遗传 HEREDITAS (Beijing) 2013 年 9 月, 35(9): 1081－1086
ISSN 0253-9772 www.chinagene.cn

综 述

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01081

骨骼肌卫星细胞对肉品质的影响及其分化调控

沈林園, 张顺华, 吴泽辉, 郑梦月, 李学伟, 朱砺

四川农业大学动物科技学院, 雅安 625014

摘要: 骨骼肌卫星细胞是一种肌源性干细胞, 在骨骼肌的生长、发育及肌肉损伤修复中有着至关重要的作用。肌卫星细胞通过增殖、分化融合肌纤维形成新的肌核从而导致骨骼肌纤维的肥大以及骨骼肌纤维类型的相互转化, 进而影响肉品质的形成。文章从肌纤维的发育与肉品质形成、卫星细胞分化与肌纤维特征的相关性等方面, 对卫星细胞的 Notch 等经典遗传信号通路和 miRNA 等表观遗传调控及其对肉品质的影响进行了综述。

关键词: 卫星细胞; 肌纤维; 分化; miRNA; 肉质

The influence of satellite cells on meat quality and its differential regulation

SHEN Lin-Yuan, ZHANG Shun-Hua, WU Ze-Hui, ZHENG Meng-Yue, LI Xue-Wei, ZHU Li

College of Animal Science and Technology, *Sichuan Agricultural University*, *Ya'an* 625014, *China*

Abstract: Satellite cell is a kind of myogenic stem cells, which plays an important role in muscle development and injury repair. Through proliferation, differentiation and fusion of muscle fiber can satellite cells make new myonuclear, leading to the hypertrophy of skeletal muscle and fiber type transformation, and this would further affect the meat quality. Here, we review the relationship between muscle fiber development and meat quality attributes as well as the influence of the satellite cell differentiation on muscle fiber character. Besides, we also summarize the classical signaling pathway (i.e., Notch etc.) and influence of epigenetic regulation (i.e. miRNA) on muscle quality.

Keywords: satellite cell; muscle fiber; differentiation; miRNA; meat quality

肌纤维是构成肌肉的基本单位, 因其具有异质性从而导致动物体形成不同特性和功能的肌肉组织。按照肌纤维的氧化能力和收缩特性, 结合 MyHC(Myosin heavy chains)异构体表达特性, 肌纤维可分为 4 个亚型, 即慢速氧化型肌纤维(Ⅰ型)、快速氧化型(Ⅱa 型)、快速酵解型(Ⅱb 型)和中间型(Ⅱx 型)[1]。Ⅰ型纤维含有较高的线粒体数目和较低的糖原含量, 因此具有较高的氧化能力和 ATP 消耗速率,

收稿日期: 2013–01–29; 修回日期: 2013–02–26
基金项目: 四川省科技支撑计划项目(编号：2012NZ001), 教育部留学回国人员科研启动基金项目, 四川省科技支撑计划项目(编号：2011NZ0034)资助
作者简介: 沈林園, 硕士研究生, 专业方向：猪的遗传育种。E-mail: shenlinyuan0815@163.com
通讯作者: 朱砺, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向：猪的遗传育种。E-mail: zhuli7508@163.com
网络出版时间: 2013-5-7 16:24:58
URL: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130507.1624.001.html

导致 I 型纤维具有较低的糖酵解潜力[2]，所以 I 型纤维比例较高的肌肉组织具有较高的最终 pH[3, 4]。而低的 pH 能使水溶性的肌红蛋白变性并流失，从而改变肉色、坚韧度、系水能力、可口性等其他肉质性状[5, 6]。此外，I 型肌纤维因含有较高的脂质和纤维直径，使得具有 I 型肌纤维比 II 型具有较高的肌内脂肪含量和剪切力[7]。由此可见，肌纤维的类型是多项肉质性状指标的决定因素，所以通过研究肌纤维发育机制，提高 I 型肌纤维在肌肉中的比例将可能有效地改善畜禽的肉品质。

肌纤维的数量虽在出生后就保持基本恒定，但其肌纤维直径的增大和肌纤维的类型转化等却是随着畜禽生长发育的进行而不断变化，而此生物学过程是受到骨骼肌卫星细胞的发育调控的。骨骼肌卫星细胞是位于肌纤维肌膜与基底膜之间的一种肌源性干细胞，当其被激活后，可以通过增值、分化为成熟肌细胞并融合进入邻近的肌纤维，从而影响肌纤维的发育[8]。同时，肌纤维的组织学特征是决定肉质性状指标的关键因素，所以卫星细胞的发育与肉品质密切相关。因此，通过卫星细胞的发育研究肉品质，正逐渐成为肉品质研究的新方向，将会大力推动肉品质的改善。

1 肌卫星细胞的特性

肌卫星细胞是 Mauro[9]在 1961 年利用电子显微镜从青蛙胫前肌中首次发现的。肌卫星细胞在骨骼肌的生长发育中扮演两个角色：一是在动物体出生早期提供新的肌核以满足肌纤维的生长需要；二是在成熟期时维持肌核的体内平衡和肌纤维的肥大以及肌纤维损伤时的自我修复和更新[10]。而随着卫星细胞分离、培养、鉴定等技术的不断改善，如两步酶解法的组织分离[11]到单根肌纤维的卫星细胞分离[12]等，对卫星细胞的特性和功能研究更加深入。

研究发现，肌卫星细胞的含量在出生早期占每根肌纤维总细胞核数量的 33%~35%，但是这种比例却随着肌肉发育过程而急剧下降，到成熟期时已降至 1%~4%[13]。这是由于肌卫星细胞的增殖和分化最终融合进入肌纤维导致肌核随着生长的进行不断增多。肌卫星细胞存在异质性，根据分化速度的快慢可将其划分为两个不同的类群[14]。一是快速分化类群，卫星细胞经过有限次的增值后分化形成新的肌核，此类卫星细胞随着生长发育的进程不断减少，不再恢复；二是慢速分化类群，该类细胞具有长久的自我更新能力，可以在分化的过程中形成两类不同的子细胞，即一种成为肌细胞，另一种仍保持卫星细胞状态，以此维持卫星细胞的体内平衡。由于肌卫星细胞的异质性和对称分化与不对称分化现象的存在，使得卫星细胞在肌纤维发育过程中扮演着复杂的生物学功能，从而导致肌纤维的组织和品种差异性的存在，进而形成肉品质的品种和组织间差异。如 Wang 等[15]发现南塘猪肌纤维直径显著低于长白猪，而肌纤维数目显著高于长白猪，这与南塘猪含有比例较高的处于有丝分裂 S 期和 G_2/M 期的卫星细胞相关。Perruchot 等[16]发现猪的以快肌为主的背最长肌中的卫星细胞含量显著高于与慢肌为主的菱形肌，而且背最长肌的卫星细胞的细胞融合指数(卫星细胞融入肌管的比例)高于菱形肌。

2 肌卫星细胞对肌纤维发育的影响

2.1 卫星细胞的分化与肌纤维的生长

肉品质特性与肌纤维的组织学特征密切相关，而肌纤维的组织学特征随着肌纤维的发育过程而不断变化。肌纤维的发育过程可以划分为生长期、稳定期、衰老期 3 个阶段。生长期是指肌肉从胚胎期到出生后成熟前的肌纤维横截面的增大、肌纤维质量的增加和肌纤维类型的转化过程；成熟期是肌纤维在成熟至衰老前的生长平台期，表现为肌纤维质量、纤维直径以及纤维类型恒定不变；衰老期是指伴随着老龄化的进程，肌纤维质量减少肌肉萎缩的阶段。虽然肌纤维的生长发育具有其固有的规律性，但是这种生长发育的规律性会受到外源性和内源性刺激的影响而改变。研究发现，肌纤维的发育以及其他影响肌纤维发育的因素都是通过骨骼肌卫星细胞而实施调控的。

肌卫星细胞在肌纤维成熟前保持肌源性干细胞的活化状态，能通过增殖、迁徙、并融合进已存在的肌纤维，诱导肌纤维的肥大，从而促进肌肉生长。随着肌纤维生长发育的进行，卫星细胞因分化融入肌纤维形成新的肌核而逐渐减少。Allbrook 等[13]发现卫星细胞在出生到成年时占每根肌纤维肌核的比例从 30%~35%下降到 5%，其他学者也发现类似规

律[17, 18]。肌纤维达到成熟期时卫星细胞处于相对静止状态，从而保持肌纤维组织学特征的相对恒定，但是这种平衡状态可以因外界刺激而受到影响，如负重锻炼、创伤、低氧环境等刺激。外界刺激可使肌卫星细胞激活并重新进入分裂、增殖期产生成肌前体细胞，并进一步分化、融合形成肌管参与骨骼肌的修复及肥大[19~22]。伴随老龄化进程而出现的肌肉质量减少主要表现为 II 型肌纤维的萎缩，Verdijk 等[23]发现这是由于 II 型纤维中卫星细胞的含量减少所致。由此可知，在畜禽的整个生命过程中，肌纤维的生长发育规律与肌卫星细胞的数量、增殖和分化能力密切相关。

2.2　卫星细胞的分化与肌纤维类型的转化

随着生长发育的过程肌纤维类型不断的发生着转化，出生时肌纤维主要由氧化型纤维组成[24]，在生长过程中，氧化型纤维比例不断减少，而酵解型纤维比例增加。不同畜禽品种间以及不同组织间的肌纤维构成存在显著差异，据报道，猪背最长肌 II b 型纤维含量通常为 80%~90%, I 型纤维仅为 5%~15%; 而股中间肌的 I 型纤维含量则占到 70%~80%[25]。品种间和组织间肌纤维构成的差异是导致肉品质差异的重要原因，而肌卫星细胞的含量和异质性是调控这一生物学过程的关键因素。

Schultz 等[26]认为在肌卫星形成时，肌卫星细胞就已经分化为不同的亚群，可能有快肌亚群和慢肌亚群，还有一种是可以在不同亚群间转换的亚群。所以肌卫星细胞的遗传特性在很大程度上决定了它最终是分化成快肌还是慢肌。杨秋梅等[27]发现 LiCl 可以通过激活经典 Wnt 信号通路诱导猪骨骼肌卫星细胞向慢肌分化。Putman 等[28]对大白鼠低频电流刺激发现，在卫星细胞数目增加一倍的同时，II A 纤维比率增加了 2~3 倍，II X 比率下降 4 倍，II B 比率下降了 7 倍，表现为快肌向慢肌的转化，故低频电流刺激可通过肌卫星细胞的激活和增殖引起肌纤维类型的转化。目前，对卫星细胞调控肌纤维的类型转化研究并不深入，主要集中在某些调控因子对纤维类型的转化研究，如 PGC-1a 可以诱导肌纤维快肌向慢肌的转化[29]，其他转录因子 PPARδ、IP3R1、Blimp1、ERR-α 等也能调控快肌向慢肌的转化[30~32]。

肌卫星细胞自身的遗传特性决定了在不同因素的诱导下，可以有选择性的激活、增殖和分化，从而使肌纤维构成发生改变。但卫星细胞调控肌纤维转化的机制还不明确，需进一步地探索和完善。

3　肌卫星细胞分化的遗传调控机制

骨骼肌卫星细胞的生长发育受到内源性和外源性因素的协同影响，由多种信号传导通路共同实现此生物学过程的调控。不同的生长因子通过不同的信号转导通路抑制或诱导卫星细胞的定向分化，同时，该过程也受到表观遗传学因素的调控，如甲基化、microRNAs、组蛋白修饰等。多种调控方式的存在使得肌卫星细胞的增值和分化能力表现出组织、品种以及环境的特异性，并由此形成肌纤维组织学特性的多样性，进而影响畜禽肌肉品质。

3.1　经典信号传导通路

在过去的 50 年里，研究已经发现肌卫星细胞的功能受到 IGF、FGF、Wnt、Notch、BMP、TGF-β 等[33]多重信号通路共同作用。这些信号通路参与肌卫星细胞静止期的体内平衡、细胞沉默与自我更新的可逆反应、细胞的对称与不对称分化、子代细胞的发育等多种调控过程。

最近的一项研究发现激活 Notch 信号通路是在肌肉成熟期时肌卫星细胞保持沉默状态所必须的。这是由于肌卫星细胞所处的小生境分泌的 Notch 配体能够结合处于沉默状态的卫星细胞上的 Notch 受体[34]。P38/MAPK 信号通路也被认为对卫星细胞的沉默相关[35]。肌肉生长抑制素(Myostatin)是 TFG-β 家族分泌的骨骼肌生长发育的负调节因子，在体内能使肌卫星细胞保持静止状态[36]。Notch-3 被认为是肌肉发育时负调控卫星细胞类群数目的重要通路[37]。卫星细胞的对称分化和不对称分化依赖于肌肉组织的生长发育需要[38]。Wnt 信号通路通过 Wnt7-AFrz7-Vangl2 级联放大反应调控体内单根肌纤维中卫星细胞的对称分化[39]。而不对称分化受到 Numb 因子的调控。级联放大是调控肌卫星细胞增值、分化的主要形式，如 Wnt、FGF、BMP 等信号通路都是通过这一形式来实现肌卫星细胞对内源性和外源性刺激因子的及时和精准调节。

3.2　表观遗传学调控

表观遗传学调控是指没有导致基因序列改变的可遗传变异[40]。如甲基化、去甲基化、microRNAs

调控、non-coding RNAs 调控、组蛋白修饰等。近年来，肌卫星细胞的表观遗传学调控的研究一直受限于卫星细胞的数量和纯度不够而难以深入进行。部分研究发现伴随着衰老过程的肌卫星细胞功能下降是与组蛋白修饰相关的[41]。*Pax7* 与 Wdr5-Ash2L-MLL2 组蛋白甲基化转移酶复合物(HMT)的结合可使组蛋白 H3 的第 4 个赖氨酸(H3K4)发生甲基化，从而导致 *Myf5* 表达的抑制[42]。microRNAs 对肌卫星细胞的作用主要是对其肌源性分化的调控[43]。miR-1 和 miR-206 可以共同抑制 *Pax7* 的表达从而抑制卫星细胞的增值和促进卫星细胞的肌源性分化[44]。同时，*Pax3* 作为 miR-206 的靶基因，可被 miR-206 抑制而导致肌卫星细胞的沉默[45]。miR-489 可以抑制性调控可变剪接基因 *Dek* 的表达而使肌卫星细胞生长受阻[46]。miR-31 可以下调 *Myf5* 的表达而抑制卫星细胞的肌源性激活[47]。上述研究结果表明，表观遗传学调控对肌卫星细胞的增值与分化具有重要作用，是肌卫星细胞通过影响肌纤维组织学特征从而影响畜禽肉品质的一类重要决定因素。

3.3 生长因子调控

调节肌卫星细胞激活、增殖、分化的生长因子主要有胰岛素样生长因子(IGF-Ⅰ和 IGF-Ⅱ)、成纤维生长因子(FGF)、白细胞介素-6(LIF)、肝细胞生长因子(HGF)、转化生长因子(TGF-β)等。

其中，IGF-Ⅰ不仅可促使常规机体细胞的分裂增殖，进而修复损伤部位，还可影响生肌调节因子的功能，从而在肌肉修复中起着重要作用。给细胞注射 IGF-Ⅰ，可引起肌卫星细胞增殖和肌肉数量的增加[48]。此外，耐力训练可以增加 IGF-Ⅰ的分泌和肌卫星细胞的含量。FGF 是由发育中的组织细胞自身表达的生长调控因子，具有 FGF-1 到 FGF-9 九个亚型。Sheehan 等[49]研究发现 FGF-1、FGF-2、FGF-4、FGF-6 和 FGF-9 可以促进肌卫星细胞的增殖，然而 FGF-5、FGF-7、FGF-8 则不能促进肌卫星细胞有丝分裂的进行。其他研究发现 FGF-2、FGF-4、FGF-6 和 FGF-9 对肌卫星细胞的增殖调控具有协同作用，并能促进卫星细胞向肌源性的分化。HGF 是肌卫星细胞有力的促分裂剂和趋化剂，其表达量与肌肉的受伤程度成正比[50]，可以激活卫星细胞，并选择性促进卫星细胞的增殖，但同时可以通过负调控 MyoD 和成肌素等肌源性调控因子的转录从而抑制卫星细胞的肌源性分化[51]。上述生长因子均可通过不同的途径促进肌卫星细胞分裂增殖，引起肌纤维和肌肉肥大。TGF-β 是卫星细胞的负调节生长因子，能抑制卫星细胞的增殖和分化。研究发现 IGF-I 和 FGF 并不能改变 TGF-β 抑制卫星细胞分化的能力，然而 TGF-β 可以削弱 IGF-I 和 FGF 促进卫星细胞分化的能力[52]。LIF 在受伤的组织中表达，可以促进损伤肌肉组织的自我更新，但是却不能促进卫星细胞的增殖[53]。

除上述生长因子外，还有一些其他因子参与调控肌卫星细胞的增殖和分化以及迁移等生物学过程。例如，一氧化氮(NO)、血小板源生长因子、表皮生长因子、神经类生长因子、激素类生长因子(如睾酮)等[54~56]。目前，对生长因子如何调控和影响肌卫星细胞的激活、增殖和分化程序还不清楚，将来的研究将结合细胞培养、超表达和基因敲除等技术进一步探索特定生长因子对肌卫星细胞发育的影响，为改善畜禽肉品质奠定理论基础。

4 结 语

骨骼肌卫星细胞是一种肌源性干细胞，在一定条件下(如生长因子、营养、年龄、性别、运动等)可以选择性被激活、增殖形成成肌细胞，并能融合成肌管，形成成熟的肌细胞，使得肌纤维变大或萎缩，并导致肌纤维类型的转化等。肌纤维的组织学特性是畜禽肉品质的重要决定因素，故通过控制肌卫星细胞的分化可以有效地改善畜禽肉品质。目前虽对卫星细胞控制肌纤维特性进而影响畜禽肉品质的研究还处于初步阶段，但这必将成为将来肉品质研究的热点。

参考文献(References):

[1] Schiaffino S, Reggiani C. Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 1994, 77(2): 493–501. DOI

[2] Choe JH, Choi YM, Lee SH, Shin HG, Ryu YC, Hong KC, Kim BC. The relation between glycogen, lactate content and muscle fiber type composition, and their influence on postmortem glycolytic rate and pork quality. *Meat Sci*, 2008, 80(2): 355–362. DOI

[3] Lefaucheur L. A second look into fibre typing-relation to meat quality. *Meat Sci*, 2010, 84(2): 257–270. DOI

[4] Fernandez X, Tornberg E. A review of the causes of variation in muscle glycogen content and ultimate pH in pigs. *J Muscle Foods*, 1991, 2(3): 209–235. DOI

[5] Westphalen AD, Briggs JL, Lonergan SM. Influence of pH on rheological properties of porcine myofibrillar protein during heat induced gelation. *Meat Sci*, 2005, 70(2): 293–299. DOI

[6] Lonergan SM, Stalder KJ, Huff-Lonergan E, Knight TJ, Goodwin RN, Prusa KJ, Beitz DC. Influence of lipid content on pork sensory quality within pH classification. *J Anim Sci*, 2007, 85(4): 1074–1079. DOI

[7] Renand G, Picard B, Touraille C, Berge P, Lepetit J. Relationships between muscle characteristics and meat quality traits of young Charolais bulls. *Meat Sci*, 2001, 59(1): 49–60. DOI

[8] Sacco A, Doyonnas R, Kraft P, Vitorovic S, Blau HM. Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells. *Nature*, 2008, 456(7221): 502–506. DOI

[9] Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol*, 1961, 9(2): 493–495. DOI

[10] Zammit PS, Partridge TA, Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54(11): 1177–1191. DOI

[11] 陈岩, 王琨, 朱大海. 鸡骨骼肌卫星细胞的分离培养、鉴定及生物学特性研究. 遗传, 2006, 28(3): 257–260. DOI

[12] Cornelison DD, Olwin BB, Rudnicki MA, Wold BJ. MyoD$^{-/-}$ satellite cells in single-fiber culture are differentiation defective and MRF4 deficient. *Dev Biol*, 2000, 224(2): 122–137. DOI

[13] Allbrook DB, Han MF, Hellmuth AE. Population of muscle satellite cells in relation to age and mitotic activity. *Pathology*, 1971, 3(3): 233–243. DOI

[14] Ono Y, Masuda S, Nam HS, Benezra R, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. Slow-dividing satellite cells retain long-term self-renewal ability in adult muscle. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 5): 1309–1317. DOI

[15] Wang XQ, Yang WJ, Yang Z, Shu G, Wang SB, Jiang QY, Yuan L, Wu TS. The differential proliferative ability of satellite cells in Lantang and landrace pigs. *PLoS ONE*, 2012, 7(3): e32537. DOI

[16] Perruchot MH, Ecolan P, Sorensen IL, Oksbjerg N, Lefaucheur L. *In vitro* characterization of proliferation and differentiation of pig satellite cells. *Differentiation*, 2012, 84(4): 322–329. DOI

[17] Gibson MC, Schultz E. Age-related differences in absolute numbers of skeletal muscle satellite cells. *Muscle Nerve*, 1983, 6(8): 574–580. DOI

[18] Schultz E. A quantitative study of the satellite cell population in postnatal mouse lumbrical muscle. *Anat Re*, 2005, 180(4): 589–595. DOI

[19] Schultz E, Jaryszak DL, Valliere CR. Response of satellite cells to focal skeletal muscle injury. *Muscle Nerve*, 1985, 8(3): 217–222. DOI

[20] Hill M, Wernig A, Goldspink G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat*, 2003, 203(1): 89–99. DOI

[21] Rhoads RP, Johnson RM, Rathbone CR, Liu X, Temm-Grove C, Sheehan SM, Hoying JB, Allen RE. Satellite cell-mediated angiogenesis in vitro coincides with a functional hypoxia-inducible factor pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(6): C1321–C1328. DOI

[22] Kook SH, Son YO, Lee KY, Lee HJ, Chung WT, Choi KC, Lee JC. Hypoxia affects positively the proliferation of bovine satellite cells and their myogenic differentiation through up-regulation of MyoD. *Cell Biol Int*, 2008, 32(8): 871–878. DOI

[23] Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, Meijer K, Savelberg HH, van Loon LJ. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1): E151–E157. DOI

[24] Moody WG, Enser MB, Wood JD, Restall DJ, Lister D. Comparison of fat and muscle development in Pietrain and Large White piglets. *J Anim Sci*, 1978, 46(3): 618–633. DOI

[25] Kiessling KH, Hansson I. Fibre composition and enzyme activities in pig muscles. *Swedish J Agric Res*, 1983, 13(4): 257–261. DOI

[26] Schultz E. Satellite cell behavior during skeletal muscle growth and regeneration. *Med Sci Sports Exerc*, 1989, 21 (5 Suppl.): S181–S186. DOI

[27] 杨秋梅, 刘月光, 沈清武, 史新娥, 杨公社. LiCl 激活经典 Wnt信号通路诱导猪骨骼肌卫星细胞向慢肌分化. 中国畜牧杂志, 2012, (11): 21–27. DOI

[28] Putman CT, Sultan KR, Wassmer T, Bamford JA, Škorjanc D, Pette D. Fiber-type transitions and satellite cell activation in low-frequency-stimulated muscles of young and aging rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(12): B510–B519. DOI

[29] Selsby JT, Morine KJ, Pendrak K, Barton ER, Sweeney HL. Rescue of dystrophic skeletal muscle by PGC-1α involves a fast to slow fiber type shift in the mdx mouse. *PLoS ONE*, 2012, 7(1): e30063. DOI

[30] Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayuga-Ocampo CR, Ham J, Kang H, Evans RM. Regula-

tion of muscle fiber type and running endurance by PPARδ. *PLoS Biol*, 2004, 2(10): e294. DOI

[31] Jordan T, Jiang H, Li H, DiMario JX. Regulation of skeletal muscle fiber type and slow myosin heavy chain 2 gene expression by inositol trisphosphate receptor 1. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 10): 2295–2302. DOI

[32] Liew HP, Choksi SP, Wong KN, Roy S. Specification of vertebrate slow-twitch muscle fiber fate by the transcriptional regulator Blimp1. *Dev Biol*, 2008, 324(2): 226–235. DOI

[33] Kuang S, Gillespie MA, Rudnicki MA. Niche regulation of muscle satellite cell self-renewal and differentiation. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(1): 22–31. DOI

[34] Bjornson CR, Cheung TH, Liu L, Tripathi PV, Steeper KM, Rando TA. Notch signaling is necessary to maintain quiescence in adult muscle stem cells. *Stem Cells*, 2012, 30(2): 232–242. DOI

[35] Jones NC, Tyner KJ, Nibarger L, Stanley HM, Cornelison DDW, Fedorov YV, Olwin BB. The p38α/β MAPK functions as a molecular switch to activate the quiescent satellite cell. *J Cell Biol*, 2005, 169(1): 105–116. DOI

[36] McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol*, 2003, 162(6): 1135–1147. DOI

[37] Kitamoto T, Hanaoka K. Notch3 null mutation in mice causes muscle hyperplasia by repetitive muscle regeneration. *Stem Cells*, 2010, 28(12): 2205–2216. DOI

[38] Tajbakhsh S. Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. *J Intern Med*, 2009, 266 (4): 372–389. DOI

[39] Le Grand F, Jones AE, Seale V, Scimè A, Rudnicki MA. Wnt7a activates the planar cell polarity pathway to drive the symmetric expansion of satellite stem cells. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 535–547. DOI

[40] Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*, 2007, 447 (7143): 396–398. DOI

[41] Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 2005, 433(7027): 760–764. DOI

[42] McKinnell IW, Ishibashi J, Le Grand F, Punch VG, Addicks GC, Greenblatt JF, Dilworth FJ, Rudnicki MA. Pax7 activates myogenic genes by recruitment of a histone methyltransferase complex. *Nat Cell Biol*, 2007, 10(1): 77–84. DOI

[43] Braun T, Gautel M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(6): 349–361. DOI

[44] Chen JF, Tao YZ, Li J, Deng ZL, Yan Z, Xiao X, Wang DZ. microRNA-1 and microRNA-206 regulate skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by repressing Pax7. *J Cell Biol*, 2010, 190(5): 867–879. DOI

[45] Boutet SC, Cheung TH, Quach NL, Liu L, Prescott SL, Edalati A, Iori K, Rando TA. Alternative polyadenylation mediates microRNA regulation of muscle stem cell function. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(3): 327–336. DOI

[46] Cheung TH, Quach NL, Charville GW, Liu L, Park L, Edalati A, Yoo B, Hoang P, Rando TA. Maintenance of muscle stem-cell quiescence by microRNA-489. *Nature*, 2012, 482(7386): 524–528. DOI

[47] Crist CG, Montarras D, Buckingham M. Muscle satellite cells are primed for myogenesis but maintain quiescence with sequestration of *Myf5* mRNA targeted by microRNA-31 in mRNP granules. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(1): 118–126. DOI

[48] Chakravarthy MV, Davis BS, Booth FW. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 2000, 89(4): 1365–1379. DOI

[49] Sheehan SM, Allen RE. Skeletal muscle satellite cell proliferation in response to members of the fibroblast growth factor family and hepatocyte growth factor. *J Cell Physiol*, 1999, 181(3): 499–506. DOI

[50] Sheehan SM, Tatsumi R, Temm-Grove CJ, Allen RE. HGF is an autocrine growth factor for skeletal muscle satellite cells in vitro. *Muscle Nerve*, 2000, 23(2): 239–245. DOI

[51] Allen RE, Sheehan SM, Taylor RG, Kendall TL, Rice GM. Hepatocyte growth factor activates quiescent skeletal muscle satellite cells *in vitro*. *J Cell Physiol*, 1995, 165(2): 307–312. DOI

[52] Greene EA, Allen RE. Growth factor regulation of bovine satellite cell growth *in vitro*. *J Anim Sci*, 1991, 69(1): 146–152. DOI

[53] Kami K, Senba E. Localization of leukemia inhibitory factor and interleukin-6 messenger ribonucleic acids in regenerating rat skeletal muscle. *Muscle Nerve*, 1998, 21(6): 819–822. DOI

[54] Anderson JE. A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(5): 1859–1874. DOI

[55] Joubert Y, Tobin C. Testosterone treatment results in quiescent satellite cells being activated and recruited into cell cycle in rat levator ani muscle. *Dev Biol*, 1995, 169(1): 286–294. DOI

[56] Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest*, 1987, 79(2): 319–326. DOI