

Hans Hoppeler¹, Oliver Baum¹, Matthias Mueller², Glenn Lurman¹

¹ Institut für Anatomie, Universität Bern, Baltzerstrasse 2, CH-3000 Bern 9

² Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Finkenhubelweg 11, 3012 Bern

Molekulare Mechanismen der Anpassungsfähigkeit der Skelettmuskulatur

Zusammenfassung

Die menschliche Skelettmuskulatur verfügt über eine erstaunliche Anpassungsfähigkeit. Diese hängt von der Art der Belastung ab. Dauerleistungstraining führt zu einer Vermehrung des Mitochondriengehalts der Muskulatur und zu einer Verbesserung der Kapillarisation. Krafttraining führt zu einer Vergrößerung des Muskelquerschnitts, welcher vor allem auf einer Zunahme der myofibrillären Proteine (Aktin und Myosin und assoziierte Eiweisse) beruht. Molekularbiologische Techniken gestatten es seit etwa 15 Jahren, die Signalkaskaden und Mechanismen der Muskelanpassungen zu untersuchen und zu verstehen. Es hat sich gezeigt, dass Dauerleistungstraining über verschiedene Signalwege Muskelanpassungen im Wesentlichen über Transkriptionsveränderungen steuert. Im Gegensatz dazu sind Translationsveränderungen wichtig für die Anpassungen, hervorgerufen durch Krafttraining. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Dauerleistungs- und Krafttraining auf molekularer Ebene interagieren und sich gegenseitig behindern. Diese Übersicht versucht die wesentlichen Elemente der transkriptionellen und translationellen Steuerung des Muskelphänotyps in einem funktionellen Kontext darzustellen.

Stichworte:

Muskel, Mitochondrien, Kapillaren, Transkription Translation, Training

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 59 (1), 6–13, 2011

Hintergrund

Die menschliche Skelettmuskulatur ist mit einer erstaunlichen Anpassungsfähigkeit ausgestattet. 6 Wochen intensives Dauerleistungstraining kann bei vorher Untrainierten zu einer Zunahme der VO_{2max} (maximalen Aufnahmefähigkeit von Sauerstoff) um 15% führen. Dabei vermehren sich Kapillaren und Mitochondrien in den belasteten Skelettmuskeln um bis zu 30% [31]. Im Krafttraining können wir nach 2 Monaten Training Zunahmen der Muskelkraft und des Muskelquerschnitts von ebenfalls bis zu 30% beobachten [61]. Die funktionellen Verbesserungen basieren auf strukturellen Anpassungen, welche auf entsprechenden Anpassungen der Syntheseleistungen für Tausende von Proteinen in koordinierter Art beruhen.

Um überhaupt eine Anpassung vorzunehmen, muss der belastete Muskel Einrichtungen haben, um Reize spezifisch zu detektieren und Steuerungsvorgänge der Proteinsynthese (und Degradation) einzuleiten. Dabei steht der Muskel einer komplexen Mischung von Reizen gegenüber. Bei muskulärer Tätigkeit können wir davon ausgehen, dass mindestens mechanische Belastung, hormonelle Veränderungen, neuronale Aktivierung und metabolische Störungen als Reize in Frage kommen [21]. Jeder dieser Hauptstressoren bedient sich verschiedener Signalkaskaden, um der Muskelfaser

Abstract

Human skeletal muscle exhibits an outstanding phenotypic plasticity. Endurance training leads to massive increases of mitochondria and improves capillarization. Strength training increases muscle cross-sectional area mainly by increasing myofibrillar proteins. Over the last 15 years many molecular techniques have become available which have allowed for understanding of the basic adaptive mechanism behind muscle plasticity. Multiple parallel pathways increasing mainly transcriptional activities for selected muscle proteins are responsible for endurance training related muscle changes. Muscle changes associated with strength training are dominantly achieved by modifying translational mechanisms. This review intends to delineate the relevant molecular mechanism in a functional context which is responsible for the phenotypic plasticity of adult skeletal muscle tissue.

Keywords:

muscle, capillaries mitochondria, translation, transcription, exercise training

die Umstände der Belastung mitzuteilen. Die Signale haben grundsätzlich zwei Aufgaben. Einerseits dienen sie dazu, die Homöostase wieder herzustellen; andererseits werden durch die Signalkaskaden Veränderungen in der Muskelzelle eingeleitet, welche es möglich machen, zukünftig ähnlichen Reizen besser standhalten zu können.

Trainingsprotokolle bestehen aus einer ganz spezifischen Abfolge von Reizen, bei denen Intensität, Dauer und Häufigkeit der Belastung in beliebiger Art variiert sein können. Beim Krafttraining steht der mechanische Reiz, beim Dauerleistungstraining die metabolische Störung im Vordergrund. Die praktisch unbeschränkte Anzahl von kombinatorischen Möglichkeiten macht es schwierig, Trainingsprotokolle untereinander zu vergleichen oder genau zu replizieren. Zusätzlich ist im Prinzip jedes Training mit einer Antwort des Gesamtkörpers verbunden. Herz, Kreislaufsystem, Zentralnervensystem, Nieren etc. werden im Training mit beansprucht und sind damit ebenfalls Anpassungsvorgängen ausgesetzt. Wir werden letztere bei der Betrachtung der molekularen Aspekte von Muskelanpassungen vernachlässigen.

Eine Schwierigkeit bei der Beschreibung der molekularen Anpassungsfähigkeit der Skelettmuskulatur besteht weiterhin darin, dass ein Grossteil der Vorstellungen, welche wir über diese Vor-

gänge besitzen, an Modellen entwickelt wurden, welche mit Dauerleistungs- oder Krafttraining beim Menschen wenig gemeinsam haben. Dabei stehen z.B. Experimente an genetisch manipulierten Organismen (oft Mäuse) oder an Zellkulturen im Vordergrund. Diese sind notwendig, um einzelne Partner an Signalkaskaden zu identifizieren und zu manipulieren. Inwieweit diese Art von Ergebnissen auf den Menschen in einer Trainingssituation übertragen werden können, bleibt dahingestellt.

Eine weitere Schwierigkeit, Signalvorgänge zu beurteilen, besteht darin, dass die Signalnetzwerke, welcher sich die Muskelzelle zur Reizdetektion bedient, viele Eingangspunkte besitzen, massiv parallel und über feedback und feedforward Mechanismen verfügen. Die grundsätzliche Topographie dieser Netzwerke ist in der Evolution sehr stabil [11]. Damit benutzen unterschiedliche Spezies sehr ähnliche oder sogar gleiche Signalwege. Was aber sehr unterschiedlich ist, ist die Gewichtung der einzelnen Knotenpunkte in einem gegebenen Netzwerk. Dies führt dazu, dass Spezies sehr unterschiedlich auf denselben Reiz antworten können (Speziespezifität). So vermehren Ratten unter Dauerleistungstraining die Myoglobinkonzentration der Muskulatur [5], was beim Menschen nicht (oder nur bei Training in Hypoxie) beobachtet wird [78]. Bei fettreicher Diät vermehren Ratten den Mitochondriengehalt der Muskulatur [45], was (leider) beim Menschen nicht beobachtet werden kann [81]. Eine grössere Anzahl von weiteren Beispielen könnte angefügt werden, was belegt, wie vorsichtig wir bei der Extrapolation von tierexperimentellen Daten sein müssen.

Die vorliegende Übersicht basiert auf einer umfassenden Übersichtsarbeit in Englisch [30] und beschränkt sich auf eine stark gekürzte Darstellung der wichtigsten Zusammenhänge. Für eine vollständige Darstellung sei auf die Originalarbeit verwiesen.

Dauerleistungstraining

Dauerleistungstraining gestattet es uns, über eine bestimmte Zeitdauer eine höhere Leistung zu erbringen – oder aber eine gegebene Leistung über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Dies setzt eine höhere Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems voraus, auf welche hier nicht eingegangen wird. Auf dem Niveau der Muskulatur wird im Wesentlichen die Blutversorgung (Kapillarisation) verbessert, und die Muskelzellen erhalten mehr Mitochondrien. Also diejenigen Organellen, welche für die ATP-Regeneration zuständig sind. Wie oben erwähnt, sind dabei Zunahme der Kapillarisation und des Mitochondriengehalts um bis zu 30% beschrieben. Dies stellt eine enorme Syntheseleistung der Muskelzellen dar. Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass die Verbesserungen vor allem auf transkriptionellen Veränderungen beruhen, genauer eine vermehrte Überschreibung relevanter DNA in mRNA, welche für die muskulären Veränderungen unter Dauerleistung verantwortlich sind [66, 68]. Die Frage stellt sich damit, welche Reize verantwortlich sind für die transkriptionelle Aufregulierung.

Energiezustand der Muskelzelle und AMPK: Der Energiezustand der Muskelzelle wird über das ATP-, ADP-, AMP-System erfasst. Bei fortgesetzter muskulärer Tätigkeit kommt es unter anderem zu einem Anstieg der AMP-Konzentration in der Muskelzelle. AMPK wird durch Bindung von AMP aktiviert wobei als Folge generell Energie liefernde Prozesse (z.B. Glucoseaufnahme, Lipidoxidation) unterstützt werden und Energie verbrauchende Prozesse wie Protein- und Lipidsynthese behindert werden [26]. AMPK kann PGC1- α (der wichtigste Aktivator mitochondrialer Biogenese) direkt phosphorylieren und scheint sowohl wichtig für die zelluläre Homöostase als auch für die transkriptionelle Aufregulierung im Sinne der unter Dauerleistung beobachteten Veränderungen.

Kalzium-abhängige Signalwege: Es gibt eine ganze Reihe von Kalzium-abhängigen Signalkaskaden. Diese werden über die neuronale Erregung und folgende Depolarisation der Muskelzelle aktiviert. Dabei scheinen die Kalziumkaskaden in unterschiedlicher Form, Dauer, Häufigkeit und Intensität der muskulären Aktivität in diskrete Kinasesignale umzuwandeln [13, 71]. Erschwerend wirkt bei der Beurteilung der Wertigkeit der Kalziumsignale, dass mit

der Muskelaktivierung auch immer ATP-Verbrauch verbunden ist und damit eine Aktivierung des AMPK-Systems. Kalzium-abhängige Signalwege scheinen auch für die im Dauerleistungstraining begünstigte Bevorzugung des langsamen Fasertyps (Typ I) involviert zu sein [17].

Sauerstoff-Radikale (ROS) und Redox-Signalwege: Bei körperlicher Arbeit und dem assoziierten Sauerstoffumsatz in Mitochondrien, fallen in kleinerem Umfang freie Radikale und Peroxide an. Diese extrem reaktionsfähigen kleinen Moleküle wurden lange Zeit vor allem als schädlich angesehen; als Verursacher des «oxidativen Stresses» [67]. Es ist damit auch heute noch gängige Praxis, Sportgetränken Antioxidantien beizumischen. Heute werden ROS (reactive oxygen species) und RNS (reactive nitrogen species) als wichtige Mittler zellulärer Anpassungsvorgänge, vor allem durch Beeinflussung von Redox-Vorgängen, angesehen. Die Muskelzelle hat ein umfangreiches Schutzsystem gegen Schäden durch ROS. An diesem Schutzsystem sind verschiedene Enzymsysteme beteiligt, welche Redoxsensitiv sind und über ROS induziert werden können. Auch an der mitochondrialen Biogenese (via PGC- α) sind ROS beteiligt. Der Körper scheint also nicht nur in der Lage mit den in der Dauerleistung anfallenden Sauerstoffradikalen umzugehen – sondern nützt diese auch für die Steuerung der Anpassungsvorgänge.

Hypoxie und HIF-1 α : Lokale Gewebshypoxie während muskulärer Tätigkeit wurde lange als der möglicherweise wichtigste Faktor für Dauerleistungsveränderungen an der Skelettmuskulatur angesehen. Tatsächlich können sehr niedrige Sauerstoffpartialdrucke in der arbeitenden Muskulatur gemessen werden [69]. Es wurde dann auch ein Transkriptionsfaktor (HIF-1 α) gefunden, welcher, über einen komplexen Mechanismus, in Hypoxie aktiviert wird und der in der Lage ist, eine grosse Anzahl Effektorgene im Sinne einer Hypoxieantwort zu aktivieren [74]. Unter dem Einfluss von HIF-1 α werden zum Beispiel die Aufnahme von Glucose gefördert, es findet eine Aufregulierung verschiedener mitochondrialer Gene sowie eine Verschiebung des zellulären Metabolismus in Richtung Glykolyse statt, und die Kapillarneubildung wird unter VEGF gefördert. Die genaue Rolle von HIF-1 α ist aber umstritten. Es wurde festgestellt, dass HIF-1 α knock-out Mäuse ein verbessertes Dauerleistungsvermögen und vermehrt Mitochondrien und Kapillaren aufweisen [50]. Dieser paradoxe Befund konnte mit einem konstitutiv erhöhten Spiegel an phosphoryliertem AMPK erklärt werden, und es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Dauerleistungstraining HIF-1 α unterdrückt und damit indirekt via eine Erhöhung der AMPK die Muskelantwort steuert [49]. Diese kontroversen Befunde zeigen eine weitere Schwierigkeit der Analyse von molekularen Anpassungsvorgängen im Skelettmuskel. Der Stress in jeder Form von muskulärer Tätigkeit (Dauerleistung oder Kraft) ist von einer Dauer von Minuten bis maximal Stunden, das heisst, er ist vorübergehend und im Sinne eines Trainings dann auch repetitiv. Genetisch manipulierte Organismen tragen Veränderungen, welche permanent aktiv sind. Dies führt in den meisten Fällen zu Kompensationsvorgängen, welche zu einem dauerhaft modifizierten Phänotyp führen; d.h. wir beobachten nicht so sehr den Effekt der Genmanipulation, sondern mehr die durch die Genmanipulation in der Zelle und im Organismus hervorgerufenen Kompensationsvorgänge.

Wird Hypoxie als Zusatzstress im Training benutzt, liegen gute Daten dafür vor, dass unter diesen Trainingsbedingungen (train high – live low) zusätzliche molekulare Anpassungsvorgänge in der Muskulatur ausgelöst werden, welche in Normoxie nicht zu beobachten sind. Allerdings sind die durch diese Intervention erzielbaren funktionellen Veränderungen/Verbesserungen relativ klein und schwierig mit physiologischen Methoden zu erfassen [86]. Gesamthaft gesehen scheint es nicht die lokale muskuläre Hypoxie beim Training, sondern eher Hypoxie als Umweltfaktor zu sein, welche Einfluss auf Muskel Struktur und Funktion nehmen kann.

Das PPAR-System und Substratmetabolismus: Die PPAR-Familie der Transkriptionsfaktoren sind Schlüsselregulatoren des Lipidmetabolismus und der Entzündung [4]. Als Liganden für die PPAR-Proteine kommen eine grosse Anzahl von Fettsäuren,

gesättigte und ungesättigte, in Frage. Synthetische Liganden (z.B. Fenofibrat und Clofibrat) werden als Lipidsenker eingesetzt [23]. Die PPAR-Proteine funktionieren als intramyozelluläre Lipidsensoren und sind in der Lage, Aktivierung und Deaktivierung von transkriptionellen Koaktivatoren und Korepressoren zu steuern. Es gibt drei Subtypen von PPAR-Proteinen mit unterschiedlichen Funktionen und Gewebslokalisationen. PPAR beta/delta scheint für die Skelettmuskulatur am wichtigsten zu sein; aufreguliert bei Dauerleistungstraining und im Fasten und wichtig für die Förderung des Lipidmetabolismus und Vermehrung der Typ-I-Fasern [40, 82]. Die genaue Funktion der verschiedenen PPAR-Proteine ist nicht abschliessend geklärt aber es scheint wahrscheinlich, dass auch ein Zusammenspiel dieser Faktoren über die Gewebsgrenzen hinweg von Bedeutung ist.

PGC-1 α als Masterregulator: PGC-1 α ist der Schlüsseleffektor praktisch aller Signalwege, welche im Dauerleistungstraining aktiviert werden. PGC- α ist nicht ein Transkriptionsfaktor, sondern ein transkriptioneller Koaktivator. Es ist ein Multiproteinkomplex, welcher in der Lage ist, als «Masterregulator» die unterschiedlichsten Signale aufzunehmen und aus diesen eine komplexe und koordinierte Genantwort über hunderte von Genen einzuleiten [79]. PGC-1 α bindet und aktiviert Transkriptionsfaktoren wie z.B. NRF-1, NRF-2, MEF2, FOXO etc. und funktioniert, mit gebundenen Transkriptionsfaktoren, als Plattform für Enzyme, welche den Zugang zur DNA modulieren können (z.B. HAT, CREB, TRAP/DRIP). NRF-1 und -2 haben Bindungsstellen auf sehr vielen Promotoren von mitochondrialen Genen wie auch von Tfam, von mitochondrialen Importproteinen sowie von Fissions- und Fusionsproteinen. Damit wird letztlich auch sichergestellt, dass eine Koordination des nukleären und mitochondrialen Genoms bei der mitochondrialen Biogenese stattfindet [29]. PGC-1 α genügt für die mitochondriale Biogenese – aber eine Trainingsantwort ist ohne PGC-1 α möglich, wenn auch ausgehend von einem geringeren Mitochondriengehalt [46]. Die PGC-1 Familie von transkriptionellen Koaktivatoren kontrolliert Aktivitäts- oder ernährungsbezogene Veränderungen des zellulären Metabolismus und vermutlich auch Zirkadiane-Schwankungen [47]. Als Gegenspieler zu den transkriptionellen Aktivatoren scheint es auch transkriptionelle Repressoren zu geben, welche in Situationen eingesetzt werden, in denen eine globale Repression des Metabolismus stattfindet, wie zum Beispiel im Winterschlaf von Säugetieren [59]. Ein solcher Gegenspieler zu PGC- α in der Muskulatur scheint RIP140 zu sein [84].

Verbesserung der Kapillarisation: Es ist seit langer Zeit bekannt, dass die Vermehrung des Mitochondriengehalts der Muskulatur einhergeht mit einer ähnlichen Erhöhung der Kapillarisation. Dazu braucht es Angiogenese. Für die Angiogenese spielen eine ganze Reihe von Faktoren eine Rolle, darunter z.B. eine Scherkräfte induzierte Erhöhung der eNOS [3]. Auch Angiopoietine und PDGFs müssen in der richtigen Menge und zur richtigen Zeit vorhanden sein, damit es zur erfolgreichen Angiogenese kommt [33]. Eine Schlüsselrolle spielt dabei VEGF, ein von Muskelzellen produzierter Transkriptionsfaktor, welcher die Teilung und Migration von Endothelzellen fördert. Seit kürzerer Zeit ist es auch bekannt, dass β -adrenerge Stimulation ebenfalls ein potenter Stimulus für Angiogenese sein kann [87]. β -adrenerge Stimulation führt über die Aktivierung eines alternativen Promotors zu Aktivierung von PGC-1 α 2/3, welches wichtige angiogene Faktoren wie VEGF aktivieren kann.

Krafttraining

Im Krafttraining wird der Muskel relativ wenigen, aber möglichst hohen mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt. Klassischerweise kommt es dabei zu einer Vermehrung der myofibrillären Proteine, während Mitochondrien und Kapillaren im Wesentlichen unverändert bleiben. In der vorliegenden Zusammenfassung wird kein Unterschied zwischen konzentrischem und exzentrischem Training gemacht. Es wird davon ausgegangen, dass typische Krafttrainingsprogramme sowohl konzentrische wie exzentrische Komponenten enthalten.

Ernährung und Proteinsynthese: Die Muskelmasse ist über die Lebensspanne erstaunlich konstant. Dabei müssen sich anabole und katabole Vorgänge die Waage halten. Erst in höherem Alter kommt es zu einer Abnahme der Muskelmasse durch Faseratrophie, Verlust an motorischen Einheiten und Verlust an kontraktilen und metabolen Eigenschaften der Muskelfaser [34]. Dieser Zustand wird als Sarkopenie bezeichnet und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Betrachtung. Solange wir in der Lage sind, die Muskelmasse zu erhalten, spielt dafür die Proteinaufnahme eine grössere Rolle als die Proteindegradation [65].

mTOR und Aminosäuren: Für die Aufrechterhaltung der Muskelmasse spielt mTOR eine ausschlaggebende Rolle. mTOR ist unter anderem in der Lage, das Vorhandensein von anabol wirkenden Aminosäuren im Plasma, besonders wichtig ist dabei Leuzin, direkt festzustellen. mTOR ist ein Schlüsselfaktor für die Kontrolle der Translation und wirkt sowohl auf die RNA-Translationsinitiation als auch auf die Elongation [36]. Es wird davon ausgegangen, dass wir einen Bedarf an etwa 10 g essentieller Aminosäuren pro Tag haben, unabhängig vom Alter. Wobei im Alter die Responsivität für Aminosäuren abnimmt [43]. Bei Krafttraining scheint eine Einnahme von 20 g essentieller Aminosäuren notwendig zu sein [58].

Die IGF-Akt-mTOR-Achse: IGF-1 ist ein Peptidhormon, welches zu 50% mit Insulin identisch ist. Im Gegensatz zum Insulingen kodiert das IGF-1-Gen für multiple gewebsspezifische Protein Isoformen. IGF-1-Isoformen wirken in unterschiedlichem Umfang wachstumshormonabhängig parakrin und autokrin, sowohl als zirkulierende Hormone als auch als lokale Wachstumsfaktoren [73]. Die IGF-1 Aktivität wird zusätzlich durch verschiedene IGF-Bindungsproteine beeinflusst [20]. Der Muskel ist in der Lage, auf mechanischen Reiz eine muskelspezifische Form des IGF's zu produzieren, welche als MGF (mechanischer Wachstumsfaktor) bekannt wurde [25]. Die Rolle von MGF ist zurzeit umstritten [51].

Muskelzellen verfügen über Insulin- und IGF-Rezeptoren. Während die Insulinrezeptoren hauptsächlich metabol regulatorisch aktiv sind, kontrollieren die IGF-Rezeptoren Wachstum und Entwicklung. Der IGF-1-Rezeptor aktiviert verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden. Dabei steht die Aktivierung von Akt über verschiedene Zwischenschritte für die Muskelhypertrophie im Vordergrund [62]. Aktivierung von Akt genügt zur Muskelhypertrophie [44]. Akt wirkt wiederum über Zwischenschritte indirekt fördernd auf mTOR und begünstigt damit den Translationsprozess. Zusätzlich wirkt Akt hemmend auf FOXO und behindert dadurch Atrophieprozesse [72]. Die IGF-Akt-mTOR-Achse, die hier nur grob skizziert ist, hat damit einerseits eine Schlüsselwirkung in der Anhäufung von myofibrillären Proteinen und interferiert zusätzlich mit Atrophie-begünstigenden Signalvorgängen.

mTOR ist ein Schlüsselprotein in der Regulation von Zellproliferation, Zellwachstum, Differenzierung, Proteinsynthese, Energiehomöostase und Substratmetabolismus [70]. mTOR funktioniert als integraler Bestandteil der Insulin/IGF-Signalkaskade und als Insulin-unabhängiger Substratsensor [27, 41]. Zusätzlich ist mTOR auch verantwortlich für Krafttraining-induzierte Veränderungen an der Skelettmuskulatur [14]. Es besteht eine starke Assoziation von mechanischer Belastung und mTOR-Aktivierung [8]. In diesem Zusammenhang spielt auch die FAK eine wichtige Rolle – letztere ist in der Lage, Akt-unabhängige Translationsvorgänge zur vermehrten Proteinbildung in Muskelzellen zu fördern [38].

Es ist bekannt, dass mTOR über das AMPK-System (siehe oben) durch den Energiestatus der Muskelzelle beeinflusst wird. Bei hohem Energieverbrauch findet eine Aktivierung des AMPK-Systems statt, welche sich negativ auf mTOR auswirkt [32]. Damit wird die Proteinsynthese in diesem Zustand unterbunden. Auch die Faktoren REDD1 und REDD2 haben in Hypoxie, bei hohen Dosen von Glucocorticoiden und unter Alkohol einen negativen Einfluss auf mTOR [57]. Generell scheint der REDD-Signalweg mTOR negativ kontrollieren zu können. Gesamthaft gesehen ist die IGF-1-Akt-mTOR-Achse ein wichtiger Integrator von Information über den Hormonstatus, Metabolismus, Cytokine und mechanischen Reiz. Auch besteht zwischen dieser Achse und dem Energiestatus eine wichtige Interdependenz.

Myostatin: Myostatin ist ein Hauptregulator der embryonalen Myogenese und des frühen Muskelwachstums [55]. Myostatin wird von der Muskelzelle abgegeben und wirkt sowohl systemisch durch die Zirkulation als auch lokal autokrin und parakrin. Im ausdifferenzierten Muskel wirkt sezerniertes Myostatin als «prokachektischer» Faktor und begünstigt Muskelschwund [54]. Wird die Myostatin-Genexpression unterdrückt, kommt es zu einem massiven Muskelwachstum [83]. Myostatin wird als der wichtigste Faktor zur Kontrolle der Muskelmasse in adultem Zustand angesehen und zwar unter Vermittlung von mTOR-abhängigen und mTOR-unabhängigen Signalwegen.

Satellitenzellen: Bei der Skelettmuskulatur handelt es sich um ein ausdifferenziertes Gewebe mit postmitotischen Kernen. Die Muskulatur besitzt aber myogene Vorläuferzellen (Stammzellen), welche als Satellitenzellen bezeichnet werden. Satellitenzellen machen etwa 1–4% der Kerne aus, welche bei Skelettmuskelfasern innerhalb der Basalmembran zu finden sind. Die Satellitenzellen erfüllen Stammzellkriterien, da sie in der Lage sind, sich im Wachstum und bei Reparaturvorgängen in postmitotische Kerne zu differenzieren unter Erhaltung der Stammzellpopulation [85]. In unbelastetem Muskelgewebe sind die Satellitenzellen im Ruhezustand. Die Aktivierungsvorgänge für Satellitenzellen, welche für Wachstum und Reparatur vermutlich unterschiedlich sind, sind zurzeit wenig bekannt. Bei mTOR-kontrolliertem Wachstum der Muskelzellen ist gezeigt worden, dass Wachstum um etwa 20% ohne Satellitenzellaktivierung stattfinden kann [35]. Bei grösserem Wachstum werden Satellitenzellen aktiviert und deren Zellkerne in die Skelettmuskelfaser integriert. Man geht davon aus, dass dies geschieht, um das Kern/Zytoplasmaverhältnis zu erhalten. In diesem Falle findet also eine Rekrutierung von DNA statt. Die Wertigkeit und Abfolge der dazu notwendigen Signale ist für Krafttraining noch wenig bekannt.

Androgene: Aus Metaanalysen klinischer Versuche scheint es klar, dass Testosteronapplikation einen günstigen Einfluss auf die Muskelmasse hat und zwar unabhängig vom Alter [6]. Dabei sind zurzeit die genauen Mechanismen der Testosteronwirkung nicht bekannt. Grossangelegte klinische Versuche mit Testosterone bei Populationen von älteren Männern mussten aber trotz positiver Wirkungen des Testosterons auf Kraft und Muskelmasse abgebrochen werden. Dies, weil es zu häufigen kardiovaskulären Zwischenfällen kam. Aus der Kraftsportszene ist gut bekannt, dass unter Testosteron die Muskelmasse sowohl durch Hypertrophie als auch durch Hyperplasie zunehmen kann. Mindestens in Mausmodellen kann Testosteron zudem die altersabhängige Muskelatrophie durch Apoptose weitgehend unterbinden [39]. Als Mechanismen kommen die Unterdrückung von Myostatin und die Reduktion oxidativen Stresses in Frage. Aufgrund des grossen Interesses an der Bekämpfung der Sarkopenie werden zurzeit grosse Anstrengungen unternommen, um selektive Androgenrezeptor-Modulatoren zu finden [7].

Zusammenfassung Dauerleistungs- und Krafttraining

Im Dauerleistungstraining sehen wir eine umfassende und koordinierte Aufregulierung der Genexpression. Der Energiestatus der Muskelzelle, die Kalziumfluktuationen und die ROS scheinen mindestens beim Menschen die wichtigste Rolle zu spielen. Fettsäuren wirken über die PPAR-Signalwege oder können im Falle des Glycogens AMPK direkt beeinflussen. Trainingsinduzierte Vermehrung der Durchblutung und Erhöhung der Adrenalinpiegel sind wichtig für die Induktion der Angiogenese. Die bekannten Signalwege enden alle auf PGC-1, welches seinerseits keine spezifischen DNA-Sequenzen erkennt, sondern als transkriptioneller Koaktivator fungiert und den Zugang zu DNA orchestriert. Im Gegensatz zum Dauerleistungstraining ist Krafttraining hauptsächlich mit erhöhter Translation verbunden. mTOR ist der Hauptintegrator im Krafttraining und verantwortlich für die Erhöhung der Synthese von hauptsächlich myofibrillären Proteinen durch Translationsinitiation und Translationselongation. Auf mTOR konvergieren über die IGF-Akt-Achse Wachstumshormon-abhängige Wachstumsfaktoren, und zum Teil unabhängig davon mechanischer Reiz. Essentielle Ami-

nosäuren, speziell Leuzin, können mTOR direkt aktivieren. Zusätzlich gibt es verschiedene Möglichkeiten, mTOR zu unterdrücken, darunter spielen Myostatin und ein niedriger zellulärer Energiestatus eine besondere Rolle. Proteinsynthese-abhängige Hypertrophie ist im Wesentlichen auf eine Zunahme von 20% beschränkt. Darüber hinaus muss eine Rekrutierung von Satellitenzellen erfolgen, um die Grösse der myonuklearen Domänen zu erhalten.

Interaktion von Kraft und Dauerleistungstraining

Hickson [28] konnte schon vor langer Zeit nachweisen, dass gleichzeitiges Training für Dauerleistung und Kraft die Kraftzunahme behindert oder verunmöglicht. In Modellversuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass kurze hochfrequente Stimulationsmuster zu einer Aktivierung der Akt-mTOR-Achse führen, während niederfrequente Dauerstimulation das AMPK-PGC-1-System aktivieren [1]. In Trainingsversuchen beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Dauerleistungstraining unmittelbar vor Krafttraining dazu führt, dass die anabole Antwort ausbleibt [15]. Bei Krafttraining vor Dauerleistungstraining kommt es zu Entzündungszeichen und zu Proteinkatabolismus. Es wird deswegen heute, mindestens im Hochleistungssport, empfohlen, Kraft- und Dauerleistungstraining zu separieren (Blocktraining). Dies lässt sich aufgrund der molekularen Interaktionen zwischen Kraft- und Dauerleistungstraining verstehen (*Abb. 1*).

Micro-RNAs

miRNA sind kleine, 19–23 Nukleotid lange, nicht kodierende RNAs, welche sich mit Argonaut-Proteinen assoziieren, um spezifische komplementäre kodierende RNA für die Translation zu blockieren [56]. Dabei kommen eine ganze Reihe unterschiedlicher molekularer Mechanismen zum Einsatz [18]. Im Menschen sind circa 400 miRNA beschrieben, von denen jede die Möglichkeit hat, 100 bis 200 Ziel-RNAs zu blockieren [42]. Für die Skelettmuskulatur ist gezeigt worden, dass miRNA in der Myogenese kritisch notwendig sind [12]. Es gibt auch Hinweise, dass miRNAs in der Muskelregeneration und in der Aktivierung des Typ-I-Faserprogramms von Bedeutung sind [53, 60]. Im Moment gibt es nur relativ wenig Hinweise für die Bedeutung von miRNA für den normalen muskulären Trainingsprozess (Kraft oder Dauerleistung). Wir müssen zur Kenntnis nehmen, dass miRNA eine zusätzliche Möglichkeit für proteinkodierende Gene darstellt, die Realisierung des Genprogramms mit miRNAs zu beeinflussen [80]. Neben der Rolle der miRNA in der posttranskriptionellen Regulation, besteht potenziell auch die Möglichkeit für therapeutische Manipulation von mRNA, ohne deren protein-kodierende Funktion zu behindern.

Epigenetische Mechanismen

Wir haben verschiedene Male in dieser Übersicht dargestellt, dass trainingsrelevante molekulare Mechanismen auf akuten Veränderungen der Zugänglichkeit der DNA beruhen. Dabei spielen DNA-Methylierung, Veränderungen in der Chromatinzugänglichkeit, Histon-Modifikation und miRNA-kontrollierte Genabschaltung eine Rolle. [24]. Diese epigenetischen Veränderungen können kurzfristigen Charakter haben oder sie können sich längerfristig etablieren (molekulares Gedächtnis). Es ist sogar möglich, dass sich epigenetische Zustände vererben und damit eine Funktionsveränderung erblich wird, ohne Veränderung kodierender Sequenzen [37, 77]. Die Beobachtung epigenetischer Marker in eineiigen Zwillingen hat gezeigt, dass letztere bei Geburt genetisch und epigenetisch praktisch identisch sind. Im Alterungsprozess findet dann aber eine individuell unterschiedliche Anhäufung von epigenetischen Modifikationen statt (DNA-Methylierung und Histon Acetylierung). Diese Beobachtung erklärt unterschiedliche Aspekte des Phänotyps eineiiger Zwillinge [22].

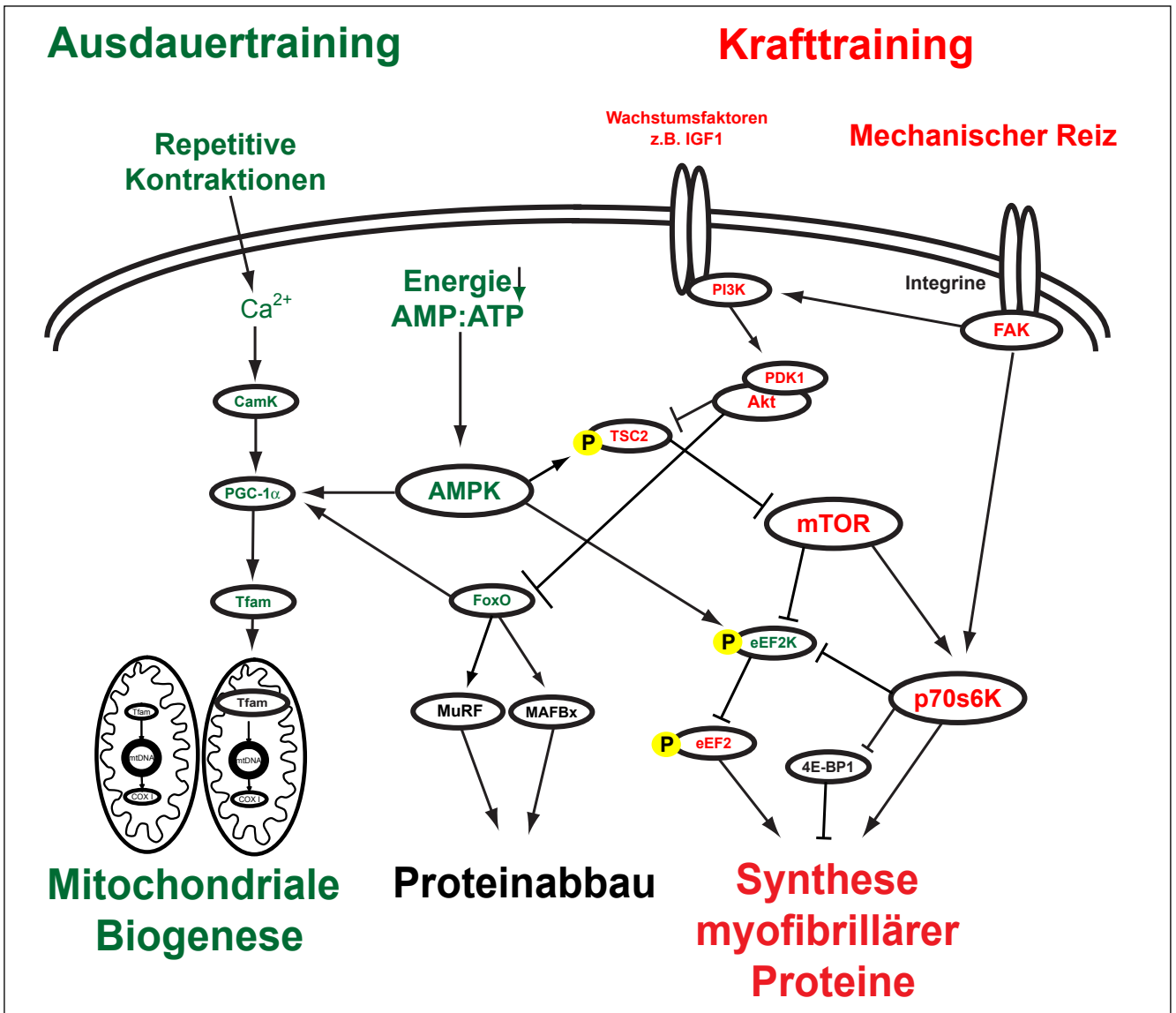


Abbildung 1: Molekulare Interaktion von Dauerleistungs- und Krafttraining (adaptiert [30])

Es scheint naheliegend, dass die Trainingsgeschichte einen Einfluss auf das Epigenom der Muskulatur nimmt. Trainingsinduzierte Veränderungen des muskulären Genoms könnten zukünftiges Training, metabolische Signalwege und damit letztlich auch die Entwicklung von Sarkopenie verändern. Ob dies tatsächlich in dieser Art stattfindet, ist beim Menschen zurzeit noch offen [2, 9]. Die Erforschung epigenetischer Veränderungen läuft aber rasant – und es ist mit vielen neuen Befunden in naher Zukunft zu rechnen.

Cytokine und Myokine

Über die letzten 10 Jahre ist es zunehmend klar geworden, dass körperliche Aktivität einen wichtigen Einfluss nimmt auf eine ganze Reihe chronischer Erkrankungen. Neben kardiovaskulären Erkrankungen gehören z.B. gewisse Krebsarten, Diabetes 2, Dyslipidämien, das metabolische Syndrom, Hochdruck, Obesitas, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Myositis, Osteoporose, Fibromyalgie und einige andere in dieser Kategorie von Affektionen. In allen diesen Erkrankungen spielt eine low-grade chronische Entzündung eine pathogenetische Rolle [52]. Es liegen Daten vor, welche belegen, dass körperliche Aktivität vor chronischen Erkrankungen mit Entzündungscharakter zu schützen vermögen [63]. Dies geschieht einerseits durch die günstige Beeinflussung von systemischen Ent-

zündungsfaktoren und andererseits durch Abgabe anti-entzündlicher Cytokine aus der Muskulatur [64]. Diese Beobachtungen haben zum Konzept der Myokine geführt [19]. Unter Myokinen werden Cytokine verstanden, welche von der arbeitenden Skelettmuskulatur produziert und freigesetzt werden und welche einen Effekt in anderen Organen des Körpers haben. Damit können wir die Muskulatur als «endokrines Organ» verstehen [52, 75]. Aufgrund dieser Befunde werden heute Trainingsinterventionen für Erkrankungen wie Polymyositis, Dermatomyositis oder Morbus Bechterew empfohlen, für die früher körperliche Aktivität kontraindiziert war [48]. Es gibt eine ganze Reihe von Cytokinen (darunter IL-6, TNF- α , Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Resistin etc.), welche an der Regulierung des metabolischen Gleichgewichts beteiligt sind und welche metabolische Zustände zwischen Muskel, Hypothalamus, Leber und Fettgewebe kommunizieren. Dabei scheint das AMPK-System als wichtiger Integrator zu fungieren [76].

Schlussfolgerungen und Ausblick

Das Feld, das sich mit der molekularen Anpassungsfähigkeit der Muskulatur beschäftigt, wächst exponentiell. Es erscheinen etwa 200 relevante Publikationen pro Monat, und in den letzten 2 Jahren sind nicht weniger als 300 Übersichtsartikel erschienen. Es

ist generell etabliert, dass sich die grundlegenden Mechanismen der molekulären Anpassungsvorgänge im Dauerleistungs- und Krafttraining unterscheiden. Während im Dauerleistungstraining hauptsächlich transkriptionelle Aktivierungen über das PGC-1 α koordiniert werden, findet im Krafttraining eine translationelle Regulation gesteuert durch mTOR statt. Zusätzlich beobachten wir im Krafttraining eine DNA-Rekrutierung durch Aktivierung der Satellitenzellen, und auch Repressoren wie Myostatin und Interleukine sind von wesentlicher Bedeutung.

Im Dauerleistungs- und Krafttraining erfolgt die Steuerung molekularer Anpassungsfähigkeit über komplexe Signalnetzwerke, welche multiple Eingangspunkte haben, in denen parallele Signalwege vorliegen, sich die beteiligten Partner beeinflussen und welche mit Feedback als auch Feedforward geregelt sind. Wir müssen zusätzlich davon ausgehen, dass wir weder alle Interaktionen noch alle Partner an diesen Netzwerken kennen. Wir stellen ebenfalls fest, dass diese Netzwerke weder hierarchisch noch logisch gegliedert sind und damit einfach als Resultat der Selektion durch die Evolution zu verstehen sind. Die apparente Komplexität macht jegliche intuitive (oder mathematische) Voraussage über das Verhalten dieser Netzwerke und deren In- Outputfunktionen unmöglich. Besonders wichtig scheint dabei, dass das Netzwerkverhalten nicht nur durch die Topologie der Netzwerke gegeben ist, sondern vor allem auch durch die Wertigkeit der Knoten. Während uns die Molekularbiologie die Werkzeuge zur Bestimmung der Netzwerktopologie zur Verfügung stellt, haben wir zurzeit kaum Möglichkeiten, die Wertigkeit der Netzwerkknoten (d.h. die quantitative Frage zur gegenseitigen Beeinflussung der Netzwerkpartner) mit adäquater Genauigkeit zu ermitteln. Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass die Netzwerktopologien über die Evolution erstaunlich stabil geblieben sind [10, 16]. Es ist also davon auszugehen, dass vor allem die quantitativen Beziehungen unter Netzwerkpartnern diejenigen sind, welche durch evolutionäre Selektionsvorgänge am leichtesten beeinflusst werden können und welche damit zum Beispiel für Speziesunterschiede in den Signalantworten zuständig sind. Wir verstehen die molekularen Mechanismen der muskulären Anpassungsfähigkeit im Moment auf einem statisch, deskriptiven Niveau. Ein präzises mechanistisches Verständnis der Interaktionen aller Netzwerkpartner mit prospektiver Aussagekraft ist noch ausser Sicht. Damit scheint es im jetzigen Zeitpunkt besonders wichtig, experimentelle Aussagen, welche im Tier- und Modellversuch gewonnen wurden, auf ihre Anwendbarkeit beim Menschen zu prüfen. Da Muskelbiopsien, notwendig für molekulare Analysen, beim Menschen ethisch vertretbar sind, eröffnet sich hier ein ganz wichtiges Feld der Experimentation.

Danksagung

Diese Kurzübersicht basiert auf einer umfassenderen Darstellung der molekularen Anpassungsfähigkeit der Skelettmuskulatur [30]. Dem Schweizerischen Nationalfonds, der Eidgenössischen Sportkommission, der Universität Bern und der Schweizerischen Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten sei für die langjährige Unterstützung unserer Forschung gedankt. Liliane Gfeller-Tüscher war für die redaktionelle Betreuung dieser Übersicht verantwortlich.

Korrespondenzadresse:

Hans Hoppeler, Institut für Anatomie, Universität Bern, Baltzerstrasse 2, CH-3000 Bern 9

Referenzen

1 Atherton P.J., Babraj J., Smith K., Singh J., Rennie M.J., Wackerhage H. Selective activation of AMPK-PGC-1 α or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. *FASEB J* 19: 786–788, 2005.

- 2 Baar K. Epigenetic control of skeletal muscle fibre type. *Acta Physiol (Oxf)* 199: 477–487, 2010.
- 3 Baum O., Da Silva-Azevedo L., Willerding G., Wockel A., Planitzer G., Gossrau R., Pries A.R., Zakrzewicz A. Endothelial NOS is main mediator for shear stress-dependent angiogenesis in skeletal muscle after prazosin administration. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287: H2300–H2308, 2004.
- 4 Bensinger S.J., Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature* 454: 470–477, 2008.
- 5 Beyer R.E., Fattore J.E. The influence of age and endurance exercise on the myoglobin concentration of skeletal muscle of the rat. *J. Gerontol.* 39: 525–530, 1984.
- 6 Bhasin S., Calof O.M., Storer T.W., Lee M.L., Mazer N.A., Jasuja R., Montori V.M., Gao W., Dalton J.T. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2: 146–159, 2006.
- 7 Bhasin S., Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 12: 232–240, 2009.
- 8 Bodine S.C., Stitt T.N., Gonzalez M., Kline W.O., Stover G.L., Bauerlein R., Zlotchenko E., Scrimgeour A., Lawrence J.C., Glass D.J., Yancopoulos G.D. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat. Cell Biol.* 3: 1014–1019, 2001.
- 9 Bonavaud S., Agbulut O., Nizard R., D'Honneur G., Mouly V., Butler-Browne G. Adiscrepancy resolved: Human satellite cells are not preprogrammed to fast and slow lineages. *Neuromuscul. Disord.* 11: 747–752, 2001.
- 10 Burgin M., Eberbach E. Cooperative combinatorial optimization: Evolutionary computation case study. *Biosystems* 91: 34–50, 2008.
- 11 Carriere A., Ray H., Blenis J., Roux P.P. The RSK factors of activating the Ras/MAPK signaling cascade. *Front Biosci.* 13: 4258–4275, 2008.
- 12 Chen J.F., Mandel E.M., Thomson J.M., Wu Q., Callis T.E., Hammond S.M., Conlon F.L., Wang D.Z. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat. Genet.* 38: 228–233, 2006.
- 13 Chin E.R. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. *J Appl Physiol* 99: 414–423, 2005.
- 14 Coffey V.G., Hawley J.A. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med.* 37: 737–763, 2007.
- 15 Coffey V.G., Jemiolo B., Edge J., Garnham A.P., Trappe S.W., Hawley J.A. Effect of consecutive repeated sprint and resistance exercise bouts on acute adaptive responses in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 297: R1441–R1451, 2009.
- 16 Croce J.C., McClay D.R. Evolution of the Wnt pathways. *Methods Mol. Biol.* 469: 3–18, 2008.
- 17 Dellling U., Tureckova J., Lim H.W., DeWindt L.J., Rotwein P., Molkenstin J.D. A calcineurin-NFATc3-dependent pathway regulates skeletal muscle differentiation and slow myosin heavy-chain expression. *Mol. Cell Biol.* 20: 6600–6611, 2000.
- 18 Eulalio A., Huntzinger E., Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell.* 132: 9–14, 2008.
- 19 Febbraio M.A., Pedersen B.K. Contraction-induced myokine production and release: Is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 33: 114–119, 2005.
- 20 Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr. Rev.* 23: 824–854, 2002.
- 21 Fluck M., Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity – from gene to form and function. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 146: 159–216, 2003.
- 22 Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., Heine-Suner D., Cigudosa J.C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T.D., Wu Y.Z., Plass C., Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 102: 10604–10609, 2005.
- 23 Fruchart J.C., Duriez P., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 10: 245–257, 1999.
- 24 Gibney E.R., Nolan C.M. Epigenetics and gene expression. *Heredity* 105: 4–13, 2010.
- 25 Goldspink G. Gene expression in muscle in response to exercise. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 24: 121–126, 2003.

- 26 Hardie D.G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 774–785, 2007.
- 27 Hawley J.A., Lessard S.J. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol. (Oxf)* 192: 127–135, 2008.
- 28 Hickson R.C. Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 45: 255–263, 1980.
- 29 Hood D.A., Irrcher I., Ljubicic V., Joseph A.M. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *J. Exp. Biol.* 209: 2265–2275, 2006.
- 30 Hoppeler H., Baum O., Lurman G., Mueller M. Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise. *Comp. Physiol.*: in press, 2011.
- 31 Hoppeler H., Howald H., Conley K., Lindstedt S.L., Claassen H., Vock P., Weibel E.R. Endurance training in humans: Aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 59: 320–327, 1985.
- 32 Inoki K., Ouyang H., Zhu T., Lindvall C., Wang Y., Zhang X., Yang Q., Bennett C., Harada Y., Stankunas K., Wang C.Y., He X., MacDougald O.A., You M., Williams B.O., Guan K.L. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell.* 126: 955–968, 2006.
- 33 Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat. Med.* 9: 685–693, 2003.
- 34 Jones T.E., Stephenson K.W., King J.G., Knight K.R., Marshall T.L., Scott W.B. Sarcopenia – mechanisms and treatments. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 32: 39–45, 2009.
- 35 Kadi F., Schjerling P., Andersen L.L., Charifi N., Madsen J.L., Christensen L.R., Andersen J.L. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *J. Physiol.* 558: 1005–1012, 2004.
- 36 Kimball S.R., Jefferson L.S. Control of translation initiation through integration of signals generated by hormones, nutrients, and exercise. *J. Biol. Chem.* 285: 29027–29032, 2010.
- 37 Kirkland J.G., Kamakaka R.T. tRNA insulator function: insight into inheritance of transcription states? *Epigenetics* 5: 96–99, 2010.
- 38 Klossner S., Durieux A.C., Freyssenet D., Flueck M. Mechanotransduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK. *Eur. J. Appl. Physiol.* 106: 389–398, 2009.
- 39 Kovacheva E.L., Hikim A.P., Shen R., Sinha I., Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology* 151: 628–638, 2010.
- 40 Kramer D.K., Ahlsen M., Norrbom J., Jansson E., Hjeltne N., Gustafsson T., Krook A. Human skeletal muscle fibre type variations correlate with PPAR alpha, PPAR delta and PGC-1 alpha mRNA. *Acta Physiol. (Oxf)* 188: 207–216, 2006.
- 41 Krebs M., Brunmair B., Brehm A., Artwohl M., Szendroedi J., Nowotny P., Roth E., Fornsinn C., Promintzer M., Anderwald C., Bischof M., Roden M. The mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes* 56: 1600–1607, 2007.
- 42 Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K.G., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’. *Nature* 438: 685–689, 2005.
- 43 Kumar V., Selby A., Rankin D., Patel R., Atherton P., Hildebrandt W., Williams J., Smith K., Seynnes O., Hiscock N., Rennie M.J. Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J. Physiol.* 587: 211–217, 2009.
- 44 Lai K.M., Gonzalez M., Poueymirou W.T., Kline W.O., Na E., Zlotchenko E., Stitt T.N., Economides A.N., Yancopoulos G.D., Glass D.J. Conditional activation of akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy. *Mol. Cell. Biol.* 24: 9295–9304, 2004.
- 45 Lee J.S., Bruce C.R., Spriet L.L., Hawley J.A. Interaction of diet and training on endurance performance in rats. *Exp. Physiol.* 86: 499–508, 2001.
- 46 Leick L., Wojtaszewski J.F., Johansen S.T., Kiilerich K., Comes G., Hellsten Y., Hidalgo J., Pilegaard H. PGC-1alpha is not mandatory for exercise and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294: E463–E474, 2008.
- 47 Lin J.D. Minireview: The PGC-1 coactivator networks: chromatin remodeling and mitochondrial energy metabolism. *Mol. Endocrinol.* 23: 2–10, 2009.
- 48 Lundberg I.E., Nader G.A. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 4: 597–604, 2008.
- 49 Mason S., Johnson R.S. The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* 618: 229–244, 2007.
- 50 Mason S.D., Howlett R.A., Kim M.J., Olfert I.M., Hogan M.C., McNulty W., Hickey R.P., Wagner P.D., Kahn C.R., Giordano F.J., Johnson R.S. Loss of skeletal muscle HIF-1alpha results in altered exercise endurance. *PLoS Biol.* 2: e288, 2004.
- 51 Matheny R.W.Jr, Nindl B.C., Adamo M.L. Minireview: Mechano-growth factor: A putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration. *Endocrinology* 151: 865–875, 2010.
- 52 Mathur N., Pedersen B.K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008: 109502, 2008.
- 53 McCarthy J.J., Esser K.A., Peterson C.A., Dupont-Versteegden E.E. Evidence of MyomiR network regulation of beta-myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy. *Physiol. Genomics* 39: 219–226, 2009.
- 54 McFarlane C., Sharma M., Kambadur R. Myostatin is a procachectic growth factor during postnatal myogenesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11: 422–427, 2008.
- 55 McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387: 83–90, 1997.
- 56 Meister G., Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 431: 343–349, 2004.
- 57 Miyazaki M., McCarthy J.J., Esser K.A. Insulin like growth factor-1-induced phosphorylation and altered distribution of tuberous sclerosis complex (TSC)1/TSC2 in C2C12 myotubes. *FEBS J* 277: 2180–2191, 2010.
- 58 Moore D.R., Robinson M.J., Fry J.L., Tang J.E., Glover E.I., Wilkinson S.B., Prior T., Tarnopolsky M.A., Phillips S.M. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 161–168, 2009.
- 59 Morin P.Jr., Storey K.B. Mammalian hibernation: Differential gene expression and novel application of epigenetic controls. *Int. J. Dev. Biol.* 53: 433–442, 2009.
- 60 Naguibneva I., Ameyar-Zazoua M., Poleskaya A., Ait-Si-Ali S., Groisman R., Souidi M., Cuvellier S., Harel-Bellan A. Themicro-RNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation. *Nat. Cell. Biol.* 8: 278–284, 2006.
- 61 Narici M.V., Hoppeler H., Kayser B., Landoni L., Claassen H., Gavardi C., Conti M., Cerretelli P. Human quadriceps cross-sectional area, torque and neural activation during 6 months strength training. *Acta Physiol. Scand.* 157: 175–186, 1996.
- 62 Pain V.M. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur. J. Biochem.* 236: 747–771, 1996.
- 63 Pedersen B.K., Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J. Med. Sci. Sports* 16 (Suppl 1): 3–63, 2006.
- 64 Petersen A.M., Pedersen B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.* 98: 1154–1162, 2005.
- 65 Phillips S.M. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: Impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 34: 403–410, 2009.
- 66 Pilegaard H., Ordway G.A., Saltin B., Neuffer P.D. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E806–E814, 2000.
- 67 Powers S.K., Hamilton K. Antioxidants and exercise. *Clin. Sports Med.* 18: 525–536, 1999.
- 68 Puntchart A., Claassen H., Jostardt K., Hoppeler H., Billeter R. mRNAs of enzymes involved in energy metabolism and mtDNA are increased in endurance-trained athletes. *Am. J. Physiol.* 269: C619–C625, 1995.
- 69 Richardson R.S., Noyszewski E.A., Kendrick K.F., Leigh J.S., Wagner P.D. Myoglobin O2 desaturation during exercise. Evidence of limited O2 transport. *J. Clin. Invest.* 96: 1916–1926, 1995.
- 70 Rivas D.A., Lessard S.J., Coffey V.G. mTOR function in skeletal muscle: A focal point for overnutrition and exercise. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 34: 807–816, 2009.
- 71 Rose A.J., Hargreaves M. Exercise increases Ca2+-calmodulin-dependent protein kinase II activity in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 553: 303–309, 2003.
- 72 Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker S.H., Goldberg A.L. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell.* 117: 399–412, 2004.
- 73 Scicchitano B.M., Rizzuto E., Musaro A. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: The critical role of IGF-1. *Aging (Albany NY)* 1: 451–457, 2009.

- 74 Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1: Master regulator of O₂ homeostasis. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8: 588–594, 1998.
- 75 Stefanyk L.E., Dyck D.J. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 13: 255–259, 2010.
- 76 Steinberg G.R., Watt M.J., Febbraio M.A. Cytokine Regulation of AMPK signalling. *Front Biosci* 14: 1902–1916, 2009.
- 77 Tamashiro K.L., Moran T.H. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiol. Behav.* 100: 560–566, 2010.
- 78 Terrados N., Jansson E., Sylven C., Kaijser L. Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J. Appl. Physiol.* 68: 2369–2372, 1990.
- 79 Tongprasert S., Wattanapan P. Aerobic capacity of fifth-year medical students at Chiang Mai University. *J. Med. Assoc. Thai.* 90: 1411–1416, 2007.
- 80 van Rooij E., Quiat D., Johnson B.A., Sutherland L.B., Qi X., Richardson J.A., Kelm R.J., Jr., Olson E.N. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev. Cell.* 17: 662–673, 2009.
- 81 Vogt M., Puntchart A., Howald H., Mueller B., Mannhart C., Gfeller-Tuescher L., Mullis P., Hoppeler H. Effects of dietary fat on muscle substrates, metabolism, and performance in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35: 952–960, 2003.
- 82 Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T., Cho H.K., Nelson M.C., Bayuga-Ocampo C.R., Ham J., Kang H., Evans R.M. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol.* 2: e294, 2004.
- 83 Welle S., Burgess K., Thornton C.A., Tawil R. Relation between extent of myostatin depletion and muscle growth in mature mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297: E935–E940, 2009.
- 84 White R., Morganstein D., Christian M., Seth A., Herzog B., Parker M.G. Role of RIP140 in metabolic tissues: Connections to disease. *FEBS Lett* 582: 39–45, 2008.
- 85 Zammit P.S. All muscle satellite cells are equal, but are some more equal than others? *J. Cell. Sci.* 121: 2975–2982, 2008.
- 86 Zoll J., Ponsot E., Dufour S., Doutreleau S., Ventura-Clapier R., Vogt M., Hoppeler H., Richard R., Fluck M. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J. Appl. Physiol.* 100: 1258–1266, 2006.
- 87 Zwetsloot K.A., Westerkamp L.M., Holmes B.F., Gavin T.P. AMPK regulates basal skeletal muscle capillarization and VEGF expression, but is not necessary for the angiogenic response to exercise. *J. Physiol.* 586: 6021–6035, 2008.