

המנגנון הפריפרי של זיכרון שרירי

אלי כרמלי

פרופ', ראש החוג לפיזיותרפיה אונ' חיפה

תקציר

רקע: זיכרון שרירי הוא תכונה חדשה בהשוואה לכלל התכונות המיוחסות לתא (להלן "סיב") שריר שלד משורטט. כתוצאה מאימונים לפיתוח כוח שרירים, סיבי השריר עוברים הסתגלות. נשאלת השאלה אם הסתגלות זו היא בעלת זיכרון לטווח ארוך או שמא ברגע שהאדם הפסיק להתאמן, השריר מאבד את זיכרונו.

שיטות: נעשה חיפוש במאגרי מידע PubMed, Cinhal, Google, על פי מילות המפתח muscle memory, atrophy, exercises, adult stem cells של מחקרים שנעשו על מודלים מעבדתיים (in vitro) וכן על בעלי חיים ובני אדם (in vivo).

מטרה: לסקור ספרות מקצועית ולבסס את הטענה כי לסיב שריר משורטט יש זיכרון.

תוצאות: בעקבות אימוני כוח נוצרת התלכדות של "סרקולמת הסיב" עם "קרום הבסיס" של "תאי גזע בוגרים" הממוקמים בקרבת סיב השריר (המכונה "סינציטיום"). בשל כך, נוספים גרעינים לסיב השריר המאפשרים לסיב להגביר את ייצור הריבוזומים והחלבונים ולגדול במשקלו ובשטחו.

דיון: תכונת ה"סינציטיום" בין סיב השריר לתא גזע בוגר ותוספת הגרעינים לסיב הן ראיות ליכולת ההסתגלות של סיב שבעקבות אימוני כוח עבר היפרטרופיה. ואולם סיב שריר היפרטרופי, גם אם לאחר מכן לא נחשף לאימוני כוח, ישמור על מספר הגרעינים שלו למשך 10-25 שנים, ומכאן ניתן להסיק על יכולת של למידה וזיכרון. יתר על כן, אם יחזרו סיבי השריר לאימוני כוח הם יפתחו כוח שרירי במהירות רבה יותר ולעוצמה גדולה יותר, הנובעים מן הזיכרון "ההיסטורי"

שבו התלכדו עם "תאי גזע בוגרים" ו"גנבו" מהם את הגרעינים שכעת מאפשרים להם לבנות מסת שריר במהירות ובאיכות גדולות יותר.

החשיבות של עובדה זו היא בכך שהיא יכולה להמריץ ולעודד אנשים לעסוק באימונים לפיתוח כוח ומסת השריר ליום סגריר. מילות מפתח: היפרטרופיה, תא גזע בוגר, זיכרון שרירי.

הקדמה

בשנים האחרונות שגורים בשפה המקצועית מושגים כגון "למידה מוטורית", "זיכרון מוטורי" "התפתחות מוטורית" ואחרים. קיימים כמה שלבים שבהם הזיכרון "נוצר, נולד ומתפתח". המושג "זיכרון" מיוחס בעיקר לזיכרון מוחי (בעקבות גירוי כלשהו) שממנו התפתחו המושגים "פלסטיות מוחית" ו"סינפטוגנזה", דהיינו צמיחת אקסונים ודנדרייטים ליצירת סינפסות בין עצביות ולהעברת מידע ביניהם. תוך כדי יצירת זיכרונות חדשים, רשתות תאי העצב פושטות צורה אחת ולובשות צורה אחרת.

"זיכרון מוחי" הוא מונח דינמי העוסק בשלושה תהליכים חשמליים-כימיים: קידוד או תכנות המידע (data encoding/programming), אחסון וצבירה (storing and accumulation) ושליפה (retrieve or recovering). ככל שידוע לנו כיום, תכונת הזיכרון, מלבד זיכרון של ריח, אינה עוברת בתורשה. זיכרון שרירי היא תכונה שטרם אופיינה בתאי שריר משורטט. במאמר זה נשתמש במושג "סיב" שריר במקום במושג "תא" שריר. מטרת המאמר היא להסביר ולהוכיח את הטענה כי לסיב שריר משורטט ישנו זיכרון.

המאמר עוסק תחילה בתכונת הזיכרון הביולוגי של תא בכלל, ובהמשך בראיות לקיום זיכרון של סיב שריר משורטט בפרט.

(פתוגנים). אז הם "לומדים" את הפתוגן. בעתיד, אם ייחשף הגוף שוב לאותו פתוגן, הוא יהיה מסוגל לפעול כנגדו על ידי יצירת אנטיגן מסוים אחד ויחיד. מכאן אנו מבינים כי התגובה החיסונית הנרכשת שונה מאדם לאדם בהתאם לניסיון האישי שרכש, כלומר בהתאם לפתוגנים שנחשף אליהם במהלך חייו. וכך, תאי מערכת החיסון הנרכשת (לימפוציטים מסוג B וסוג T) יכולים לייצר זיכרון חיסוני השונה מאדם לאדם.

תאי הגזע גם הם בעלי זיכרון. תאים אלה נבדלים מתאים אחרים בכך שהם עדיין לא עברו תהליכי התמיינות סופיים לסוג רקמה ספציפית. תאים אלו יכולים להתמייין ולהפוך לתאים ספציפיים או להמשיך ולהתחלק כתאי גזע.² ברגע שתא גזע "בוחר" מסלול התמיינות מסוים הוא אינו יכול להתחרט, הוא אינו יכול לשכוח את ייעודו הסופי, ובהתאם לכך מתרחשת שרשרת אירועים שבהם תא גזע מייצר חומצות גרעין מסוימות (DNA), ברצף מסוים ובקיוד ספציפי.³ וכך למשל פיברובלסטים המתפתחים ברקמת כבד או ברקמת ריאה שונים מפיברובלסטים המתפתחים ברקמת עצם או סחוס או שריר וכו'. הזיכרון הזה של הפיברובלסטים הוא זיכרון תלוי מיקומם האנטומי ותפקודו של אותו איבר. זיכרון של תא הגזע משליך על כל מגננוני ההתפתחות של הרקמה שהוא נמצא בה, משלב ההתמיינות (differentiation), דרך שלב השגשוג (proliferation) ועד לשלב ההתמחות (specification).⁴

כאשר דנים ב"זיכרון שרירי", יש להבחין בין שני מצבים: שריר המופעל על-ידי מערכת העצבים המרכזית, שבזכותה גם קיים המושג "זיכרון המוטורי" המאפשר לנו לעשות תנועות שרירים רבות ללא כל מחשבה, אלא כ"הרגל" ובאופן אוטומטי, כדוגמת הליכה, ריצה, שימוש בכף היד והאצבעות (נגינה, כתיבה), כדור כדור ועוד. היכולות הללו הן כמובן "זיכרון מוחי" או "זיכרון מרכזי" הקשורים למערכת העצבים המרכזית. לעומת זאת, תכונת ה"זיכרון השרירי" או "זיכרון פריפרי" קשורה ביכולת של סיב השריר לעבור שינויים מבניים, לשמר ולזכור אותם לאורך שנים.

פלסטיות השריר

פלסטיות של שריר (muscle plasticity) היא למעשה תכונה של הסתגלות, שבה לדרישות הפיזיולוגיות מן השריר יהיו השלכות מבניות (מורפולוגיות) על צורת השריר. תכונה זו של השריר מכונה symmorphosis⁵, ומדגישה את הקשר בין

להוכחת הזיכרון השרירי ישנה חשיבות קלינית רבה. לאור האפשרות שלירידה במסה ואו בכוח השריר - בשל חוסר שימוש, פציעת השריר, מחלת שריר או הזדקנות השריר - ישנה השפעה שלילית על איכות החיים ורווחת האדם. ולכן ההכרה בחשיבות קיום של למידה וזיכרון שרירי יכולה להמריץ ולעודד אנשים לעסוק באימונים לפיתוח כוח ומסת השריר.

שיטות

מאמר מיוחד זה נעזר בספרייה אלקטרונית כדי לאתר במאגרי המידע PubMed, Cinhal, Google מאמרים הרלוונטיים לנושא הזיכרון השרירי לפי מילות המפתח, muscle memory, atrophy, exercises and adult stem cells.

הסקירה נועדה למצוא ראיות של מחקרים ופירושים של חוקרים לניסויים שנעשו על מודלים מעבדתיים (in vitro) וכן על בעלי חיים ובני אדם (in vivo).

רקע - זיכרון ביולוגי בתא

תכונת ה"זיכרון התאי" מאפיינת כמה סוגי תאים בגופנו: תאי עצב (המוח), תאים לזיכרון חושי (לריח, לשמיעה), תאים לזיכרון שפתי (שפת אדם, שפה זרה נרכשת), חלק מתאי מערכת החיסון הנרכשת ותאי גזע.

לתאי המוח (ניורונים) ישנה היכולת לאחסן ולהשתמש בסוגים שונים של זיכרון: זיכרון ולמידה מוטורית (התלויים בהימצאות ובתקינות הסינפסות, שהם האזורים במוח המקשרים בין תאי העצב), זיכרון פסיכולוגי כמו טראומה שעבר ילד בצעירותו נשמר לאורך שנים רבות, זיכרון אוטוביוגרפי, המכיל אוסף של אירועים וחויות המאוכסנים בזיכרון לטווח ארוך. הזיכרון האוטוביוגרפי הוא סובייקטיבי כיוון שהחויות הרגשיות הן הבולטות ביותר, ויש המשערים שהן נזכרות היטב ומשמעותיות ביכולת האדם להסתגל לחויות בהווה.

אבל בגופנו, מלבד תאי המוח, ישנם תאים אחרים בעלי יכולת של זיכרון. הידועים ביותר ביניהם הם תאי מערכת החיסון הנרכשת (acquired immunity, adaptive immunity) שלומדים, מתפתחים ומתמחים בזיכרון ייחודי במהלך חייו.¹ תחילה הם עושים זאת בעקבות חשיפת הגוף למחולל מחלה

ובמספרם עשויים להעיד לא רק על תכונת ההסתגלות אלא גם על מאפיינים של למידה וזיכרון שרירי. להלן ההסבר לכך: אם שריר עבר היפרטרופיה בגיל צעיר, בעקבות אימון שרירים, ובגיל מאוחר ומבוגר יותר נפסק האימון, השריר אכן זוכר שבעבר היה היפרטרופיה שיקל עליו לחזור להיות היפרטרופי אם האדם ישוב להתאמן¹⁰ ולכך יש כמובן השלכות על הפוטנציאל השיקומי.¹¹ זיכרון שרירי גם קיים במצבים שבהם לא הופעל השריר בעבר, ואז קשים ומושכים יותר האימונים לחיזוקו. בניסוי מעבדה נמצא שכאשר סיבי שריר גודלו בתרבויות ועברו טיפול שגרם להתנוונותם תוך כדי ירידה ניכרת במסת השריר, נדרשו לאחר מכן מאמץ וזמן ממושכים כדי להחזיר את השריר למצבו הקודם.¹²⁻¹³

הוספת מסה לסיבי שריר נגרמת בדרך כלל בשל גדילה בקוטר הסיב, שהיא תוצאה ישירה של הרחבת הסרקופלסמה, עלייה במספר המיטוכונדריות, עלייה במספר הריבוזומים וסינתזה מוגברת שלהם ביצירת חלבוני שריר.⁹ אבל כיום ידוע שסיב השריר יכול לשנות את מספר גרעיניו.⁹ יתר על כן, ידוע כי יש קשר בין שינוי בקוטר הסיב ובין מספר הגרעינים שהוא מכיל. ראשית, עלינו לזכור כי סיב שריר הוא "תא רב-גרעיני". גרעיני הסיב ממוקמים בפריפריה שלו, צמוד למעטפת הסיב, הסרקולמה. סיבים "אדומים" לעומת ה"לבנים" הם סיבים קטנים יותר ומכילים פחות גרעינים. בעקבות גדילה, התפתחות או אימון גופני לפיתוח כוח שרירים מחד גיסא, או חוסר שימוש ומצב חולי מאידך גיסא, סיבי שריר יכולים להוסיף או לגרוע מתוכם גרעינים.

איכויות הזיכרון השרירי

הזיכרון השרירי הוא כחבר פיפיות. כל עוד הגירוי לשריר נמשך יש זיכרון, אך ברגע היפסקו הכול נשכח. ולפיכך, בהקשר של הזיכרון השרירי, נשאלות שתי שאלות עיקריות: (א) לכמה זמן "יחזיקו" השינויים הללו לאחר שהגירוי ייפסק או ייעלם. במילים אחרות, מהו טווח הזמן של הזיכרון השרירי? (ב) האם השינויים הללו הפיכים? זהו היבט של הפיכת "השכחה השרירית". דהיינו, האם שריר מנוון, אטרופי, נגיח בעקבות מחלה או הזדקנות, יכול לעבור היפרטרופיה?

קיימות שתי רמות או שתי איכויות של זיכרון שרירי: הרמה הראשונה, היפרטרופיה או אטרופיה נוצרת כאשר ישנה תוספת או גריעה במסת השריר ובנפחו (עלייה או ירידה

מבנה (fiber morphology) לתפקוד (fiber function) וההיפך. הסתגלותה המהירה יחסית של רקמת השריר לגירויים חיצוניים (לעיתים בתוך כמה שעות) ותכונת ה"סימורפוזיס" מעוררות השתאות בקרב החוקרים ומצביעות על יכולות אנרגטיות ומטבוליות ייחודיות. רקמת השריר היא צרכנית האנרגייה הגדולה ביותר בגופנו (כ 40-50% ממשקל הגוף הם השרירים), אך באותה עת היא רקמה חסכונית מאוד מבחינה אנרגטית. לאמיתו של דבר, המבנה של רקמת שריר מלכתחילה בנוי לצורך חיסכון ויעילות אנרגטית. הראיות לכך מוסברות על-ידי שלשה מודלים: **המודל הפיזיולוגי** של החלקת החלבונים המתכווצים המאפשר כיווץ והרפיה בצורה יעילה ביותר, **המודל הכימי** של ההתמחות הכימית של סיבים גליקוליטיים (סוג IIB) וסיבים אוקסידטיביים (סוג I), **והמודל הקניסיוולוגי** המתאר את יעילות התכווצות הקונצנטרית והאיזומטרית. תכונת ה"סימורפוזיס", המבנה הארכיטקטוני של השריר וחסכוניותם הם מן התכונות הייחודיות של שריר משורטט שמוגדרות כ-⁶muscle malleability.

הגמישות הפנוטיפית של שריר המאפשרת לו להגיב לגירויים שונים ורבים היא מופלאה. גמישות ביולוגית זו מצביעה על היכולת של מערך גנטי נתון בשרירים לייצר מופעים שונים של תכונה מסוימת בתנאי סביבה שונים. גמישות פנוטיפית שרירית באה לידי ביטוי במצבים רבים כדוגמת גירוי חשמלי לשריר מנוון; עומס מכני על השרירים כמו אימון גופני או חוסר פעילות גופנית יגרום כל אחד לשרשרת של אירועים ביולוגיים בסיב; גירוי כימי כמו תזונה, תוספי מזון, אלכוהול, תרופות, חומרים אנבוליים, עישון ועוד הם בעלי השפעה על ביטוי של גנים וחלבונים בסיבי השריר, מחלות שריר ראשוניות (דיסטרופיות, Limb girdle muscular dystrophy), מחלות שריר שניוניות (גילן ברה וכו') והזדקנות, אף הם **מדגימים את מכלול השינויים בסיבי השריר עוברים**.⁷ מקצת השינויים האלה מתרחשים בתוך שעות (למשל חוסר תנועה וחוסר נשיאת משקל למשך יממה שלמה גורמים כבר לירידה ברמות ה-RNA והחלבון השרירי) ואחרים מתרחשים תוך ימים ושבועות (כמו אימונים לפיתוח חוזק ומסת שריר).^{8,9}

זיכרון של סיב השריר (Muscle fiber retention)

פיתוח מאפיינים פיזיולוגיים כמו כוח, חוזק, סיבולת שרירית, גמישות, דלדול וניוון שרירים, או פיתוח של שינויים מורפולוגיים כמו שינוי בקוטר הסיב, שינוי במיקום הגרעין

ירידה במסת השריר (במשקל השריר), ובהמשך קטן מספר הגרעינים בסיב.¹⁸ השלב שבו יש ירידה במספר הגרעינים בסיב שריר זקן נקרא "סרקופניה חדה", והוא שלב קריטי המציין את "תחילת הסוף" של הסיב. הסבר אחר לתופעת חוסר ההלימות בין קוטר הסיב למספר הגרעינים שבתוכו בגיל הזקנה היא האפשרות, המוגבלת אמנם, לשנות את מסת השריר בעקבות אימון גופני, לעומת הקושי העצום (ועד בלתי אפשרי) להוסיף לסיב השריר הזקן גרעינים בעקבות אימון גופני.¹⁹ ואולם בקרב אנשים זקנים **שבעברם התרחשה היפרטרופיה שרירית, ישנה הלימות זו!** וההסבר לכך הוא הזיכרון השרירי.

הגורם המכריע ביותר להיפרטרופיה שרירית הוא העלייה ביצירת ריבוזומים וביכולתם לייצר חלבונים. rRNA אחראי על רוב (70%) ה"שיעתוק" (RNA Transcription), ואילו יצירת הריבוזום מתרחשת בגרעין, שאר תהליך ה"שיעתוק" (30%) נעשה על-ידי חלבוני גרעין שיציאתם מנקבי הגרעין (nucleus pores) מעידה על איכות מעטפת הגרעין (nuclear envelope). ישנן עדויות לכך שבמשך דקה אחת מעל ל- 1,000 סוגים שונים של חלבונים עוזבים את נקבי הגרעין לסרקופלסמת הסיב, ובמשך דקה אחת נוצרים 20-25 ריבוזומים חדשים.²⁰

גרעיני הסיב והקשר לאטרופיה ולסרקופניה

מספר הגרעינים הממוקמים בפריפריית הסיב הוא כנראה הסמן הביולוגי החשוב ביותר להבנת היסטוריית התא ועתידו (התמקדות גרעין במרכז הסיב (central nuclearization) מעידה לרוב על מחלת שריר מקבוצת המיופסיות או מקבוצת הדיסטרופיות). בעקבות אימוני כוח, סיב השריר יכול לגייס ("לגנוב") גרעינים מתאי הלווין (תאי גזע בוגרים) שממוקמים בנישה שלהם הצמודה לסרקולמת התא. גניבת הגרעין מתא גזע בוגר מתאפשרת הודות ליכולת הסינציות. תכונת הסינציות (איחוי בין הקרום הפלסמטי של סיבי השריר שונים) קיימת כבר בשלב גדילת השרירים: היא מתבצעת בין ה-myoblasts שבסיומה נוצר סיב אחד ארוך, רב גרעיני (multinuclear myotube). תהליך האיחוי בין המיובלסטים מתרחש בעיקר עד גיל שנתיים. הסינציות מאפשר לא רק ריבוי גרעינים אלא גם תקשורת בין-סיבית שאינה יכולה להתמשך הן בגלל היעדר מערכת הסעת חלבונים והן בגלל אורך הסיב. התקשורת בין סיבי השריר באה גם לידי ביטוי בשעת דלקת, דנרבציה ו"מוות תאי מתוכנת".²¹

במשקל ובקוטר התא). עיבוי או דלדול במסת השריר הן תופעות שבעיקר תלויות-שימוש, ולכן אפשר לתאר אותן כתופעה בעלת זיכרון לטווח קצר או זיכרון הפיך. תופעה זו מאששת למעשה את האמרה use it or lose it, כלומר אם תפסיק להתאמן או תחדל מלהשתמש ביכולת, אתה תאבד את היכולת. הראיה לכך היא ירידה במסת השריר ובכוחו לאחר הפסקת האימון הגופני,¹⁴ או כתוצאה מחוסר כוח משיכה.¹⁵

הרמה השנייה היא יכולת הסיב "לגנוב" גרעינים, וזהו ככל הנראה זיכרון לטווח ארוך (יש האומרים ל-15 שנה) - additional nuclei.¹⁶ הוספת גרעינים לסיב מאפשרת לו לעבור אדפטציה מורפולוגית (דהיינו לגדול בקוטר).

סיב שריר הוא למעשה התא הרחב והארוך ביותר בגופנו. קוטר של סיב שריר יכול להגיע ל- 100 מיקרון (כדוגמת שריר ה-Vastus lateralis) ואורכו יכול להגיע לחצי מטר (כדוגמת שריר ה-Sartorius). לסיבי שריר ישנה תכונה נוספת המכונה "סינציות" (syncytium). תכונה זו והיכולת להכיל מספר רב של גרעינים הם מן האייכות של רקמת שריר.¹⁷ ואולם, ידוע כי "סיב שריר בוגר" נמצא בשלב המנוחה "במחזור חלוקת התא" (שלב Cell cycle = Go), וככזה הוא נחשב לתא שאינו מסוגל להתחלק. סיב שריר בוגר נשאר בשלב Go מרגע היווצרותו ועד למותו, והוא אינו יכול להמשיך במחזור חלוקת התא. כדי ש"תא פוסט מיטוטי" ישרוד ויתפקד בעילות הוא צריך להיות בעל מערכת תחזוקה יוצאת דופן. יתר על כן, אילו הכיל סיב השריר גרעין אחד בלבד, הוא לא היה מסוגל לעמוד בדרישה הגבוהה לייצר כמות רבה של RNA וריבוזומים ליצירת חלבונים. דרישה גבוהה אף יותר ליצירת חלבון מתרחשת בעקבות אימונים לפיתוח מסה ונפח של שריר. במקרים רבים קיימת הלימות בין קוטר הסיב למספר הגרעינים שהוא מכיל. למשל, בסיבים איטיים, סוג I, המתוארים מהיבט כימי כסיבים חמצוניים, כמו שריר הסוליה (soleus), מספר הגרעינים בהם קטן ולכן קוטרם בדרך כלל קטן. לעומתם, הסיבים הלבנים המתוארים כימית כסיבים גליקוליטיים ומסוגים כשרירים סוג IIB, כמו שריר הסובך (gastrocnemius), קוטרם לרוב גדול בהרבה והם מכילים יותר גרעינים מאשר הסיבים האדומים. הלימות זו - בין קוטר הסיב למספר הגרעינים שבו - לא קיימת בשריר בעת זקנה. הסיבה לכך היא תופעת "הסרקופניה של הגיל" שבה חלה בתחילה ירידה הדרגתית בקוטר הסיבים (תהליך המכונה "טרומ סרקופניה"), לאחר מכן מתרחשת

חלבונים, אך תהליך זה יתרחש רק עד רמה מסוימת. היפרטרופיה רבה יותר תתרחש אם א) ייקח המתאמן חומרים אנבוליים,²⁶ ו-ב) יעלה את מספר הגרעינים בסיב המאומן.

השערת התקרה (Ceiling Hypothesis) היא שגרעיני הסיב "האורגניים" - כשניים עד חמישה בכל סיב, חשיבותם רבה יותר ביצירת חלבון שרירי מאשר ה"גרעינים הנרכשים" שנלקחו מתאי הגזע הבוגרים לטובת הסיב. ההשערה היא שהמבנה האורגני של סיב שריר מתפקד בצורה יעילה המאפשרת לו לממש במלואו את הפוטנציאל שלו לבצע תנועה. השערה זו נכונה גם לגבי היסטוריית הסיב. כלומר, השערת התקרה מציגה טענה שקיומו והישרדותו של הסיב אינם מצריכים תוספת של גרעינים. ואולם, מספר הגרעינים בסיב יעלה רק אם נחשף לאימון גופני ברמת עצימות ובמשך זמן מסוימים וזאת על מנת להתאים לפוטנציאל השריר. מדובר על שלושה חודשים רצופים של אימון בעצימות בינונית ויותר, כלומר רק לאחר שקוטר הסיב עבר סף מסוים (תאוריית השיא - peak pegging theory). לסף זה ישנו ביטוי מורפולוגי, כלומר נוצר שינוי מבני, שבו נפתח ה-"סינציום" בין סיב השריר לבין "תאי גזע בוגרים" שבסביבתו ובעקבות זאת נוספים גרעינים חדשים.²⁷

כיצד מזהים "גרעינים מולדים" ו"גרעינים נרכשים" שנלקחו מתאי גזע בוגרים?

אבחנה כזו מתאפשרת בעזרת טכניקות צביעה מסוימות, פלואורוצנטיות ואימונוהיסטולוגיות שנועדו לזהות גרעינים במצבים של היפרטרופיה, אטרופיה ואפופטוזיס.²⁸

מעטפת הגרעין המקורי, המולד, נצבעת בחלבון דיסטרופין ואילו מעטפת הגרעין הנרכש איננה נצבעת בצביעה לדיסטרופין.²⁹ כלומר הגרעין המקורי מודגש (נצבע) בטבעת דיסטרופינית, וכך נמצא שבשטח של כ-10 מיקרון ישנם שני גרעינים מקוריים ועוד 1.6 גרעינים שמקורם בתאי הגזע הבוגר. בצביעה פלואורוצנטית, הגרעין המולד נצבע בצביעה ל-2-diamidino-phenylindole (DAPI), בעוד גרעין שנלקח מתא גזע בוגר (גרעין נרכש) ייצבע לצביעה של חלבונים אחרים כדוגמת muscle-specific RING-finger-3,4 (murf-3, murf-4). יתרה מכך, בצביעה פלואורוצנטית של Tunel שזוהי שיטת צביעה של DNA המזהה קצות DNA שנוצרו בעקבות פירוק ע"י Nuclease, באמצעות סמן זרחני

תופעת הסינציוס קיימת בין סיב שריר לבין תא גזע בוגר. מתברר כי כל אחד מגרעיני הסיב תחום באזור המכונה myonuclear domain (זוהי גישה המגינה, תומכת ותוחמת את הגרעין). יתר על כן, כל גרעין מופקד על יצירה של חלבונים מסוגים שונים. יציאת הגרעין מהגישה שלו, במצבים פתולוגיים, תפגע ביעילותו לייצר RNA. לעומת זאת, בעקבות היפרטרופיה (דהיינו דרישה מטבולית להגברת יצירת חלבונים) הנישה גדלה מה שמעיד על מטבוליזם מוגבר של הגרעין.²² גזילת גרעינים מתאי גזע בוגרים שנמצאים לאורכו של הסיב מאפשרת לסיב היחיד להוסיף לעצמו מספר גרעינים, ובכך להגביר את יכולת הסינציוס של חלבונים הנדרשים לפעילות הסיב. מכאן ניתן להבין שבסיב היפרטרופי ישנם גרעינים ותיקים ("גרעינים המולדים") וישנם כאלה שהצטרפו עם השנים ("גרעינים הנרכשים").

בזמן אטרופיה שרירית חל תהליך איטי ומבוקר של "מוות תאי" שבמהלכו מספר הגרעינים פוחת.^{24,25} אטרופיה שרירית היא סוג של מוות תאי סלקטיבי, מוות נקי, לא דלקתי (בניגוד למוות נקרוטי), שבו ישנם גרעינים בשריר שלא ימותו. הגרעינים שכן ימותו הם אלה שהצטרפו לסיב, דהיינו "גרעינים הנרכשים" בסדר של "אחרון נכנס, ראשון יוצא".²⁵ וכך, במצבי אטרופיה, סיב השריר משתנה בשתי פאות עיקריות: בפאזה הראשונה הוא מאבד ממסתו ומשקלו וזאת בגלל הצטמקות הסרקופלסמה והרס ה"גרעינים הנרכשים". זוהי אטרופיה שרירית המאפיינת צעירים על רקע פגיעת שריר או חוסר הפעלת השריר, וזהו שלב הפיך. בפאזה השנייה ימשיך סיב השריר לאבד מנפחו ומקוטרו ובד בבד ייהרסו גם ה"גרעינים המולדים". זהו מצב של "אטרופיה בלתי הפיכה". כלומר, באטרופיה שרירית "של צעירים" יש קודם כל ירידה בחלבון הסרקופלסמטי, שבאה לידי ביטוי בירידה במשקל הסיב, ובעקבותיה חלה ירידה בקוטר הסיב ובמספר ה"גרעינים הנרכשים", ותהליך זה הוא הפיך. אם האטרופיה הזו תימשך זה יגיע למצב הדומה לאטרופיה בזקנה (מצב המכונה סרקופניה של הגיל), שבו מתרחש תהליך אפוטוטי בסיב. במצב זה יש גם הרס של ה"גרעינים המולדים", וזהו מצב בלתי הפיך.

האם הכרח שאימון כוח יגייס יותר גרעינים שיגרמו להיפרטרופיה?

אין חדש בעובדה שאימוני כוח יכולים לגרום להיפרטרופיה. היפרטרופיה בהחלט יכולה להתרחש בגלל עלייה ביצירת

מקורות

1. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282(1821).
2. Snijders T, Nederveen JP, McKay BR, et al. Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. *Front Physiol* 2015;6:283.
3. Nashun B, Hill PW, Hajkova P. Reprogramming of cell fate: epigenetic memory and the erasure of memories past. *EMBO J* 2015;34(10):1296-308.
4. Buckley CD. Why does chronic inflammation persist: An unexpected role for fibroblasts. *Immunol Lett* 2011;138(1):12-4.
5. Taylor CR, Weibel ER, Weber JM, et al. Design of the oxygen and substrate pathways. I. Model and strategy to test symmorphosis in a network structure. *J Exp Biol* 1996;199(Pt 8):1643-9.
6. Green HJ, Burnett M, Kollias H, et al. Malleability of human skeletal muscle sarcoplasmic reticulum to short-term training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36(6):904-12.
7. Blaauw B, Schiaffino S, Reggiani C. Mechanisms modulating skeletal muscle phenotype. *Compr Physiol* 2013;3(4):1645-87.
8. Flück M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity—from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003;146:159-216.
9. Brook MS, Wilkinson DJ, Smith K, Atherton PJ. The metabolic and temporal basis of muscle hypertrophy in response to resistance exercise. *Eur J Sport Sci* 2015; 20:1-12.
10. Bruusgaard JC, Johansen IB, Egner IM, et al. Myonuclei acquired by overload exercise precede hypertrophy and are not lost on detraining. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(34):15111-6.
11. Karlsson M. Has exercise an antifracture efficacy in women? *Scand J Med Sci Sports* 2004;14(1):2-15.
12. Sharples AP, Polydorou I, Hughes DC, et al. Skeletal muscle cells possess a 'memory' of acute early life TNF- α exposure: role of epigenetic adaptation. *Biogerontology* 2015;1-15.
13. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11(3):177-80.
14. Harridge SD. Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function. *Exp Physiol*. 2007; 92(5):783-97.
15. Fitts RH, Riley DR, Widrick JJ. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *J Exp Biol*

או צבוע של dUDP הנקשר אליהם ומשמש ראייה לתהליך אפופטוטי, ואז רק הגרעינים שנלקחו מתאי הגזע הבוגרים נצבעים ב Tunel.

כמה זמן נשמר הזיכרון השרירי?

שריר שעבר היפרטרופיה בעקבות עלייה במספר הגרעינים שנלקחו מתאי גזע בוגרים לא יאבד כה מהר את מספר הגרעינים כאשר יפסיק להתאמן. יתר על כן, אם ישוב להתאמן, הוא יפתח מסת שריר במהירות רבה יותר.

הזיכרון השרירי נשמר שנים אחדות: בשרירי השלד, משך הזיכרון הוא לפחות 15% מתוחלת החיים הממוצעת (כ-80 שנה). כלומר, לפחות 12 שנה לאחר הפסקת האימון שגרם להיפרטרופיה. בשריר הלב הזיכרון השרירי יכול להימשך אפילו עד ל-30% מתוחלת החיים הממוצעת, כלומר כ-25 שנה.³⁰

סיכום

ישנן הוכחות לכך כי לסיב השריר ישנו זיכרון. הזיכרון השרירי קיים כתוצאה משני מצבי קיצון: כאשר השריר בעברו היה היפרטרופי, או כאשר השריר היה בעברו היפרטרופי. לעובדה זו ישנה חשיבות רבה בכך שהיא יכולה להמריץ ולעודד אנשים לעסוק באימונים לפיתוח כוח השריר ומסתו. אימון בגיל צעיר יגרום לסיב השריר להתלכד עם תאי גזע בוגרים ולהוסיף לעצמם גרעינים. תוספת הגרעינים נשמרת במשך עשרות שנים, ומאפשרת לסיב להגביר את יצירת הריבוזומים ולהגדיל את סינתזת החלבונים שבו כאשר ישוב האדם להתאמן.

- 2001;204(Pt 18):3201-8.
16. Gundersen K. Muscle memory and a new cellular model for muscle atrophy and hypertrophy. *J Exp Biol* 2016;219(Pt 2):235-42.
 17. Hindi SM, Tajrishi MM, Kumar A. Signaling mechanisms in mammalian myoblast fusion. *SciSignal* 2013;6(272):re2.
 18. Buch A, Carmeli E, Boker LK, et al. Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age - An overview. *Exp Gerontol* 2016;76:25-30.
 19. Malatesta M, Fattoretti P, Giagnacovo M, et al. Physical training modulates structural and functional features of cell nuclei in type II myofibers of old mice. *Rejuvenation Res* 2011;14(5):543-52.
 20. Qaisar R, Larsson L. What determines myonuclear domain size? *Indian J Physiol Pharmacol* 2014;58(1):1-12.
 21. Schwartz LM. Atrophy and programmed cell death of skeletal muscle. *Cell Death Differ* 2008;15(7):1163-9.
 22. Chaillou T, Kirby TJ, McCarthy JJ. Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass. *J Cell Physiol* 2014;229(11):1584-94.
 23. Carmeli E, Aizenbud D, Rom O. How Do Skeletal Muscles Die? An Overview. *Adv Exp Med Biol* 2015;861:99-111.
 24. Wall BT, Dirks ML, van Loon LJ. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):898-906.
 25. Gundersen K, Bruusgaard JC. Nuclear domains during muscle atrophy: nuclei lost or paradigm lost? *J Physiol* 2008;586(11):2675-81.
 26. Egner IM, Bruusgaard JC, Eftestøl E, Gundersen K. A cellular memory mechanism aids overload hypertrophy in muscle long after an episodic exposure to anabolic steroids. *J Physiol* 2013;591(24):6221-3.
 27. Kadi F, Charifi N, Denis C, et al., The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflugers Arch* 2005;451(2):319-328.
 28. Leeuwenburgh C, Gurley CM, Strotman BA, Dupont-Versteegden EE. Age-related differences in apoptosis with disuse atrophy in soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(5):R1288-96.
 29. Garrity MM, Burgart LJ, Riehle DL, et al., Identifying and quantifying apoptosis: navigating technical pitfalls. *Mod Pathol* 2003;16(4):389-9.
 30. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, et al., Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell* 2015;161(7):1566-75.

The mechanism of muscle retention

Eli Carmeli PT, PhD,

Department of Physical Therapy, University of Haifa

Abstract

Background: Muscle retention or memory is a relatively new feature compared with all the characteristics ascribed to the cell (the "fiber") of the striated skeletal muscle. As a result of training to develop muscle power/strength, the muscle fibers undergo a process of adjustment/ adaptation. The question is whether this adjustment/adaptation is retained or alternatively, the muscle loses the memory of this adjustment/adaptation as soon as the person stops exercising.

Methods: In an attempt to find evidence of muscle memory, the databases of PubMed, CINAHL, and Google were searched for the following keywords: *muscle memory*, *atrophy*, *exercises*, and *adult stem cells*. Findings included studies conducted in modeling laboratories (in vitro) and studies conducted on animals and humans (in vivo).

Objective: To review the professional literature and substantiate the argument that also striated muscle fiber demonstrates a capacity for retention /memory.

Results: Following strength/ power training, the sarcolemma converges with the basement membrane of adult stem cells located near the muscle fiber (the process is referred to as *syncytium*). As a result, the addition of muscle-fiber nuclei leads to increased production of ribosomes and proteins, thus increasing the fiber's weight and size.

Discussion: The syncytium, i.e., the multinucleated cell that results from the fusion of muscle fiber with adult stem cells following strength/power training, is evidence of the muscle's ability to undergo adjustment/

adaptation. However, even when there is no further exposure to strength training, the number of nuclei in the hypertrophic muscle fiber remains unchanged for a period of 10-25 years. This suggests that there is learning and retention of muscle mass. Moreover, if muscle strength/power training is resumed, the myofibers will develop muscle strength and power more quickly and with greater intensity, benefitting from retention of the prior memory, when the myofibers fused with adult stem cells and "stole" the nuclei that now make it possible to build higher quality muscle mass more quickly.

This fact is important, as it can stimulate and encourage people to engage in training to develop muscle strength/power and mass, which can be retained for "a rainy day".

Key words: muscle retention, muscle memory, adult stem cells, hypertrophy,