

## 근육에 대한 역학적 스트레스의 영향

강종호\* · 김진상\*\*

대구대학교 보건과학부\*, 대구대학교 물리치료학과\*\*

### Review of Effect of the Mechanical Stress on Muscle

Jong-Ho Kang, P.T., C.P.O., Ph.D.\*, Jin-Sang Kim, D.V.M., Ph.D.\*\*

*Department of Health science, Daegu University\**

*Department of Physical Therapy, Daegu University\*\**

#### <Abstract>

**Purpose** : Mechanical stress activates signaling cascades and leading to a specific response of a network of signaling pathways. The purpose of this study is to review the effect of mechanical stress-induced adaptation in skeletal muscle involves a biological mechanisms.

**Methods** : This is literature study with Pubmed, Medline and books.

**Results** : Skeletal muscle tissue demonstrates a malleability and may adjust its metabolic response, vascularization and neuromuscular characteristic makeup in response to alteration in functional demands. The adaptation in skeletal muscle involves a multitude of signalling mechanisms related with insuline-like growth factor, vascular endothelial growth factor, neurotrophins.

**Conclusions** : The identification of the basic relationships underlying the malleability of skeletal muscle tissue is likely to be of relevance for our understanding with PNF technique.

---

**Key Words** : Mechanical stress, Muscle, PNF

---

교신저자 : 김진상(e-mail: pspta10@hanmail.net)

논문접수일: 2008년 5월 10일 / 수정접수일: 2008년 6월 2일 / 게재승인일: 2008년 6월 17일

## I. 서 론

생명체는 환경에서 주어지는 스트레스에 따라 조직의 구조와 기능을 변화시킬 수 있는 가소성적 능력을 가지고 있다. 반대로 생명체는 환경에 독립적으로 활동하는데 환경 변화 자극을 필요로 하는데, 특히 외부 환경에 직접적으로 부딪혀 작용하는 근골격계 조직들은 정상 구조 및 기능을 유지하는데 외부 환경에서 발생하는 역학적 스트레스를 요구하고 있다(Dunstan 등, 1995). 즉, 근골격계 조직들은 외부 환경에서 발생하는 역학적 스트레스에 역동적으로 적응하는 구조물이라 할 수 있다(Pace, 1977). 특히 인체의 운동 발생을 담당하고 있는 근조직은 외부 환경의 스트레스 수준에 따라 구조적 특성 및 기능적 활동 능력의 정도가 결정될 수 있는 근가소성(muscle plasticity)을 가지고 있는데, 이러한 가소성적인 적응능력은 스트레스 수준에 따른 단백질 합성 및 단백질 파괴대사(Baldwin과 Haddad, 2002), 혈관신생(Plyley 등, 1998), 신경근연접부의 변화로 가능하다(Meredith와 Michael, 2005).

근육의 가소성적 변화에는 형태학적 구조의 변화(Kawakami 등, 2006), 섬유형태의 분포의 변화(Giuseppe 등, 2006), 섬유길이 변화(Hurst와 Fitts, 2003), 섬유직경 변화(Berg 등, 1991), 혈관 분포 변화(Zhang, 2001), 미세소기관 분포의 변화(Nemirovskaia 등, 2005), 신경종관 형태의 변화(Meredith와 Michael, 2005) 등이 포함된다. 이러한 가소성적 변화의 요소들이 종국적으로 근육의 횡단면적 변화(Baldwin과 Haddad, 2002)와, 피로 저항 수준(Roberts와 Smith, 1989), 근력 및 지구력의 수준(Appell, 1997)에 영향을 미치게 된다.

이와 같이 근조직은 외부 환경의 역학적 스트레스를 구조 및 기능 변화에 대한 결정인자로 활용하게 되는데, 만약 이 역학적 스트레스가 없어지거나 또는 제한되면 역방향적 가소성 변화가 발생될 수 있다. 이러한 변화에는 글리코겐 합성 저하(Nicholson 등, 1984), 산화 스트레스의 증가(Kondo 등, 1994), 동화작용 감소와 이화작용 증가로 인한 단백질 생산 감소(Paddon-Jones 등, 2006), 혈관퇴행(Desaki 등, 1996)과 같은 변화들이 포함되며, 종국엔 근육의 질량감소, 횡단면적 감소시켜(Zemkova 등, 1990)

위축을 유발시킨다.

외부 환경의 역학적 스트레스 수준에 따라 일어나는 근육의 가소성적 변화들은 매우 복잡한 기전들에 의해서 조절되는데, 다양한 종류의 성장인자와 영양성인자들이 관여하여 근위축에 영향을 미치고 있으며(Huang과 Reichardt, 2001), 최근에는 근손상 수복과 근위축 회복에서 조직학적 변화와 관련한 분자적 조절인자로 관심 받아 많은 연구들이 이루어지고 있다(Peng 등, 2007, Wagatsuma 등, 2006). 특히 영양성인자와 성장인자들은 근육의 줄기세포 증식, 전구세포의 이주, 대용세포의 분화에 관여하여 근위축과 근손상에 대한 회복과 관련 있는 것으로 보고되어 있다(Thomas 등, 1997).

근위축과 회복에 관여하는 성장인자들로는 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 전환성장인자(transforming growth factor, TGF), 섬유모세포 성장인자(fibroblast growth factor)가 있고(Arnold와 Braun, 1993; Husmann 등, 1996), 영양성인자로는 뇌유래 신경영양성인자(brain derived neurotrophic factor, BDNF)(Lewin과 Barde, 1996), Neurotrophin-3 (NT-3)(Huang과 Reichardt, 2001)이 알려져 있다.

임상에서 역학적 스트레스의 감소나 제한이 발생하는 환경은 다양하며, 이로 인한 결과는 근위축과 함께 일상생활의 기능적 수준의 감소를 충분히 예상할 수 있게 해 준다. 뇌졸중과 같은 신경계질환(Jorgensen 등, 2000)과 감염과 외상, 퇴행성질환과 같은 정형계질환(Valderrabano 등, 2006), 신체활동 수준의 저하나 장기간 침상안정(Kazunori와 Kozaburo, 1999), 노화(Hazell 등, 2007)와 같은 상황들은 질병뿐만 아니라 안정, 노화와 같은 문제들로 근위축과 더불어 기능적 제한을 초래할 수 있음을 시사하고 있다. 따라서 임상에서는 근위축으로 인한 기능장애는 예방적 차원 및 치료적 차원에서 중요하게 다루어져야 할 것이다. 고유수용성 신경근 촉진법은 신장, 등척성 수축, 등장성 수축, 원심성 수축과 같은 근육의 수축을 유도하면서 저항을 첨가하여 근력을 강화시키고 운동 조절능력을 증진시키며 근위부 안정성을 증가시킬 수 있는데, 이러한 근육의 신장과 수축, 저항은 치료사에 의해 조절되어 적정 수준의 역학적 스트레스를 신경과

근조직에 효율적으로 제공될 수 있다(배성수 등, 2003). 본 연구는 역학적 스트레스와 근조직사이에서 일어나는 단백질 대사와 혈관화, 신경근연접부의 분자생물학적 관계를 살펴보고자 한다. 이것은 근조직이 필요로 하는 역학적 스트레스를 효율적으로 제공할 수 있는 고유수용신경근 촉진법이 어떻게 근육의 기능을 회복시키는지 분자생물학적으로 설명할 수 있는 근거를 추측할 수 있게 해 줄 것이다.

## II. 본 론

### 1. 단백질 대사의 변화

근육은 환경에서 주어지는 역학적 스트레스에 대해서 반응할 수 있는 적응력 있는 구조물이다. 만약 일상생활에서 발생하는 역학적 스트레스가 제한되거나 감소되면 역방향적 가소성 반응으로 인하여 근육의 질량감소가 발생되고 이것은 근위축으로 인한 근기능 저하의 원인이 될 수 있으며, 결과적으로 일상생활 삶의 질을 저하시키는 문제를 초래할 수 있다(Bruce 등, 1989; Narici 등, 1997). 근위축은 곧 근육의 질량 감소를 포함하는 것이며, 근육 질량의 감소는 근육조직내 동화성 대사가 감소하고 이화성 대사가 증가하였기 때문이 발생하는 것이다. 즉, 근위축은 근조직의 단백질 대사 불균형으로 초래되는 현상으로 단백질 합성의 감소, 단백질 분해 증가로 일어나는 것이다(Iain과 Michael, 2004).

이와 같은 근위축은 Poly-ubiquitin과 Ubiquitin ligases muscle atrophy F-box(MAFbx)/Atrogin-1의 mRNA, Muscle RING finger 1(MuRF1) mRNA에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있는데, 이 두 유전자가 근육세포에서 발현될 경우 단백질 합성감소와 단백질 파괴 증가가 유발되어 근육의 질량이 감소된다(Stevenson 등, 2003). 반대로, Ubiquitin ligases muscle atrophy F-box(MAFbx)/Atrogin-1의 mRNA, Muscle RING finger 1(MuRF1) mRNA가 발현되지 않는다면 근육의 질량 감소는 일어나지 않을 수도 있다는 것을 의미하는데(Bodin 등, 2001a), 이 유전자들은 인슐린 유사 성장인자에 의해서 억제될 수 있다(Iain과 Michael, 2004). 근육이 손상되거나 위축 될 경우 세포 생존에 단백질 합성은 반드시 필요한 요소라 할 수 있

는데, 이 단백질 합성 증가 및 단백질 파괴 감소를 조절해 주는 인자가 인슐린 유사 성장인자이다(Iain과 Michael, 2004).

인슐린 유사 성장인자는 근섬유의 크기를 조절하는 lipid kinase PI3K 기전을 통하여 근육의 단백질 합성 대사에 영향을 미친다(Peng 등, 2007). 인슐린 유사 성장인자가 근육세포막의 수용기와 결합하면 근육세포내의 lipid kinase PI3K 경로를 활성화시킨다. 이는 곧 Serin/Throsin kinase AKt1을 인산화를 일으켜 GSK3 $\beta$ 와 Mammalian target of rapamycin(mTOR) kinase를 활성화시켜 단백질 합성을 증진시킨다. 또한 lipid kinase PI3K 경로 활성화는 Foxo protein을 불활성화시켜 Atrogin-1/MAFbx 유전자 발현을 억제시켜 단백질 분해를 막아준다(Sandri 등, 2004; Stitt 등, 2004). 이와 같이 근위축을 유발시키는 유전자를 억제시키는 인슐린 유사 성장인자의 특징은 바로 외부 환경에서 주어지는 역학적 스트레스에 반응하여 발현될 수 있다는 것이다(Rommel 등, 2001). 이것은 반대로, 질병이나 침상안정과 같은 환경에서 역학적 스트레스 제한이 인슐린 유사 성장인자 발현을 가로 막을 수도 있음을 의미한다(Machida와 Booth, 2004).

운동과 저항, 신장과 체중부하와 같은 고유수용성 신경근 촉진법에 의해 적용될 수 있는 역학적 스트레스들은 인슐린 유사 성장인자를 발현시켜 GSK3 $\beta$ 와 Mammalian target of rapamycin(mTOR) kinase 자극을 통한 단백질 합성 증진 경로를 자극하고 Poly-ubiquitin과 Ubiquitin ligases muscle atrophy F-box(MAFbx)/Atrogin-1의 mRNA, Muscle RING finger 1(MuRF1) mRNA를 억제해 통해 단백질 파괴를 막는다고 생각할 수 있다.

### 2. 혈관의 변화

근육이 원활한 기능을 수행하기 위해 필요한 요소중 하나가 근조직내 충분한 혈관화라고 할 수 있다. 근조직에 운동이나 체중부하, 저항과 같은 외부의 역학적 스트레스를 제공하면 역학적 스트레스 수준에 재빨리 적응하여 근육내 혈관의 밀집도를 증가시킬 수 있는 능력을 가지고 있다(Plyley 등, 1998).

질병이나 노화와 같은 상황들은 역학적 스트레스를 제한 또는 감소시켜 근육내 혈관화 정도를 변화시키게 되는데, 근육내 혈관내피세포의 천공현상과 함께 혈관 내부 직경감소와 같은 혈관의 조직학적 재구성을 일으켜 혈관 퇴행을 유발시키는 것으로 알려져 있다(Kano 등, 2000; Zhang, 2001). 역학적 스트레스 감소 및 제한 기간이 길어질수록 혈관의 퇴행은 급속히 증가한다. 4개월에서 근육내 혈관의 58%가 퇴행되고 7개월에서 88%가 퇴행될 수 있다. 이러한 상태가 더욱 오래 지속될 경우 일부 근섬유들은 무혈관 상태에 놓이게 되어 근육세포괴사가 초래될 수도 있다(Borisov 등, 2000). 즉, 역학적 스트레스의 감소나 제한은 근육내 혈관의 적응적 감소를 유발시킨다(Jozsa 등, 1990). 이러한 현상들은 혈관의 퇴행이 근육의 회복과 기능향상을 가로 막을 수 있다는 것을 추측하게 해 준다.

근육의 손상이나 위축에서 회복되기 위해서 필요한 요건 중 하나가 근조직내 충분한 혈관화(angiogenesis)라 할 수 있음을 알 수 있는데, 혈관의 조직학적 재구성에 중요하게 관여하는 성장인자가 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)이다(Sandara 등, 2001). 이 혈관내피세포 성장인자는 출생이후 배아기 혈관 발달을 담당하고 성인기에서는 외부의 스트레스 수준에 따라 근조직내 혈관화를 조절하는 중요한 역할을 담당한다(Li와 Eriksson, 2001).

근육에서 혈관내피세포 성장인자는 혈관의 조직학적 재구성(remodeling)과 유지(maintenance)에 중요한 역할을 담당하며, 손상 및 위축근에서 발현이 감소하고 회복시 발현 증가 되는 것으로 알려져 있다(Wagatsuma 등, 2006). 10일간 체중부하 제거를 실시한 동물실험에서 근육내 혈관내피세포 성장인자 감소와 함께 20%의 혈관퇴행이 되었고, 반대로 회복시, 성장인자 발현이 증가하는 것으로 관찰되었는데(Wagatusma, 2007), 혈관내피세포 성장인자도 역학적 스트레스 수준에 따라 감소되거나 증가할 수 있는 것으로 보인다. 따라서 고유수용성 신경근 축진법에 의한 역학적 스트레스는 VEGF 매개에 의한 근조직내 혈관화를 촉진시킬 수 있을 것으로 생각된다.

### 3. 신경근연접부의 변화

신경근연접부(neuromuscular junction)는 운동신경원과 근육섬유 사이에서 정보가 교환되는 장소로서, 근육의 발달에 따라 신경근연접부의 형태학적 변화가 발생된다. 특히 출생과 더불어 근골격계가 발달함에 따라 운동종판(endplate)이 급격히 발달하게 되는데, 이러한 운동종판의 변화 능력은 출생 이후 성인기에도 지속적으로 남게 되어 재형성(remodeling)과 수축(retraction)을 하게 된다(Meredith와 Michael, 2005).

신경근연접부도 역학적 스트레스에 의하여 재형성과 축소될 수 있는 것으로 알려져 있는데, 신경독소 주입, 탈신경, 부하제거와 같은 요소들은 신경근연접부의 축소를 유발시킬 수 있다. 반대로 관절운동, 저항운동과 같은 운동훈련들은 신경근연접부의 형태학적 변화를 유도하거나 크기를 증가시키는 적응적 재형성을 일으킬 수도 있다(Meredith와 Michael, 2005).

신경근연접부의 재형성과 축소는 신경영양성인자(neurotrophins)에 영향을 받고 있다. 신경영양성인자는 신경원의 분화, 생존에 중요한 역할을 담당하는데, 신경근연접부를 성숙시키고(Wang 등, 1995), 시냅스 발달(synapse development) 및 시냅스 가소성(synaptic plasticity)을 조절하는 물질로 알려져 있다(Bai와 Hyun-Soo, 2003).

신경영양성인자는 구조적으로 기능적으로 관련이 있는 단백질족으로서 Nerve growth factor(NGF), Brain derived neurotrophic factor(BDNF), Neurotrophin-3(NT-3), Neurotrophin 4/5(NT4/5) 등이 있다(Lewin과 Barde, 1996; Huang과 Reichardt, 2001). 이 신경영양성인자들은 시냅스 전 기전에서 p75 Neurotrophin receptor(p75NR)와 Tyrosin kinase receptors(Trks)를 통해 작용한다. p75NR은 Neurotrophin과 상호작용하며, Trks A는 NGF, Trks B는 NT4/5, Trks C는 NT-3과 결합하는 수용체이다(Barbacid, 1994). 이 중 Trks B와 Trks C는 연접전 운동신경원에서 발현되어 발달기 및 성인기 모두에서 역할을 수행한다(Funakoshi 등, 1995). 그러나 p75NR은 배아 발달기에서만 역할을 수행하는 수용기이다(Gage 등, 1989).

BDNF, NT-3, NT4/5는 이들 수용기와 함께 작용하여 배아 발달기에서 운동신경원의 생존능력을 증가시키고, 성인기에서는 운동신경원과 근육의

정보 교환 장소인 신경근연접부의 기능유지와 발달에 중요한 역할을 수행하게 된다(Oppenheim 등, 1992, Sendtner 등, 1992). 특히 BDNF와 NT-3은 시냅스에서 자발 시냅스전류의 특성을 변화시키는 것으로 관찰되어 시냅스의 성숙을 담당하는 물질임이 증명되어 있고, 자극유발 시냅스 전송(stimulus-induced synaptic transmission)의 효율성과 신뢰성을 증가시키고 시냅스소포단백질들인 Synaptophysin과 Synapsin-1의 발현을 증가시킬 수 있다(Wang 등, 1995). 이와 같은 사실들은 신경영양성인자들이 근육과 신경사이의 시냅스를 기능적으로 성숙시킴을 말해준다.

### III. 결 론

다양한 질병과 치료, 노화, 안정 등에 의해서 역학적 스트레스가 감소될 수 있고, 이는 곧 근육 질량의 감소, 근조직내 혈관퇴행, 근육과 신경원의 효율성 감소를 유발시킬 수 있다. 이것은 근육을 약화시켜 결과적으로 일상생활의 기능적 제한을 초래하게 한다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 고유수용성 신경근 촉진법(PNF)의 다양한 기법들을 적용하여 근육을 활성화 시키게 된다. 근육의 활성화는 고유수용성 신경근 촉진법의 기술들이 근육에 역학적 스트레스로 작용할 수 있기 때문이며, 근육의 회복과 관련한 다양한 성장인자와 신경영양성 인자들의 발현을 도모하여 근육의 단백질 합성을 증가시키고 근육 조직내 혈관화를 촉진하며 신경근연접부의 형태학적 변화를 유도하므로 이루어진다고 생각할 수 있다.

### 참 고 문 헌

배성수, 이현옥, 구봉오, 등. 고유수용성신경근촉진법의 변화와 발전. 대한고유수용성신경근촉진법학회지 1;27-32, 2003.

Appell HJ, Duarte JA, Soares JM. Supplementation of vitamin E may attenuate skeletal muscle immobilization atrophy. *Int. J. Sports Med.* 18:157-160, 1997.

Arnold HH, Braun T. Myogenic control genes in vertebrates. In *Advances in developmental*

*biology.* 111-158. 1993.

Bai Lul, Hyun-Soo JE. Neurotrophic regulation of the development and function of the neuromuscular synapses. *J. of Neurocytology* 32:931-941, 2003.

Baldwin KM, Haddad F. Skeletal Muscle Plasticity. Cellular and Molecular Responses to Altered. Physical Activity Paradigms. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 81:40-51, 2002.

Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. *J. Neurobiol.* 25:1386-1403, 1994.

Berg HE, Dudley GA, Haggmark T, et al. Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans. *Journal of Applied Physiology* 70:1882-1885, 1991.

Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 23:1704-1708, 2001.

Borisov AB, Huang SK, Carlson BM. Remodeling of the vascular and progressive loss of capillaries in denervated skeletal muscle. *Anat. Rec.* 258:292-304, 2000.

Bruce SA, Newton D, Woledge RC. Effect of age on voluntary force and cross sectional area of human adductor pollicis muscle. *Q. J. Exp. Physiol.* 74:359-362, 1989.

Desaki J, Oki S, Matsuda Y. Morphological changes of capillaries associated with muscle-fiber atrophy in the extensor digitorum longus muscle of aged rats. *J. Electron Microsc.* 45:364-371, 1996.

Dunstan RL., Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif. Tissue Int.* 57; 344-358, 1995.

Funakoshi H, Belluardo N, Arenas E, et al. Muscle-derived neurotrophin-4 as an activity-dependent trophic signal for adult motor neurons. *Science* 268; 1495-1499, 1995.

Gage FH, Batchelor P, Chen KS, et al. NGF receptor reexpression and NGF-mediated

- cholinergic neuronal hypertrophy in the damaged adult neostriatum. *Neuron* 2:117-1184, 1989.
- Giuseppe D'Antona, Francesca Lanfranconi, Maria Antonietta Pellegrino, et al. Skeletal muscle hypertrophy and structure and function of skeletal muscle fibres in male body builders. *J. Physiol.* 570:611-627, 2006.
- Hazell T, Kenno K, Jakobi J. Functional benefit of power training for older adults. *J. Aging Phys. Act.* 15:349-59, 2007.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Ann. Rev. Neurosci.* 24:677-736, 2001.
- Hurst JE, Fitts RH. Hindlimb unloading-induced muscle atrophy and loss of function: protective effect of isometric exercise. *J. Appl. Physiol.* 95:1405-1417, 2003.
- Husmann I, Soulet L, Gautron J, et al. Growth factors in skeletal muscle regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 7:249-258, 1996.
- Iain WM & Michael AR. Molecular mechanism of muscle atrophy. *Cell* 119:907-910, 2004.
- Jorgensen L, Crabtree JJ, Reeve J, et al. Ambulatory level and asymmetrical weight bearing after stroke affects bone loss in the upper and lower part of the femoral neck differently: bone adaptation after decreased mechanical loading. *Bone* 27:701-707, 2000.
- Jozsa LP, Kannus J, Thoring A, et al. The effects of tenotomy and immobilisation on intramuscular connective tissue. *J. Bone Joint Surg. Br.* 72:293-297, 1990.
- Kano Y, Shimegi S, Takahashi H, et al. Changes in capillary luminal diameter in rat soleus muscle after hind-limb suspension. *Acta. Physiol. Scand.* 169:271-276, 2000.
- Kawakami Y, Abe T, Kanehisa H, et al. Human skeletal muscle size and architecture: Variability and interdependence. *American Journal of Human Biology* 18:845-848, 2006.
- Kazunori, Y. Kozaburo H. Changes in biomechanical properties of tendons and ligaments from joint disuse. *Osteoarthritis and Cartilage* 7:122-129, 1996.
- Kondo H, Nishino K, Itokawa Y. Hydroxyl radical generation in skeletal muscle atrophied by immobilization. *FEBS Lett.* 349:169-172, 1994.
- Lewin GR, Barde TA. Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 19:289-317, 1996.
- Li X, Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. *The international Journal of Biochemistry & Cell* 33:421-426, 2001.
- Meredith HW, Michael RD. The neuromuscular junction: anatomical features and adaptation to various forms of increased, or decreased neuromuscular activity. *Int. J. Neurosci.* 115:803-828, 2005.
- Narici MV, Kayser B, Barattini, et al. Changes in electrically evoked skeletal muscle contractions during 17 day spaceflight and bed rest. *Int J. Sports Med.* 18:290-292, 1997.
- Nemirovskaia TL, Shenkman BS, Krasnov IB. Effects of long-term hypergravitation on the skeletal muscular tissue in rats. *Russ Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova* 91:113-21, 2005.
- Nicholson WF, Watson PA, Booth FW. Glucose uptake and glycogen synthesis in muscle from immobilized limbs. *J. Appl. Physiol.* 5:431-435, 1984.
- Oppenheim RW, YIN QW, Prevetie D, et al. Brain-derived neurotrophic factor rescues developing avian motoneurons from cell death. *Nature* 360:755-757, 1992.
- Pace N. Weightlessness: a matter of gravity. *New England Journal of Medicine* 297:32-37, 1997.
- Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree

- MG, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91; 4836-4841, 2006.
- Peng Z, Xiaoping C, Ming F. Signaling mechanism involved in disuse muscle atrophy. *Medical Hypotheses* 6;310-321, 2007.
- Plyley MJ, Olmstead BJ, Noble EG. Time course of changes in capillarization of hypertrophied rat plantaris muscle. *J. Appl. Physiol.* 84;902-907, 1998.
- Roberts D, Smith DJ. Biochemical aspects of peripheral muscle fatigue. *Sports Med.* 7;125-138, 1989.
- Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, et al. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat. Cell Biol.* 3;1009-1013, 2001.
- Sandara L, Amaral J, Russell L, et al. Angiogenesis Induced by Electrical Stimulation Is Mediated by Angiotensin II and VEGF. *Microcirculation* 8;57-67, 2001.
- Schiaffino, S., Lecker, Sh.H. & Goldberg, A.L. (2004). Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117; 399-412, 2004.
- Sendtner M, Holtmann B, Kolbeck R, et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents the death of motoneurons in newborn rats after nerve section. *Nature* 360;75 - 759, 1992.
- Stevenson EJ, Giresi PG, Koncarevic A, et al. Global analysis of gene expression patterns during disuse atrophy in rat skeletal muscle. *J. Physiol.* 551;33-48, 2003.
- Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol. Cell* 14;395-403, 2004.
- Thomas F, Hans-Henning A, Thomas B. A role for FGF-6 in skeletal muscle regeneration. *Genes & Dev.* 11;2040-2051, 1997
- Valderrabano V, von Tscharnner V, Nigg BM, et al. Lower leg muscle atrophy in ankle osteoarthritis. *J. Orthop. Res.* 24;2159-2169, 2006.
- Wagatsuma A, Tamaki H, Ogita F. Sequential expression of vascular endothelial growth factor, Flt-1, and KDR/Flk-1 in regenerating mouse skeletal muscle. *Physiol Res.* 55;633-640, 2006.
- Wagatsuma A. Effect of hindlimb unweighting on expression of hypoxia-inducible factor-1alpha vascular endothelial growth factor, angiopoietin, and their receptors in mouse skeletal muscle. *Physiol. Res. Pre Press* 2007.
- Wang T, Xie K, Lu B. Neurotrophins promote maturation of developing neuromuscular synapses. *J. Neurosci.* 15;4796-4805, 1995.
- Zemkova H, Teisinger J, Almon RR, et al. Immobilization atrophy and membrane properties in rat skeletal muscle fibers. *Pflugers Arch.* 416;126-129, 1990.
- Zhang LF. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? *J. Appl. Physiol.* 91;2415-2430, 2001.