

골격근의 활동 의존적 가소성*

김 식 현

선린대학 물리치료과

Activity-dependent plasticity in skeletal muscle

Sik-Hyun, Kim PT., MS.

Department of Physical Therapy, Sunlin college

<Abstract>

Purpose : This paper reviews evidence supporting adaptive plasticity in skeletal muscle fibers induced by various exercise training and neuromuscular activity.

Result : Skeletal muscle fiber demonstrates a remarkable adaptability and can adjust its physiologic and contractile makeup in response to alterations in functional demands. This adaptive plasticity results from the ability of muscle fibers to adjust their molecular, functional, and contractile properties in response to altered physiological demands, such as changes in exercise patterns and mechanical loading. The process of activity-dependent plasticity in skeletal muscle involves a multitude of signalling mechanisms initiating replication of specific genetic sequences, enabling subsequent translation of the genetic message and ultimately generating a series of myosin heavy chain isoform.

Conclusions : Knowledge of the mechanisms and interaction of activity-dependent adaptive pathways in skeletal muscle is important for our understanding of the synthesis of muscle myosin protein, maintenance of metabolic and functional capacity with physical activity, and therapeutic intervention for functional improvement.

Key Words : Adaptive plasticity, Myosin heavy chain, Exercise training

* 본 연구는 선린대학 학술연구 지원비에 의해 수행되었음.

교신저자 : 김식현(e-mail: spritup@sunlin.ac.kr)

논문접수일: 2007년 12월 10일 / 수정접수일: 2008년 1월 10일 / 게재승인일: 2008년 2월 10일

I. 서론

골격근은 이종성 조직(heterogenous tissue)들의 집합된 조직으로 골격근의 이종성(heterogeneity)은 근육의 다양한 특성과 기능을 결정짓는 핵심인자로 작용한다(Moss 등, 1995). 인간 근섬유의 이종성은 근섬유 유전인자 발현과도 밀접한 관련성을 지니고 있으며, 근섬유 유전인자의 발현은 신경발화 패턴, 역학적 부하, 호르몬 등의 다양한 인자에 의해 영향을 받게 되어 근섬유의 새로운 기능적, 구조적 특성이 결정된다. 근섬유 형태의 다양한 분류는 하나 또는 몇몇 구조적, 기능적 특성에 대해 핵심적 기준으로 분류한다. 근섬유는 ATPase 분석기법을 통해 처음 Type I 느린 근육 섬유와 Type II 빠른 근육섬유의 두 종류로 분류하였으며(Engel, 1962) 인간 체간근과 사지근의 근섬유 유형에 대한 최근의 연구결과 세 종류의 Type I, IIA, IIB 근섬유와 네 종류의 중간근 섬유인 IIC, IC, IIAC, IIAB를 확인하였으나(Staron과 Hikida, 1992; Staron, 1997), 최근 면역학적 분석기법인 *in situ hybridization* 기법을 통해 인간 Type IIB 근섬유에서 MHC-IIB(myosin heavy chain) 유전인자를 확인할 수 없었고, 쥐 또는 토끼 등의 동물에서 확인된 MHC-IIIX와 유사한 이성질체(isoform)인 것으로 확인되었다(Ennion, 1995). 모든 골격근은 적응성 능력이 존재하며 근조직의 적응성이란 다양한 환경적 변화에 대해 그들 근조직의 구조를 변화할 수 있는 능력을 의미한다. 따라서 본 고찰은 다양한 외부적 자극으로 인한 근조직의 적응성 변화를 고찰하여 고유수용성 신경근 촉진법 등의 치료적 자극에 대한 근섬유 조직의 적응성과 가소적 변화를 치료·과학적으로 접근할 수 있는 과학적 정보를 제공하고자 한다.

II. 근섬유 미오신의 종류

근섬유는 명확한 역학적, 생리적 특성을 지니고 있으며 Ca^{++} 에 대한 민감성과 역학적 힘 출력, 근단축속도 및 ATP 가수분해율 등의 특징적 인자는 각 근섬유의 종류에 따라 다른 생리적 특성을 나타낸다. 이러한 근육의 다양한 기능적 특성은 근육의 이종성 즉 근원섬유의 분자적 구성인자의 다양성을

통해 확인 할 수 있으며, 체계적으로 배열된 굵은 근섬유(thick filament)와 가는 근섬유(thin filament)의 수축성 근육 구조를 형성하며, 굵은 섬유의 핵심적 수축성 운동 단백질은 미오신(myosin)으로 구성된다. Class II-미오신은 두개의 미오신 중쇄(MHC, myosin heavy chain, 분자량 200~220kD)와 4개의 미오신 경쇄(MLC, myosin light chain, 분자량 20~16kD)로 구성된다(Sellers 등, 1997). Class II-MHC는 인간 계놈에서 8개가 확인되었고(Weiss 등, 1999), 이중 매우 흥미로운 기능을 하는 MHC-emb와 MHC-neo는 발달기 동안 주로 발현되나, 성체에서는 근육 조직의 재생시에만 발현되고(Schiaffino, 1986a) 추내근에서 주로 발현되는 것으로 확인되었다. 상지근과 하지근의 MHC 발현양상을 연구한 결과 하지근에서는 주로 MHC-I이 발현되고, 상지근에서는 빠른 근섬유인 MHC-IIA과 MHC-IIIX가 우세하게 발현되는 것으로 확인되었다(Harridge 등, 1996). 흥미롭게도 추내근 섬유의 Bag-1 섬유와 Bag-2 섬유에서 MHC-I이 주로 발현되나 Bag-2와 Chain 섬유에서는 MHC-neo가 주로 발현되는 것으로 확인되었다.(Bottinelli와 Reggiani, 2000). 인간의 골격근은 이종성 근조직의 집합된 조직이며 다양한 생리, 환경적 요인에 의해 지속적인 변화가 가능한 수축성 조직으로 근섬유 조직의 가소성은 환자의 기능을 개선하는 물리치료 중재의 과학적 기초를 제공한다.

근섬유는 근절(sarcomere)이라 불리는 기능적 단위로 구성되어 근수축의 핵심인자인 미오신과 액틴이 서로 상호교차 방식의 근수축을 유발한다. 인간의 경우 미오신 ATPase의 가수분해율은 빠른 섬유가 느린 섬유보다 2~3배 정도 더 큰 것으로 확인되었고, 이러한 미오신 ATPase 분석기법으로 7종류의 미오신이 확인되었다(Staron, 1997; Pette 등, 1999).

미오신은 매우 중요한 근섬유의 수축성 단백질로써 분자적, 구조적, 기능적으로 매우 다양한 특성을 나타내며, 최근까지 보고된 근섬유 미오신은 12군 이상의 소단위 미오신이 확인되었다(Sellers 등, 1997). 골격근 근원섬유 단백질의 약 45% 정도가 미오신으로 구성되어 있으며(Eddinger, 1998) 9개의 MHC와 8개의 MLC 이성질체의 단백질 서열이 확인되었다(Schiaffino와 Reggiani, 1996). 동물 근육조

직에서 확인된 네 종류의 미오신은 MHC-I, II A, II X, II B로 확인되었으며, 최근까지의 연구결과 이전까지 알려졌던 인간 골격근 섬유의 MHC-II B 유전인자는 인간 근육조직에서 확인되지 않았고 오히려 설치류의 MHC-II X와 매우 유사한 상동성을 지니고 있으나(Ennion 등, 1995) 여전히 MHC-II B와 MHC-II X는 혼용되어 사용되고 있다. 인간 근섬유에서의 미오신 발현 분포를 연구한 결과 비복근에서 MHC-I 과 MHC-II A의 발현은 거의 대등한 수준으로 발현되나 MHC-II X는 발현되지 않고(Harridge 등, 1998), 빠른 연속섬유인 대퇴사두근 외측광근의 경우 MHC-I, MHC-II A와 MHC-II X가 혼합된 방식으로 발현되며, 일반적인 정상성인의 대퇴사두근 미오신 중쇄의 구성은 50% 정도의 MHC-I, 40%의 MHC-II A, 10% 정도의 MHC-II X의 조성을 지니고 있는 것으로 확인되었다(Andersen 등, 2000). 근조직은 다양한 외부적 자극이나 활동에 반응하여 변화 가능한 내재적 능력을 지니고 있는 것으로 명확하게 확인되고 있다. 이러한 과정은 미오신 경쇄 유전인자 발현의 질적, 양적 기전 모두의 경우에서 발생하고, 이러한 활동 의존적 근-유전인자 발현의 변화는 근조직의 기능적 특성의 주 인자인 피로 저항이나 힘 발생에 영향을 미치게 된다. 결과적으로 근조직 유전인자 발현의 적응성은 근육의 힘 출력을 최적화하고 빠른 운동에 대한 적응성과 피로 저항성을 최적화하여 정상적인 근 기능을 수행할 수 있도록 도와주는 핵심적 역할을 담당한다.

III. 활동-의존적 가소성

A. 활동 감소와 근조직의 변화

탈신경, 고정, 무중력 등의 원인으로 근조직의 활동이 감소될 경우 근조직은 근 단면적의 감소와 더불어 근원섬유의 길이가 짧아지게 된다(Hink 등, 1985). 이러한 근육의 비활동성의 결과로 인해 근육의 단백질 합성이 감소되고, 단백질 분해 작용이 증가 한다(Watson 등, 1984). 무용성으로 인한 치명적인 근조직의 손상은 자세근에서 더욱 현저히 발생하며(Loughna 등, 1986; Goldspink 등, 1987), 특징적으로 인크레아틴(phosphocreatine)의 농도 감소와 느린 산화성 근섬유 수가 현저히 감소한다.

또한 근섬유 단백질 합성과 밀접한 관련이 있는 mRNA 농도의 감소와 시토크롬-C(cytochrome-C)의 합성율이 감소되어 근육의 산화적 대사능력이 현저히 떨어지게 된다(Morrison 등, 1987).

근 단백질 합성과 분해에 관한 연구결과, 활동 감소로 인해 근단백 분해율이 증가되며, 단백질 이화작용(catabolism)의 증가는 근활동 감소의 대사적 특징임이 확인되었다. 비정상적인 이러한 변화는 이전의 활동패턴으로 돌아올 경우 빠르게 정상 상태로 회복되며, 미토콘드리아의 전사/전이를 또한 정상으로 회복된다(Morrison 등, 1987). 따라서 정상 근 기능의 유지를 위한 지속적인 근 활성화는 근육의 크기 및 미토콘드리아 수와 기능의 유지를 위해 필수적이며, 각 근육의 수축성 특성의 유지에도 필수적이다(Lomo 등, 1980).

체중부하와 근 고정으로 인한 근섬유의 변화에 관한 흥미로운 결과들을 살펴보면, 체중부하가 결손될 경우엔 근 위축과 근 약화가 우선 발생하나(Fitts 등, 2001), 이와는 대조적으로 석고고정 등의 근조직 고정으로 인해서는 근육의 기능적 단위인 근절이 우선적으로 흡수 소실된다.

비부하로 인한 근조직 특성의 변화에 관한 연구결과(Fitts 등, 2000; Jiang 등, 1992) Type-I 섬유의 근 위축과 Type-II A 섬유의 조성 비율의 증가 현상을 확인하였다. Fitts (2000) 등의 연구결과에 의하면 우주공간 등의 무중력 상태에서 인간과 동물에서 근섬유 위축 패턴의 차이가 있음을 확인하였다. 이들의 실험결과경우 Type-I 섬유가 Type-II A 섬유보다 더욱 현저한 위축이 발생하나, 인간의 경우 Type-II A 섬유에서 더욱 현저한 근위축 현상이 일어나는 것을 확인하였다. 이러한 현상은 아마도 각 실험군의 최초의 근섬유 조직의 크기 차이로 인해 기인하는 현상인 것으로 유추할 수 있다. 결론적으로 다양한 조건에 의한 근조직의 활동 감소는 근섬유 조성율의 변화를 초래하며, 최대 수축 속도의 감소(Wilmore와 Costill, 1994)와 최대 힘 발생의 감소를 초래한다(Fitts 등, 2001).

B. 신경근 활성화와 근섬유의 변화

골격근의 기능적 단위는 운동단위(motor unit)로써 느린 연속성 운동단위는 10~180개의 근섬유를 지배하고, 빠른 연속성 운동단위는 300~800개의

근섬유를 지배한다. 운동섬유의 동원순서는 Type-I에서 Type-IIA 그리고 Type-IIx의 단계적 과정으로 발생하며, 이러한 운동단위의 동원은 Henneman의 "Size Principle"의 운동단위의 동원은 운동신경의 크기와 직접적으로 관련 있다는 원칙에 의한 것으로 확인되었다.

신경근의 활동은 근섬유의 특성에 영향을 미치는 다양한 인자 중의 중요한 핵심인자로서 근섬유 표현인자(phenotype)의 발현은 신경활성의 빈도에 따라 변화하게 된다. 신경근 활동의 증가 또는 역학적 부하의 증가는 빠른 섬유에서 느린 섬유로의 전이를 유도하고, 이와는 대조적으로 신경근 활동의 감소 또는 역학적 부하의 감소 등의 외부적 조건은 느린 섬유에서 빠른 섬유로의 전환의 원인이 된다(Pette와 Staron, 2000).

근섬유는 다양한 조건에 의해 그들 근섬유의 표현인자의 발현을 변화시키는 능력이 뛰어난 매우 동적인 조직으로써 신경근 활성의 변화와 역학적 부하의 변동 및 노화 등의 인자로 인해 다음과 같은 가변적 전이 형태로 변화되며 (MHC-I ↔ MHC-IIA ↔ MHC-IIx ↔ MHC-IIB) 이러한 방식의 MHC 이성질체의 전이는 근육의 힘 발생 특성과 ATP 인산화 반응의 차이와 밀접한 관련이 있다(Pette와 Staron, 2000; Bottinelli 등, 1994b; Conjard 등, 1998). 발달기 동안 신경근 활성은 근섬유 표현형의 근조직내 형성에 매우 중요한 발달 이후 성체근조직 내에서의 기능적 유지를 위해서는 필수적이다. 따라서 근섬유 표현인자의 발현에 대한 신경활성을 유발하는 근육의 신경지배는 매우 중요하며 탈신경 등의 병적 조건으로 인해 신경지배가 결손될 경우 빠른 근육과 느린 근육의 생리 화학적 특성이 변화되고 이러한 현상은 MHC-I의 상대적 농도의 감소와 MHC-IIA 및 MHC-IIx의 부수적인 증가로 인해 발생한다(Huey와 Bodine 1998; Jakubiec-Puka 등, 1999).

성체 근섬유는 완전히 분화된 근섬유로 구성되지만 다양한 신경발화 패턴이나 신전/긴장 패턴, 에너지 소비형태 등의 변화 인자에 의해 수축성 특성과 대사적 특성이 변화되는 능력을 지니고 있다(Pette와 Staron, 1990; Schiaffino와 Reggiani, 1996). 느린 근섬유와 빠른 근섬유에서의 근섬유 표현형의 현저한 가소성은 수축성 단백질 이성질체의 선택적

발현과 대사효소의 변화 및 흥분수축 연결(excitation-contraction coupling) 동안 유리 칼슘의 농도 변화 등으로 인한 결과이다(Schiaffino와 Reggiani, 1996). 퇴행성 질환 또는 무용성 위축, 척수손상 등의 병리적 인자로 인한 근섬유의 형태변화는 근섬유 기능의 상실과 밀접한 관련이 있다. 척수손상 동물 모델이나 척수손상환자를 대상으로 한 많은 연구결과 척수손상으로 인한 탈신경 장애로 인해 근섬유는 느린 섬유에서 빠른 근섬유로 근섬유의 특성이 전환되며, 미오신 이성질체는 MHC-IIA에서 MHC-IIx로, MHC-I에서 MHC-IIA로 변환되는 것으로 확인하였다(Pette와 Staron, 1997). 이러한 현상은 다양한 병적조건에서의 근섬유의 대사적 특성과 수축성 특성을 설명할 수 있는 좋은 연구결과로써, 임상적 환경에서 적용되는 물리치료의 치료적 중재는 질병 등의 요인으로 인한 근섬유의 기능 소실과 대사적 환경의 개선을 통해 환자의 기능의 회복에 중요한 영향을 줄 수 있다.

C. 근력강화 훈련과 체성감각 반사 경로의 변화

운동단위(motor unit)는 신경근계의 기능적 최소단위로써 척수에서 기원하는 α-운동신경원과 그 신경이 지배하는 모든 근섬유를 말하며, 수축성 특성과 근피로 저항성에 따라 느린 연속섬유(slow twitch fiber)와 빠른 연속섬유(fast twitch fiber)로 분류하며(Burke, 1999), 빠른 연속섬유는 FR(fast-twitch fatigue resistant), Fint(fast-twitch fatigue-intermediate), FF(fast twitch fatigable) 섬유로 세분한다(Sieck와 Prakash, 1997). 근섬유와 운동단위는 근건연접이라는 형태학적인 결합으로 구성되며, 특히 외부적 자극 또는 생리적 요구에 따라 생화학적, 유전적 특성이 전환되는 것으로 확인되었다(Grossman 등, 1998). 이러한 현상은 치료적 자극이나 다양한 치료적 중재에 의한 근섬유의 수축성, 대사적 특성의 변화로 기인된 가소적 변화와의 관련성을 부연할 수 있는 명확한 과학적 증거이며, 또한 다양한 기능적 요구에 적응할 수 있는 생리적 결과이다.

근육 감각 수용체의 구심성 신경경로는 근육의 활성화와 운동에 대한 내적조건(internal condition)의 정보를 제공하며, 피부에 존재하는 촉각을 감지하는 역학적 수용체는 외적조건(external condition)에

대한 정보를 제공한다(Kandel, 2000). 근육의 힘 발생에 영향을 주는 근력강화운동은 체성감각 신경경로의 신경적응(neural adaptation)에 영향을 미치는 것으로써(Aagaard 등, 2002) 발목 신전근에 대한 14주간의 저항운동을 실시한 이후 신경경로의 적응성 가소성을 평가한 결과 비복근 H-반사 진폭이 약 20%정도 유의하게 증가하였으며, 최대 근 수축 동안 현저히 증가하는 것으로 확인되었다. Lagerquist (2006) 등의 최근의 연구에서도 최대 등척성 수축을 적용한 5주간의 근력강화 운동 이후 운동을 실시한 비복근의 H-반사 진폭이 35% 증가되었으나, 대조군 비복근에서는 어떠한 유의한 근전도 진폭의 변화가 없는 것으로 확인되었다. 이러한 변화는 I a-구심성 신경입력으로 인한 척수 반사경로의 신경 반사 흥분성의 증가로 인한 것으로써 근력강화운동으로 인한 구심성 신경반사의 적응성 변화로 간주할 수 있다. 따라서 이러한 척수 반사경로의 가소적 변화는 운동학습과 관련된 가소적 변화로 해석할 수 있으며, 체성감각 신경 입력과 하행성 신경 작동경로의 결합에 의해 나타나는 신경과 근 활성의 변화를 유발하는 “신경경로의 변화”라는 가설을 설정할 수 있다.

D. 지구력훈련과 근세포의 적응기전

환자의 기능을 개선하기 위해 고안된 치료적 접근 중 지구력 운동이나, 근력강화를 위한 치료적 중재 방법 모두 근육의 가소적 변화에 결정적 인자로 작용하게 된다. 실험으로 지구력 운동은 모든 근섬유 조직의 사회적 대사 능력을 증진시키고, 미토콘드리아 수의 증가 및 유산소/산화 효소의 증가와 더불어 새로운 모세혈관 형성 등의 대사 형태적 변화를 유발한다. 미오신 변화와 관련된 연구에서 지구력 운동의 적용으로 인해 빠른 근섬유인 Type-II 근섬유에서 MHC-IIb는 MHC-IIa로 전환되며, MHC-IIa와 MHC-IIab 섬유의 비율이 현저히 증가하는 것으로 확인되었으나(Pette와 Staron, 1997), Type-II 섬유가 Type-I 섬유로 전환되는 결과는 미미하나, 두 군의 근섬유가 혼합된 근조직 그룹에서 Type-I 섬유의 조성이 증가하는 것으로 확인되었다(Pette와 Staron, 1997). 흥미롭게도 인간을 대상으로 운동 패턴과 미오신 변화와 관련된 연구에서 지구력 운동에 의해 느린 섬유인 Type-I

섬유의 근수축 속도가 빠르게 변화되고, 이러한 변화는 미오신 경쇄(myosin light chain)의 활성 변화로 인해 발생한다. 따라서 지구력 훈련으로 인한 근섬유의 적응은 근섬유의 형태에 따라 다르게 나타나는 것으로써, 모든 근섬유의 산화적 능력이 증가되며 특징적으로 Type I 섬유의 경우 미오신 경쇄의 화학적 전환으로 인해 수축성 특성이 매우 빨라지게 되며, Type II 근섬유는 산화적 대사의 근섬유 형태로 전환되어 수축 속도 또한 느려지게 된다.

지구력 운동으로 인한 근육세포의 변화요인 중 최근 그 중요성이 증가되고 있는 세포 소기관은 세포 에너지 대사에 관여하는 미토콘드리아로 최근 근세포 적응의 중요한 변화 인자임이 확인되었다(Fluck와 Hoppler, 2003). 이러한 근섬유 적응의 기전은 모세혈관의 변화와 느린 연속섬유로의 수축성 특성의 전환으로 인해 발생하며, 특징적으로 근수축의 기능적 최소단위인 근절 또한 형태적 변화를 겪게 된다. 이는 근섬유 유전인자 발현의 변화와 밀접한 관련성이 있으며 이러한 유전인자 발현의 변화는 근세포의 호흡능력의 변화를 유도하여 결과적으로 근육의 수축성 특성의 변화를 초래한다. 신체의 생리적 활동에 반응한 근조직 적응현상의 기초가 되는 유전인자 발현은 운동에 의해 발생된 근육항상성의 변화를 일으키고, 근육내 mRNA 유전인자 복사를 통한 근 단백질 합성의 변화를 유도하여 최종적으로 근육의 구조적 변화와 기능 향상을 유도한다(fluck와 Hoppeler, 2003; Booth와 Baldwin, 1996; Yan 등, 1996). 근 지구력 훈련으로 일어나는 이들 근 유전인자 발현의 변화는 다양한 생리 기능적 수요에 대한 근 기능의 조화로운 적응에 필수적인 것이다.

E. 전기자극과 근육의 적응성

운동신경의 흥분성 패턴과 유사한 특성의 만성 저빈도 전기자극(CLFC, chronic low-frequency stimulation)은 포유류 골격근의 근 수축 속도에 영향을 주는 것으로 확인되었다(Salmons와 Vrbova, 1969). 느린 운동신경(slow motor neuron)의 흥분 패턴과 유사한 긴장성 전기자극 패턴은 빠른 근섬유의 수축/이완 시간을 느리게 하며, 빠른 섬유에서 느린 섬유로의 변환을 유도한다(Pette와 Staron,

1997). 탈신경근의 전기자극에 대한 실험에서도 운동신경 특이적 전기자극 패턴은 근섬유 표현형의 전환과 유지에 밀접한 영향을 미치는 것으로 확인되었다(Ausoni 등, 1990).

만성 저빈도 전기자극은 생체 운동신경원에서 발생하는 것과 유사한 전기적 흥분을 발생하는 특성을 지니고 있으며, 근섬유 표현형의 발현에 대한 신경근 활성을 연구하는 매우 유용한 실험적 방법으로 인정받고 있다. 특히 이질 전기자극은 표적근의 생체활성 조건과 유사한 흥분성 패턴으로 활성적 자극을 직접적으로 신경근에 적용할 수 있으며, 이를 통해 빠른 섬유가 피로 저항성이 높은 느린 연속섬유로 전환되며, 시간 의존적 과정으로 근섬유의 기능적, 대사적, 분자적 특성이 변화 된다. 이러한 근섬유 수축/이완 과정의 자극 의존적 변화는 MHC 이성질체의 변화에 의해 발생한다(Ohlendieck 등, 1999). 또한 만성 저빈도 전기자극으로 인한 피로 저항성의 증가는 근 에너지 공급 경로의 산화적 에너지 대사능력의 증가에 의한 것으로 모세혈관의 기능향상과 혈류 관류 증가에 의한 것으로 확인되었다(Skorjanc 등, 1998).

F. 활동의존적 신경근연접의 변화

신경근 연접(neuromuscular junction)은 신경활성의 변화 양상에 따라 생리/구조적인 변화 가능한 조직으로, 신경독(neurotoxin) 주입, 건절제술, 무중력 등의 다양한 병리적 조건에 의한 신경근 활성 감소로 인해 신경종말 가지의 위축, 연접 후(post-synapse)구조의 변화, 신경종말 영역 감소 등의 구조적 변화가 발생한다(Pacher와 Spielholz, 1990; Riley 등, 1990; Deschenes 등, 2005). 이와는 대조적으로 신경근 활성이 증가될 경우, 지구력훈련, 저항훈련 등의 신체활동에 의해서는 신경근 연접의 연접 전/후의 시냅스 구조 치밀성이 형태/기능적으로 증가되는 것으로 확인되었다. 매우 흥미로운 연구결과에 의하면 실험용 개구리(*xenopus laevis*)의 배양 근섬유에 반복적인 전기자극을 실시한 결과 자극받은 근섬유에서의 탈분극 현상과 더불어 NT-3 mRNA의 발현이 현저히 증가하고, NT-3 유전인자의 발현은 아세틸콜린 활성화에 의한 것으로 확인되었다. 흥미롭게도 막의 탈분극에 의해 유도된 다양한 인자-신경영양성 인자-들은 발달기 신경근 연

접의 발달에 중요한 역할을 담당하는 것으로 확인되었다. NT-3와 NT4/5 등의 신경영양성 인자(neurotrophic factor)는 발달기 동안 운동신경의 생존에 핵심적인 역할을 담당하고, 성장기 이후 신경병변 등의 퇴행성 질환으로 인한 운동신경의 퇴행성 병변의 진행을 방지하는 중요한 역할을 담당한다(Sendtner 등, 1996). NT-3와 NT-4/5는 발생기 및 성체 근조직에서 발현되고, trkB(tyrosine kinase B, NT-4/5 수용체)와 trkC(tyrosine kinase C, NT-3 수용체) 수용체는 운동신경에서 발현된다. 따라서 이들 NT-3, NT-4/5 신경영양성 인자와 trkB/C 수용체의 상호결합은 운동신경의 생존에 영향을 미치고, 시냅스 결합 강도의 증가를 유도하여 정상적인 신경근연접의 기능 유지에 핵심적인 역할을 담당한다. 이러한 활동의존성 신경근 연접의 가소적 변화는 다양한 치료적 중재에 의한 신경근 활성화와 운동단위의 기능적 향상에 대한 과학적 근거를 제시하는 매우 중요한 연구결과로써, 다양한 자극과 운동에 따른 신경단위 구조의 변화에 관한 물리치료과학의 임상 치료적 근거를 제공한다.

IV. 근육 유전인자 발현에 영향을 미치는 역학적 인자

신전(stretch)은 근조직 성장과 근육 단백질 합성을 자극하는 매우 강력한 역학적 인자이다(Loughna 등, 1986). 골격근은 출생 후 발달기동안 이미 존재하고 있는 근원섬유의 끝에서 새로운 근절의 부가적 형성에 의해 근육의 길이가 길어지고, 성장한 근육에서도 근절의 소실과 새로운 형성에 의해 꼭 필요한 기능적 길이로 적응하는 능력이 있다(Griffin 등, 1971). 신전으로 인한 근육의 반응과 기능적 길이의 적응성은 근육의 새로운 단백질 합성과 밀접한 관련이 있는 것으로 확인되었다. Williams (1986) 등의 흥미로운 연구결과에 의하면 근조직에 신전과 전기자극을 동시에 적용하였을 때 매우 빠른 시간경과로 근조직이 비대(hypertrophy)해지며, 근수축의 기능적 단위인 근절 또한 새로이 형성되는 것으로 확인되었다. 이들의 연구결과에서 확인할 수 있는 과학적 근거로 전기자극과 역학적 신전자극의 적용이 근조직 단백질 합성에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었으나, 이중 보다 유의한 근섬유의 변

회는 전기자극과 신전자극의 분리하여 적용하였을 때 신전자극에서 더 유의한 변화가 있다는 흥미로운 결과를 보고하였다. 이와 유사한 연구결과에서도 일정한 규칙적 근자극과 신전을 비교하였을 경우 신전이 근섬유의 변화에 더욱 영향을 미치는 것으로 확인되었다(Tabary 등, 1981). 또한 전기자극과 신전을 동시에 빠른 연속성 섬유인 전경골근에 적용하였을 때 Slow-MHC의 전사경로(transcription pathway)가 재형성되고 fast-MHC의 발현이 억제된다는 흥미로운 사실을 알게 되었다. 이러한 결과를 통해 물리적 신호의 자극을 통해 미오신 유전인자의 전환이 조절된다는 것은 확인할 수 있으나 신전 또는 전기적 자극에 의한 근섬유 유전인자 변화에 관한 명확한 과학적 검증이 필요하다.

역학적 인자에 반응하는 선천적 능력이 있는 세포를 기능적 특성에 따른 분류로 역학세포(mechanocyte)라 명명할 수 있으며, 이들 종류에는 섬유아세포(fibroblast), 각질형성세포(keratinocyte), 뼈모세포(osteoblast)와 골격근 섬유가 있다. 흥미로운 연구로서 골격근에 대한 역학적 자극의 적용에 따른 근육의 변화와 성장인자(growth factor) 발현을 연구한 매우 흥미로운 연구가 보고되었다(Yang 등, 1996). 이들은 실험을 통해 골격근에 신전을 적용한 경우에만 매우 유의한 수준으로 성장인자의 발현이 증가되는 것을 확인하였다. 이러한 역학적 자극에 의해 발현되는 성장인자는 MGF(mechano growth factor)로 칭하며 가장 특징적인 발현인자는 IGF-1(insulin-like growth factor)임이 확인되었다(Yang 등, 1996; Loughna 등 1986). 따라서 MGF는 신전자극에 의해 근육에서 발현되는 신호전달 체계의 최종산물이며, 신전은 근질을 새로이 형성하는 주요한 역학적 신호로 작용하여 근조직의 단백질 합성의 증가와 근 유전인자 전사를 변화를 유발하는 핵심인자로 기능하는 것을 확인할 수 있다. 근육의 역학적 신호를 전달하는 역학적 신호전달 체계의 가장 직접적인 기전은 이온 채널을 통한 역학신호의 전달에 의한 이온 흐름의 변화에 의한 것으로, 전기생리학적 연구결과 역학적 부하는 Ca^{++} 채널(Franco-Oberon과 Lansman, 2002), K^{+}/Na^{+} 채널(Nakamura 등, 2001), 전압의존성 Na^{+} 채널(Tabarean 등, 1999)의 활성화에 영향을 미친다. 따라서 역학적 자극에 의해 유발된 이온채널의 변화를 통한 이온 흐름의 변

화는 근육의 성장과 적응을 과학적으로 설명할 수 있는 과학적 증거이며, 물리치료 임상에서 다양한 근조직 손상환자의 치료적 중재의 치료효과에 대한 과학적 이해를 도와준다.

사실 이와 같은 특징적인 근섬유조직의 변화과정은 PNF의 치료적 접근에 따른 근섬유의 가소적 변화를 이해할 수 있는 과학적 근거를 제공한다. 사실 임상적 환경에서 역학적 자극이나 치료적 중재에 의한 근섬유 타입의 전환은 근육의 기능적 활성화나 자세조절 등의 기능적 활동에 중요한 영향을 미치는 것을 많은 임상 치료사들은 실감하고 있다.

V. 근위성세포와 근조직 변화

운동, 부하, 자극 등의 외부적 요인은 근육의 근 수축 속도와 근 수축력의 변화에 영향을 미치게 된다. 특히 근섬유의 비대와 단백질 합성의 증가는 위성세포 중개성 기전(satellite cell-mediate mechanism)으로 인한 것이 속속 확인되고 있으며, 역학적 자극 또는 홀몬성 자극에 의해 세포의 활동성이 증가된다. 근육은 역학적 부하에 매우 민감한 조직으로 흔히 일상생활에서 경험하고 있는 정상적인 다양한 역학적 신호가 제거되면 즉각적인 반응으로 근육은 유약해지고 위축되게 된다. 이와는 대조적으로 근육에 고저항의 근력강화 운동 등의 과부하 자극이 적용될 경우 근육은 그 크기가 비대해지고 근력 또한 증가하게 된다. 이러한 역학적 자극의 유무에 따른 근섬유의 즉각적인 근 반응은 근 단백질 합성의 변화와 밀접한 관련이 있으며, 근단백질 합성 조절인자인 mRNA 농도 변화에 의한(Zambon 등, 2003). 근육의 근원성 전구세포인 위성세포는 발생기 근섬유의 성장과 발달에 영향을 미치나 정상 성체에서는 근섬유의 기능회복과 수복에 중요한 기능을 담당한다(Zammit 등, 2006).

운동 또는 부하의 적용 등의 역학적 자극이 근섬유에 적용될 경우 대다수의 근 위성세포는 역학적 자극에 의해 증식하여 근모세포(myoblast)로 분화되고, 손상 수복시 손상 받은 근섬유의 수복을 위해 손상인접부위로 이동하여 이미 존재하고 있는 근섬유와 융합하여 정상적 근섬유로의 회복을 도와준다(Zammit 등, 2006). 이러한 근위성세포의 활성화 과정은 활성인자인 MRF-Myf5(myogenic regulatory

factor)와 세포막 마커인 CD34와 Pax7의 활성화에 의해 처음 시작되어, 이후 MRF-MyoD의 빠른 발현을 유도하며 활성형으로 분화된다(Zammit 등, 2006). 흥미로운 연구결과로서 수년 동안 근력운동을 실시한 근조직 군에서 대조군 집단과 비교할 경우 훨씬 많은 근 위성세포를 지니고 있는 것으로 확인되었다(Kadi 등, 1999a). 또한 이전에는 근력운동을 실시하지 않은 그룹에 근력운동을 적용할 경우에도 근위성세포의 수가 현저히 증가되며(Kadi 등, 2004), 지구력 운동에 의해서도 근위성세포의 수가 증가되는 것으로 확인되었다(Charifi 등, 2003). IGF-1(insulin-like growth factor-1)는 근섬유의 대사 활성화에 영향을 미치는 성장인자로서 근위성세포의 성장과 분화에 영향을 미친다. 이들 IGF-1은 발견 초기엔 소마토메딘(somatomedin)이라 불려졌으며, 70개의 아미노산 펩티드로 구성되어 주로 간에서 분비된다. Jacquemin 등(2004)의 성장인자와 근섬유 구조의 변화를 실험한 연구결과에 의하면 인간 배양 근세포조직에 IGF-1을 투여한 경우 배양 인간 근세포의 근대롱(myotube)의 직경이 증가되고, 근대롱당 근핵(myonuclei)의 수 또한 현저히 증가되어 근대롱 내에서 핵의 융합이 현저히 증가하며, 운동 등의 외부적 자극에 의해서도 근조직내 IGF-1 mRNA의 발현이 증가된다(Bamman 등, 2001; Kim 등, 2005).

VI. 결 론

모든 골격근은 뛰어난 적응성 능력을 지니고 있으며, 근조직의 적응성능력의 변화에 대한 과학적 지식은 다양한 물리치료 중재로 인한 근섬유의 반응과 기능 향상에 관한 물리치료 임상적 과학적 접근을 위한 중요한 근거를 제시한다. 고유수용성 신경근 촉진법의 치료적 자극은 근조직에 대한 반사적 근 활성화 및 신전, 반복적 근 수축, 저항, 등장/등척성 운동 교대 등의 적절한 외부자극으로 체계적인 운동단위 동원을 유발하여, 신경근조직의 활성화 및 근력강화 등의 치료적 효과를 유발하는 매우 효과적인 임상 치료법이다. 따라서 다양한 연구결과에서 확인된 골격근의 활동-의존적 변화에 대한 과학적 지식은 임상 물리치료의 과학적 접근을 가능하게 하는 실제적 증거로서 매우 중요하며, PNF 기

법의 적용으로 발생하는 근조직의 활동-의존적 변화과정에 대한 다양한 과학적 검증은 반드시 물리치료사들의 체계적인 연구에 의해 과학적으로 검증되어야 한다.

참 고 문 헌

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, and DyhrePoulsen P.: Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol* 92: 2309-2318, 2002.
- Andersen JL, Schjerling P, and Saltin B.: Muscle, genes, and athletic performance. *Sci Am* 283: 48-55, 2000.
- Ausoni S, Gorza L, Schiaffino S, Gundersen K, and LomoT.: Expression of myosin heavy chain isoforms in stimulated fast and slow rat muscles. *J Neurosci* 10: 153-160, 1990.
- Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, McLafferty CL JR & Urban RJ: Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280 : E383-E390.
- Booth, F. W. and Baldwin, K. M.: Muscle plasticity: energy demand and supply processes. In *Handbook of physiology* (ed. L. B. Rowell and J. T. Shepherd), pp.1074-1123, New York: Oxford University Press, 1996.
- Bottinelli P and Regaianni C: Human skeletal muscle fibers: molecular and functional diversity. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 73: 195-262, 2000.
- Bottinelli R, Canepari N, Reggiani C, Stienen GJM: Myofibrillar ATPase activity during isometric contraction and isomyosin composition in rat single skinned muscle fibres. *J Physiol (Lond)*. 481: 663-675, 1994b.
- Burke RE.: Revisiting the notion of "mot or unit types." *Prog Brain Res*. 123: 167-175, 1999.

- Charifi N, Kadi F, Feasson L & Denis C.: Effects of endurance training on satellite cell frequency in skeletal muscle of old men. *Muscle Nerve* 28: 87-92, 2003.
- Conjard A, Peuker H, Pette D.: Energy state and myosin isoforms in single fibers of normal and transforming rabbit muscles. *Arch Eur J Physiol.* 436: 962-969, 1998.
- Deschenes MR, Wilson MH, Kraemer WJ: Neuromuscular adaptations to spaceflight are specific to postural muscle. *Muscle Nerve* 31: 468-474, 2005.
- Eddinger TJ: *Comparative Biochemistry and Physiology Part B* (119): 425-434, 1998.
- Engel, W. K.: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. *Neurology.* 12: 778-784, 1962.
- Ennion S, Pereira JSA, Sargeant AJ, Young A, Goldspink G.: Characterization of human skeletal muscle fibres according to the myosin heavy chains they express. *J Muscle Res Cell Motil.* 16: 35-43, 1995.
- Fitts, R H, Riley, D R and Widrick, J J: 'Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity', *Journal of Experimental Biology.* 204 : 3201-08, 2001.
- Fitts, R H, Riley, D R and Widrick, J J: 'Microgravity and skeletal muscle', *Journal of Applied Physiology.* 89 : 823-839, 2000.
- Fluck, M. and Hoppeler, H.: Molecular basis of skeletal muscle plasticity - from gene to form and function. *Rev. physiol. Biochem. Pharmacol.* 146: 159-216, 2003.
- Franco-Obegon A and Lansman JB: Changes in mechanosensitive channel gating following mechanical stimulation in skeletal muscle myotubes from the mouse. *J Physiol* 539: 391-407, 2002.
- Goldspink, D. F., Morton, A. J., Loughna, P. and Goldspink, G.: The effects of hypokinesia and hypodynamia on protein turnover and the growth of four skeletal muscles of the rat. *Pflügers Arch.* 407: 333-340, 1987.
- Griffin, G., Williams, P.E. and Goldspink, G.: Region of longitudinal growth in striated muscle fibers. 232: 28-29, 1971.
- Grossman Ej, Roy RR, Talmadge RJ, et al.: Histochemical study of the vastus lateralis muscle fibre types of athletes. *J physiol Biochem.* 54: 41-47, 1998.
- Harridge SD, Bottinelli R, Canepari N, Pellegrino M, Reggiani C, Esbjornsson N, Balson PD, and Saltin B. : Sprint training, in vitro and in vivo muscle function, and myosin heavy chain expression. *J Appl Physiol* 84: 442-449, 1998.
- Harridge, S.D.R., Bottinelli, R., Canepari, M., Pellegrino, M.A., Reggiani, C., Esbjornsson, M., Saltin, B.: Whole-Muscle and Single-Fibre Contractile Properties and Myosin Heavy Chain Isoforms in Humans. *Pflugers Archiv.* 432: 913-920, 1996.
- Hink, P., Vejsada, R., Goldspink, D. F., K Asicki, S. and Krekule, I.: Quantitative evaluation of EMG activity in rat extensor and flexor muscles immobilized at different lengths. *Exp. Neuro.* 88: 513-518, 1985.
- Huey KA, Bodine SC.: Changes in myosin mRNA and protein expression in denervated rat soleus and tibialis anterior. *Eur J Biochem.* 256: 45-50, 1998.
- Jacquemin V, Furling D, Bigot A, Butle-Browne GS & Mouly V.: IGF-1 induces human myotube hypertrophy by increasing cell recruitment. *Exp Cell Res* 299: 48-58, 2004.
- Jakubiec-Puka A, Ciechomska I, Morga J, Matusiak A.: Contents of myosin heavy chains in denervated slow and fast rat leg muscles. *Comp Biochem Physiol B122:* 355-362, 1999.
- Jiang, B, Ohira Y, Roy, R R, Nguyen, Q, Ilyina-Kakueva, E I, Organov, V and Edgerton, V

- R.: 'Adaptation of fibres in fast-twitch muscles of rats to space flight and hindlimb suspension', *Journal of Applied Physiology*. 73: 58S-65S, 1992.
- Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Butler-Browne GS & Thornell LE.: Cellular adaptation of the trapezius muscle in strength-trained athletes. *Histochem Cell Biol* 111: 189-195, 1999a.
- Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR & Andersen JL.: The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *J Physiol* 558: 1005-1012, 2004.
- Kandel ER, Schwartz JH, and Jessel TM.: *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Kim J-S, Cross JM & Bamman MM.: Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E1110-E1119, 2005.
- Lagerquist O, Zehr EP, and Docherty D.: Increased spinal reflex excitability is not associated with neural plasticity underlying the crosseducation effect. *J Appl Physiol* 100: 83-90, 2006.
- Lomo, T., Westergaard, R. H. and Engebretsen, L.: Different stimulation patterns affect contractile properties of denervated rat soleus muscle. In *Plasticity of Muscle* (ed. D. Pette), pp.297-310. Bonn: W. de Gruyter., 1980.
- Loughna PT., Izumo S., Goldspink G., Naldaglinard B.: Disuse and passive stretch cause rapid alterations in expression of development and adult contractile protein genes in adult skeletal muscle. *Development* 109: 217-223, 1990.
- Loughna, P., Goldspink, G. and Goldspink, D. F.: Effect of inactivity and passive stretch on protein turnover in phasic and postural rat muscles. *J appl. Physiol*. 61: 173-179, 1986.
- Morrison, P. R., Montgomery, J. A., Wong, T. S. and Booth, F. W.: Cytochrome c protein-synthesis rates and mRNA contents during atrophy and recovery in skeletal muscle. *Biochem. J*. 241: 257-263, 1987.
- Moss, R.L., Diffie, G.M., Greaser, M.L.: Contractile properties of skeletal muscle fibers in relation to myofibrillar protein isoforms. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 126: 1-63, 1995.
- Nakamura TY, Iwata Y, Sampaolesi M, Hanada H, Saito N, Artman M, Coetzee WA, and Shigekawa M.: Stretch-activated cation channels in skeletal muscle myotubes from sarcoglycan-deficient hamster. *Am J Physiol Cell Physiol* 281 : C690-c699, 2001.
- Ohlendieck K, Murray BE, Froemming GR, Maguire PB, Leisner E, Traub I and Pette D.: Effects of chronic lowfrequency stimulation on Ca²⁺-regulatory membrane proteins in rabbit fast muscle. *Pflügers Arch* 438: 700-708, 1999.
- Pachter BR, Spielholz NI : Tenotomy-induced motor enplate alterations in rat soleus muscle. *Anate Rec* 228: 104-108, 1990.
- Pette D and Staron RS.: Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech* 50: 500-509, 2000.
- Pette D, Peuker H, Staron RS.: The impact of biochemical methods for single muscle fibre analysis. *Acta Physiol Scand*. 116: 261-277, 1999.
- Pette D, Staron RS: Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 116: 1-76, 1990.
- Pette D, Staron RS.: Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol*. 170: 143-223, 1997.

- Riley DA, Ilyina-Kakueva EI, Ellis S, Bain JL, Slocum GR, Sedlak FR: Skeletal muscle fiber, nerve, and blood vessel breakdown in space-flown rats. *FASEB J* 4: 84-91, 1990.
- Salmons S and Vrbová G.: The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscle. *J Physiol (Lond)* 201: 535-549, 1969.
- Schiaffino S, Reggiani C.: Molecular diversity of myofibrillar proteins: Gene regulation and functional significance. *Physiol Rev.* 76: 371-423, 1996.
- Schiaffino, S., Gorza, L., Dones, I., Cornelio, F., Sartore, S.: Fetal myosin immunoreactivity in human dystrophic muscle. *Muscle Nerve.* 9: 51-58, 1986a.
- Sellers, J.R., Goodson, H.V., Wang, F.: A myosin family reunion. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 17: 7-22, 1997.
- Sendtner M, Holtmann B, Hughe RA: The response of motoneurons to neurotrophins. *Neurochem Res* 21: 831-841, 1996.
- Sieck GC, Prakash YS.: Morphological adaptations of neuromuscular junctions depend on fiber type. *Can J Appl Physiol.* 22: 197-230, 1997.
- Skorjanc D, Jaschinski F, Heine G, and Pette D.: Sequential increases in capillarization and mitochondrial enzymes in low-frequency stimulated rabbit muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 274: C810-C818, 1998.
- Staron, R.S.: Human skeletal muscle fiber types: delineation, development, and distribution. *Can. J. Appl. Physiol.* 22: 307-327, 1997.
- Staron, R.S., Hikida, R.S.: Histochemical, biochemical, and ultrastructural analyses of single human muscle fibers, with special reference to the C-fiber population. *J. Histochem. Cytochem.* 40: 563-568, 1992.
- Tabarean IV, Juranka P, and Morris CE: Membrane stretch affects gating modes of a skeletal muscle sodium channel. *Biophys J* 77: 758-774, 1999.
- Tabaty JC., Tabary G., Tabary C.: Experimental rapid sarcomere loss with concomitant hypoe extensibility. *Muscle & Nerve* 43: 198-203, 1981.
- Watson, P. A., Stein, J. P. and Booth, F. W.: Changes in actin synthesis and α -act mRNA content in rat muscle during immobilisation. *Am. J. Physiol.* 247: C39-C44, 1984.
- Weiss, A., Schiaffino, S., Leinwand, L.: Comparative sequence analysis of the complete human sarcomeric myosin heavy chain family: implications for functional diversity. *J. Mol. Biol.* 290: 61-75, 1999.
- Williams, P., Watt, P., Bicik, V. and Goldspink, G.: Effects of stretch combined with electrical stimulation on the type of sarcomere produced at the end of muscle fibers. *Nat. New Biol.* 232: 28-29, 1986.
- Wilmore, J Hand Costill, D L: *Human Kinetics, Physiology of Sport and Exercise*: 1994.
- Yan, Z., Salmons, S., Dang, Y.I., Hamilton, M.T. and Booth, F.W.: Increased contractile activity decreased RNA-protein interaction in the 3'-UTR of cytochrome c mRNA. *Am. J. Physiol.* 271: C1157-C1166, 1996.
- Yang, S., Alnqeeb, M., Simpson, H. and Goldspink, G.: Cloning and characterization of an IGF-1 isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 17: 487-495, 1996.
- Zamboni Ac, McDearmon EL, Salomonis N, Vranizan KM, Johansen KL, Adey D, Takahashi JS, Schambelan M&Conkl in BR.: Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biol* 4: R61, 2003.
- Zammit PS, Partridge TA&Yablonka-Reuveni Z.: The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *J Histochem Cytochem* 54: 1177-1191, 2006.