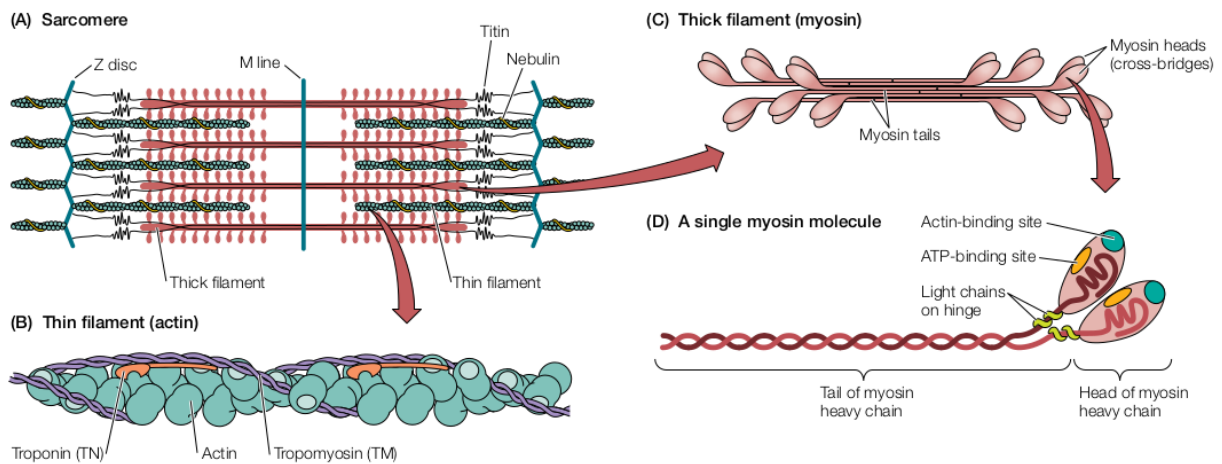
Mišić se sastoji od puno dugih, cilindričnih, mnogojezgrenih stanica, koje nazivamo mišićnim vlaknima, koja su obavijena sarkolemom. Svako mišićno vlakno sastavljeno je od mnogo paralelnih miofibrila, koje se sastoje od longitudinalno ponavljajućih sarkomera. Satelitne stanice susjedne su strukture koje se nalaze između bazalne membrane i sarkoleme miofibrila (Eckert, 1997). Satelitne stanice se mogu smatrati matičnim stanicama. One imaju sposobnost mitoze te na taj način pridonose obnavljanju i popravku mišića putem vlastite proliferacije, migracije i fuzije sa postojećim mišićnim vlaknima.

Sarkomere su funkcionalne jedinice poprečno-prugastih mišića. Bogate su kontraktilnim proteinima – miozinom i aktinom. Miozin pretvara kemijsku energiju u mehaničku energiju, a interakcijom s aktinom stvara kontraktilnu silu mišića. „A prugom“ naziva se područje sarkomere u kojem je prisutan miozin te područje preklapanja miozina i aktina; „H zona“, smještena unutar A pruge, uključuje samo miozin, a na pola ju presijeca „M linija“. „I pruga“ sarkomere većinom sadrži aktin, kroz sredinu I pruge prolazi „Z disk“, za kojeg su preko proteina nebulina pričvršćena vlakna aktina, a preko proteina titina i vlakna miozina. Sarkomere zauzimaju prostor između dva Z diska u miofibrili (Eckert, 1997).



Slika 1 Shema strukture skeletnih mišića (Tajbaksh, 2009).

Vlakna miozina građena su od dva lanca koja se međusobno obavijaju. Na svojim krajevima imaju glavu s područjem za vezanje aktina i glavu za vezanje ATP-a. Aktinska vlakna građena su od dva lanca koja tvore zavojnicu. Oko aktina, obavijaju se lanci tropomiozina. Tropomiozin, u suradnji s troponinom, kontrolira pristup miozinskih glava aktinu. Kada se kalcijevi ioni vežu za troponin, on aktivira opuštanje lanaca tropomiozina, čime se oslobađa mjesto na aktinu za vezanje miozina. Nakon vezanja okida se pomak pa se aktinsko vlakno pomiče za oko 10nm prema sredini sarkomere tj. nastupa kontrakcija mišića. Glavnu skladišnu ulogu iona kalcija u mišiću ima sarkoplazmatski retikulum koji obavija miofibrile. Sarkoplazmatski retikulum na svojoj membrani ima ATP-ovisne transportne pumpe kalcijevog iona koje, uz utrošak energije, unose Ca^{2+} u lumen (Eckert, 1997; Hill i sur., 2016).



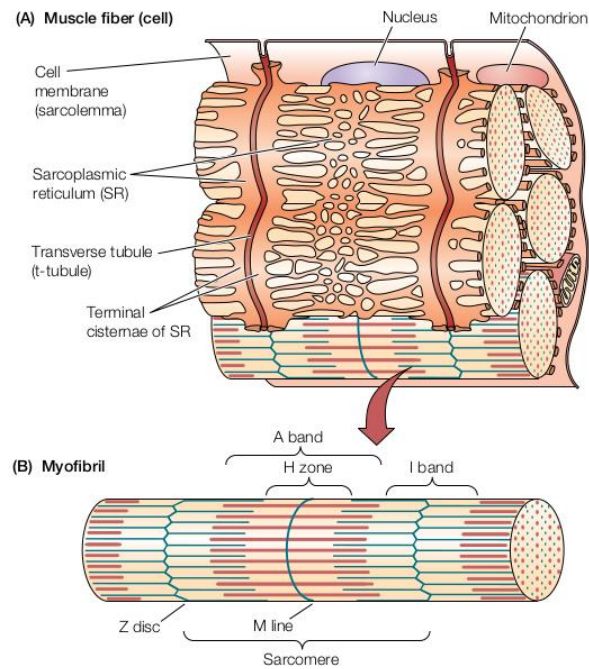
Slika 2 Prikaz građe sarkomere skeletnih mišića i njezinih komponenata (Hill i sur., 2016).

3. ZAPOČINJANJE KONTRAKCIJE

Svaka mišićna stanica skeletnog mišića inervirana je motoričkim neuronom. Akcijski potencijal se prenosi kroz aksone neurona, na čijem terminalnom kraju on uzrokuje otpuštanje acetilkolina. Acetilkolin se veže za nikotinske receptore mišićnog vlakna, što dovodi do depolarizacije sarkoleme odnosno njene ekscitacije (Eckert, 1997; Hill i sur., 2016).

Transverzalne cjevčice (T-cjevčice) nastavak su sarkoleme, pa im je lumen ispunjen izvanstaničnom tekućinom. Depolarizacijom sarkoleme, T-cjevčice provode ekscitaciju duboko u

unutrašnjost mišićnog vlakna, do terminalnih cisterni sarkoplazmatskog retikuluma. Akcijski potencijal doveden preko T-cjevčica do terminalnih cisterni, uzrokuje oslobađanje Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma. Povišena koncentracija Ca^{2+} u citosolu, omogućava vezanje aktina za miozin te dovodi do kontrakcije (Hill i sur., 2016).



Slika 3 Prikaz organizacije sarkoplazmatskog retikuluma i T-cjevčica oko miofibrila (Hill i sur., 2016)

4. HIPERTROFIJA

Kada u odraslim osobama mišić dostigne svoj konačan oblik, njegove stanice prestaju sa diobama te više ne dolazi do rasta broja mišićnih stanica. U mišićima odrasle osobe, uzrok povećanja njihova volumena je dodavanje strukturnih proteina unutar mišićnih vlakana. To je tzv. mišićna hipertrofija. Ona se potiče kratkotrajnim opterećivanjem mišića velikom mehaničkom vanjskom silom, npr. vježbanjem utezima. Vježbanjem uzrokuje mehaničku deformaciju membrane i citoskeleta mišićne stanice. Deformacija podraži mehanoreceptor mišićne stanice koji aktivira signalnu kaskadu unutar stanice čime se fosforiliraju citoplazmatski proteini. Neki od fosforiliranih proteina su transkripcijski faktori koji promoviraju transkripciju faktora rasta sličnih inzulinu (IGF). Ovi faktori rasta interakcijom sa mišićnim stanicama dovode do ekspresije gena za strukturne proteine mišića (Hill i sur., 2016).

5. MIŠIĆNO PAMĆENJE HIPERTROFIJE

5.1. Povijest istraživanja

Istraživanjem iz 1989. godine uočeno je da je svaka stanična jezgra okružena strukturama odgovornim za sintezu staničnih makromolekula koje ostaju smještene uz pojedine jezgre (Pavlat i sur., 1989). Nukleoskeletnom teorijom predstavljena je ideja moguće koevolucije količine DNA i volumena stanice. Ovakva povezanost potkrepljena je dokazanom potrebom rastuće stanice za većom metaboličkom aktivnosti koju nudi povećana količina DNA (Gregory, 2001). U istom istraživanju primijećena je veća količina DNA u velikim stanicama koje sporo provode diobu. Ovime su postavljeni temelji za objašnjenje mišićne memorije.

U Norveškoj 2003. godine, izvođena su istraživanja na miševima kojima bi se utvrdila povezanost između volumena citoplazme i broja jezgara u mišićnom vlaknu. Zaključeno je da u odraslih miševa veća vlakna imaju veći broj jezgara (Bruusgaard i sur., 2003.). Međutim, u starijih miševa ta pretpostavka nije se pokazala konstantnom; izgubila se postojanost korelacije između broja jezgara i veličine vlakna. Ovo otkriće je ukazivalo na to da broj jezgara ne reflektira samo trenutnu veličinu vlakna, već i njegovu prije dostignutu, a s vremenom izgubljenju, veličinu u obliku koji se može protumačiti kao pamćenje prijašnje hipertrofije (Bruusgaard i sur., 2006; Wada i sur., 2003).

5.2. Mehanizam mišićnog pamćenja

Kada su mišićna vlakna prvi put izložena hipertrofiji zbog rada pod opterećenjem ona preuzimaju nove jezgre od satelitnih stanica te je konačni rezultat povećanje volumena mišićnog vlakna i veći broj jezgara. Prestankom izlaganja mišića opterećenju, odnosno vježbanju, tijekom vremena, dolazi do gubitka proteinske mase mišića, dok povećani broj jezgara ostaje nepromijenjen. Ponovnim vježbanjem istog mišića bogatog jezgrama, dolazi do rasta volumena mišića, ali bez regrutacije novih jezgara (Bruusgaard et al., 2010). Postupkom ponovnog vježbanja mišića, volumen mišića postignut prije atrofije znatno se brže dostiže no što je trebalo, kada se prvi puta dostizalo taj volumen. Ovaj fenomen naziva se mišićnim pamćenjem.

Istraživanje se proširilo na proučavanje utjecaja testosterona na hipertrofiju, gdje su testnu skupinu činile ženke miševa (Egner i sur., 2013). One su dva tjedna bile tretirane testosteronom, nakon čega se uočio nagli porast u broju jezgara i volumena mišića. U narednih tri tjedna, tijekom kojih se nije vršio tretman testosteronom, volumen mišića se smanjio na početnu veličinu, ali broj jezgara ostao je isti. Nakon tri mjeseca, broj jezgara je ostao povišen, u odnosu na kontrolnu skupinu (Bruusgaard i sur., 2010). Podvrgavanjem tretiranih miševa i kontrolnih miševa opterećenju, u razdoblju od dva tjedna, mnogobrojni mišići tretiranih miševa narasli su za 36%, a mišići kontrolne skupine za 6%. Iz ovoga se može zaključiti da memorijska komponenta rada mišića leži u broju jezgara.

5.3. Utjecaj atrofije na broj jezgara u mišićnom vlaknu

Kako bi se utvrdila ovisnost pada staničnog volumena i broja jezgri, određeni segment istog mišićnog vlakna i njemu pripadajućih jezgara bili su slikani *in vivo*, kroz duži vremenski period. Primijećeno je da, nakon tretmana tetradotoksinom koji sprječava stvaranje akcijskog potencijala i posljedično atrofiju, broj jezgara ostaje konstantan, a volumen samog mišića se smanjio za 50% (Bruusgaard and Gundersen, 2008). Pošto je jezgra mišićnog vlakna definirana kao jezgra sa svojim geometrijskim središtem unutar unutrašnjeg ruba distrofina (Bruusgaard i sur., 2012, 2010 Bruusgaard i Gundersen,2008), u prosjeku se na presjeku od 8-10 μ m jednog mišićnog vlakna nalazi najviše 1,7 jezgri. Držeći se te definicije, nije uočena apoptoza jezgara u uvjetima atrofije mišića (Bruusgaard i sur., 2012, 2010). Studija koja također potvrđuje da ne dolazi do gubljenja jezgri atrofijom, promatrala je živa mišićna vlakna u kulturi, kojima su jezgre bile identificirane pomoću mišićno-specifičnog reporter gena (Duddy i sur., 2011).

5.4. Hipertrofija bez pribavljanja novih jezgri

Hipertrofija se može pojaviti bez akumulacije novih jezgri, uz uvjet da je broj jezgri u vlaknu zadovoljavajući odn. velik. Ovu tvrdnju potvrdio je pokus izveden na štakorima: Potaknula se atrofija te ponovno opterećenje mišića, a cijeli je postupak praćen korištenjem *in vivo* fotografiranjem (Bruusgaard et al., 2012).

U istraživanjima ljudskih mišića utvrđeno je da može doći do hipertrofije bez pribavljanja novih mionukleusa (Kadi et al., 2005) te da prekoračenje volumena citoplazmatske domene pojedinog mionukleusa potiče regrutaciju novih jezgri.

5.5. Pretpostavljeni razlozi za sincitijalnu strukturu mišićnih vlakana

Velik broj jezgri važan je u ovako aktivnim stanicama, zbog samih funkcija koje one obavljaju. Jezgra ima ključnu ulogu u sastavljanju ribosomskih podjedinica. Jezgrini ribosomski, ali i neribosomski, proteini neophodni su u koraku modifikacije rRNA (Granneman i Tollervey, 2007). Proučavanjem povećane transkripcije 47S prekursora rRNA tijekom hipertrofije (von Walden i sur., 2012) utvrđeno je da se hipertrofijom promovira biogeneza ribosoma (Chaillou i sur., 2014). Nadalje, smatra se da je sincitijalna struktura mišićnih vlakana vezana uz nedostatak sistema za transport proteina kroz velike udaljenosti, u mišićnome vlaknu (Bruusgaard i sur., 2003, 2006).

Da je u pojedinom mišićnom vlaknu samo jedna jezgra, ona ne bi mogla proizvesti zadovoljavajuću količinu ribosoma i mRNA za održavanje tako zahtjevne kontraktilne mašinerije, pogotovo ne u fazi rasta samog mišićnog vlakna.

5.6. Metode proučavanja jezgri mišićnih stanica

Budući je broj jezgara parametar od najvećeg značaja u proučavanju mišićne memorije, on treba biti lako i što točnije odrediv. Zato su se, kroz godine, razvijale različite metode za brojanje jezgri. Poteškoće u praćenju povećanja i smanjenja broja jezgara mišićnih vlakana leže u tome što je teško razaznati razliku između jezgri mišićnih stanica i ostalih jezgara satelitnih stanica koje se nalaze između bazalne lamine i plazmaleme miofibrila. Zbog toga je primjena tehnika bojanja jezgara prilikom istraživanja brojnosti istih i dalje kontroverzna (e.g. Adhihetty i sur., 2007; Allen i sur., 1997; Meneses i sur., 2014).

6. MIŠIČNO PAMĆENJE UVJETA KOJIMA SU MIŠIČNA VLAKNA BILA IZLOŽENA TIJEKOM FETALNOG RAZVOJA

6.1. Posljedice unosa smanjene količine hranjivih tvari tijekom fetalnog razvoja

Izvelo se istraživanje na 150 pojedinaca koji su bili pogođeni nedostatkom optimalnih količina nutrijenata tijekom fetalnog razvoja, uslijed gladi koja je zahvatila Nizozemsku (1944.-1945.). Usporedbom sa kontrolnom skupinom koja nije bila izložena gladi, utvrđeno je da se posljedice izlaganja stresnim uvjetima u fetalnom stadiju života zadrže i u kasnijem životu. Primijećene su povećane količine biomarkera starenja u skeletnim mišićima, drugim organima i tkivima te povećani stanični oksidativni stres i kraće telomere DNA (de Rooij i Roseboom, 2013).

Nedovoljan unos kalorija tijekom prenatalnog razvoja, negativno djeluje na razvoj mišića. Smanjenje brojnosti brzih mišićnih vlakana uočeno je u novorođenčadi štakora majki koja su, za vrijeme trudnoće, bile izložene velikom kalorijskom deficitu (Wilson i sur., 1988). Zadržavanje ovog smanjenog broja vlakana ovisilo je o vrsti mišića. Tijekom perioda laktacije, majka je hranjena optimalnom količinom hrane. Zadovoljavajuća količina hranjivih tvari u majčinom mlijeku, omogućila je obnovu broja mišićnih vlakana u mišićima stopala (*musculus lumbricalis*). Međutim, broj vlakana ostao je nepromijenjen, odnosno reduciran, u mišiću potkoljenice (*musculus soleus*) (Wilson i sur., 1988). Iz ovih istraživanja, vidljivo je da nedostatak hranjivih tvari koje se nakon rođenja svedu na zadovoljavajuću razinu ima različito djelovanje na određene skupine mišića i vrstu mišićnih vlakana u starijoj dobi – prilagodba na negativne uvjete ne opstaje u svim mišićima. Slično opažanje se zabilježilo i u ovaca - prilagodba mišića ovisna je i o vrsti mišića. Tijekom proučavanja potomaka skupine ovaca koje su bile izložene uvjetima smanjene količine hranjivih tvari, uočeno je da mišić *triceps brahii*, koji u svom sastavu ima brze i spore miofibrile, trpi smanjenje broja vlakana. Međutim, broj vlakana u *soleusu*, većinom građenog od sporih vlakana, ostaje nepromijenjen (Costello i sur., 2008).

Budući da ovce imaju sličan tijek graviditeta kao ljudi, na njima se provodi većina istraživanja vezanih uz prenatalni razvoj. Radi proučavanja posljedica smanjene količine hrane na strukturu mišića novorođenčadi, majke su uzimale 50% svoje normalne potrebe za kalorijama. Utvrđeno je da nutritivna restrikcija ima drugačiji utjecaj na dijete, ovisno o dužini trajanja i o periodu gestacije

u kojem se odvije. Rana restrikcija hrane uzrokuje smanjenje broja mišićnih vlakna pri čemu ne dolazi do smanjenja mase fetusa (Quigley i sur., 2005). Restrikcija tijekom sredine gestacije povećava količinu IIB miozina dok je broj miofibrila smanjen (Zhu i sur., 2006) te utječe na zastupljenost tipova vlakana u mišiću - smanjuje se broj brzih vlakana, dok se povećava broj sporih (Fahey et al., 2005). Gubitak mišićne mase i povećanje adipoznog tkiva u novorođenčadi, očituje se izlaganjem fetusa dugotrajno smanjenoj količini hranjivih tvari, koja traje do kasnijeg stadija gestacije (Ford i sur., 2007).

Uočena su i odstupanja u građi skeletnih mišića između kontrole i potomaka majki koje su bile mršave prije i tijekom trudnoće (Costello i sur., 2013). Potomci mršavih majki imali su manju gustoću miofibrila i smanjen broj brzih mišićnih vlakana. Slične posljedice viđene su na potomcima majki koje su u trudnoći gladovale. Ovo istraživanje se provodilo kako bi se simuliralo stanje trudnoće u mršavih žena.

Matične, odnosno satelitne, stanice skeletnih mišića izoliranih iz potomaka majki miševa koje su bile izložene cjelokupnom smanjenju kalorija od 50% tijekom gestacije ili mladih miševa koji su, nakon rođenja, bili hranjeni viskomasnom hranom (masti su činile 60% ukupnih kalorija), imale su smanjeni broj prekursora mišićnih stanica i za 32% smanjenu sposobnost regeneracije ovih stanica nakon ozljede (Woo i sur., 2011).

6.2. Djelovanje smanjenog unosa proteina na potomke, tijekom trudnoće

Unos proteina je važan u sintezi i održavanju mišićne mase tijekom cijelog života. Kako bi se utvrdio utjecaj smanjenog unosa proteina tijekom fetalnog razvoja i njegov učinak na daljnji život mladih, gravidnim ženama štakora smanjen je unos proteina i to tako da su proteini činili tek 9% ukupno unesenih kalorija (u kontrolnoj skupini taj udio je iznosio 18%). Mladunci su se rađali sa značajno smanjenim brojem mišićnih vlakana i njihovom gustoćom (Mallinson i sur., 2007). Ovo istraživanje potvrdilo je i prije spomenutu tvrdnju da ograničavanje unosa hranjivih tvari u majki, drugačije djeluje na vrstu vlakana i specifične skupine mišića u potomaka - smanjio se broj i gustoća brzo-kontraktilnih vlakana u *soleusu*. Međutim, u mišiću *gastrocnemiusu* (*musculus gastrocnemius*) smanjila se gustoća samo sporo kontraktilnih vlakana (Mallinson i sur. 2007).

Strožim smanjenjem unosa proteina (6% ukupnih kalorija dobiveno je od proteina; u kontrolnoj skupini on je iznosio 17%) kod štakora uočeno je smanjenje promjera sporo oksidativnih vlakana (tip I) do 20%. Nadalje, količina brzo oksidativnih vlakna (tip IIa) smanjila se za 5%, a količina brzih glikolitskih vlakana (tip IIx) povećala se za 5%, u usporedbi sa kontrolnom skupini (Confortim i sur., 2015). U istom istraživanju primijećen je i učinak proteinske restrikcije tijekom gestacije na neuromuskulatorne veze. Uočeno je smanjenje veličina neuromuskulatornih veza, što je povezano sa denervacijom koja uzrokuje propadanje mišića u starijoj životnoj dobi (Confortim i sur., 2015). S druge strane, nisko-proteinska prehrana u trudnih svinja prouzročila je povećanu ekspresiju negativnog regulatora proliferacije i diferencijacije mišića miostatina i njegova receptora (Liu i sur., 2015).

6.3. Posljedice unošenja zadovoljavajuće (ili prekomjerne) količine određenih makronutrijenata na mišiće potomaka, za vrijeme ograničene prehrane majki

Različiti makronutrijenti konzumirani od strane gravidnih majki, utječu na mogućnost održavanja normalnog sastava i količine mišićnih vlakana u njihovih potomaka. Na zamorčicima je utvrđeno da smanjenje unosa hranjivih tvari na 60% optimalne količine, uz iznimku unošenja zadovoljavajuće količine proteina, dovodi do jednakog broja mišićnih vlakana u tretirane i kontrolne skupine mladunaca. Također, u istim restriktivnim uvjetima i zadovoljenjem optimalne potrebe za ugljikohidratima, ali ne i proteinima, dolazi do istog učinka – broj vlakana tretirane skupine odgovara onoj u kontroli. Međutim, uskraćivanjem svih hranjivih tvari, prilikom čega jedino na optimalnoj razini održimo masti, uočava se smanjenje broja vlakana u mišićima potomaka (Dwyer & Stickland, 1994).

Hranjenjem štakora prekomjernim količinama proteina (55% u odnosu na kontrolnih 20%), tijekom gestacije i odvikavanja od konzumacije majčinog mlijeka, uzrokuje smanjenje mase novorođenih životinja za 7% i to zbog smanjenja količine adipoznog tkiva u odnosu na kontrolu (Desclee de Maredsous i sur., 2016).

6.4. Predloženi molekularni mehanizam smanjene mišićne veličine pod majčinskom nutritivnom restrikcijom.

Protein mTOR (mammalian target of rapamycin) je kinaza koja sudjeluje u proliferaciji, rastu i apoptozi stanica. Njezin signalni putevi reguliraju transkripciju i sintezu proteina te diferencijaciju bijelih krvnih stanica (Zhilin Zou i sur., 2020). Fetusi majki kojima je ukupni kalorijski unos bio 50% optimalnog, imali su smanjenu aktivnost protein sintetizirajućih puteva uključujući i smanjenje aktivnosti mTOR-a, što dovodi do smanjenog broja i veličine mišićnih vlakana (Zhu i sur., 2004). U ovom istraživanju nije uočena promjena u razini signalnih proteina ili signala za razgradnju proteina (Zhu i sur., 2004). Međutim, smanjenje razine proteinske kinaze B uočena je u potomaka pretjerano mršavih majki (Costello i sur., 2013). Pri velikim cjelokupnim nutritivnim restrikcijama, u gravidnih majki, dolazi i do povećanja ekspresije gena za IGF-II, u skeletnim mišićima fetusa ovaca, u osamdesetom danu gestacije (Brameld i sur., 2000). U istom istraživanju, zamijećena je i smanjena proizvodnja IGF-I u jetri. Pretpostavlja se da povećana stopa IGF-II tijekom gestacije potiče preuranjenu diferencijaciju mišića, što poremeti broj mišićnih vlakana u novorođenčadi (Stewart i sur., 1996). Smanjenje mišićne mase, viđeno u mladim štakora čije su majke konzumirale smanjenu količinu proteina (proteini su činili 8% ukupnih kalorija naspram 20% ukupnih kalorija u kontrolnoj skupini), povezano je sa smanjenjem aktivnosti gena u putu aminokiselinskog odgovora (AAR) te povećanjem ekspresije gena vezanih za autofagocitozu (Wang i sur., 2015). Promjene u protein-sintetizirajućim odnosno razgrađujućim putevima *in utero* imaju veliki utjecaj na građu mišića u kasnijem životu (Liu i sur., 2015).

Primjećen je i pad prirasta proteina u mišićima, uslijed restrikcije glukoze u ovaca (Brown i sur., 2014). Naime, zbog neoptimalne količine glukoze tijekom fetalnog razvoja, povećava se transkripcija mRNA ubikvitin ligaza, koje imaju ulogu u označavanju proteina za razgradnju. Dakle, restrikcijom glukoze tijekom gestacije, u skeletnim se mišićima povećava stopa razgradnje proteina putem ubikvitin-proteosom puta (Brown i sur., 2014).

6.5. Utjecaj stresa tijekom fetalnog razvoja na razvoj bolesti u kasnijem životu.

Promjene u broju i građi vlakana skeletnih mišića, zbog stresa u ranim razvojnim fazama čine pojedinca podložnim razvoju različitih metaboličkih bolesti kao što su npr. pretilost (Tanner i sur., 2002) ili dijabetes tipa II (Marin i sur., 1994).

Karnitin palmitoiltransferaza 1, enzim ključan u metabolizmu masti, nalazi se u znatno smanjenoj količini u skeletnim mišićima mladunčadi ojanjenih od pothranjenih majki ovaca. Količina ovog enzima, u odnosu na kontrolu, bio je smanjen otprilike 25%. Također, intramuskularni trigliceridi u potomaka pothranjenih roditelja, bili su povišeni, što doprinosi većem skladištenju masti (Zhu i sur., 2006). Ova dva čimbenika (smanjenje koncentracije karnitin palmitoiltransferaze 1 i povećanje koncentracije intramuskularnih triglicerida), potiču neosjetljivost organizma na inzulin (Phillips i sur., 1996; Krssak i sur., 1999), što dovodi do veće mogućnosti razvoja dijabetesa tipa II. Kako u ovaca, tako je i u štakora (Deng i sur., 2014) i ljudi zamijećena povezanost između prehrane restrikcije u trudnica i predispozicije potomaka za razvoj dijabetesa tipa II. Kod ljudske novorođenčadi niske tjelesne težine značajna je smanjena količina *GLUT4* proteina i signalizirajućih komponenti inzulinskog sustava (Ozanne i sur., 2005) u skeletnim mišićima, što dovodi do smanjenja osjetljivosti na inzulin.

Skeletni mišići fetusa razvijenih u pretilim ovcama imaju smanjeni učinak inzulina, što potiče razvoj dijabetesa tipa II (Zhu i sur., 2008). Visoko-masna prehrana tijekom gestacije imaju negativan učinak na potomke kod većine sisavaca, pa i u ljudi - ona potiče razvoj metaboličkih bolesti (Khan i sur., 2005; Srinivasan i sur., 2006; Elahi i sur., 2009). Međutim, kod svinja, uočen je pozitivan utjecaj visoko-masne prehrane tijekom gestacije, što se očituje na povećanoj površini presjeka miofibrila u potomaka svinja hranjenim visoko-masnom hranom (Fainberg i sur., 2014).

Niska masa pri rođenju i pothranjenost povezani su sa padom mase skeletnih mišića, smanjenom snagom i sporijom brzinom kretanja u starijoj dobi ljudi (Sayer i sur., 2004, 2008; Sayer & Cooper, 2005; Patel i sur., 2012, 2014). Ovakva prilagodba mišića na uvjete tijekom stresnog fetalnog razvoja koja je vidljivo održana do starije dobi, upućuje na to da razvoj sarkopenije započinje već tijekom gestacije i ranog života. Sarkopenija je postupan gubitak mišićne mase, snage i funkcije. Najčešće se pojavljuje u starije populacije te se smatra vrstom atrofije koja napreduje starenjem osobe.

6.6. Pamćenje negativnih kataboličkih podražaja

Matične stanice podrijetlom iz ljudskih skeletnih mišića oboljelih od raka pokazivale su „sjećanje“ na uvjete iz kojih su potekle. Ove stanice su neprimjereno proliferirale u odnosu na stanice iste starosti podrijetlom iz zdravih mišića (Foulstone i sur., 2003). Proučavajući endokrinu stranu ovih grupa stanica primijećena je jednaka razina IGF sustava. Međutim, u skupini stanica izoliranih iz mišića oboljelog od karcinoma, na staničnoj razini, utvrđena je nepravilna ekspresija IGFBP-3, proteina uključenog u vezanje i transport IGF-a. u odnosu na kontrolu čime dolazi do poremećaju u ponašanju stanica (Foulstone i sur., 2003). Proučavanjem mišićnih vlakana izoliranih iz mišića pretilih ljudi imaju povišenu količinu unutarstaničnog lipidnog sadržaja zbog premještaja membranske translokaze masnih kiselina (Aguer i sur., 2010).

Mišićne stanice podrijetlom od fetusa ovaca izloženih smanjenoj količini hormona rasta, izoliranih iz maternice, imali su smanjenu stopu proliferacije u odnosu na kontrolu (Yates i sur., 2014).

7. EPIGENETIČKE MODIFIKACIJE KAO IZVORI MIŠIĆNE MEMORIJE

Epigenetika je znanstvena disciplina koja se bavi proučavanjem promjena u fenotipu organizama uzrokovanih modifikacijama (npr. metilacija DNA i acetilacija histona) ekspresije gena i ne uključuje promjene u sekvenci DNA. U ranoj dobi sisavaca, upalni stres izazvan na stanicama skeletnih mišića dovodi do epigenetičke modifikacije, metilacije, DNA koja se zadržava do kasnije životne dobi *in vitro* (Sharples i sur., 2015).

Metilacijom DNA na mjestu promotora stišava se ekspresija gena zbog sprječavanja vezanja RNA polimeraze na njeno vezujuće mjesto (Bogdanović & Veenstra, 2009), S druge strane, metilacijom ili acetilacijom histona ekspresija gena se povećava.

7.1. Epigenetičke modifikacije mišićnih stanica

Istraživanjem epigenetike mišićnih stanica izoliranih iz pretilih ljudi zapažena je, u odnosu na kontrolu, povećana metilacija DNA potaknuta prekomjernom količinom lipida u stanici - metilacijom u stanicama pretilih osoba, došlo je do supresije PPAR δ – gena uključenog u

metabolizam lipida (Maples i Brault 2015). Ova modifikacija ostaje prisutna i nakon izolacije stanica u kulturu.

Modifikacije mogu nastati i zadržati se, kao prilagodbe na nepogodne uvjete, tijekom fetalnog razvoja. Na razini tkiva, utvrđeno je da potomci majki koje su za vrijeme trudnoće unosile znatno manju količinu proteina od kontrole (8% kalorija u proučavanoj skupini je proteinskog podrijetla, a 20% u kontroli) imaju smanjenu ekspresiju gena PGC-1 α u skeletnim mišićima, zbog metilacije promotora tog gena (Zeng i sur. 2013).

Konzumiranje prekomjerne količine ugljikohidrata tijekom postnatalnog života dovodi do metilacije *Glut4* promotora u skeletnim mišićima. Zbog ovakve epigenetičke modifikacije DNA odrasle jedinke su podložnije razvoju neosjetljivosti na inzulin i pretilosti (Raychaudhuri i sur. 2014).

Istraživanje provedeno na skupini odraslih ljudi kojima se tijekom pet dana, prehrana svodila na to da je 60% sveukupnih kalorija podrijetlom od masti (u odnosu na 35% u kontrolnoj skupini) upućivalo je na metilaciju čak 6508 gena. Kada se prehrana sa povišenom količinom masti zamijenila sa onom primijenjenom u kontroli došlo je do uklanjanja metilnih skupina sa DNA pojedinih promatranih gena (Jacobsen i sur., 2012).

7.2. Epigenetičke modifikacije satelitnih, odnosno matičnih, stanica

Epigenetička regulacija mišićnih matičnih stanica odnosno stanica sa potencijalom za umnažanje, pokazuje se kao važna komponenta u mišićnoj memoriji, u smislu metaboličke funkcije, popravka mišića te regeneracije tkiva skeletnih mišića. Proučavanjem matičnih stanica mišića izoliranih iz starije populacije ljudi, prepoznata je smanjena sposobnost ovih stanica za vlastitom obnovom i narušena mogućnost obnašanja uloga satelitnih stanica, kada su bile vraćene u miševu slabijeg imuniteta (Bigot i sur., 2015). Ova svojstva matičnih stanica uočena su u stanicama koje su imale povećanu količinu metilirane DNA. Iz ovoga slijedi da povećana količina metilirane DNA uzrokuje smanjenu sposobnost obnavljanja stanica. Ovu tvrdnju potkrepljuju i rezultati istraživanja u kojem su se stanice *in vitro* demetilirale (pomoću 5-azacitidina) te su takve matične mišićne stanice, podrijetlom od starijih jedinki, poboljšale svoju sposobnost obnove (Bigot i sur., 2015).

7.3. Epigenetičke modifikacije mišićnih stanica uzrokovane vježbanjem

2012. godine, u razdoblju od šest mjeseci izvodilo se istraživanje u kojem se pratila metilacija gena odgovornih za metabolizam unutar mišićnih stanica, tijekom aerobnog vježbanja. Promatrana skupina je tri puta tjedno bila izložena različitim intenzitetima vježbanja, u trajanju od jedan sat. Primijećena je povećana metilacija gena za transkripcijske faktore koji sudjeluju u metabolizmu tijekom trčanja (RUNX1) i pojačivača miocito-specifičnog faktora 2A (MEF2A) (Nitert i sur., 2012). Ovi faktori imaju ulogu u vježbanjem-potaknutoj regulaciji ekspresije *Glut4* gena, čime dolazi do promjene u potražnji mišićnih vlakana za glukozom (Smith i sur., 2007,2008). Također, zamijećena je i povećana metilacija podjedinice C2 NADH dehidrogenaze (ubikvinon) 1 koja sudjeluje u lancu transporta elektrona na unutrašnjoj membrani mitohondrija (Olsson i sur., 2011) te metilacija adiponektin receptora 1 i 2 koji su uključeni u metabolizam mišićnih stanica (Taguchi i sur., 2000).

Epigenetičke modifikacije uzrokovane vježbanjem uočene su i u satelitnim stanicama. Nakon vježbanja, povećala se Wnt/beta-katenin signalizacija što je uzrokovalo modifikacije histona, čime se promovirala aktivacija pojedinih (H3K4me2 i H3Ac) a utišavanje drugih (H3K9me2) gena. Modifikacijama histona, satelitne stanice su izašle iz svojeg mirujućeg stanja i aktivnije su se dijelile (Fujimaki i sur., 2014).

8. ZAKLJUČAK

Pojam „mišićno pamćenje“ odnosi se na prilagodbu mišića, odnosno mišićnih vlakana, na određene uvjete. Svojstva koje mišić stekne ovim prilagodbama vidljiva su kada početni podražaj više nije prisutan ali i kada se on, nakon dužeg vremena, ponovno primjeni. Restrikcija hranjivih tvari tijekom fetalnog razvoja i pojedine epigenetičke modifikacije koje pritom nastaju prilagođavaju mišićne i satelitne stanice na stresne uvjete koji nakon nekog vremena prestaju. Međutim, poprimiteljna svojstva ostaju prisutna, iako početnog podražaja više nema. Ove prilagodbe najčešće ostavljaju negativne posljedice na organizam. S druge strane, prilagodbe na visoke fizičke napore u obliku pamćenja hipertrofije ili povećanih epigenetičkih modifikacija uzrokovanih vježbanjem se gledaju kao pozitivan doprinos organizmu. U slučaju hipertrofije, pamćenje se temelji na preuzimanju jezgri od satelitnih stanica, prije hipertrofičkog rasta, zbog potrebe mišićnog vlakna za savladavanjem velikog napora. Jezgre se akumuliraju i pri korištenju steroida. Vlakna koja su preuzela veći broj jezgara rastu brže, kada bivaju podvrgnuta vježbanju. Atrofijom dolazi do gubitka mišićne mase, ali ne i broja mišićnih jezgara. Mišići sa brojnim jezgrama nisu uvijek u stanju savladavanja najvećeg prije savladanog opterećenja, već se ta sposobnost brzo povraća samo kad je nužno - što doprinosi i uštedi stanične energije.

9. LITERATURA

Adhihetty, P. J., O'Leary, M. F. N., Chabi, B., Wicks, K. L. i Hood, D. A. (2007): Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 102, 1143-1151.

Aguer C, Mercier J, Man CY, Metz L, Bordenave S, Lambert K, Jean E, Lantier L, Bounoua L, Brun JF, Raynaud de Mauverger E, Andreelli F, Foretz M i Kitzmann M (2010): Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation ex vivo and in vitro of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients. *Diabetologia* 53, 1151–1163.

Allen, D. L., Linderman, J. K., Roy, R. R., Bigbee, A. J., Grindeland, R. E., Mukku, V. i Edgerton, V. R. (1997): Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. *Am. J. Physiol.* 273, C579-C587.

Bigot A, Duddy WJ, Ouandaogo ZG, Negroni E, Mariot V, Ghimbovschi S, Harmon B, Wielgosik A, Loiseau C, Devaney J, Dumonceaux J, Butler-Browne G, Mouly V, Duguez S (2015): Age-associated methylation suppresses *SPRY1*, leading to a failure of re-quiescence and loss of the reserve stem cell pool in elderly muscle. *Cell Rep.* 13, 1172–1182.

Bogdanovic O, Veenstra GJ (2009): DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. *Chromosoma* 118, 549–565

Brameld JM, Mostyn A, Dandrea J, Stephenson TJ, Dawson JM, Buttery PJ, Symonds ME (2000): Maternal nutrition alters the expression of insulin-like growth factors in fetal sheep liver and skeletal muscle. *J. Endocrinol.* 167, 429– 437.

Brown LD, Thorn SR, O'Meara MC, Lavezzi JR, Rozance PJ (2014): A physiological increase in insulin suppresses muscle-specific ubiquitin ligase gene activation in fetal sheep with sustained hypoglycemia. *Physiol. Rep.* 2, e12045.

Bruusgaard, J. C. and Gundersen, K. (2008): In vivo time-lapse microscopy reveals no loss of murine myonuclei during weeks of muscle atrophy. *J. Clin. Invest.* 118, 1450-1457.

Bruusgaard, J. C., Liestøl, K., Ekmark, M., Kollstad, K. and Gundersen, K. (2003): Number and spatial distribution of nuclei in the muscle fibres of normal mice studied in vivo. *J. Physiol.* 551, 467-478.

Bruusgaard, J. C., Liestøl, K. and Gundersen, K. (2006): Distribution of myonuclei and microtubules in live muscle fibers of young, middle-aged, and old mice. *J. Appl. Physiol.* 100, 2024-2030.

Bruusgaard, J. C., Johansen, I. B., Egner, I. M., Rana, Z. A. and Gundersen, K. (2010): Myonuclei acquired by overload exercise precede hypertrophy and are not lost on detraining. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 15111-15116.

Bruusgaard, J. C., Egner, I. M., Larsen, T. K., Dupre-Aucouturier, S., Desplanches, D. and Gundersen, K. (2012): No change in myonuclear number during muscle unloading and reloading. *J. App. Physiol.* 113, 290-296.

Chaillou, T., Kirby, T. J. and McCarthy, J. J. (2014): Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass. *J. Cell Physiol.* 229, 1584-1594.

Confortim HD, Jeronimo LC, Centenaro LA, Felipe PP, Brancalhão RM, Michelin MS, Torrejais MM (2015): Effects of aging and maternal protein restriction on the muscle fibers morphology and neuromuscular junctions of rats after nutritional recovery. *Micron (Oxford, England: 1993)* 71, 7–13.

Costello PM, Rowleson A, Astaman NA, Anthony FE, Sayer AA, Cooper C, Hanson MA, Green LR (2008): Peri-implantation and late gestation maternal undernutrition differentially affect fetal sheep skeletal muscle development. *J. Physiol.* 586, 2371–2379.

Costello PM, Hollis LJ, Cripps RL, Bearpark N, Patel HP, Sayer AA, Cooper C, Hanson MA, Ozanne SE, Green LR (2013): Lower maternal body condition during pregnancy affects skeletal muscle structure and glut-4 protein levels but not glucose tolerance in mature adult sheep. *Reprod. Sci. (Thousand Oaks, Calif.)* 20, 1144–1155.

David Randall, Warren Burggren, Kathleen French (1997): *Animal Physiology*, Fourth edition. W. H. Freeman and Company.

Deng HZ, Deng H, Cen CQ, Chen KY, Du ML (2014): Post-receptor crosstalk between growth hormone and insulin signal in rats born small for gestational age with catch-up growth. *PLoS One* 9, e100459.

Desclee de Maredsous C, Oozeer R, Barbillon P, Mary-Huard T, Delteil C, Blachier F (2016): High-protein exposure during gestation or lactation or after weaning has a period-specific signature on rat pup weight, adiposity, food intake, and glucose homeostasis up to 6 weeks of age. *J Nutr* 146, 21–29.

Duddy, W. J., Cohen, T., Duguez, S. and Partridge, T. A. (2011): The isolated muscle fibre as a model of disuse atrophy: characterization using PhAct, a method to quantify f-actin. *Exp. Cell Res.* 317, 1979-1993.

Dwyer CM, Stickland NC (1994): Supplementation of a restricted maternal diet with protein or carbohydrate alone prevents a reduction in fetal muscle fibre number in the guinea-pig. *Br. J. Nutr.* 72, 173–180.

Egner, I. M., Bruusgaard, J. C., Eftestøl, E. and Gundersen, K. (2013): A cellular memory mechanism aids overload hypertrophy in muscle long after an episodic exposure to anabolic steroids. *J. Physiol.* 591, 6221-6230.

Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, Anthony FW, Ohri SK, Hanson MA (2009): Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *Br. J. Nutr.* 102, 514–519.

Fahey AJ, Brameld JM, Parr T, Buttery PJ (2005): The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. *J. Anim. Sci.* 83, 2564–2571.

Fainberg HP, Almond KL, Li D, Rauch C, Bikker P, Symonds ME, Mostyn A (2014): Impact of maternal dietary fat supplementation during gestation upon skeletal muscle in neonatal pigs. *BMC Physiol.* 14, 6.

Ford SP, Hess BW, Schwoppe MM, Nijland MJ, Gilbert JS, Vonnahme KA, Means WJ, Han H, Nathanielsz PW (2007): Maternal undernutrition during early to midgestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *J. Anim. Sci.* 85, 1285–1294.

Foulstone EJ, Savage PB, Crown AL, Holly JM, Stewart CE (2003): Adaptations of the IGF system during malignancy: human skeletal muscle versus the systemic environment. *Horm. Metab. Res.* 35, 667–674.

Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Takemasa T, Kuwabara T (2014): Wnt protein mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J. Biol. Chem.* 289, 7399–7412.

Granneman, S. and Tollervey, D. (2007): Building ribosomes: even more expensive than expected? *Curr. Biol.* 17, R415-R417.

Gregory, T. R. (2001). Coincidence, coevolution, or causation? DNA content, cell size, and the C-value enigma. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 76, 65-101.

Gundersen, K. (2011): Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 86, 564-600.

Jacobsen SC, Brons C, Bork-Jensen J, Ribel-Madsen R, Yang B, Lara E, Hall E, Calvanese V, Nilsson E, Jorgensen SW, Mandrup S, Ling C, Fernandez AF, Fraga MF, Poulsen P, Vaag A (2012): Effects of short-term high-fat overfeeding on genome-wide DNA methylation in the skeletal muscle of healthy young men. *Diabetologia* 55, 3341–3349.

Kadi, F., Charifi, N., Denis, C., Lexell, J., Andersen, J. L., Schjerling, P., Olsen, S. and Kjaer, M. (2005): The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflügers Arch.* 451, 319-327.

Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L, Taylor PD (2005): A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, R127–R133.

Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI (1999): Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42, 113–116.

Liu X, Pan S, Li X, Sun Q, Yang X, Zhao R (2015): Maternal low-protein diet affects myostatin signaling and protein synthesis in skeletal muscle of offspring piglets at weaning stage. *Eur. J. Nutr.* 54, 971–979.

Mallinson JE, Sculley DV, Craigon J, Plant R, Langley-Evans SC, Brameld JM (2007): Fetal exposure to a maternal low-protein diet during mid-gestation results in muscle-specific effects on fibre type composition in young rats. *Br. J. Nutr.* 98, 292–299.

Maples JM, Brault JJ (2015): Lipid exposure elicits differential responses in gene expression and DNA methylation in primary human skeletal muscle cells from severely obese women. *Physiol. Genomics* 47, 139–146.

Marin P, Andersson B, Krotkiewski M, Bjorntorp P (1994): Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 17, 382–386.

Meneses, C., Morales, M. G., Abrigo, J., Simon, F., Brandan, E. and CabelloVerrugio, C. (2014): The angiotensin-(1–7)/Mas axis reduces myonuclear apoptosis during recovery from angiotensin II-induced skeletal muscle atrophy in mice. *Pflugers Arch.* 467, 1975-1984.

Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, Elgzyri T, Hall E, Nilsson E, Yang BT, Lang S, Parikh H, Wessman Y, Weishaupt H, Attema J, Abels M, Wierup N, Almgren P, Jansson PA, Ronn T, Hansson O, Eriksson KF, Groop L, Ling C (2012): Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 61, 3322–3332.

Olsson AH, Ronn T, Ladenvall C, Parikh H, Isomaa B, Groop L, Ling C (2011): Two common genetic variants near nuclear-encoded OXPHOS genes are associated with insulin secretion in vivo. *Eur. J. Endocrinol.* 164, 765–771.

Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Storgaard H, Madsbad S, Vaag AA (2005): Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. *Diabetologia* 48, 547–552.

Patel HP, Jameson KA, Syddall HE, Martin HJ, Stewart CE, Cooper C, Sayer AA (2012): Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67, 82–87.

Patel HP, Al-Shanti N, Davies LC, Barton SJ, Grounds MD, Tellam RL, Stewart CE, Cooper C, Sayer AA (2014): Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Calcif. Tissue Int.* 95, 308–316.

Pavlath, G. K., Rich, K., Webster, S. G. and Blau, H. M. (1989): Localization of muscle gene products in nuclear domains. *Nature* 337, 570-573.

Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R (1996): Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 45, 947–950.

Quigley SP, Kleemann DO, Kakar MA, Owens JA, Natrass GS, Maddocks S, Walker SK (2005): Myogenesis in sheep is altered by maternal feed intake during the peri-conception period. *Anim. Reprod. Sci.* 87, 241–251.

Raychaudhuri N, Thamocharan S, Srinivasan M, Mahmood S, Patel MS, Devaskar SU (2014): Postnatal exposure to a high-carbohydrate diet interferes epigenetically with thyroid hormone receptor induction of the adult male rat skeletal muscle glucose transporter isoform 4 expression. *J. Nutr. Biochem.* 25, 1066–1076.

Richard Hill, Gordon A. Wyse, Margaret Anderson (2016): *Animal Physiology*, Fourth edition. Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts.

de Rooij SR, Roseboom TJ (2013): The developmental origins of ageing: study protocol for the Dutch famine birth cohort study on ageing. *BMJ Open*. 3, e003167.

Sayer AA, Cooper C (2005): Fetal programming of body composition and musculoskeletal development. *Early Hum. Dev.* 81, 735–744.

Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C (2004): Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 59, M930–M934.

Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Jameson K, Martin HJ, Cooper C (2008): The developmental origins of sarcopenia: using peripheral quantitative computed tomography to assess muscle size in older people. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 63, 835–840.

Sharples AP, Al-Shanti N, Stewart CE (2010): C2 and C2C12 murine skeletal myoblast models of atrophic and hypertrophic potential: relevance to disease and ageing? *J. Cell. Physiol.* 225, 240–250.

Sharples A, Polydorou I, Hughes D, Owens D, Hughes T, Stewart C (2015a) Skeletal muscle cells possess a ‘memory’ of acute early life TNF- α exposure: role of epigenetic adaptation. *Biogerontology* DOI: 10.1007/s10522-015-9604-x

Smith JAH, Collins M, Grobler LA, Magee CJ, Ojuka EO (2007) Exercise and CaMK activation both increase the binding of MEF2A to the Glut4 promoter in skeletal muscle in vivo. *Am. J. Physiol. – Endocrinol. Metabol.* 292, E413–E420.

Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, Pandya JD, Patel MS (2006): Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, E792–E799.

Stewart CE, James PL, Fant ME, Rotwein P (1996): Overexpression of insulin-like growth factor-II induces accelerated myoblast differentiation. *J. Cell. Physiol.* 169, 23–32.

Tajbakhsh (2009): Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. *Journal of Internal Medicine.*

Taguchi T, Kishikawa H, Motoshima H, Sakai K, Nishiyama T, Yoshizato K, Shirakami A, Toyonaga T, Shirontani T, Araki E, Shichiri M (2000): Involvement of bradykinin in acute exercise-induced increase of glucose uptake and GLUT-4 translocation in skeletal muscle: studies in normal and diabetic humans and rats. *Metabolism* 49, 920–930

Tanner CJ, Barakat HA, Dohm GL, Pories WJ, MacDonald KG, Cunningham PR, Swanson MS, Houmard JA (2002): Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282, E1191–E1196.

von Walden, F., Casagrande, V., Ostlund Farrants, A.-K. and Nader, G. A. (2012): Mechanical loading induces the expression of a Pol I regulon at the onset of skeletal muscle hypertrophy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 302, C1523-C1530.

Wada, K. I., Katsuta, S. and Soya, H. (2003): Natural occurrence of myofiber cytoplasmic enlargement accompanied by decrease in myonuclear number. *Jpn. J. Physiol.* 53, 145-150.

Wang H, Wilson GJ, Zhou D, Lezmi S, Chen X, Layman DK, Pan YX (2015): Induction of autophagy through the activating transcription factor 4 (ATF4)- dependent amino acid response

pathway in maternal skeletal muscle may function as the molecular memory in response to gestational protein restriction to alert offspring to maternal nutrition. *Br. J. Nutr.* 114, 519–532.

Wilson SJ, Ross JJ, Harris AJ (1988): A critical period for formation of secondary myotubes defined by prenatal undernourishment in rats. *Development* 102, 815–821.

Woo M, Isganaitis E, Cerletti M, Fitzpatrick C, Wagers AJ, Jimenez-Chillaron J, Patti ME (2011): Early life nutrition modulates muscle stem cell number: implications for muscle mass and repair. *Stem Cells Dev.* 20, 1763–1769.

Yates DT, Clarke DS, Macko AR, Anderson MJ, Shelton LA, Nearing M, Allen RE, Rhoads RP, Limesand SW (2014): Myoblasts from intrauterine growth-restricted sheep fetuses exhibit intrinsic deficiencies in proliferation that contribute to smaller semitendinosus myofibres. *J. Physiol.*, 592, 3113–3125.

Zeng Y, Gu P, Liu K, Huang P (2013): Maternal protein restriction in rats leads to reduced PGC-1alpha expression via altered DNA methylation in skeletal muscle. *Mol. Med. Rep.* 7, 306–312.

Zhilin Zou, Tao Tao, Hongmei Li i Xiao Zhu (2020): mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell & Bioscience* 10.

Zhu MJ, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M (2004): Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol. Reprod.* 71, 1968–1973.

Zhu MJ, Ford SP, Means WJ, Hess BW, Nathanielsz PW, Du M (2006): Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J. Physiol.* 575, 241–250.

Zhu MJ, Han B, Tong J, Ma C, Kimzey JM, Underwood KR, Xiao Y, Hess BW, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M (2008): AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *J. Physiol.* 586, 2651–2664.