



10^ο Συνέδριο Βιοχημείας & Φυσιολογίας της Άσκησης

Αμφιθέατρο ΣΕΦΑΑ-ΕΚΠΑ, Αθήνα



22 Οκτωβρίου 2022
Στρογγυλή τράπεζα "Φυσιολογικές και βιοχημικές αρχές της μυϊκής λειτουργίας"

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΥΪΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ- ΚΑΜΑΤΟΣ

MECHANISMS OF MUSCLE FUNCTION – FATIGUE

Χριστίνα Καρατζαφέρη/ Christina Karatzaferi
Καθηγήτρια στη Φυσιολογία της Άσκησης - Μυολογία,
ΤΕΦΑΑ, ΠΘ
 Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας & Θεραπευτικής Άσκησης
 (ομάδα Μυϊκής Φυσιολογίας και Μηχανικής), ΚΕΑΦΑ, ΤΕΦΑΑ, ΠΘ



Ευχαριστήρια



H2020-MSCA-RISE-2014 Muscle Stress Relief: An integrated research program linking together basic research on secondary myopathies in stress states to innovative translation in applied myology. 645648

CA20104 Network on evidence-based physical activity in old age (PhysAgeNet)

CM1306 Understanding Movement and Mechanism in Molecular Machines






"H2020-MSCA-RISE-2014 GA 645648"




Muscle Physiology and Mechanics Group (GR)- UTH

- Giorgos Sakkas – NSRF & RISE
- Georgia Mitrou – NSRF & RISE (MIS 5033021)
- Konstantina Poulantiti – NSRF & RISE
- Stefania Grigoriou - RISE
- Argyro Krasse - RISE
- George Theofilidis – RISE
- Christina Malavaki -IKY

Collaborators:

I. Stefanidis, University of Thessaly, Gr
K. Tepetes, University of Thessaly, Gr
A. Psarra, University of Thessaly, Gr
A. Hatziefthymiou, University of Thessaly, Gr
D. Leonidas, University of Thessaly, Gr
M. Maridaki, University of Athens, Gr
A. Philippou, University of Athens, Gr
A. Moustogiannis, University of Athens, Gr
M.A. Geeves, University of Kent, UK
R. Cooke, UCSF, USA
K.H Myburgh, Stellenbosch University, SA
S. Galler, University of Salzburg, AU



ESF-NSRF – Thales: MuscleFun Project-MIS 377260

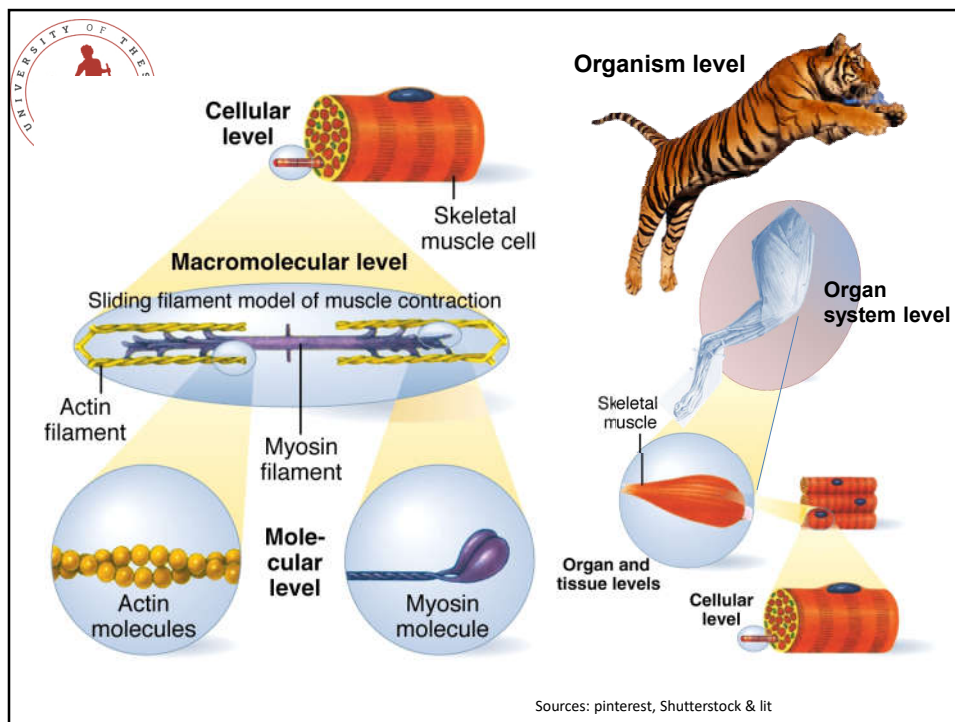



MSc in Lifestyle Medicine



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
 Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
 Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
 Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης







Τι είναι μυϊκή αδυναμία;

What is muscle weakness?



“...the fact or state of not being strong” Cambridge Dictionary 2015

“... a quality or feature that prevents someone or something from being effective or useful” Merriam Webster Dictionary 2015

- Divergent causes: injury/pain or muscle fatigue or atrophy (Malavaki, Sakkas et al JMRCM 2016)
- Either *true* or *perceived*
 - In *true* muscle weakness, strength is less than expected given the motor unit activation. A primary symptom in many skeletal muscle diseases (incl. muscular dystrophy and inflammatory myopathy Annexstad et al. 2014; Yiu and Kornberg 2015)
 - In *perceived* muscle weakness a person feels that extra effort is required to exert a given force but muscle strength is, at least initially, normal (Holgate et al. 2011)
- In the healthy, when related to muscle fatigue, weakness is transitory and reversible
- Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αδυναμία λόγω μυϊκού καμάτου είναι παροδική και αναστρέψιμη



Τι είναι ο μυϊκός κάματος; What is Muscle Fatigue?



“The inability to maintain the required or expected power output” (Edwards 1981)

- Muscle fatigue may set in acutely during high-intensity exercise, and it is then mainly related to increased energy metabolism (accumulation by-products/depletion energy substrates).
- Muscle fatigue may set in gradually during low intensity exercise, then apart from energetic factors, hyperthermia and dehydration play a role as well as *central* factors
- It is reversible by adequate rest (i.e. recovery).



Περιφερικός vs κεντρικός κάματος Peripheral vs. Central Fatigue

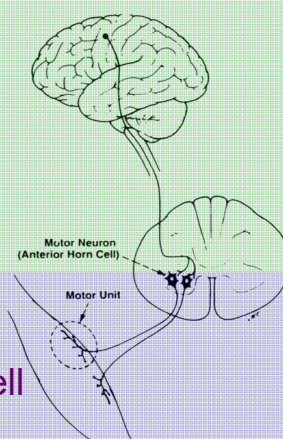


CENTRAL FATIGUE

Upstream of anterior horn cell
CNS

PERIPHERAL FATIGUE

Downstream of anterior horn cell
PNS & Muscle





Τι 'μετράμε' ως κάματο;

What do we 'measure' as muscle fatigue?



Muscle Fatigue 'measurement' is model/ TASK DEPENDENT!

- Reduced strength (force)
- Reduced velocity of contraction
 - Improved tension economy
- Slower rate of relaxation
- Overall reduced muscle/ physical performance
 - Projected consequences depend on importance of task.....





} ↓power

7



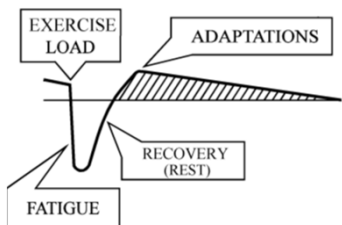
Τι δεν αποτελεί φυσιολογικό κάματο;

What is not *just* Muscle Fatigue?



Normally, Muscle Fatigue is transitory; by adequate rest it resolves within hours

- 'Adequate' rest includes enough restful sleep and proper nutrition and hydration.
- If not...and heavy physical exertion is repeated, a person may develop exhaustion/injury/overtraining/chronic fatigue



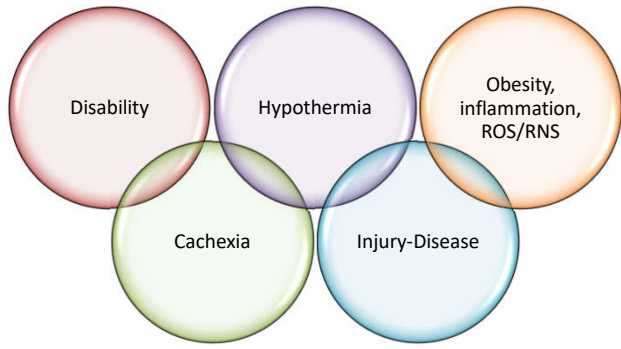
Note: excess or early fatigue or weakness is a common symptom in primary and secondary myopathies as well.

So there is continuous *knowledge transfer* between the sport and health research fields.

Koutedakis & Sharp, 1999

8

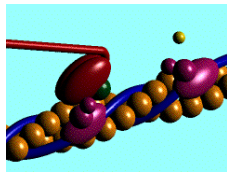

Ο μυϊκός κάματος μπορεί να αντανάκλα πλήθος μεταβολικών ή άλλων διαταραχών
Muscle fatigue can reflect a whole host of proteostasis disturbances

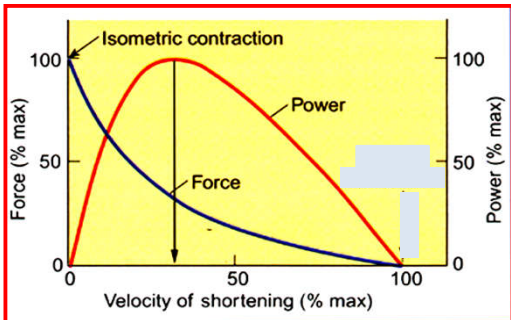
- *Sarcopenic obesity is a critical challenge.*
- *Oxidative stress is a 'signature' in muscle dysfunction*

Hypokineses → atrophy → early fatigue → hypokineses → sarcopenia → +fatigue


Η αλληλεπίδραση των σαρκομερικών πρωτεϊνών προκαλεί μετρήσιμη μηχανική λειτουργία
Sarcomeric protein interaction results in measurable mechanical function

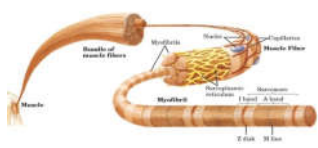



San Diego State University College of Sciences-Actin Myosin Crossbridge 3D Animation

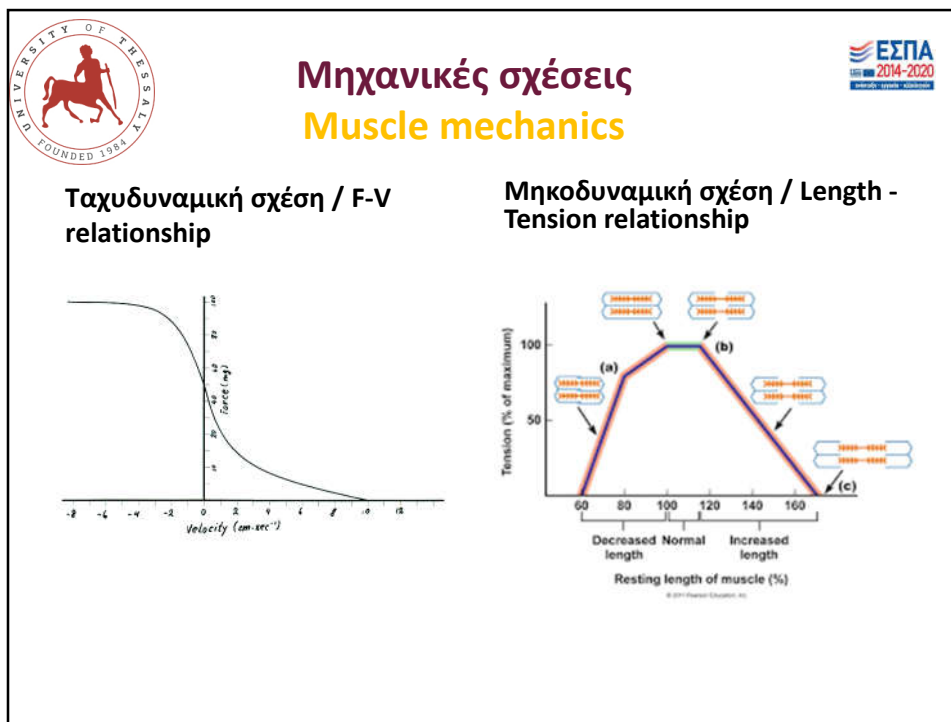


Force (% max) vs Velocity of shortening (% max)

Isometric contraction, Force, Power



Willmore & Costill 1994



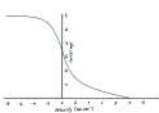


ΚΕΓ -> ΤΔ σχέση

The cross-bridge cycle -> F-V



- Αριθμός εγκάρσιων γεφυρών $\Leftrightarrow$ ανάπτυξη τάσης
- Δύναμη ανά εγκάρσια γέφυρα $\Leftrightarrow$ ανάπτυξη τάσης
- Ρυθμός αλληλεπίδρασης AM $\Leftrightarrow$ ταχύτητα συστολής
 - Ταχύτητα X δύναμη = Ισχύς
 - Εξαρτάται και από τον τύπο μυοσίνης
- Number of cross-bridges $\Leftrightarrow$ force production
- Force per cross-bridge and duty ratio $\Rightarrow$ force
- Rate of actomyosin interaction $\Leftrightarrow$ velocity of muscle contraction
 - Velocity x force = power
 - Depends on myosin isoform type



12

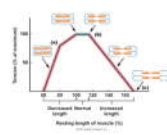


ΚΕΓ -> ΜΔ σχέση

The cross-bridge cycle -> L-T



- Αριθμός εγκάρσιων γεφυρών $\Leftrightarrow$ ανάπτυξη τάσης
- Δύναμη ανά εγκάρσια γέφυρα $\Leftrightarrow$ ανάπτυξη τάσης
- Συνδρομή τιτίνης (τιτανίνης) στην ανάπτυξη τάσης κατά την επιμήκυνση



- Number of cross-bridges $\Leftrightarrow$ force production
- Force per cross-bridge and duty ratio $\Rightarrow$ force
- Contribution of titin in tension development during stretch [the right descending limb of the L-T relationship]

13

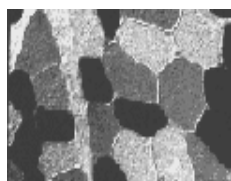


ΚΕΓ -> τύπος μ.ίνας

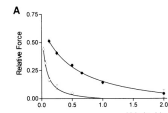
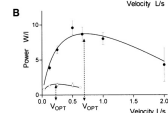
The cross-bridge cycle -> fibre type



- Τύπος μυοσίνης $\Rightarrow$ ταχύτητα λειτουργίας εγκάρσιων γεφυρών $\Leftrightarrow$ ανάπτυξη τάσης
- Δύναμη ανά εγκάρσια γέφυρα $\Leftrightarrow$ ανάπτυξη τάσης
- Ρυθμός αλληλεπίδρασης AM $\Leftrightarrow$ ταχύτητα συστολής
 - Ταχύτητα $\times$ δύναμη = Ισχύς
- Type of myosin isoform $\Rightarrow$ speed of x-bridge function (slower vs faster)
 - Fast muscles = **fast rates of ATP consumption**, high contractile velocity, high force, *fatigable*
 - Slow muscle = **slow rates of ATP consumption**, slow contractile velocity, low force, *fatigue resistant*



Pre-incubation at pH 4.6
Karatzafieri 2000

Reggiani *et al* / News Physiol Sci 15: 26-33 2000
14




Research findings on mechanisms of muscle fatigue

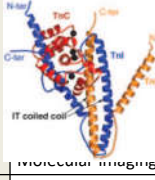
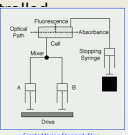
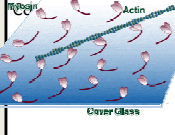
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΤΟΥ ΜΥΪΚΟΥ ΚΑΜΑΤΟΥ




Επίπεδα έρευνας Levels of enquiry

INCREASING PHYSIOLOGICAL RELEVANCE

Decreased accuracy

	Structural level	ATPase Kinetics	Single molecule & molecular ensembles	Skinny / permeable muscle fibres	Organism level
+	 IT coiled coil	Controlled Chemistry  Single Mixing Stopped-Flow	Controlled Chemistry 	Controlled Chemistry Controlled mechanics 	Real system integration P. controlled mechanics Highest relevance
-	Non-physiological conditions in data collection Static view No ultra-structure	No ultra-structure No mechanics	No ultra-structure No/p. intermolecular interaction No/p. emergent behavior	Partial component control	No precision Ethical concerns



Πως σχετίζεται ο μ. κάματος με τον μεταβολισμό;

How can muscle fatigue be explained metabolically?



Τοπικές αλλαγές στο εσωτερικό περιβάλλον του μυοκυττάρου.

- Σε μελέτες βιοψιών πριν και μετά την άσκηση, παρατηρήθηκαν πτώση του pH, διαταραχές σε επίπεδα φωσφαγόνων (ιδιαίτερα της PCr) και άμεση συσχέτιση του βαθμού αναπλήρωσης φωσφαγόνων με την δυνατότητα επανάληψης της απόδοσης σε μέγιστης έντασης άσκησης (all out sprint)

12 Muscle metabolism and power recovery in man

Single value at the last second of sprint 1. There was no correlation between the recovery curves for $n = 8$ 4 (s.e.).

At first 3 min of recovery, FPO and muscle showed rate of restoration reaching 88% and 95% of value. However, no further increase in FPO and no observed during the remaining 3 min of (Fig. 2). The recovery pattern for MPV, was that of FPO and muscle, but with a significant gap between 3 and 6 min ($P < 0.01$). In contrast, restoration followed a more linear pattern lacking 1 fast recovery. None of the sprint performance reached the control (sprint 1) values by the sixth recovery.

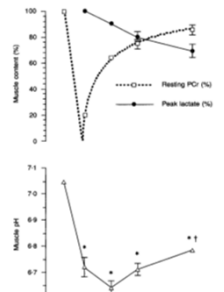
Negative correlations ($r = -0.74$ to -0.90 ; $n = 14$) were found between FPO generated at first sprint and %FPO, %MPV, %muscle and %MPV_{max} attained at the second sprint after 1 min of recovery. These correlations were lower 1 to -0.77 ; $P < 0.05$ to $P < 0.01$, $n = 14$ during recovery cessation. Similar relationships were obtained when the PI of the first sprint was correlated all the above recovery variables, implying that if powerful subjects have the lower rate of power recovery.

Muscle metabolites

The muscle metabolite concentrations at rest, immediately after the 30 s sprint, and 1, 5, 3 and 6 min into recovery are shown in Table 1.

Muscle glycogen decreased by 35% (~ 110 mmol/kg dry muscle) and remained at that level the rest of the recovery time. Interestingly, 85% glycogen utilized during the 30 s sprint could be as for by the accumulation of the measured glucose intermediates, pyruvate and lactate. The PCr on the muscle ~ 7.5 s after the sprint was $19.7 \pm 1.0\%$ of resting value, but PCr was rapidly resynthesized mean half-time of 56.5 ± 7.1 s (Fig. 3). However, recovery of PCr was not complete after 6 min of 1 ($86.5 \pm 9.5\%$ of the resting value). Prediction 6 model gave an average time of 13.6 min (page 39).

power recovery in man 473



Bogdanis et al 1995 Journal of Physiology



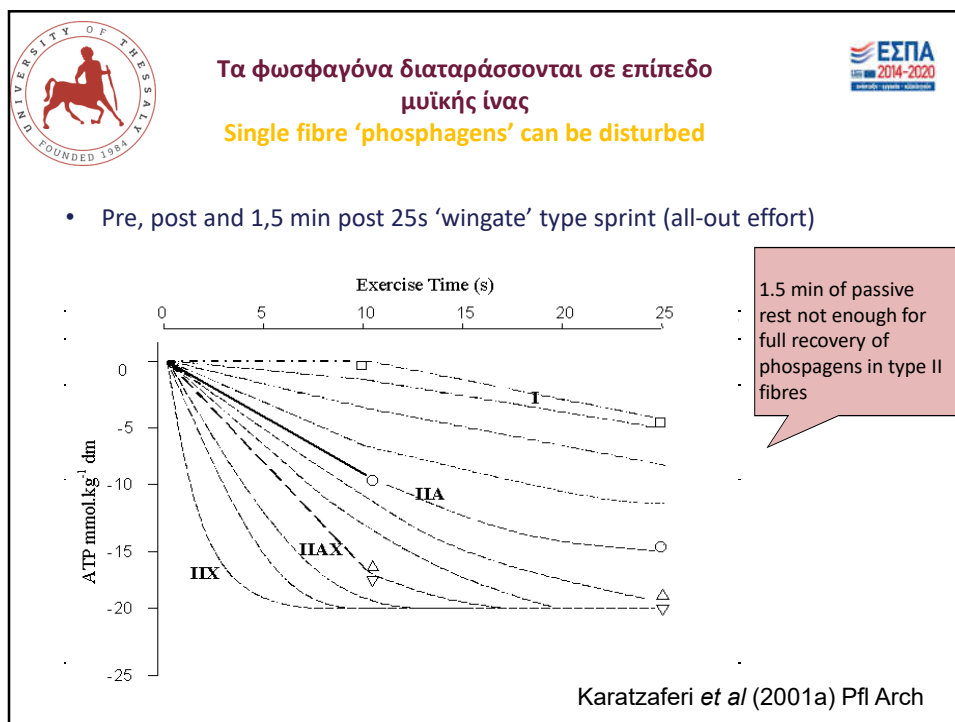
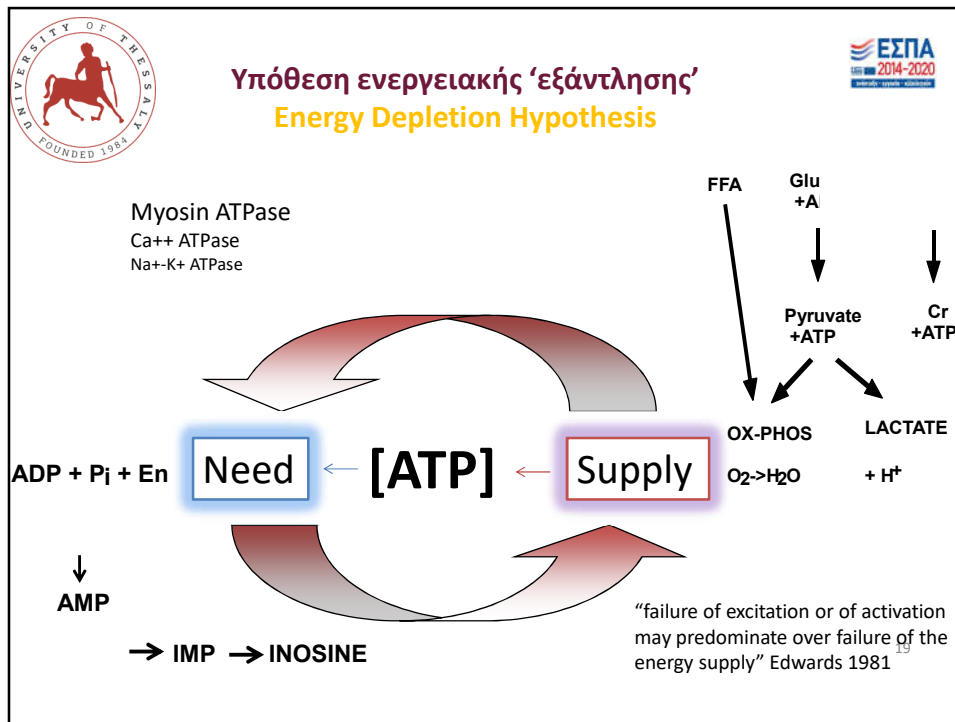
Πως σχετίζεται ο μ. κάματος με τον μεταβολισμό;

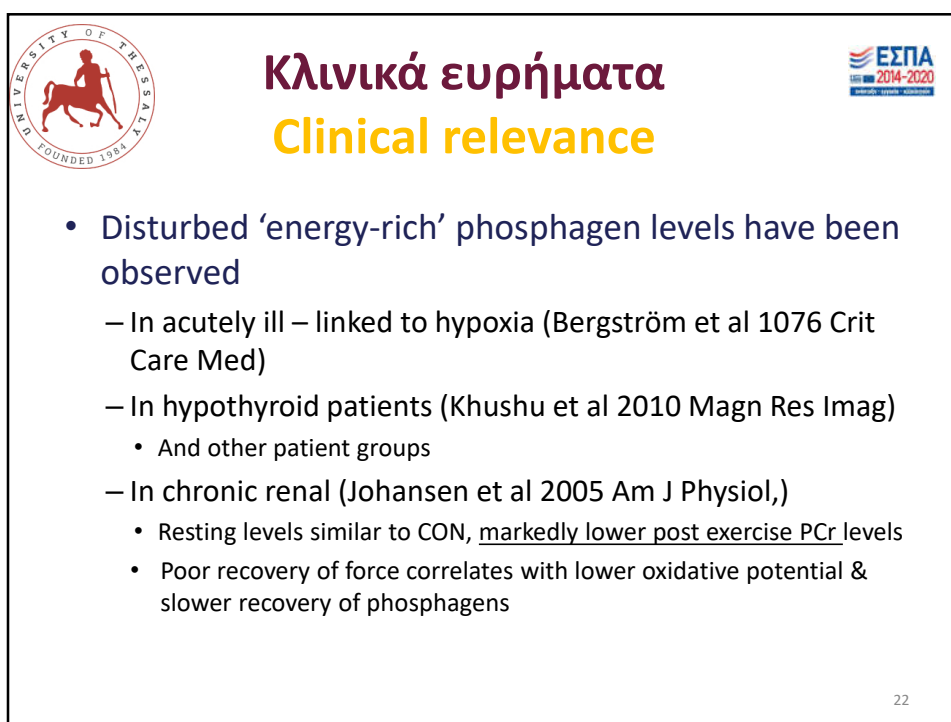
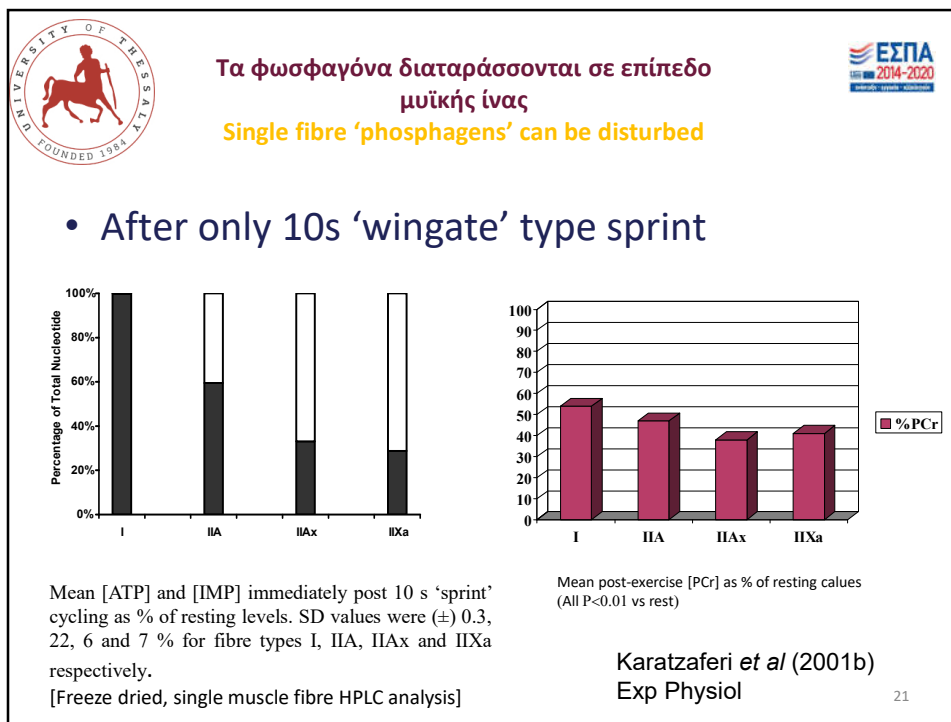
How can muscle fatigue be explained metabolically?

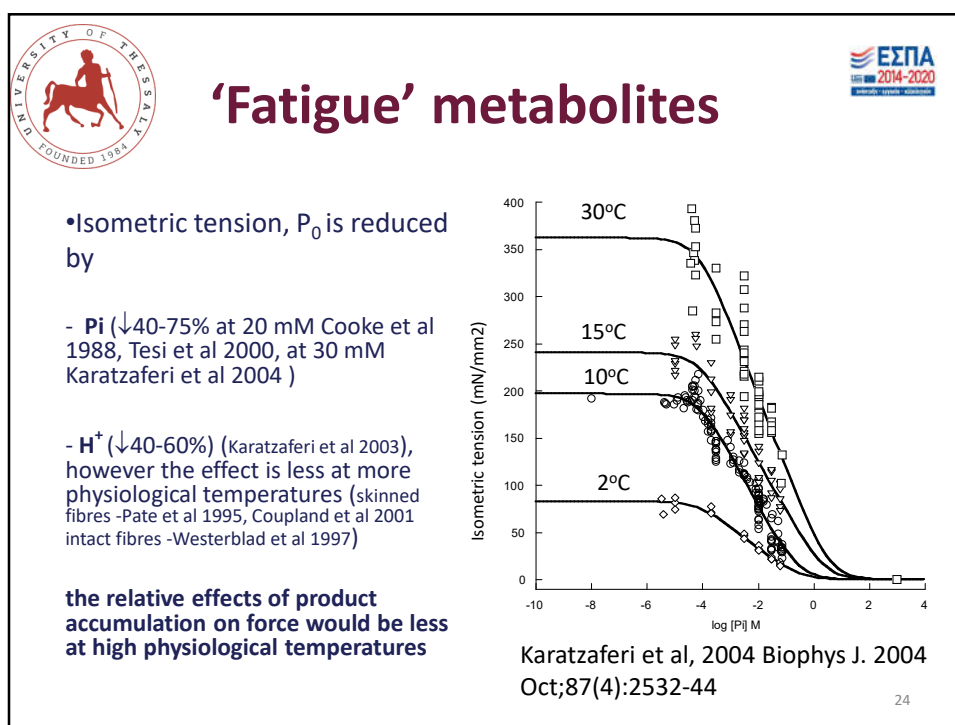
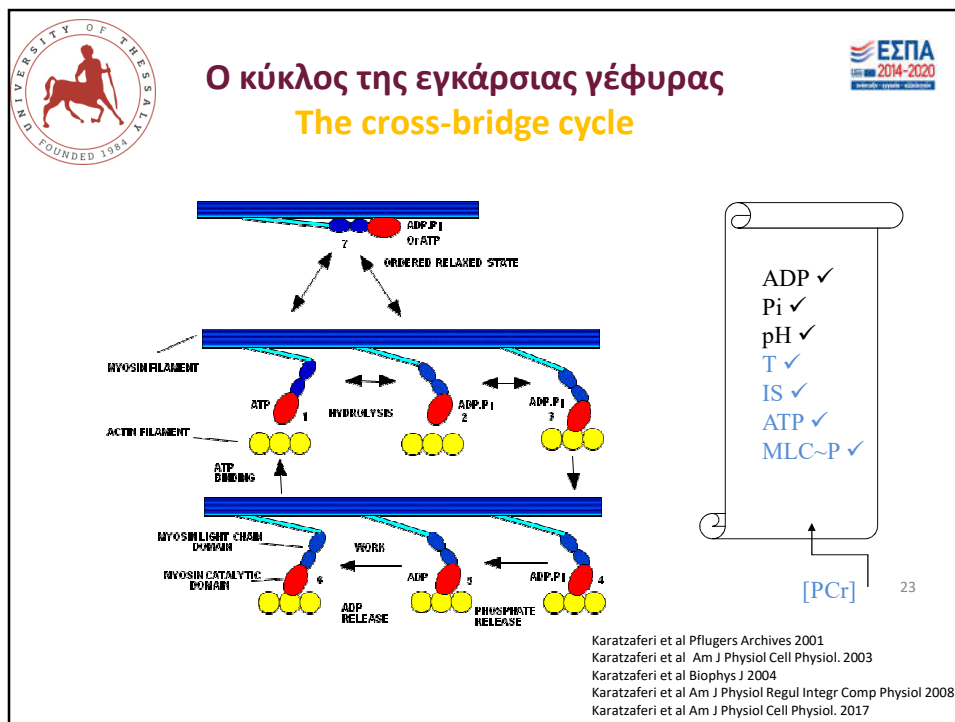


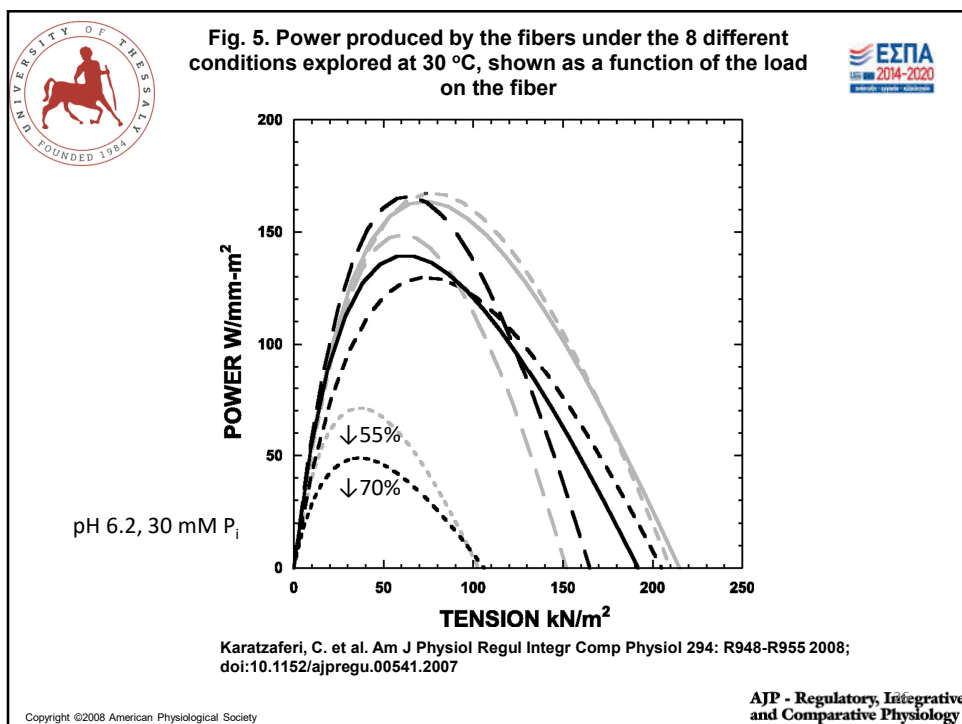
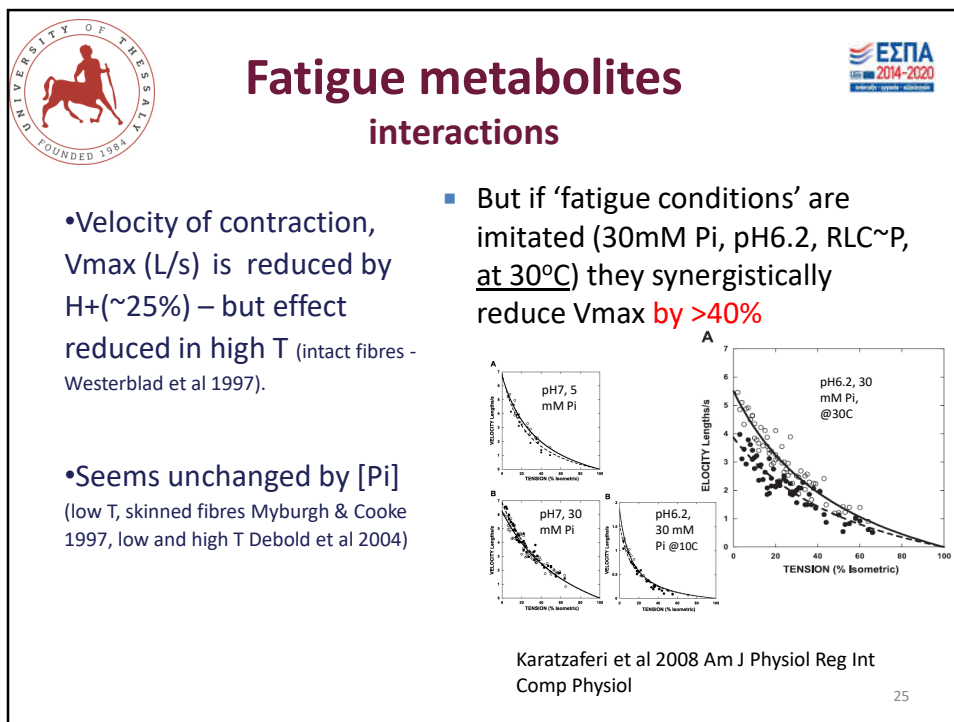
Τοπικές αλλαγές στο εσωτερικό περιβάλλον του μυοκυττάρου.

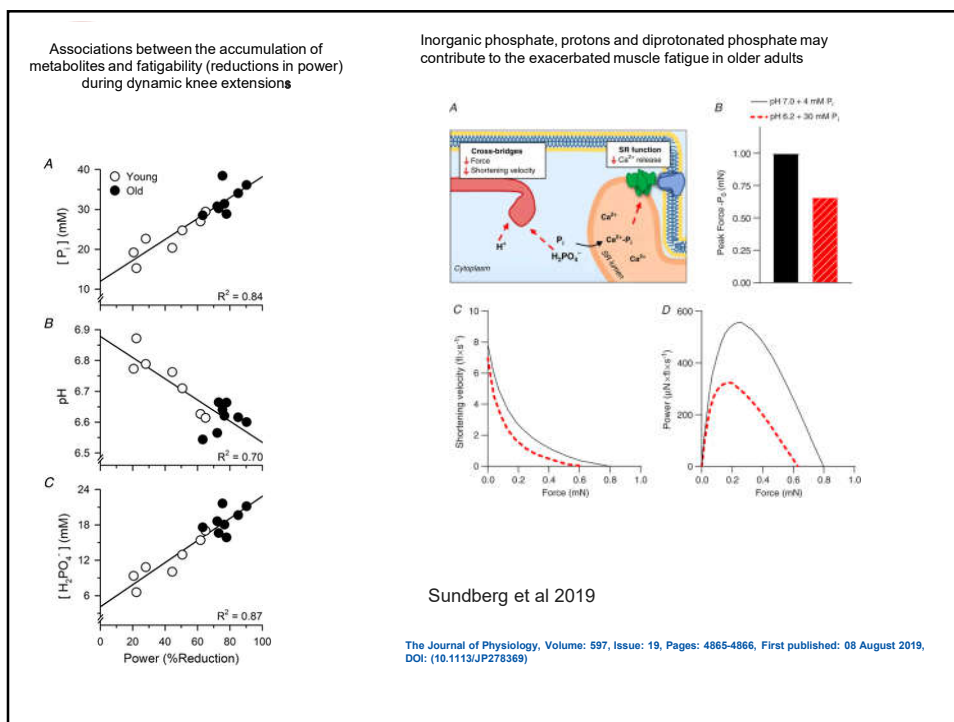
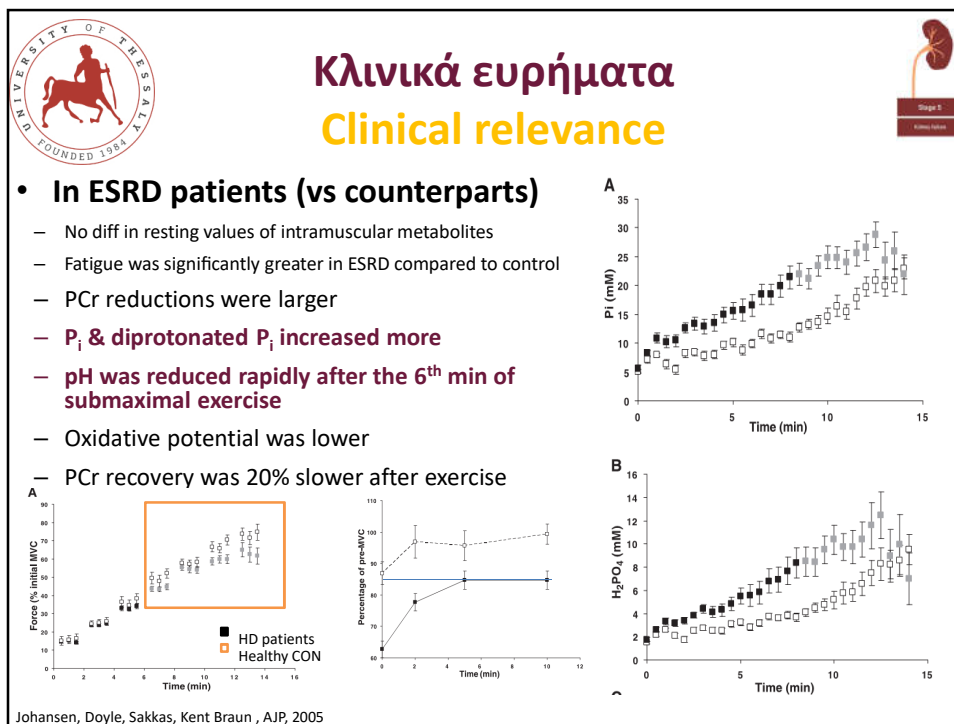
- Υπόθεση ενεργειακής 'εξάντλησης' - **Energy depletion theory**: depletion of substrates such as glycogen, high energy phosphate compounds in the muscle fibers, and acetylcholine in the terminal motor nerve branches,
- Υπόθεση συσσώρευσης μεταβολικών παραγόντων- **Metabolite accumulation theory**: accumulation of metabolites, such as lactate (?), H^+ , Pi or electrolytes liberated from the muscles during activity.














Ο μυϊκός κάματος έχει πολυ- παραγοντική αιτιολογία

Fatigue mechanisms are complex

- Η διαταραχή των επιπέδων των φωσφαγόνων ανιχνεύεται ως καματογόνος παράγοντας σε εκούσια έντονη άσκηση (σε υγιείς) και σε παθολογικές καταστάσεις σε ηρεμία και μετα-ασκησιακά (σε ασθενείς)
- Η επίδραση καματογόνων παραγόντων στον κύκλο της εγκάρσιας γέφυρας προκαλεί μετρήσιμη επίδραση στα μηχανικά/λειτουργικά χαρακτηριστικά του σκελετικού μυός
 - Η συσσώρευση καματογόνων παραγόντων (όπως P_i , $H_2PO_4^-$) μπορεί να εξηγεί μερικώς τον πρόωρο κάματο που βιώνουν ασθενείς με ΧΝΝ αλλά και υγιείς ηλικιωμένοι

- Following intense exercise, fatigue is related both to energy levels disturbances and accumulation of 'fatigue' metabolites which directly affect the x-bridge cycle
- Accumulation of P_i , H^+ , etc. can have a measurable acute effect on mechanical output, whether *in vitro* or *in vivo*
 - Such mechanisms can partly explain the premature muscle fatigue experienced by CKD patients, but also by otherwise healthy older people




"H2020-MSCA-RISE-2014 GA 645648"

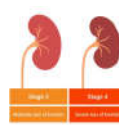
Muscle dysfunction in CKD

ΜΥΪΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΧΝΝ



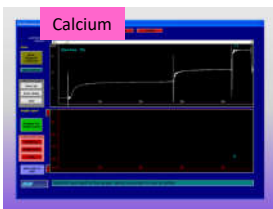
Αξιολόγηση λειτουργικών-μηχανικών χαρακτηριστικών μυϊκής ίνας

Single fibre mechanics assessment



- Ουραιμικό μοντέλο προτελικού σταδίου- using a pre-dialysis stage uremic animal model
 - Κόνικλος, ψοίτης (>95% ταχείας συστολής)- psoas muscle (>95% MyHCIIx)
 - Gotloib model adapted in NZ rabbits: removal of right kidney and partial nephrectomy of left kidney for UREM; sham operation for CON. Surgery & euthanasia protocols were approved by the University of Thessaly ethics committee.
- Απομονωμένη διαπερατή μυϊκή ίνα / Permeabilised single fiber mechanics
 - Μέγιστη ισομετρική δύναμη, ταχύτητα συστολής, Force & velocity
 - Ευαισθησία στο Ca^{++} , Calcium sensitivity
 - Σε συνθήκες «ηρεμίας» και «κόπωσης», at “rest” and “fatigue”

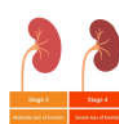


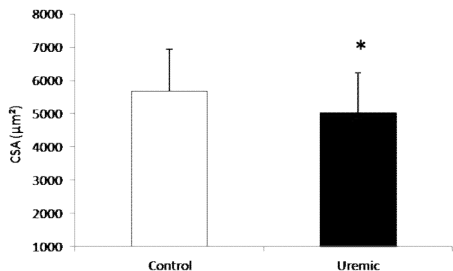


Το πειραματικό μοντέλο προκάλεσε μυϊκή ατροφία

Experimental renal failure caused muscle atrophy



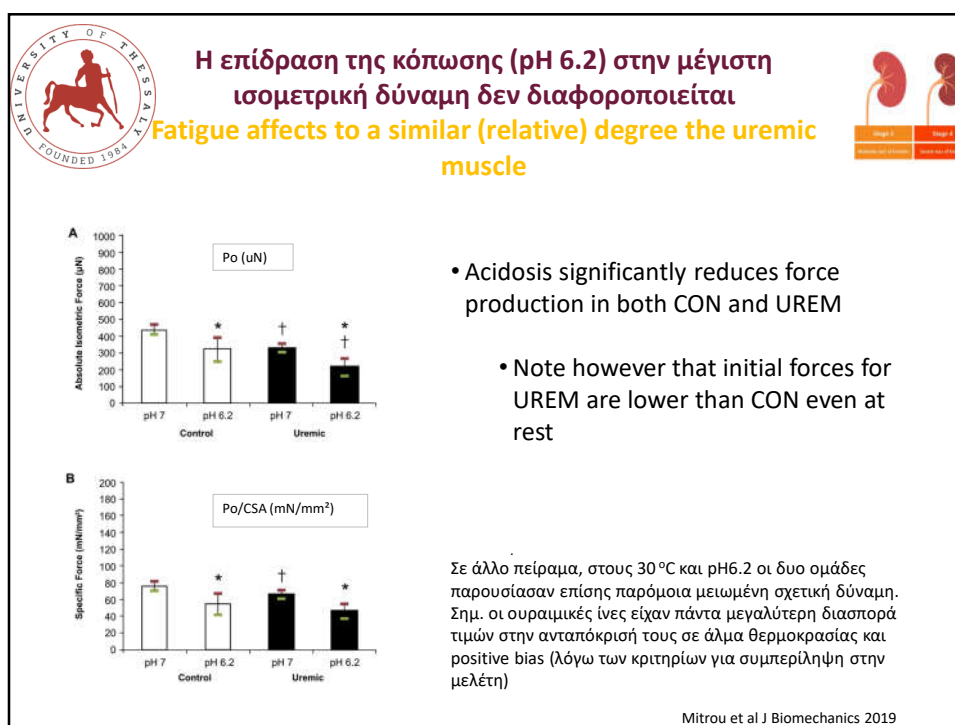
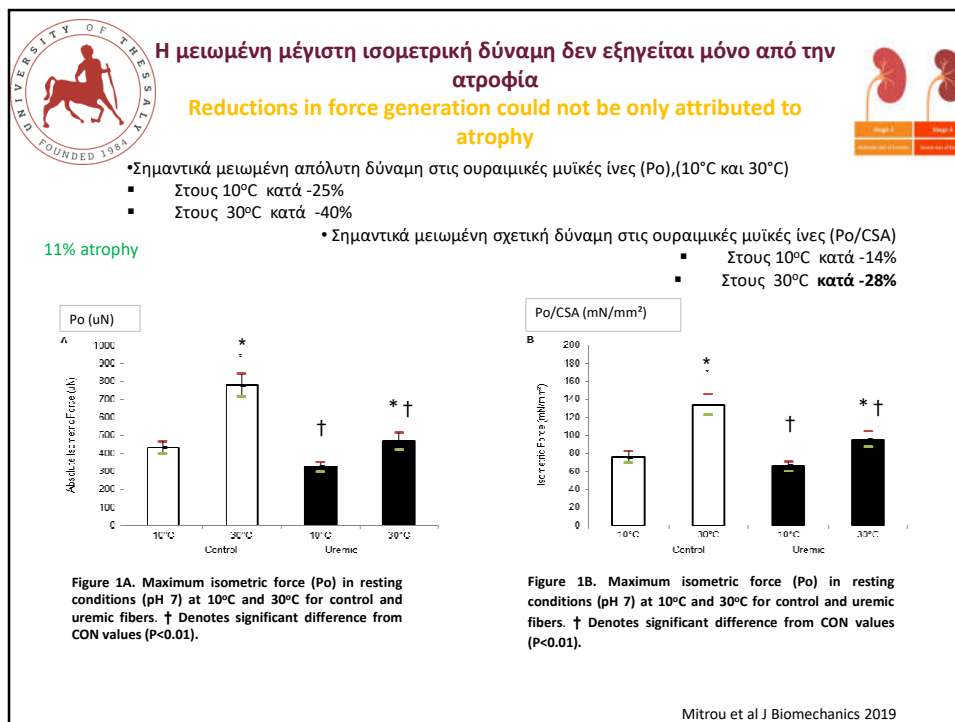
Significantly smaller CSAs in UREM fibers by 11% ($P < 0.001$)

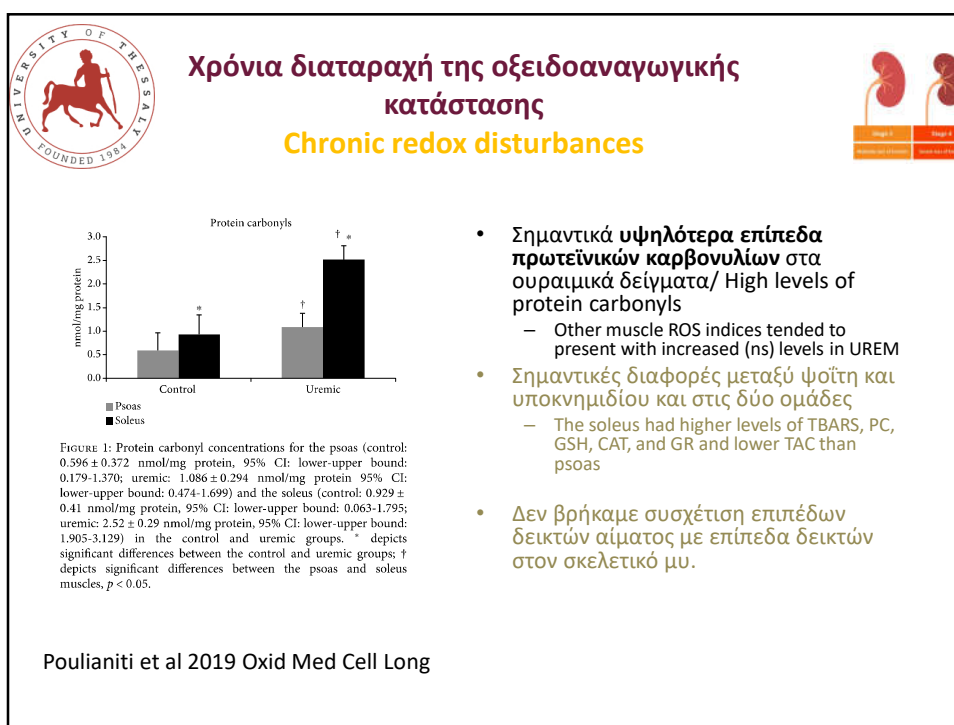
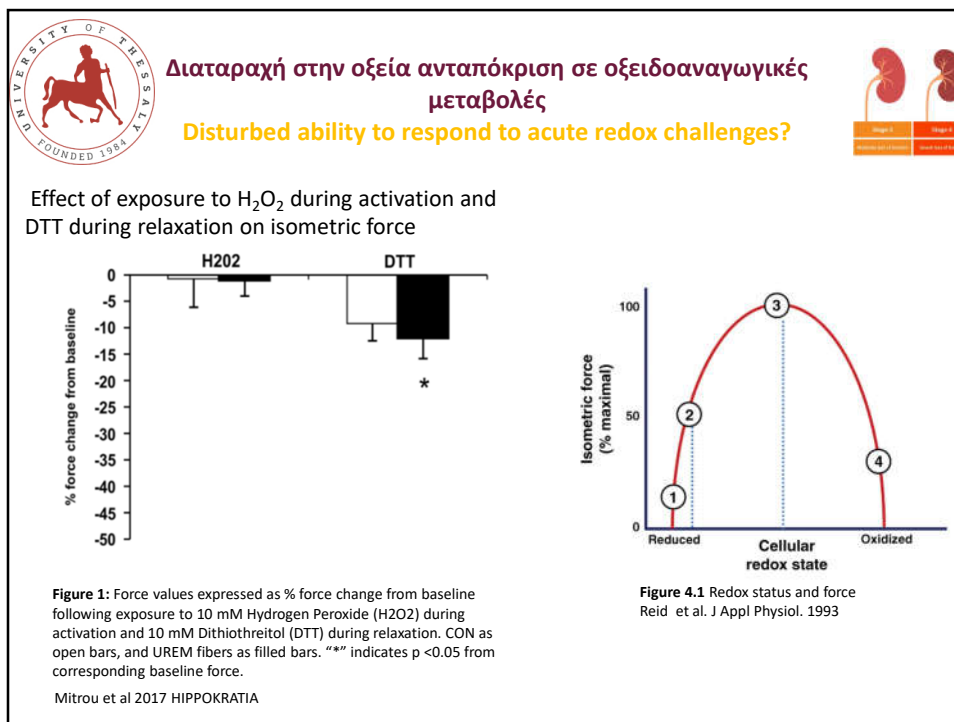


Group	CSA (μm²) (Mean ± SD)
Control	~5800 ± 1200
Uremic	~5000 ± 1200*

Figure 1. Calculated cross sectional areas (CSAs) of CON and UREM fibers. Data are presented as MEAN±SD. * Denotes significant difference from CON value ($P < 0.001$)

Mitrou et al J Biomechanics 2019







Μετρήσιμα λειτουργικά ελλείμματα του ουραιμικού μυός **Measurable functional deficits of UREM muscle**

- Μηχανική δυσλειτουργία σε επίπεδο μυϊκής ίνας ανεξάρτητα από την ατροφία
 - ↓ Ισομ. Δύναμης, ↓ Ταχύτητας Συστολής, ↓ Ευαισθησίας στο Ασβέστιο, ↓ Ικανότητα ανταπόκρισης στην επιμήκυνση
- Το αποτέλεσμα είναι **ένας μυς που παράγει χαμηλότερη μυϊκή δύναμη (και ισχύ)**
 - ακόμα και σε συνθήκες ηρεμίας
- Πιθανά αίτια; τοξικότητα + οξειδωτικό στρες +...
-> μεταβολή συστατικών & ελαστικών ιδιοτήτων



CA20104 Network on evidence-based physical activity in old age (PhysAgeNet)



Thank you!

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!

MSc in Lifestyle Medicine



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



<https://www.mlm.edu.gr/>