Rola komórek satelitowych we wzroście i regeneracji mięśni szkieletowych

ANNA CIECIERSKA*, **, TOMASZ SADKOWSKI*, TOMASZ MOTYL*

*Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

**Katedra Żywienia Człowieka, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji,

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159C, 02-776 Warszawa

Otrzymano 08.02.2019

Zaakceptowano 22.05.2019

Ciecierska A., Sadkowski T., Motyl T.

Role of satellite cells in growth and regeneration of skeletal muscles

Summary

Postnatal growth and regeneration capacity of skeletal muscles is dependent mainly on adult muscle stem cells called satellite cells. Satellite cells are quiescent mononucleated cells that are normally located outside the sarcolemma within the basal lamina of the muscle fiber. Their activation, which results from injury, is manifested by mobilization, proliferation, differentiation and, ultimately, fusion into new muscle fibers. The satellite cell pool is responsible for the remarkable regenerative capacity of skeletal muscles. Moreover, these cells are capable of self-renewal and can give rise to myogenic progeny.

Keywords: satellite cells, self-renewal of satellite cells, skeletal muscle regeneration

Komórki satelitowe są niezróżnicowanymi, jednojądrzastymi komórkami prekursorowymi mięśni szkieletowych, występującymi u dorosłych osobników. Zaangażowane są w procesy adaptacyjne, wzrostu, naprawy i regeneracji tkanki mięśniowej w okresie pourodzeniowym (11, 25). Zlokalizowane są w niszy między błoną włókien mięśniowych (sarkolemmą) a błoną podstawną otaczającą każde włókno mięśniowe (12, 31). W mięśniach szkieletowych poza niszą komórek satelitowych zidentyfikowano także inne komórki macierzyste o potencjale miogennym (zdolne do różnicowania w funkcjonalne komórki i włókna mięśniowe), takie jak: komórki prekursorowe mięśni szkieletowych – SMP (skeletal muscle precursors), mięśniowe komórki SP (muscle side population), mezoangioblasty (mesoangioblasts), perycyty (pericytes), komórki Sk-34 (Sk-34 cells), mioendotelialne komórki progenitorowe (myoendothelial progenitor cells), śródmiąższowe komórki wykazujące ekspresję PW1 – PIC (PW1⁺/Pax7⁺ intersitial cells), mezenchymalne komórki macierzyste – MSC (mesenchymal stem cells) (1, 36). Jednakże ich rola w regeneracji mięśni pozostaje nadal niewyjaśniona.

Cechy komórek satelitowych

Komórki satelitowe obecne w dojrzałych mięśniach szkieletowych w warunkach fizjologicznych pozostają w stanie spoczynkowym, tzw. uśpienia (quiescent), aż

do momentu ich aktywacji (np. na skutek urazu tkanki mięśniowej). Stanowią pulę komórek pierwotnych umożliwiających naprawę i regenerację uszkodzonych włókien mięśniowych w ciągu kilku dni (ryc. 1) (2, 18, 19) oraz przyrosty masy mięśniowej w okresie postnatalnym (18). W odpowiedzi na uszkodzenie będące wynikiem urazu mechanicznego, termicznego bądź rozwoju choroby, komórki satelitowe ulegają aktywacji, podziałom komórkowym, różnicowaniu oraz fuzji z uszkodzonymi włóknami mięśniowymi (ryc. 1) (7, 8, 23, 26). Są one unipotentnymi komórkami macierzystymi mięśni szkieletowych zdolnymi do samoodnawiania własnej populacji (37). Stanowią tzw. pulę zapasową, dzięki czemu w wyniku kolejnego urazu tkanki mięśniowej możliwa jest ponowna regeneracja (30). Ponadto, komórki te posiadają zdolność przekształcania się w mioblasty, które ulegają zróżnicowaniu i fuzji, w wyniku czego powstają wielojądrowe miotuby, a następnie włókna mięśniowe (ryc. 2) (19, 36).

Charakterystyczną cechą morfologiczną komórek satelitowych jest zawartość heterochromatyny (większa niż w jądrach włókien mięśniowych) oraz niewielka ilość cytoplazmy. Populacja komórek satelitowych stanowi 5-20% wszystkich jąder pod błoną podstawną. Największe ich skupiska obserwuje się w pobliżu płytki motorycznej oraz włókien intrafuzalnych. Więcej komórek satelitowych znajduje się

Ryc. 1. Schemat przedstawiający przebieg regeneracji mięśni szkieletowych. Komórki satelitowe związane z włóknem mięśniowym w warunkach fizjologicznych, w nieuszkodzonym mięśniu pozostają w stanie tzw. mitotycznego „uśpienia”. W wyniku uszkodzenia mięśnia dochodzi do aktywacji komórek satelitowych oraz ich proliferacji. Proliferyjące komórki satelitowe oraz ich komórki potomne określane są mianem mioblastów. Następnie mioblasty różnicują i ulegają fuzji, tworząc miotuby, które dojrzewają w funkcjonalne włókna mięśniowe. W zregenerowanym włóknie mięśniowym jądra komórkowe początkowo położone są centralnie, natomiast w miarę dojrzewania ulegają migracji w celu osiągnięcia bardziej obwodowego położenia. Dodatkowo w zregenerowanym mięśniu zostaje odtworzona populacja komórek satelitowych.

dzień 2

dzień 4

dzień 6

Ryc. 2. Dokumentacja fotograficzna z mikroskopu kontrastowo-fazowego przedstawiająca poszczególne dni różnicowania bydlęcych komórek satelitowych (2., 4., 6. dzień różnicowania).

u osobników młodych niż u starych. Zwiększenie ich populacji następuje również w trakcie regeneracji mięśni szkieletowych (13). Inne źródła donoszą, iż do komórek satelitowych należy od 2% do 7% jąder komórkowych związanych z konkretnym włóknem mięśniowym, a udział ten zmienia się wraz z wiekiem oraz typem włókna mięśniowego (9, 36).

Komórki satelitowe, które są źródłem mioblastów, odgrywają istotną rolę podczas postnatalnego wzrostu mięśni szkieletowych. W okresie pourodzeniowym liczba włókien mięśniowych pozostaje niezmienną, natomiast zachodzi intensywny wzrost masy mięśniowej w wyniku fuzji mioblastów z włóknami rosnących mięśni. Stwierdzono, iż większość jąder komórkowych we włóknach mięśniowych dorosłych ssaków pochodzi z mioblastów, które powstały w następstwie podziałów komórek satelitowych w okresie postnatalnym. Proces proliferacji komórek satelitowych w okresie młodocianego wzrostu jest bardzo ważnym czynnikiem umożliwiającym wydłużanie włókien mięśniowych. Wzrost mięśni w okresie pourodzeniowym poprzez hipertrofię związany jest m.in. ze zwiększaniem ilości jądrowego DNA na skutek ciągłego przyłączania

się komórek satelitowych do wzrastających włókien mięśniowych. Zwiększona ilość DNA we włóknach mięśniowych odpowiedzialna jest za nasilenie procesu syntezy białek, w następstwie czego dochodzi do hipertrofii dojrzewających włókien mięśniowych (ryc. 3). White i wsp. (35) wykazali na modelu mysim, że po ok. 3 tygodniach po urodzeniu komórki satelitowe przestają podlegać podziałom i pozostają w stanie uśpienia aż do momentu ich aktywacji w wyniku uszkodzenia mięśnia szkieletowego.

Identyfikacja i niejednorodność komórek satelitowych

Jednym z głównych sposobów identyfikacji komórek satelitowych jest ich lokalizacja w niszy między sarkolemmą a błoną podstawną dojrzałych mięśni szkieletowych (29). W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań dotyczących poznania charakterystycznych czynników, tzw. markerów komórek satelitowych, w celu identyfikacji tychże komórek. Komórki satelitowe obecne w dojrzałych mięśniach szkieletowych wykazują ekspresję czynników transkrypcyjnych, takich jak: Pax7, Pax3, Myf5 i MyoD

Ryc. 3. Schemat przedstawiający wzrost masy mięśni w okresie pourodzeniowym poprzez hipertrofię włókien mięśniowych. Podczas wzrostu mięśni w okresie postnatalnym komórki satelitarne ulegają aktywacji i proliferacji. W wyniku proliferacji komórek satelitowych, zlokalizowanych bezpośrednio przy włóknach rosnących mięśni, powstają mioblasty. Następnie mioblasty ulegają fuzji z włóknami mięśniowymi. Dołączając swoje jądra komórkowe do wzrastającego włókna mięśniowego, przyczyniają się do hipertrofii dojrzewających włókien mięśniowych, co skutkuje intensywnym wzrostem masy mięśni.

obecnych w jądrze komórkowym, jak również białek zlokalizowanych w błonie komórkowej, tj.: M-kadheryny, c-Met, integryny $\alpha 7$, CD34, syndekan-3 i syndekan-4, CXCR4, kaweoliny, nestyny, Ncam1 oraz Vcam1 (18, 36). Spośród nich Pax7 opisywany jest jako kanoniczny marker obecny w komórkach satelitowych w stanie spoczynku i proliferacji u wielu gatunków, w tym u ludzi (21), małp (21), myszy (27), świń (24), kurcząt (14), jaszczurek (22), żab (6) oraz u danieli przegowanego (15). Jego synteza ulega stopniowemu zmniejszeniu po aktywacji komórek. Czynniki Pax3 odgrywa natomiast kluczową rolę w wyodrębnianiu się i specyfikacji komórek prekursorowych mięśni szkieletowych podczas rozwoju zarodkowego, a także kontroluje migrację macierzystych komórek miogennych do zawiązków kończyn poprzez regulację ekspresji receptora c-Met w brzusznej części dermamiotomu. Po urodzeniu ekspresja tego markera ulega obniżeniu w większości komórek satelitowych będących w stanie tzw. uśpienia, z wyjątkiem komórek zlokalizowanych w przeponie (18). Ponadto, Pax3 zidentyfikowano jako marker komórek satelitowych mięśni myszy. Brak jest natomiast danych na temat jego ekspresji w ludzkich komórkach mięśniowych (1). Niektóre z wspomnianych powyżej czynników, będących markerami komórek satelitowych, obecne są nie tylko w komórkach w stanie spoczynku, lecz także w komórkach aktywowanych, jak również

w komórkach różnicujących w mioblasty. Przykładem takiego markera jest M-kadheryna, zlokalizowana zarówno na powierzchni komórek satelitowych w stanie spoczynkowym i aktywowanych, jak również na powierzchni mioblastów ulegających fuzji oraz w błonie komórkowej wielojądrowych miotub. Dodatkowo, niektóre markery komórek satelitowych, takie jak CD34 i integryna $\alpha 7$, pomimo iż są obecne w komórkach satelitowych zarówno w stanie spoczynku, jak i aktywowanych, wykrywane są także w innych typach komórek i tkanek (tj. komórkach hematopoetycznych i śródbłonna, a także komórkach układu nerwowego i naczyń krwionośnych). Markery te nie są obecne we wszystkich komórkach zlokalizowanych w niszy komórek satelitowych mięśni szkieletowych. Dodatkowo, białko CD34 opisywane jest jako marker obecny w mysich, natomiast nieobecny w ludzkich komórkach satelitowych (1). W większości badań prowadzonych na materiale ludzkim markerem w aktywowanych i proliferujących komórkach satelitowych jest CD56 (2, 17, 20, 34). Powyższe dane świadczą o tym, iż populacja komórek satelitowych nie jest jednorodna.

Podziały i możliwości samoodnawiania komórek satelitowych

Aktywacja komórek satelitowych jest regulowana przez ścieżki sygnałowe (m.in. Notch, Wnt, Shh-sonic hedgehog) oraz przez czynniki biologicznie aktywne, które mogą działać na komórki miogenne lokalnie, na drodze parakrynej lub autokrynej, bądź też mogą wykazywać działanie ogólne, na drodze endokrynej. Do głównych regulatorów zalicza się hormony, czynniki wzrostu i różnicowania komórek, jak również cytokiny, które są wydzielane przez okoliczne tkanki, komórki (w tym komórki stanu zapalnego), naczynia krwionośne lub przez uszkodzone włókna mięśniowe oraz macierz zewnątrzkomórkową. Do czynników regulujących aktywność komórek satelitowych należą m.in.: czynnik wzrostu fibroblastów – FGF (fibroblast growth factor); transformujący czynnik wzrostu – TGF- β (transforming growth factor- β); insulinopodobny czynnik wzrostu – IGF (insulin-like growth factor); czynnik wzrostu hepatocytów – HGF (hepatocyte growth factor); czynnik martwicy nowotworów – TNF- α (tumor necrosis factor- α); interleukina 6 – IL-6 (interleukin-6); PDGF (platelet-derived growth factor); LIF (leukemia inhibitory factor); NO (nitric oxide) (2, 4, 16, 36). Komórki satelitarne w wyniku aktywacji mogą ulegać podziałom symetrycznym, czego efektem jest powstanie dwóch identycznych komórek, tj. dwóch komórek macierzystych – SC (Stem Cell) zdolnych do samoodnawiania własnej populacji, lub dwóch komórek progenitorowych – MPC (Muscle Progenitor Cell) ulegających różnicowaniu. Komórki satelitarne mogą także dzielić się asymetrycznie, w następstwie czego powstaje komórka zachowująca charakter komórki macierzystej – SC oraz komórka różnicująca – MPC (10). Podział asymetryczny promuje ścieżka sygnałowa

wa Notch, która reguluje proliferację i różnicowanie komórek, jak również determinuje losy komórek mięśniowych oraz odgrywa kluczową rolę podczas regeneracji mięśni szkieletowych (36). W wyniku aktywacji białka Notch dochodzi do wznowienia cyklu komórkowego w komórkach satelitowych. W następstwie podziału asymetrycznego jedna z komórek potomnych, w której obecne jest białko Numb, będące antagonistą receptora Notch-1, rozpoczyna proces różnicowania w mioblasty. Natomiast druga komórka, w której po podziale poziom białka Numb jest niski, a tym samym aktywność Notch-1 nie jest zahamowana, zachowuje cechy niezróżnicowanej komórki i bierze udział w odnawianiu populacji komórek satelitowych oraz nie podlega procesom różnicowania (1, 18). Większość komórek satelitowych będących w stanie uśpienia charakteryzuje się ekspresją czynnika transkrypcyjnego Pax7 i Myf5 ($Pax7^+/Myf5^+$). Komórki te, zwane miogennymi komórkami satelitowymi (Satellite Myogenic Cell), ulegają podziałom symetrycznym, w następstwie których powstają dwie komórki potomne ($Pax7^+/Myf5^+$), które w wyniku aktywacji różnicują, ulegają fuzji i przyłączają się do włókien mięśniowych (ryc. 4). Niewielka liczba komórek satelitowych, w których stwierdzono obecność czynnika Pax7, nie wykazuje ekspresji Myf5 ($Pax7^+/Myf5^-$). Komórki tego typu określane są mianem satelitowych komórek macierzystych (Satellite Stem Cell). Mogą one ulegać podziałom asymetrycznym, w wyniku których powstają komórki potomne, wykazujące ekspresję Pax7 i Myf5 ($Pax7^+/Myf5^+$) – komórki progenitorowe, zdolne do rozpoczęcia procesu różnicowania, oraz komórki wykazujące ekspresję Pax7 i niewykazujące ekspresji Myf5 ($Pax7^+/Myf5^-$), które nie podlegają procesom różnicowania. Komórki $Pax7^+/Myf5^-$ zachowują cechy niezróżnicowanych komórek macierzystych pozostających w kontakcie z błoną podstawną włókien mięśniowych, odpowiedzialnych za odnawianie własnej populacji (36). Komórki Pax7 pozytywne i Myf5 negatywne mogą powstawać zarówno w wyniku podziałów symetrycznych, jak i asymetrycznych. W wyniku podziałów symetrycznych komórek satelitowych $Pax7^+/Myf5^-$ powstają dwie komórki potomne $Pax7^+/Myf5^-$ wykazujące zdolności samoodnowy własnej populacji (ryc. 4) (1, 18).

Powszechnie wiadomo, iż białko Pax7 odgrywa kluczową rolę w samoodnawianiu puli komórek satelitowych. Komórki satelitowe będące w stanie uśpienia charakteryzują się obecnością czynnika Pax7 oraz brakiem ekspresji MyoD (komórki $Pax7^+/MyoD^-$).

Ryc. 4. Schemat przedstawiający podziały symetryczne i asymetryczne komórek satelitowych oraz możliwości samoodnawiania własnej populacji. Komórka satelitowa $Pax7^+/Myf5^+$ w wyniku podziału symetrycznego daje początek dwóm komórkom potomnym $Pax7^+/Myf5^+$, zdolnym do rozpoczęcia procesu różnicowania. W wyniku podziału asymetrycznego komórki satelitowej $Pax7^+/Myf5^-$ powstaje komórka $Pax7^+/Myf5^+$ zdolna do rozpoczęcia procesu różnicowania oraz komórka $Pax7^+/Myf5^-$ odpowiedzialna za samoodnawianie populacji komórek satelitowych. W wyniku podziału symetrycznego komórki satelitowej $Pax7^+/Myf5^-$ powstają dwie komórki potomne $Pax7^+/Myf5^-$ odpowiedzialne za samoodnawianie populacji komórek satelitowych.

W wyniku aktywacji w dzielących się komórkach dochodzi do koekspresji białek Pax7 i MyoD ($Pax7^+/MyoD^+$). W momencie, gdy komórki wchodzi na ścieżkę różnicowania, co jest związane z pojawieniem się miogeniny, dochodzi do obniżenia ekspresji Pax7 ($Pax7^-/miogenina^+$). Istnieje jednak pewna frakcja proliferujących mioblastów ($Pax7^+/MyoD^+$), które nie ulegają różnicowaniu, natomiast dochodzi w nich do spadku ekspresji MyoD z jednoczesnym utrzymaniem syntezy Pax7. Powstająca w ten sposób frakcja komórek ($Pax7^+/MyoD^-$) wychodzi z cyklu komórkowego oraz przechodzi w stan uśpienia i stanowi pulę komórek odpowiedzialnych za samoodnawianie się populacji komórek satelitowych (ryc. 5) (4, 19, 36).

Regeneracja mięśni szkieletowych

Dojrzałe mięśnie szkieletowe w okresie pourodzeniowym, w warunkach fizjologicznych są w pełni wykształconą, stabilną tkanką z wielojądrowymi, postmitotycznymi włóknami mięśniowymi, która w wyniku urazu wykazuje zdolności naprawcze. Regeneracja mięśni szkieletowych jest bardzo złożonym procesem, obejmującym aktywację wielu komórek, jak również mechanizmów molekularnych. Procesy naprawcze wywołane urazami bądź wrodzonymi wadami genetycznymi mięśni szkieletowych są niezwykle istotne dla przywrócenia prawidłowej struktury włókien mięśniowych. Komórki satelitowe, będące komórkami macierzystymi mięśni szkieletowych, odgrywają istotną, nieodzowną rolę w miogenezie regeneracyjnej tkanki mięśniowej. Komórki te, oprócz możliwości

Ryc. 5. Schemat przedstawiający możliwości samoodnawiania się populacji komórek satelitowych w zależności od ekspresji MyoD. Komórka satelitowa będąca w stanie spoczynkowym charakteryzuje się ekspresją czynnika Pax7, (Myf5) oraz brakiem MyoD. W wyniku aktywacji i podziałów, powstają komórki potomne – mioblasty, wykazujące koekspresję czynnika Pax7 i MyoD, które następnie rozpoczynają proces różnicowania. Różnicujące mioblasty zaczynają wykazywać ekspresję miogeniny oraz nie wykazują ekspresji Pax7, następnie fuzują w miotuby, które dojrzewają do postaci wielojądrowych włókien mięśniowych. W komórkach Pax7⁺/MyoD⁺ może dojść do spadku syntezy MyoD, przy jednoczesnym utrzymywaniu syntezy Pax7. Powstałe w ten sposób komórki Pax7⁺/MyoD⁻ przechodzą w stan spoczynkowy i odtwarzają pulę komórek satelitowych.

odnawiania własnej populacji komórek macierzystych, są źródłem komórek miogennych, które proliferują, różnicują się oraz ulegają fuzji w celu uformowania nowych włókien mięśniowych lub łączą się z dojrzałymi włóknami mięśniowymi, umożliwiając regenerację tkanki. Proces regeneracji mięśni szkieletowych jest ściśle kontrolowany przez szereg wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami wydzielanymi przez uszkodzone włókna mięśniowe, jak również czynnikami wydzielanymi przez komórki zlokalizowane w niszy komórek satelitowych.

W wyniku uszkodzenia mięśnia zostaje zapoczątkowana kaskada zdarzeń mająca na celu regenerację i odbudowę tkanki mięśniowej. W trakcie regeneracji mięśnia szkieletowego występują trzy powiązane ze sobą procesy: 1) reakcja zapalna, 2) aktywacja, różnicowanie i fuzja komórek satelitowych, 3) dojrzewanie i przebudowa nowo utworzonych włókien mięśniowych. W wyniku reakcji zapalnej dochodzi do wydzielania przez uszkodzony mięsień cytokin i czynników wzrostu, które przyciągają do miejsca urazu komórki stanu zapalnego fagocytykujące resztki uszkodzonej tkanki. Ponadto, komórki stanu zapalnego odpowiedzialne są za aktywację i proliferację komórek satelitowych mięśni szkieletowych. Są one również źródłem czynników wzrostu i cytokin. Cytokiną prozapalną syntetyzowaną głównie przez makrofagi, stymulującą regenerację uszkodzonych włókien mięśniowych jest czynnik martwicy nowotworów – TNF-α

Ryc. 6. Schemat przedstawiający udział poszczególnych czynników transkrypcyjnych i regulatorowych zaangażowanych w poszczególne fazy przebiegu miogenezy regeneracyjnej (zmodyfikowano Le Grand i Rudnicki (19)).

(tumor necrosis factor-α) (5). W wyniku uszkodzenia tkanki mięśniowej dochodzi również do wzrostu ekspresji receptorów TNF-α typu I, które pośredniczą w aktywacji ścieżki sygnałowej p38 MAPKs (p38 mitogen-activated protein kinases). Aktywacja p38 MAPK odgrywa kluczową rolę w procesie przebudowy chromatyny w komórkach miogennych kluczowej dla procesu regeneracji mięśni, jak również w aktywacji miogennych czynników transkrypcyjnych (28). Z drugiej strony, zwiększone stężenie krążącego TNF-α uważane jest za czynnik patologiczny, który pośredniczy w zaburzeniach, takich jak: kachektyczny zanik mięśni, miopatie zapalne oraz oporność na insulinę (5). TNF-α hamuje proces różnicowania mioblastów w wyniku aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB (nuclear factor-kappa B) (38).

W nieuszkodzonym mięśniu komórki satelitowe pozostające w stanie mitotycznego uśpienia wykazują ekspresję czynnika Pax7 (12), natomiast nie wykazują ekspresji MyoD i miogeniny. Dodatkowo, około 90% komórek satelitowych będących w stanie spoczynku ekspresjuje czynnik Myf5, co świadczy o tym, iż komórki te ukierunkowane są do wejścia na drogę różnicowania w celu utworzenia wyspecjalizowanych włókien mięśniowych (ryc. 6). W następstwie aktywacji komórka satelitowa opuszcza swoją niszę, wchodzi w cykl komórkowy i zaczyna intensywnie się dzielić. Proliferujące komórki satelitowe oraz ich komórki potomne określane są mianem mięśniowych komórek prekursorowych (MPC) lub dojrzałych mioblastów. Aktywacja komórek satelitowych nie ogranicza się tylko do miejsca urazu mięśnia. Uszkodzenie włókna mięśniowego na jednym jego końcu powoduje aktywację komórek na całej jego długości, przyczyniając się do proliferacji i migracji komórek do miejsca regeneracji (36). W aktywowanych, proliferujących mioblastach ekspresji ulega czynnik MyoD oraz Myf5 (ryc. 6) (12). Po serii podziałów mioblasty przestają się dzielić oraz ulegają procesowi różnicowania, czemu towarzyszy

obniżony poziom Pax7 i Myf5. Różnicujące mioblasty wykazują ekspresję miogeniny, a następnie Mrf4. Rozpoczynają proces fuzji z uszkodzonymi włóknami mięśniowymi lub łączą się ze sobą w celu utworzenia *de novo* wielojądrowych miotub z centralnie położonymi jądrami komórkowymi (12). Następnie miotuby dojrzewają, dając początek funkcjonalnym włóknom mięśniowym, co pozwala na odtworzenie struktury regenerowanego mięśnia (ryc. 6). Podczas naprawy włókna mięśniowego aktywowane komórki satelitarne wykazują zdolności powrotu do stanu spoczynkowego i odtworzenia puli komórek satelitarnych, które będą pozostawały w „uśpieniu” do momentu kolejnego urazu (19, 36).

Miogeneza jest złożonym procesem, w trakcie którego dochodzi do rozwoju i wzrostu włókien mięśniowych. Liczba włókien mięśniowych uzależniona jest od stopnia proliferacji komórek miogennych w okresie prenatalnym, którego nasilenie prowadzi do powstawania większej liczby włókien mięśniowych. Jest to związane z procesem hiperplazji lub intensywniejszą fuzją mioblastów z już istniejącymi włóknami mięśniowymi, co w efekcie prowadzi do przerostu (hipertrofii) włókien mięśniowych. Ponadto, łączące się z włóknami komórki mięśniowe przyczyniają się do zwiększenia ilości jądrowego DNA, co prowadzi do nasilenia syntezy białek i w następstwie do hipertrofii. Komórki satelitarne odgrywają istotną rolę podczas postnatalnego rozwoju mięśni szkieletowych, są źródłem mioblastów niezbędnych do ich wzrostu i regeneracji.

Piśmiennictwo

- Archacka K., Kowalski K., Brzóska E.: Czy komórki satelitarne są macierzyste? Post. Biochemii. 2013, 59, 205-218.
- Bazgir B., Fathi R., Rezaadeh Valojerdi M., Mozdziak P., Asgari A.: Satellite Cells Contribution to Exercise Mediated Muscle Hypertrophy and Repair. Cell J. 2017, 18, 473-484.
- Blau H. M., Cosgrove B. D., Ho A. T.: The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. Nat. Med. 2015, 21, 854-862.
- Chargé S. B., Rudnicki M. A.: Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. Physiol. Rev. 2004, 84, 209-238.
- Chen S. E., Jin B., Li Y. P.: TNF- α regulates myogenesis and muscle regeneration by activating p38 MAPK. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2007, 292, C1660-1671.
- Chen Y., Lin G., Slack J. M.: Control of muscle regeneration in the *Xenopus* tail by Pax7. Development 2006, 133, 2303-2313.
- Chodkowska K. A., Ciecierska A., Majchrzak K., Ostaszewski P., Sadkowski T.: Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate on miRNA expression in differentiating equine satellite cells exposed to hydrogen peroxide. Genes Nutr. 2018, 13, 10.
- Ciecierska A., Chodkowska K., Motyl T., Sadkowski T.: Myogenic cells applications in regeneration of post-infarction cardiac tissue J. Physiol. Pharmacol. 2013, 64, 401-408.
- Cieślak D.: Komórki satelitarne mięśni szkieletowych. Post. Biol. Komórki 2001, 28, 529-542.
- Davegårdh C., Hall Wedin E., Broholm C., Henriksen T. I., Pedersen M., Pedersen B. K., Scheele C., Ling C.: Sex influences DNA methylation and gene expression in human skeletal muscle myoblasts and myotubes. Stem Cell Res. 2019, 10, 26.
- Dhawan J., Rando T. A.: Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. Trends Cell Biol. 2005, 15, 666-673.
- Dumont N. A., Wang Y. X., Rudnicki M. A.: Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. Development 2015, 142, 1572-1581.
- Grzelkowska-Kowalczyk K., Sadkowski T.: Miogeneza – rozwój mięśni szkieletowych, [w:] Zwierzchowski L., Świtoński M. (red.): Genomika Bydła i Świń – Wybrane zagadnienia. Rozdział 3.1, Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt, Polska Akademia Nauk, Jastrzębiec 2009.
- Halevy O., Piestun Y., Allouh M. Z., Rosser B. W., Rinkevich Y., Reshef R., Rozenboim I., Wlekinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z.: Pattern of Pax7 expression during myogenesis in the posthatch chicken establishes a model for satellite cell differentiation and renewal. Dev. Dyn. 2004, 231, 489-502.
- Hammond C. L., Hinitz Y., Osborn D. P., Minchin J. E., Tettamanti G., Hughes S. M.: Signals and myogenic regulatory factors restrict pax3 and pax7 expression to dermomyotome-like tissue in zebrafish. Dev. Biol. 2007, 302, 504-521.
- Hawke T. J., Garry D. J.: Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. J. Appl. Physiol. 2001, 91, 534-551.
- Illa I., Leon-Monzon M., Dalakas M. C.: Regenerating and denervated human muscle fibers and satellite cells express neural cell adhesion molecule recognized by monoclonal antibodies to natural killer cells. Ann. Neurol. 1992, 31, 46-52.
- Kuang S., Rudnicki M. A.: The emerging biology of satellite cells and their therapeutic potential. Trends Mol. Med. 2008, 14, 82-91.
- Le Grand F., Rudnicki M.: Satellite and stem cells in muscle growth and repair. Development 2007, 134, 3953-3957.
- Mackey A. L., Kjaer M., Charifi N., Henriksson J., Bojsen-Moller J., Holm L., Kadi F.: Assessment of satellite cell number and activity status in human skeletal muscle biopsies. Muscle Nerve. 2009, 40, 455-465.
- McLoon L. K., Wirtschauer J.: Activated satellite cells in extraocular muscles of normal adult monkeys and humans. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003, 44, 1927-1932.
- Morrison J. I., Lööf S., He P., Simon A.: Salamander limb regeneration involves the activation of a multipotent skeletal muscle satellite cell population. J. Cell Biol. 2006, 172, 433-440.
- Pannérec A., Marazzi G., Sassoon D.: Stem cells in the hood: the skeletal muscle niche. Trends Mol. Med. 2012, 18, 599-606.
- Patrino M., Caliaro F., Martinello T., Mascarello F.: Expression of the paired box domain Pax7 protein in myogenic cells isolated from the porcine semitendinosus muscle after birth. Tissue Cell. 2008, 40, 1-6.
- Relaix F., Zammit P. S.: Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. Development. 2012, 139, 2845-2856.
- Sadkowski T., Ciecierska A., Oprządek J., Balcerek E.: Breed-dependent microRNA expression in the primary culture of skeletal muscle cells subjected to myogenic differentiation. BMC Genomics 2018, 19, 109.
- Seale P., Sabourin L. A., Girgis-Gabardo A., Mansouri A., Gruss P., Rudnicki M. A.: Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. Cell. 2000, 102, 777-786.
- Segalés J., Perdiguero E., Muñoz-Cánoves P.: Regulation of Muscle Stem Cell Functions: A Focus on the p38 MAPK Signaling Pathway. Front. Cell Dev. Biol. 2016, 4, 91.
- Snijders T., Nederveen J. P., McKay B. R., Joannisse S., Verdijk L. B., van Loon L. J., Parise G.: Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. Front. Physiol. 2015, 6, 283.
- Sutcu H. H., Ricchetti M.: Loss of heterogeneity, quiescence, and differentiation in muscle stem cells. Stem Cell Investig. 2018, 5, 9.
- Szcześniak K. A., Ciecierska A., Ostaszewski P., Sadkowski T.: Characterisation of equine satellite cell transcriptomic profile response to β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB). Br. J. Nutr. 2016, 116, 1315-1325.
- Szcześniak K. A., Ciecierska A., Ostaszewski P., Sadkowski T.: Transcriptomic profile adaptations following exposure of equine satellite cells to nutraceutical phytochemical gamma-oryzanol. Genes Nutr. 2016, 11, 5.
- Thi T. N. T., Wang S., Adetula A. A., Zou C., Omar A. I., Han J., Zhang D., Zhao S.: Gene expression profiling of porcine skeletal muscle satellite cells after challenge with poly I:C. Gene. 2019, pii: S0378-1119(19)30012-5.
- Vaucher K., Marolleau J. P., Schmid M., Khattar P., Chapel A., Catelain C., Lecourt S., Larghero J., Fiszman M., Vilquin J. T.: Aldehyde dehydrogenase activity identifies a population of human skeletal muscle cells with high myogenic capacities. Mol. Ther. 2009, 17, 1948-1958.
- White R. B., Biérinx A. S., Gnocchi V. F., Zammit P. S.: Dynamics of muscle fibre growth during postnatal mouse development. BMC Dev. Biol. 2010, 10, 21.
- Yin H., Price F., Rudnicki M. A.: Satellite cells and the muscle stem cell niche. Physiol. Rev. 2013, 93, 23-67.
- Zammit P. S.: Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle, satellite cells and regenerative myogenesis. Semin. Cell Dev. Biol. 2017, 72, 19-32.
- Zhao Q., Yang S. T., Wang J. J., Zhou J., Xing S. S., Shen C. C., Wang X. X., Yue Y. X., Song J., Chen M., Wei Y. Y., Zhou Q. P., Dai T., Song Y. H.: TNF α inhibits myogenic differentiation of C2C12 cells through NF- κ B activation and impairment of IGF-1 signaling pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015, 458, 790-795.

Adres autora: dr n. wet. Tomasz Sadkowski, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa; e-mail: tomasz_sadkowski@sggw.pl