

근육의 가소성에 대한 고찰

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

백수정

김등현

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김진상

Review of the muscle plasticity

Baek, Su-Jeong, P.T., M.S.

Kim, Dong-Hyun, P.T., M.S.

Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science, Graduate School, Daegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Daegu University

<Abstract>

The purpose of this article is to understand of the muscle adaptation based on myosin heavy chain. Especially, skeletal muscle adaptation in related to aging, unloading, training will discussed. MHC expression is highly plastic in muscles of adult mammals in accordance with the environmental conditions. These changes is called muscle plasticity. The plasticity is the ability of muscle cell to alter either the quantity of protein or the type of protein. MHC is both an important structural and regulatory protein comprising the contractile apparatus.

근육의 가소성에 대한 고찰

살아있는 모든 기관들은 특정 계통에 지워지는 환경적 상태에 따라 기능적 특성과 구조적 특성을 바꾸는 고유한 능력을 소유하고 있다. 이러한 변화들은 부과된 기능적 요구와 부딪혔을 때 단백질의 종류 혹은 양이 변화하는 것으로 나타날 수 있다. 단백질 발현의 이러한 적응적 가소성은 복잡한 과정을 거친다(Baldwin 과 Haddad, 2002). 근육의 가소성은 정상적인 항상성을 깨는 어떤 자극에 대한 반응으로 세포하(subcellular) 성분들이 다양한 결과를 초래하여 단백질의 양 과 단백질의 종류(예, phenotype 혹은 isoform)를 변화시키는 근세포의 능력을 말한다(Baldwin 과 Haddad, 2002).

물리치료사는 임상에서 어느 누구보다 근육에 대한 문제에 많이 접하는 사람 중 하나이다. 근 손상에 따라 전기자극, 저항운동, 지구력 훈련을 포함한 다양한 중재로 근육을 치료하게 된다. 다른 분야에서는 세포와 분자 수준까지도 그 기전에 많이 제시된 반면, 물리치료 영역에서는 아직 이러한 연구가 미비한 실정이다. 따라서, 전기자극의 강도와 빈도, 운동량의 강도와 빈도들이 근섬유들의 특징에 어떻게 영향을 미치는지에 많은 궁금증을 가지고 있다. 이에 본 저자는 여러 문헌들을 통해 미오신 중쇄(myosin heavy chain, MHC)를 중심으로 근육의 위축과 비대, 노화, 저항운동, 고정이 근육에 미치는 반응에 대해 고찰하고자 한다.

포유동물의 골격근은 힘(force) 생성률, 피로저항, 에너지 대사와 같은 기능적 형상에 따라 엄청난 다양성을 보여준다. 그리고 골격근은 근육의 세포구조(cytoarchitecture) 변화와 특수한 근단백질 isoforms의 구성에 따라 가소성이 크게 나타낸다. Berchtold 등(2000)은 근섬유의 적응적 변화를 일으키는 자극을 성장과 분화인자(differentiation factors), 호르몬, 신경신호 혹은 운동이라 하였고, Fluck와 Hoppeler(2003)는 수축성 활동(지구력 운동, 전기자극, 탈지배), 부하 상태(저항훈련, 중력이 없는), 영양공급, 환경적 요소(저산소증)라고 하였다. 골격근 비대와 재생은 신체적 활동과 병리적 자극 둘다에 대한 중요한 적응적 반응이다(Semsarian등, 1999). 기능적 적응은 조절기전(신경원, 엔도크린, 세포내 신호), 수축성질, 대사능력의 변화를 포함한다. 적응능력은 같은 단백질의 다양한 isoforms를 발현함으로써 뚜렷해진다(Goldspink 등, 1992). MHC은 수축성 상태를 유지하는 중요한 구조적 단백질이고 조절 단백질로 근육이 기능적 다양성에 부딪혔을 때 여러 형태의 isoforms로 발현될 수 있다. 따라서, 근육의 가소성 연구를 하는데 “지표자(marker)”로 사용된다(Baldwin과 haddad, 2002).

미오신중쇄(Myosin heavy chain, MHC)

근육의 가소성(muscle plasticity)은 해당되는 근세포가 단백질의 양 혹은 단백질의 종류를 변화시키는 능력이다(Baldwin과 Haddad, 2002). 근육은 복잡한 생물학적 기계로 다양한 범위의 기계적 활동을 수행한다. 골격근은 일련의 활동들을 수행하는데, 그 중 일부는 근육의 힘(force), 일(work), 파워(power)의 생성이 필요하다(Caiozzo, 2002). 골격근이 최대의 수축력을 내기 위해서는 근육횡단면(cross-sectional area)의 생리도 중요하지만(Saltin 과 Gollick, 1983), 마이오신 중쇄(myosin heavy chanin, MHC) 성분도 중요하다. MHC는 마이오신 분자의 머리 부분으로 액틴 섬유와 반응하여 십자교(cross-bridge)울을 결정하는데, 이것이 근수축의 속도이다(Williams 등 2002). MHCⅡ를 포함하고 있는 근섬유는 MHCⅠ를 포함하고 있는 근섬유보다 최대의 힘과 수축력을 낼 수 있다(Bottinelli등, 1996; Widrick

등, 1996). Aagaard와 Andersen(1997) 또한 MHC과 근수축 사이에 높은 상관관계가 있음을 보고하였다. 마이오신 발현은 평활근에서도 가소성이 높게 나타난다(Baldwin, 1996). MHC 유전자는 근육의 내재적인 수축 속도를 담당하고 힘 생성을 경제적으로 하게한다(Goldspink등, 1992).

여러 포유동물의 골격근은 4개의 myosin heavy-chain(MHC) isoforms: ①"slow" 혹은 β -MHC ②"fast" IIa-MHC ③"fast" IIx-MHC ④"fast" IIb-MHC 과; 3개의 myosin light-chain (MLC) isoforms:①"slow" MLC1s ②"fast" MLC1f ③"fast" MLC3f를 가진다. IIa-, IIx-, IIb-MHCs는 처음에 산생 근육에서 발견되고 그 발현은 발생시 발견되며 성숙 근육에서는 신경학적 요소, 호르몬, 기계적 요소에 의해 발견된다(Schiaffino 와 Reggiani, 1994). Type I MHC는 adenosine triphosphatase(ATPase) 활동이 낮고, 항중력 기능과 이동 활동을 하는데 사용되는 근육에 우세하다. 또한 속근의 붉은 영역에서 발현된다. IIx와 IIb MHC는 ATPase 활동이 매우 높고 짧은 기간동안 높은 힘을 내는 근육들에 우세하다. IIa MHC는 다른 fast MHC 와 비교해서 ATPase 활동이 상대적으로 낮고 계속적으로 사용되는 근육에 발현된다(Baldwin과 Haddad, 2002). 각각의 MHC은 4종류의 섬유를 맡고있는데 종류 I, IIa, IIb, IIc(X)가 그것이다(Hamalainen 과 Pette, 1995). 이러한 섬유들은 단 하나의 MHC isoform만 발현하는데 이를 순수 섬유 종류(pure fibre types)라 한다. 2개의 MHC isoform를 발현하는 혼합(hybrid fibres) 섬유는 각각의 순수 섬유들 사이에 일시적인 것으로 생각된다(Hamalainen 과 Pette, 1995). 예를 들어, 혼합섬유는 외부적인 자극으로 인해 MHC isoform이 slow에서 fast로 전환할 때 근섬유에서 slow MHC와 fast MHC가 함께 발현(coexpression)하는 상태이다.

Ito 등(1996)은 경련성 뇌성마비 환자의 근육의 면역병리에 관해 연구하였다. 그들은 질병-특이적 비정상은 없었지만 근섬유 종류의 변화를 발견하였는데 I섬유가 우세했고, IIb섬유가 결핍되어 있었다고 했다. 이러한 변화는 뇌경색이 1년 5개월 된 환자에게는 볼 수 없는 소견으로 근섬유 크기, 특히 I섬유의 다양성이 노인 환자와 병변이 더욱 심한 쪽에서 발견되었다. 이는 상위 운동 피질에서 오는 척수 운동 단위의 영향이라 했다.

골격근의 미토콘드리아는 환경적 상태와 근육 사용으로 빠르고 특징적으로 변화할 수 있다. 수주 동안의 지구력 훈련은 미토콘드리아 부피를 50%까지 증가시킨다(Hoppeler과 Fluck, 2003). 이를 mitochondrial biogenesis라 한다. 이것의 생리적 장점은 사람들이 지구력 운동을 할 때 근수행을 강화시켜주는 것이다. 또한 운동선수에게도 좋을 뿐아니라 정적인 사람들의 삶에 질을 향상시키기도 하고 재활환자들에게도 좋다(Adhietty등, 2003). 지구력 훈련은 미토콘드리아 효소계를 증가시키지만 근육의 비대를 초래하지는 않았다. 반면, 근력 훈련은 근 섬유 부피에 크게 영향을 주지만 상대적으로 미토콘드리아 성분은 변하지 않게 한다(Baldwin 과 Haddad, 2002). 침상휴식과 중력이 제거된 상태는 대사의 감소와 근조직에 기계적 스트레스의 감소로 근섬유와 미토콘드리아 부피 둘다의 소실을 초래한다.

근육의 위축과 비대

포유동물 세포들에 있는 모든 단백질은 불안정(unstable)하다. 단백질은 계속 생성되고(단백질 합성), 연속적으로 퇴화(degradation)된다. 이를 단백질 주기(protein turnover)이라고 하고, 단백질 합성과 퇴화 사이의 균형이 비대 혹은 위축을 결정하는 것이다. 예를 들어, 근육이 비부하 상태이거나 오랫동안 침상(bedrest) 생활에 있다면 단백질 합성은 감소되는

반면, 단백질 퇴화는 증가하여 결과적으로 중력에 대해 신체를 지지하는데 사용되는 근육들에 뚜렷한 위축이 온다. 단백질 주기(protein turnover)의 과정은 환경적 요구에 따라 세포계가 적응하는데 필요한 단백질 양과 종류 둘다에 중요한 기전이 되는 것이다(Baldwin과 Haddad, 2002).

실질적으로 현수장치를 하여 다리를 매달아놓은 실험모델에서와, 우주비행처럼 중력이 제거된 환경속에서 부하가 제거된다면 체중지지와 이동에 사용되는 근육을 담당하는 서근과 속근 모두에 위축이 오고, 수축성 단백질 발현에 변화가 오고, 이완속도와 수축 속도를 나타내는 근육의 기능적 특징에 변화가 오고, 항중력근을 생성하는 힘이 감소하게되고, 최대하 힘출력을 위해 근육이 힘을 내는 빈도 양식의 변화가 오게 된다(Baldwin, 1996). Baldwin과 Haddad(2002)는 이러한 상태에서는 근섬유의 위축은 보행에 관여하는 골격근 보다 항중력근에서 더욱 민감하게 나타난다고 하였다. 주로 slow 미오신이 faster MHC (IIx)로 대체되는데 앞서 언급한 새로운 형태의 섬유인 혼합(hybrid)섬유가 존재한다.

MHC(myosin heavy chain) isoform 발현의 적응(adaptations)은 신경근 활동의 감소로 일어난다. 신경근 활동의 감소는 역시 척수손상, 고정(immobilization)과 같은 부하와 활동이 감소된 상태, 침상 휴식과 우주비행과 같은 부하의 감소, 척수분리와 테트로도톡신으로 운동신경원의 활동을 차단하는 비활동들이다. 신경근 활동의 감소후 서근과 속근의 단백질과 mRNA 수준에서 fast MHC isoforms의 발현이 증가한다. 보통은 서근에서 MHC- IIx isoform이, 속근에서 MHC- IIb isoform이 촉발되고, 적응의 정도는 동물 종이나 상태에 따라 다르다(Talmadge, 2000). Conjard등(1998)은 MHC isoforms의 연속적인 변화(예를 들어, MHC IId 가 우세한 근육에서 MHC IId 가 MHC IIa , MHC $\text{I}\alpha$ 로 마지막에는 MHC $\text{I}\beta$ 로 연속적으로 변화하는 현상)는 힘 생성시 에너지 소비, 속근과 서근 섬유의 ATP 인산화가 다른것과 관련 있다고 했다. 앞서서도 언급했듯이 골격근의 위축시 단백질의 퇴화가 일시적으로 일어나는데, 4종류의 MHC isoforms중 주로 MHC I 은 단백질 퇴화에 대한 표적이 된다(Baldwin과 Haddad, 2002). 골격근 미오신의 퇴화률은 7일 이하기 때문에 골격근의 위축은 매우 빠르게 진행된다(Baldwin과 Haddad, 2002). 단백질 퇴화의 상세한 경로는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, adenosine triphosphated-dependent ubiquitin/ proteosome 경로가 제시되고 있다(Solomon 과 Goldberg, 1996).

근육이 커지면서 비대해지는 것은 기능적으로 넓은 부위의 필요성과 부딪힐 때 근육이 좀더 절대적인 힘을 생성할 수 있도록 하기위해서다(Roy 등, 1985). 기계적인 부하에 대한 적응적인 반응과정으로 근섬유가 비대해지는 것 외에 수축성단백질 MHC 발현도 slower MHC isoforms가 우세한 쪽으로 형질변환을 하게된다(Baldwin, 1996). 속근의 기능적 과부하로 근부피 증가와 함께 slower MHC도 발현한다. 이러한 적응은 근육이 절대적인 힘과 파워를 더 크게 생산하도록 한다(Roy 등, 1996).

Stone등(1996)은 지구력 훈련이 citrate synthase(CS) 활성과 마이오신 중쇄(MHC) 발현에 미치는 영향에 대해 연구했다. 인위적으로 속근 저축굴근과 서근 가자미근에 과부하를 만들었다. 두 근육에서 과부하로 눈에 띄게 비대가 생겼다. 비대는 지구력 훈련으로 더욱 강화되었다. 과부하로 유발된 보상적 비대는 근육의 CS 성분의 증가와 비례하게 생겼다. 지구력 훈련은 두 근육의 CS농도를 유의하게 증가시켰지만 과부하로 생긴 변화와 비슷하게 효과적이지는 못했다. 또한 과부하는 slower MHC를 증가시키고(가자미근의 type I과 저축굴근의 types I & IIa) faster MHC를 동시에 감소시킨다. 반면 지구력 훈련만으로는 반대

효과를 만들었는데 특히 저축굴근에서 반대효과가 생겼다. 결론적으로 지구력훈련으로 인한 근육의 산화효소성분(미토콘드리아 효소)의 증가는 비대과정이 동시에 일어날 때 좋다. 그리고 반복적인 보행활동을 하는 동안 근육에 부과된 부하상태는 MHC 가소성 양식을 조절하는데 중요하다. 포유동물의 골격근은 다양한 MHC 발현에 의해 나타나는 다양한 섬유 종류로 모자이크된 것이다(Allen 등, 2001).

Glass(2003)은 근육의 위축과 비대를 조절하는 신호경로가 muscle RING finger 1 (MuRF1)와 muscle atrophy F-box (MAFbx)라고 하였다. 신경은 근육의 수축 기능과 유전자 발현을 조절한다. 약리학적 접근과 유전적 접근을 이용하여 신경 활동이 근섬유 종류와 크기에 미치는 영향을 조절하는 신호경로를 연구하여 calcineurin(CaN)이 중요한 역할을 한다는 것을 알았다(Schiaffino 와 Serrano, 2002). CaN은 서근 형질표현 유전자 발현과 근성장을 개시하는 분자 신호로 생리적 자극(예, 수축활동)을 형질도입(transduce) 할 수 있는 신호 분자로 생각되어왔다(Spangenburg 등, 2001). CaN 농도는 MHC isoform 비율을 Western blotting로 평가하면 알 수 있다. 가자미근(type I MHC) 혹은 내측광근(4종류의 MHC isoform 존재)에 비해 fast(IIx와 IIb) MHC isoform이 우세하게 포함된 저축굴근에서 CaN이 유의하게 높았다. CaN의 농도는 근부피와 매우 관계가 있었다(Spangenburg 등, 2001). CaN은 서근 섬유-특수 유전자 프로그램을 활성화시킴으로써 골격근의 수축성질과 대사 성질을 조절하는데, 이는 Ca^{2+} 신호에 의존한다(Olson과 Williams, 2000).

모든 근섬유는 분자신호와 주요한 근육의 조절자로 Ca^{2+} 를 사용한다(Berchtold 등, 2000). Ca^{2+} 신호는 여러 가지 신호와 기계적 부하에 대한 반응으로 골격근과 심근의 비대적 성장에 중요한 역할을 한다(Olson과 Williams, 2000). Ca^{2+} 신호 기구에서 주단백질의 분자 다양성(diversity)은 근섬유의 수축성질과 이완성질을 크게 결정한다. Ca^{2+} 신호 기구에 포함되는 것으로는 ryanodine 수용체, 트로포닌 단백질 복합체, Ca^{2+} 펌프, calsequestrin이다. Ca^{2+} -결합 단백질은 parvalbumin, 칼모둘린, S100 단백질 annexins, sorcin, MLC, 베타-액틴, calcineurin(CaN), calpain이다. Ca^{2+} -결합 단백질은 단백질 대사, 분화, 성장과 같은 근활동을 조절하거나 특정한 상황에서 근수축시 중요한 역할을 한다(Berchtold 등, 2000).

Ca^{2+} 농도는 속근섬유 보다 서근섬유에서 더 높다(Carroll 등, 1997). 세포내 Ca^{2+} 농도가 증가하면 slow myosin의 발현을 강화시킨다(Kubis 등, 1997). Dunn과 동료들(2001)은 모든 종류의 근육의 CaN에 의한 NFATc1, MEF2A, MEF2D 전사인자의 탈인산화가 신경활동에 따라 다르고 정상적인 체중부하 상태하에서는 근육 사용과 상호관련있다고 하였다. 즉, 신경활동이 증가하면 CaN 탈인산화가 기능적 과부하로 인한 근활동 증가와 같은 방법으로 증가된다는 것이다. 전사인자 NFAT와 MEF2 families는 CaN이 근비대와 근섬유 종류를 조절하는 신호경로의 마지막 지점이다(Olson과 Williams, 2000).

노화와 의 관계

나이와 관련된 약증은 근부피의 감소(Larsson & Ansved, 1995; Linderman & Blough, 2002)와 횡단면적이 감소(Kent-Braun 등, 2000)하여 일어난다. 횡단면적이 감소하는 현상을 sarcopenia라 하는데 이는 근섬유 크기의 감소, 수의 감소 혹은 둘다 합쳐진 것의 감소 때문일 수 있다. Kent-Braun 등 (2000)은 노인의 근육 횡단면을 보고 수축성 조직이 적고 비수축성 조직이 더 많이 포함되어 있음을 발견했다. 비수축성 조직이 많다는 것은 힘을 생성 하는 능력을 감소시킨다(Williams 등 2002). 노화와 관련된 근골격 부피 소실과 피로

저항력의 감소는 노화와 관련된 삶의 질을 감소시키는 중요한 요소이다(Degens H 과 Alway SE, 2003). 노인들이 쉽게 약해지게(frailty) 하고, 가동성의 문제를 일으키며 독립성이 소실되게 한다(Vandervoort, 2002).

앞서 언급했듯이 단백질 합성의 감소는 근위축을 초래하는데, 중년(52±1세)과 노년(77±2세)에서 MHC 합성의 감소가 나타나고, 이 단백질 합성률은 근부피의 감소와 근부피 단위당 생산하는 근력(force)과 매우 관계있다(Williams 등, 2002). Degenes(2003)은 나이든 동물모델의 근육에서 특이한 장력(tension)이 감소함을 발견했다. 이는 기능적인 십자교(cross-bridges) 밀도의 감소와 한 단위의 십자교(crossbridge)가 생성하는 힘의 감소 때문이다(Czozzo, 2002). Degenes(2003)는 노화와 관련된 근약증은 남아있는 근육조직의 힘-생성 능력의 감소와 근부피 감소에 영향을 미친다고 했다 남아있는 수축성 조직의 힘 생성 능력이 감소하는 것은 나이와 관련된 탈지배-재지배 과정, 근섬유 단백질 성분의 소실, 마이오신 분자의 구조적 변화 때문이다(Well 등, 1996). 근육이 탈지배 되었다가 재지배 되는 과정에서는 MHC I과 MHC II이 함께 발현함(coexpress)이 보이는데, 매우 나이 많은 사람들(평균 88세)에게서 이런 현상을 볼 수 있다(Andersen 등, 1999).

그러나, 저항훈련으로 노인들의 근력이 놀라울 정도로 증가할 뿐 아니라 근섬유의 크기도 증가한다(Frontera 등, 1988). Degens 와 Alway(2003)은 점진적인 저항운동이 골격근 부피를 증가시키고 지구력을 증가시키는데 뛰어난 방법이라고 했다. Sharman과 동료들(2001)은 노인들의 내측광근에서의 MHC 발현과 무거운 저항 훈련이 MHC 발현에 어떤 영향을 미치는가에 대한 연구를 하여 무거운 저항 훈련을 수행한 노인들은 젊은이에게서 일어나는 것과 같이 MHC isoforms의 발현시 MHC IIb에서 MHC IIa로 비슷한 변화를 보였다. Fatarone Singh(1999)는 노인들의 원심성 근육 훈련으로 무거운 것을 드는 운동이 좋다고 제안했다. 큰 힘은 세포의 적응에 대한 근육의 DNA 분자 조절 기전에 강력한 신호를 준다(Hortobagyi 등, 2000). 노인은 젊은이에 비해 단백질 합성률이 낮지만(Yarasheski 등, 1993), 저항훈련으로 단백질 합성률이 증가하여 근력이 유의하게 증가하였다(Yarasheski 등, 1995). 결론적으로, 골격근은 매우 나이든 사람이라 하더라도 '과부하(overload)'의 운동 자극에 따라 단백질 합성을 증가시킬 수 있는 능력을 가지고 있다(Vandervoort, 2002). (). 하지만 이러한 훈련으로 인한 적응적 변화는 훈련의 기간, 강도, 빈도, 운동 종류에 따라 영향을 받으므로 운동을 결정할 때는 신중을 기해야 한다.

경련성 근섬유

Rose 등(1994)은 뇌성마비 아동의 근육을 생검하여 염색화학법을 이용하여 분석한 결과, 근섬유 크기에 다양성이 증가했고, 섬유 종류는 I 종류의 성향을 가지고 있음을 설명하였는데, 이는 마이오신 중쇄(MHC) 발현에 변화가 있음을 나타낸다고 하였다. 경련성 편마비 환자의 족관절 신전근의 반사강직(reflex stiffness)은 정상이었지만, 근육 그 자체는 내재적으로 강직되어(stiffer) 근육내부 구조 혹은 세포외부 구조의 변화를 의미한다(Sinkjaer 등, 1994) 뇌성마비 아동의 근섬유 길이는 정상보다 짧는데 큰 관절 각도에서 수동 강직(stiffness)이 증가하는 경향이 있다(Tardieu, 1982). 반면, Mirbagheri 등(2001)은 경련환자와 척수손상 환자에서 얻은 저축굴근에서 내재적 강직(stiffness)이 증가할 뿐 아니라 반사강직도 증가함을 보였다. 따라서 경련이 있는 환자의 근육 혹은 근세포가 정상적인 성질을 가지는지 혹은 가지지 않는지에 대한 정확한 결론은 없는 실정이다. Lieber 등(2002)은 완관절 굴곡 구축이 있는 뇌성마비 환자의 FCU 근육을 연구하여 놀라운 결과를 얻었다. 그것은 매우 짧아져

있던 FCU 근육의 근절(sarcomere) 길이는 매우 길었다는 것이다. 결론적으로 경련성 근섬유는 정상보다 길이가 짧아져 있다 하더라도, 결국은 정상적인 섬유길이를 갖는다는 것이다. Friden과 Lieber(2003)은 경련이 있는 환자에서 얻은 근세포는 휴식시 근절 길이가 줄어들었음을 보고했는데, 이는 정상 근세포와 비교해볼 때 탄성이 거의 2배나 차이 났다. 아주 뚜렷하게 나타나는 변화로 미오신 필라멘트와 Z-디스크를 연결해주는 거대한 근육내 세포로 titin 분자가 있는데 근육 강직이 있을 때 titin 분자가 다양함이 나타났다. Tourrsel 등(2002)은 쥐의 뒷다리를 비부하(unloading)로 14일이 지난후 가자미근의 수동적 탄성의 변화를 연구하여 titin isoform 발현을 검사하였다. 14일후 가자미근이 MHC 성분에 따라 서근에서 속근으로 형질전환(transformation) 했지만, titin isoform 발현에는 변화가 없었고 오히려 titin 양의 감소로 근강직(muscle stiffness)을 조절했다고 하였다. Granzier 과 Irving(1995)는 titin이 수동적 긴장(tension)에 아주 중요한 요소라고 하였다. 경련성 적응적 반응은 정상적인 신경지배를 받는 근육에서 보여지는 간단한 적응 반응 양식을 따르지 않는다. 저항운동은 뇌성마비 환자에게도 유용하다(Damiano 등, 2002).

전기자극

근육의 가소성에 관한 연구중 만성적 저빈도 전기자극 모델은 30년 이전부터 개발되었다. 전기자극은 속근이면서 피로하기 쉬운 근육을 서근이면서 피로에 강한 근육으로 전환되게 한다. fast protein isoforms와 slow counterparts의 연속적인 교환으로 뿐만 아니라 단백질 발현 수준이 변화되는 것에 따라 근육의 기능적 변화와 구조적 변화가 일어난다. 예를 들어, MHC II d가 우세한 근육은 MHC II a, MHC I a로 마지막에는 MHC I β 로 전환되고, MHC II b가 우세한 근육은 MHC II d, MHC II a, 그리고는 MHC I β 로 전환된다. 전기자극 동안 이처럼 다양한 MHC isoforms의 연속적인 교환(exchange)은 몇가지 단백질 isoforms을 포함하는 혼합(hybrid) 섬유를 뚜렷하게 증가시키게 된다(Pette와 Vrbova, 1999).

정상적으로 힘은 처음에 가장 작은 운동단위의 동원(recruitment)으로 생겨나고 점점 더 큰 힘을 발휘하기 위해서는 더 큰 운동단위가 동원한다. 가장 큰 운동단위는 잘 사용되지 않지만 짧은 시간동안 최대의 힘을 내는 동안에만 동원된다(Pette 와 Vrbova, 1999). 예를 들면, 셔츠를 입는 동작을 할 때, 주동근의 일부 운동단위들이 활성화될 것이다. 하지만, 소매로 손을 넣으려고 할 때와 같은 저항에 부딪히면 힘의 증가에 맞추기 위해 좀 더 많은 수와 더 큰 운동단위들이 동원된다(김종만과 김택훈, 1996). 이러한 운동단위 동원의 체계는 같은 근육내 다른 근섬유를 나타낸다. 다른(이중) 근섬유는 운동단위 분화의 결과로 생긴다. 따라서 운동신경원은 근섬유 형질에 영향을 미친다(Pette 와 Vrbova, 1999). 전기자극은 운동신경원 활동이 근섬유 형질에 영향을 미치는 것을 이해하는 기본적 틀이 된다. 전기자극으로 유발된 근활동은 많은 측면에서 부자연스럽다. 정상적인 수축과의 중요한 두 가지 차이는 첫째, 정상적 움직임 동안 운동단위는 비동시에 활동하는 반면 전기자극은 모든 운동단위를 동시에 활동시킨다. 둘째, 동원체계는 초최대 전기자극으로 없어지고 가장 큰 운동단위들이 동시에 활동한다.

전기자극을 하게되면 처음 나타나는 적응적 반응이 에너지 대사중 효소활동과 동질효소의 보완이다. glycerolphosphate cycle의 기능적으로 관련된 효소와 glycolytic 효소, glycogenolytic 효소의 활성 수준은 감소되는 반면, 호기성-산소 대사 경로에 포함되는 미토콘드리아 creatine kinase와 효소활동은 증가된다(Pette와 Vrbova, 1992). 호기성 경로의 비호기성 경로의 효소활동의 상반의 변화는 미토콘드리아 용적의 밀도가 뚜렷하게 증가함으로

써 대사적 재배열이 이루어지는 것이다(Mathieu-Costello, 1996).

성장인자

Insulin-like growth factor-1(IGF-1)은 세포 증식, 분화, 퇴화 과정을 포함한 유전자 발현을 조절하는 많은 단계에 영향을 줄 수 있다. IGF-1은 70개의 아미노산을 가진 펩티드로 근육 세포에 동화(anabolic) 효과가 있다. 또한, IGF-1은 아미노산 이동(transport)을 자극하는데 이는 조직의 성장에 필수적인 것이다(Baldwin과 Haddad, 2002).

Semsarian과 동료들(1999)은 IGF-1과 dexamethasone로 세포내 칼슘을 조절하여 Ca^{2+} /calmodulin-dependent phosphatase calcineurin을 활성화시키고 전사인자 NF-ATc1의 핵 전위(translocation)를 촉발시켰다. CaN 억제제를 사용하면 비대는 억제되었다. IGF-1의 주입으로 CaN을 활성화시키고 정상세포를 움직이고 glycolytic 대사의 변화를 가져온다고 하여 성장인자로 유발시킨 골격근 비대와 근섬유 형태의 변화는 칼슘 가동성에 따라 조절되고 calcineurin/NF-ATc1 신호경로에 의해 크게 조절된다고 하였다. 근육의 기능적 길이는 계속적인 힘 생성과 힘 출력으로 근절의 수를 변화시킴으로써 조정된다. 근육의 구축과 같은 문제는 불충분한 적응상태이다. 신장(stretch)과 같은 능동적 근활동은 원심성 수축으로 근육의 부피를 증가시키는데 매우 효과적이다. 이러한 신장은 IGF를 생성시켜 근조직의 재생, 유지, 재형성(remodeling)을 조절한다. 즉, IGF가 기계적 자극과 유전자 발현의 활성화 간에 연결을 제공하는 것이다(Goldspink 등 2002).

참고문헌

- 김종만, 김택훈: 편부전마비 환자에서의 근육약화에 대한 생리학적 고찰. 한국전문물리치료 학회지 3; 84-94, 1996.
- Aagaard P and Andersen JL: Correlation between contractile strength and myosin heavy chain isoform composition in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 30:8:1217-1222.
- Adhihetty PJ, Irrcher I, Joseph AM, Ljubicic V, Hood DA: Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. *Exp Physiol* 88:99-107, 2003.
- Allen DL, Sartorius CA, Sycuro LK, Leinwand LA: Different pathways regulate expression of the skeletal myosin heavy chain genes. *J Biol Chem* 276; 43524-43533, 2001.
- Andersen JL, Terzis G, Kryger A: Increase in the degree of coexpression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle fibers of the very old. *Mus Nerve* 22; 449-454, 1999.
- Baldwin KM: Effects of altered loading states on muscle plasticity: what have we learned from rodents? *Med Sci Sports Exerc* 28:10; S101-106, 1996.
- Baldwin KM, Haddad F: Skeletal Muscle Plasticity; Cellular and Molecular Responses to Altered Physical Activity Paradigms. *Am J Phys Med Rehabil* 81; S40-51, 2002.
- Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M: Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. *Physiol Rev* 80; 1215-1265, 2000.

- Bottinelli RM, Canepari MA, Pellegrino, Reggiani C: Force-velocity properties of human skeletal muscle fibres: myosin heavy chain isoform and temperature dependence. *J Physiol.* 495:2:537-586, 1996.
- Caiozzo VJ: Plasticity of skeletal muscle phenotype: Mechanical consequences. *Muscle Nerve* 26; 740-768, 2002.
- Carroll S, Klein MG, Schneider MF: Decay of calcium transients after electrical stimulation in rat fast- and slow-twitch skeletal muscle fibres. *J Physiol* 501; 573-588, 1997.
- Conjard A, Peuker H, Pette D: Energy state and myosin isoforms in single fibers of normal and transforming rabbit muscles. *Pflugers Arch* 436; 962-969, 1998.
- Damiano DL, Vaughan CL, Abel MF: Muscle response to heavy resistance exercise in children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 37; 731-739, 1995.
- Degens H & Alway SE: Skeletal muscle function and hypertrophy are diminished in old age. *Mus Nerve* 27: 339-347, 2003.
- Fiatarone Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS et al: Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 277; E135-E143, 1999.
- Fluck M & Hoppeler H: Molecular basis of skeletal muscle plasticity—from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 146:159-216, 2003.
- Friden J & Lieber RL: Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Mus Nerve* 26: 157-164, 2003.
- Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ: Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64; 1038-1044, 1996.
- Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol* 5:87-90, 2003.
- Goldspink G, Scutt A, Loughna PT, Wells DJ, Jaenicke T, Gerlach GF: Gene expression in skeletal muscle in response to stretch and force generation. *Am J Physiol* 262; R356-363, 1992a.
- Goldspink G, Williams P, Simpson H: Gene expression in response to muscle stretch. *Clin Orthop* 403; S146-152, 2002.
- Granzier HL & Irving TC: Passive tension in cardiac muscle: contribution of collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments. *Biophys J* 68; 1027-1044, 1995.
- Halayko AJ & Solway J: Molecular mechanism of phenotypic plasticity in smooth muscle cells. *J Appl Physiol* 90:358-368, 2001.
- Hamalainen & Pette: Patterns of myosin isoforms in mammalian skeletal muscle fibres. *Microsc Res Tech* 30; 381-389, 1995.
- Hoppeler H & Fluck M: Plasticity of skeletal muscle mitochondria; structure and function. *Med Sci Sports Exerc* 35; 95-104, 2003.
- Hortobagyi T, Dempsey L, Fraser D, Zheng D, et al: Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining

- in humans. *J Physiol* 524: 293-304, 2000.
- Ito J, Araki A, Tanaka H, Tasaki T, Cho K, Yamazaki R: Muscle histopathology in spastic cerebral palsy. *Brain Dev* 18: 299-303, 1996.
- Kent-Braun JA, Ng Av, young K: Skeleal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol* 88: 662-668, 2000.
- Kubis HP, Haller EA, Wetzell P, Gros G: Adult fast myosin pattern and Ca²⁺-induced slow myosin pattern in primary skeletal muscle culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4205-4210, 1997.
- Larsson L & Ansved T: Effects of ageing on the motor unit. *Prog Neuroiol* 45: 397-458, 1995.
- Lieber RL & Friden J: Spasticity causes a fundamental rearrangement of muscle-joint interaction. *Mus Nerve* 25: 265-270, 2002.
- Linderman JK, Blough ER: Aging does not attenuate plantaris muscle hypertrophy in male Fischer 344 rats. *Med Sci Sports Exerc* 34: 1115-1119, 2002.
- Mathieu-Costello O, Agey PJ, Wui L, Hang J, Adair TH: Capillary-to-fiber surface ratio in rat fast-twitch hindlimb muscles after chronic electrical stimulation. *J Appl Physiol* 80: 904-909, 1996.
- Olson EN & Williams RS: Remodeling muscles with calcineurin. *Bioessays* 22: 510-519, 2000.
- Pette D, Vrbova G: Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 120: 116-202, 1992.
- Pette D & Vrbova G: What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? *Mus Nerve* 22: 666-677, 1999.
- Pettigrew FP, Gardiner PF: Changes in rat plantaris motor unit profiles with advanced age. *Mech Ageing Dev* 40: 243-259, 1987.
- Rose J, Haskell WL, Gamble JG, Hamilton RL, Brown DA, Rinsky L: Muscle pathology and clinical measures of disability in children with cerebral palsy. *J Orthop Res* 12:758-768, 1994.
- Roy RR, Baldwin KM, Martin TP, Chimarusti SP, Edgerton VR: Biochemical and physiological changes in over-loaded fast- and slow-twitch ankle extensors. *J Appl Physiol* 59: 639-645, 1985.
- Roy RR, Baldwin KM, Edgerton VR: Response of the neuromuscular unit to spaceflight what has been learned from the rat model. *Med Sport Sci Rev* 24: 399-425, 1996.
- Saltin B & Gollnick PD: Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In *Handbook of physiology*. Bethesda: American Physiological Society. 1983, pp 555-631.
- Schiaffino S & Reggiani C: Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol* 77: 493-501, 1994.
- Schiaffino S & Serrano A: Calcineurin signaling and neural control of skeletal muscle fiber type and size. *Trends Pharmacol Sci* 23: 569-575, 2002.
- Semsarian C, Wu MJ, Ju YK, Marciniak T, Yeoh T et al: Skeletal muscle hypertrophy

- is mediated by a Ca^{2+} -dependent calcineurin signalling pathway. *Nature* 5; 400; 576-581, 1999.
- Sharman MJ, Newton RU, Triplett-McBride T, McGuigan MR et al: Changes in myosin heavy chain composition with heavy resistance training in 60- to 75-year-old men and women. *Eur J Appl Physiol* 84; 127-132, 2001.
- Sinkjaer T, Magnussen I: Passive, intrinsic and reflex-mediated stiffness in the ankle extensors of hemiparetic patients. *Brain* 117; 355-363, 1994.
- Solomon V & Goldberg AL: Importance of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in the degradation of soluble and myofibrillar proteins in rabbit muscle extracts. *J Biol Chem* 271; 26690-26697, 1996.
- Spangenburg EE, Williams JH, Roy RR, Talmadge RJ: Skeletal muscle calcineurin: influence of phenotype adaptation and atrophy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280; R1256-1260, 2001.
- Stone J, Brannon T, Haddad F, Qin A, Baldwin KM: Adaptive responses of hypertrophying skeletal muscle to endurance training. *J Appl Physiol* 81;665-672, 1996.
- Talmadge RJ, Roy RR: Electrophoretic separation of rat skeletal muscle myosin heavy-chain isoforms. *J Appl Physiol* 75; 2337-2340, 1993.
- Talmadge RJ: Myosin heavy chain isoform expression following reduced neuromuscular activity: potential regulatory mechanisms. *Mus Nerve* 23; 661-679, 2000.
- Toursel T, Stevens L, Granzier H, Mounier Y: Passive tension of rat skeletal soleus muscle fibers: effects of unloading conditions. *J Appl Physiol* 92; 1465-1472, 2002.
- Welle S, Totterman S, Thornton C: Effect of age on muscle hypertrophy induced by resistance training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51; M270-275, 1996.
- Widrick JJ, Trappe SW, Costill DL, Fitts RH: Force-velocity and force-power properties of single muscle fibers from elite master runners and sedentary men. *Am J Appl Physiol* 271: C676-683, 1996.
- Williams GN, Higgins MJ, Lewda MD: Aging skeletal muscle: physiologic changes and the effects of training. *Phys Ther* 82; 62-68, 2002.
- Yarasheski KE, Zachwieja FJ, Bier DM: Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol* 265; E210-E214, 1993.
- Yarasheski KE, Zachwieja FJ, Campbell JA, Bier DM: Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol* 268; E268, E276. 1995.