

Investigating the effect of 8 weeks of resistance, endurance, and combined training on Mir-133a and Mir-133b in inactive young girls

Seyed Mohammad Khatami¹ (M.Sc), Tahereh Baghrpoor² (Ph.D), Nematollah Nemati¹ (Ph.D)

1 .Department of Sports Sciences, Da. C., Islamic Azad University, Damghan, Semnan, Iran.

2. Department of Sports Sciences, Da. C., Islamic Azad University, Damghan, Semnan, Iran.
(Corresponding Author), Email: bagherpour@damghaniau.ac.ir

Abstract:

Skeletal muscles play a fundamental role in key body functions and maintaining their health is important. Long periods of muscle inactivity lead to muscle atrophy and weakness. Performing daily activities requires sufficient muscle volume and strength. Atrophy has a negative impact on quality of life; as a decrease in skeletal muscle mass leads to decreased performance, body health, and poor quality of life.

The present quasi-experimental study aimed to determine and compare the effects of eight weeks of resistance, endurance, and combined training on Mir-133a and Mir-133b in inactive young girls with a three-group research design and no control group in pre-test and post-test. Resistance training with weights was performed for eight weeks, three to four sessions per week at an intensity of 80-95% of one repetition maximum in a wave form, observing the principle of progressive overload with three to five sets per movement in a circular manner for approximately 90 minutes per session. Endurance training consisted of running and walking on a treadmill with a 0% incline and a speed of 3.5-9 km/h for 25-45 minutes and pedaling on a stationary bike with a power of 100-150 watts and a duration of 10 to 35 minutes in a circular manner for eight weeks, three to four sessions per week, in a wave form with observance of the principle of increasing overload for approximately 90 minutes per session. The relative expression values of MyomiRs were determined using the RT-qPCR method and the RT Stem-Loop technique. The MyomiR measurement kit with the trade name BiomiR (MicroRNA Serum Assay Kit - MI001) produced by Anacell Company with very high specificity and sensitivity (up to less than 100 copies) was used. Statistical analysis of data was performed with one-way analysis of variance and Sheffey tests at a significance level of 0.05.

The significant difference in the mean relative expression of the Mir-133a gene in the endurance groups was 2.70 ± 0.18 , the resistance group was 2.82 ± 0.14 , and the combined group was 3.28 ± 0.21 . The significant difference in the mean relative expression of the Mir-133b gene in the endurance groups was 2.62 ± 0.24 , the resistance group was 2.67 ± 0.25 , and the combined group was 3.01 ± 0.29 . Resistance, endurance, and combined exercises affect Mir-133a and Mir-133b in inactive young girls. It seems that the effect of exercise on epigenetic changes depends on the type, intensity, and duration of exercise, and in this context, resistance and endurance exercises differ in the regulation of transcription in skeletal muscle.

Keywords: Exercise Training, Mir-133a, Mir-133b, Muscle Adaptation, Molecular Genetics.

بررسی اثر ۸ هفته تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر Mir-133a و Mir-133b در

دختران جوان غیر فعال.

سید محمد خاتمی^۱، طاهره باقرپور^۲، نعمت الله نعمتی^۱

۱ - گروه علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران.

۲ - گروه علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران. (نویسنده مسئول).

پست الکترونیک: bagherpour@damghaniau.ac.ir

چکیده:

ماهیچه های اسکلتی، در عملکردهای کلیدی بدن نقش اساسی دارند و حفظ سلامت آنها مهم است. دوره های طولانی عدم فعالیت عضلانی منجر به آتروفی و ضعف عضله می شود. انجام فعالیت های روزانه نیاز به حجم و قدرت کافی عضلات دارد. آتروفی اثر منفی بر کیفیت زندگی دارد؛ به طوری که کاهش توده عضله اسکلتی منجر به کاهش عملکرد، سلامت بدن و کیفیت پایین زندگی می شود.

پژوهش نیمه تجربی حاضر با هدف تعیین و مقایسه اثرات اجرای هشت هفته تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر Mir-133a و Mir-133b در دختران جوان غیر فعال با طرح پژوهشی سه گروهی و بدون گروه کنترل در پیش آزمون و پس آزمون اجرا شد. تمرینات مقاومتی با وزنه به مدت هشت هفته، سه تا چهار جلسه در هفته با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد یک تکرار بیشینه به صورت موجی با رعایت اصل اضافه بار فزاینده با سه تا پنج ست در هر حرکت به صورت دایره های در مدت زمان تقریبی ۹۰ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. تمرینات استقامتی به صورت دویدن و راه رفتن روی تردمیل با شیب صفر درصد و سرعت ۳/۵ تا ۹ کیلومتر بر ساعت و مدت زمان ۲۵ تا ۴۵ دقیقه و رکاب زدن روی دوچرخه ثابت با توان ۱۰۰ تا ۱۵۰ وات و مدت زمان ۱۰ تا ۳۵ دقیقه به صورت دایره های به مدت هشت هفته، سه تا چهار جلسه در هفته، به شکل موجی با رعایت اصل اضافه بار فزاینده در مدت زمان تقریبی ۹۰ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. مقادیر بیان نسبی MyomiR ها با استفاده از روش RT-qPCR و تکنیک RT Stem-Loop تعیین شد. از کیت اندازه گیری MyomiR با نام تجاری BiomiR (کیت سنجش سرمی MicroRNA - MI001) تولید شرکت آناسل با ویژگی و حساسیت بسیار بالا (تا کمتر از ۱۰۰ کپی) استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه و شفی در سطح معنی داری ۰/۰۵ بود.

تفاوت معنی دار میانگین بیان نسبی ژن Mir-133a در گروه های استقامتی 0.18 ± 2.70 ، مقاومتی 0.14 ± 2.82 و ترکیبی 0.21 ± 3.28 بود تفاوت معنی دار میانگین بیان نسبی ژن Mir-133b در گروه های استقامتی 0.24 ± 2.62 ، مقاومتی 0.25 ± 2.67 و ترکیبی 0.29 ± 3.01 بود. تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر Mir-133a و Mir-133b در دختران جوان غیر فعال تاثیر دارد. به نظر می رسد تأثیر ورزش بر تغییرات اپی ژنتیکی به نوع، شدت و مدت ورزش بستگی دارد و در این زمینه، ورزش های مقاومتی و استقامتی در تنظیم رونویسی در عضله اسکلتی متفاوت هستند.

واژگان کلیدی: تمرینات ورزشی، Mir-133a، Mir-133b، سازگاری عضلات، ژنتیک مولکولی.

۱. مقدمه

ماهیه‌ها اسکلتی در عملکردهای کلیدی بدن از جمله تنفس، حرکت و هموستاز گلوکز نقش اساسی دارند. بنابراین، حفظ سلامت عضلات اسکلتی مهم است. حفظ عملکرد ماهیه‌ها اسکلتی، پیش نیاز حفظ سلامت فردی و زندگی مستقل در طول چرخه زندگی است. انجام فعالیت‌های طبیعی روزانه نیازمند اندازه، حجم و قدرت کافی عضلات است. دوره‌های طولانی عدم فعالیت عضلانی در شرایطی نظیر استراحت در بستر یا بی حرکتی اندام منجر به آتروفی و ضعف عضله اسکلتی می‌شود. آتروفی، اثر منفی بر کیفیت فعالیت عضلانی دارد؛ به طوری که کاهش توده عضله اسکلتی منجر به کاهش اجرای عملکرد، سلامت و کیفیت پایین فعالیت می‌شود. روش‌های تمرینی مختلفی برای کاهش آسیب‌های عضلانی و بهبود آتروفی عضلات اسکلتی توصیه شده است. [۱] ورزش و فعالیت بدنی منجر به فعال شدن سیگنال‌های متعدد درون و برون سلولی می‌شود که به طور مثبت یا منفی بر رونویسی و ترجمه ژن‌ها و پروتئین‌های کنترل کننده ساختار و عملکرد عضلات اسکلتی تأثیر می‌گذارند. [۲-۳] بدن به یک مسیر موثر برای تنظیم رشد، بازسازی و متابولیسم ماهیه‌ها اسکلتی نیاز دارد تا عضله اسکلتی را در بهترین حالت ساختاری و عملکردی خود قرار دهد. [۴]

ورزش و فعالیت بدنی باعث ایجاد پاسخ‌های فیزیولوژیکی در موجودات زنده و سازگاری‌هایی در عضلات اسکلتی می‌شود که برای حفظ سلامت و پیشگیری یا درمان اکثر بیماری‌های مزمن مفید است. این سازگاری‌ها عمدتاً در نتیجه تغییر در پاسخ‌های رونویسی در واکنش به هر تمرینی، چه مقاومتی و چه استقامتی، ایجاد می‌شوند. در نتیجه، تغییرات در ژن‌های کلیدی متابولیکی، تنظیمی و میوژنیک در عضله اسکلتی به عنوان پاسخ اولیه و دیر هنگام به ورزش رخ می‌دهد و این تغییرات اپی ژنتیکی که تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی قرار دارند، باعث ایجاد این تغییرات در پاس‌های رونویسی می‌شوند [۵].

میکرو RNA هایی که از ماهیه‌ها اسکلتی یا قلبی بیان می‌شوند MyomiRs نامیده می‌شوند. در حال حاضر، تنها هفت MyomiR مربوط به عضله اسکلتی شناسایی شده است: MiR-1، MiR-133a، MiR-133b، MiR-206 (فقط در عضله اسکلتی بیان می‌شود)، MiR-208b، MiR-486 و MiR-499، و سطح بیان آنها به نوع و طول تمرین بستگی دارد. به طور کلی، عملکرد myomiRs کنترل بیورژنز، بازسازی و نگهداری بافت ماهیه‌ها اسکلتی است. شواهد نشان می‌دهد که ورزش و فعالیت بدنی از طریق بیان MyomiR ها، بیان پروتئین‌های عضلانی را تنظیم می‌کند. به همین دلیل، می‌توان فرض کرد که ورزش و میکرو RNA ها رابطه بسیار نزدیکی دارند و چندین MyomiR ها

تحت تأثیر ورزش و فعالیت بدنی، سازگاری های مرتبط با ورزش را در عضلات اسکلتی و سیستم قلبی عروقی تنظیم می کنند.

به طور عمده، یک میکرو RNA منحصر به فرد می تواند با بسیاری از mRNA های هدف و یک mRNA منحصر به فرد می تواند با چندین میکرو RNA به طور همزمان تعامل داشته باشد. MyomiR ها چندین فرآیند پس از تمرین را کنترل می کند که بیان ژن های مختلف را تنظیم می کند. MiR-133a تکثیر میوبلاست را افزایش و MiR-1، MiR-133a، MiR-133b، MiR-206، و MiR-486 تمایز میوبلاست را تحریک می کنند. MiR-133a، MiR-133b، و MiR-486 منجر به همجوشی سلول های عضلانی شده و در نهایت، MiR-1، MiR-133a و MiR-206 بازسازی سلول های عضلانی را تحریک می کنند. علاوه بر این، MyomiR ها در فرآیندهای دیگری مانند جابجایی و رشد تارهای عضلانی، مانند MiR-133a، MiR-208b، و MiR-499 درگیر هستند. شایان ذکر است که MiR-1 و MiR-206 به عنوان نشانگرهای زیستی استقامت پیشنهاد شده اند. [۶] تغییرات در بیان MyomiR ها عضلانی در حضور فعالیت انقباضی تغییر یافته توصیف شده است. در یک مدل اضافه بار عملکردی، رونوشت های اولیه برای miR-1، 206 و 133a افزایش یافتند، بدون تغییر یا کاهش در MicroRNA های بالغ مربوطه. در نهایت، ورزش استقامتی هر دو miR-1 و miR133a در عضله اسکلتی انسان بلافاصله پس از توقف ورزش افزایش یافتند. علاوه بر این، سایر MiRNA ها، که محدود به بافت عضلانی نیستند، نقش مهمی در سلول های عضلانی ایفا می کنند. به عنوان مثال، mir-181 در بازسازی ماهیچه های اسکلتی بیان می شود. Mir-214 در تمایز سلول های عضلانی و در بقای قلب در طی آسیب قلبی نقش دارد. بیان MyomiR ها در عضله در پاسخ به تغییرات در فعالیت انقباضی یا آسیب عضلانی تغییر می کند، که نشان می دهد می توانند در سازگاری یا ترمیم عضله دخیل باشند. [۷]

ورزش و تمرین بدنی باعث ایجاد تغییرات و سازگاری های متابولیکی متعددی در ارگاناسم میشود که منجر به بهبود ظرفیت عملکردی و سلامت و همچنین کاهش خطر ابتلا به بیماریهای متابولیک یا مزمن می گردد. به طور خاص، شبکه پیچیده های از مکانیسمهای مولکولی در عضله اسکلتی فعال می شود و انقباض، پروتئینهای فعال، اسیدهای نوکلئیک و متابولیت هایی را آزاد می کند که ممکن است در ارتباط بین اندامی دخیل باشند و احتمالاً واسطه بسیاری از اثرات ورزش هستند. در واقع، برخی از این متابولیتها ممکن است به عنوان بستری برای ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی در عضله اسکلتی عمل کنند و تغییرات رونویسی در مسیرهای سیگنالینگ کلیدی و در نهایت، سازگاری و بازسازی عضله را ممکن سازند. تعامل بین این تغییرات اپی ژنتیکی و پیچیدگی فیزیولوژی پیچیده است و این موضوع باید بیشتر

مورد تحقیق قرار گیرد تا تمام رویدادهای سیگنالی که در طول ورزش در عضله اسکلتی رخ می دهند، روشن شوند. از این رو، ورزش ایزاری قدرتمند برای تغییر پروفایل های بیان ژن در عضله اسکلتی از طریق تغییرات اپی ژنتیکی است. علاوه بر این، به نظر می رسد تأثیر ورزش بر تغییرات اپی ژنتیکی به نوع، شدت و مدت ورزش بستگی دارد. در این زمینه، ورزشهای مقاومتی و استقامتی در تنظیم رونویسی در عضله اسکلتی متفاوت هستند. مطالعات، ناهمگونی فراوانی را بین پژوهش های پیشین از نظر طراحی (تفاوت بین گروه های سنی از نظر جنسیت و سطح آمادگی)، روش شناسی (ژنهای مورد مطالعه) و نوع ورزش (حاد / مزمن، مقاومتی / استقامتی، شدت بالا / کم، برنامه های تمرینی کوتاه / طولانی مدت) نشان می دهند [۵-۶]. با این توصیف، پژوهش حاضر در نظر دارد تا اثرات هشت هفته تمرین مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر Mir-133a و Mir-133b را در دختران جوان غیرفعال مورد مطالعه قرار دهد تا علاوه بر تعیین میزان اثرات احتمالی ورزش بر بیان نسبی این MyomiR ها، مشخص شود که آیا نوع ورزش و فعالیت بدنی بر میزان و چگونگی این تغییرات موثر است یا خیر؟

۲. روش پژوهش

پژوهش نیمه تجربی حاضر با هدف تعیین و مقایسه اثرات اجرای هشت هفته تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر Mir-133a و Mir-133b در دختران جوان غیرفعال با طرح پژوهشی سه گروهی بدون گروه کنترل در پیش آزمون و پس آزمون اجرا شد. پس از انتشار فراخوان در کلاسهای تربیت بدنی دانشگاه، تعداد ۳۰ دانشجوی دختر جوان غیرفعال با دامنه سنی ۲۰ تا ۲۵ سال بعد از ارائه توضیحات در خصوص هدف و نحوه اجرای پژوهش و تکمیل پرسشنامه های سلامت و ریسک بیماری، میزان فعالیت بدنی و رضایت نامه به صورت داوطلبانه در پژوهش شرکت و به طور تصادفی در سه گروه مساوی تمرینی (مقاومتی، استقامتی و ترکیبی) جایگزین شدند.

تمرینات مقاومتی با وزنه به مدت هشت هفته، سه تا چهار جلسه در هفته، در دامنه شدت تمرینات قدرتی با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد یک تکرار بیشینه به صورت موجی با رعایت اصل اضافه بار فزاینده در حرکت های اسکوات جلو، اسکوات پشت، کرانچ تنه، پرس پا و باز کردن ساق با سه تا پنج ست در هر حرکت به صورت دایره ای تحت نظر مربی تمرینات مقاومتی در مدت زمان تقریبی ۹۰ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. در ابتدای برنامه تمرینی و پس از گرم کردن عمومی به مدت ۱۵ دقیقه، با هدف گرم کردن اختصاصی و ویژه؛ دو ست با شدت ۵۰ و ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه با ۱۰ تکرار در هر حرکت اجرا شد. در شش هفته اول، تمرینات در سه روز (شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) به ترتیب با شدت های زیاد، کم و متوسط (چرخه کوچک با یک جلسه تمرین شدید) اجرا شد. در هفته های هفتم و هشتم، تمرینات در چهار روز (شنبه، یکشنبه، سه شنبه و پنج شنبه) به ترتیب با شدت های زیاد، کم و متوسط (چرخه کوچک با دو

جلسه تمرین شدید) اجرا شد. شدت این برنامه تمرینی بر اساس منابع موجود تقریباً شش تا هفت مت بود. شدت تمرین متوسط و کم به ترتیب تقریباً ۰/۹ و ۰/۸ شدت تمرین زیاد بود. برنامه سرد کردن نیز در انتهای جلسه تمرینی به مدت ۱۰ دقیقه شامل حرکات کششی و نرمش های نرم و سبک (پنج دقیقه) و دوی سبک و آرام (پنج دقیقه) اجرا شد.

تمرینات استقامتی به صورت دویدن و راه رفتن روی تردمیل با شیب صفر درصد و سرعت ۳/۵ تا ۹ کیلومتر بر ساعت و مدت زمان ۲۵ تا ۴۵ دقیقه و رکاب زدن روی دوچرخه ثابت با توان ۱۰۰ تا ۱۵۰ وات و مدت زمان ۱۰ تا ۳۵ دقیقه به صورت دایره ای به مدت هشت هفته، سه تا چهار جلسه در هفته، به شکل موجی با رعایت اصل اضافه بار فزاینده تحت نظر مربی تمرینات هوازی در مدت زمان تقریبی ۹۰ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. در شروع برنامه تمرینی با هدف گرم کردن بدن، ابتدا، راه رفتن و دویدن نرم و سبک به مدت ۱۰ دقیقه روی تردمیل با شیب صفر درصد و سپس اجرای حرکات کششی و نرمش های سبک و ملایم به مدت پنج دقیقه اجرا شد. در شش هفته اول، تمرینات در سه روز (شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) به ترتیب با شدت های کم، متوسط و زیاد (چرخه کوچک با یک جلسه تمرین شدید) اجرا شد. در هفته های هفتم و هشتم، تمرینات در چهار روز (شنبه، یکشنبه، سه شنبه و پنج شنبه) به ترتیب با شدت های کم، متوسط، زیاد و زیاد (چرخه کوچک با دو جلسه تمرین شدید) اجرا شد. شدت این برنامه تمرینی بر اساس منابع موجود تقریباً هفت تا هشت مت بود. برنامه سرد کردن نیز در انتهای جلسه تمرینی به مدت ۱۰ دقیقه شامل حرکات کششی و نرمش های نرم و سبک (پنج دقیقه) و دوی سبک و آرام (پنج دقیقه) اجرا شد.

تمرینات ترکیبی به مدت هشت هفته، سه تا چهار جلسه در هفته تمرینات مقاومتی با وزنه و تمرینات استقامتی، به صورت موجی با رعایت اصل اضافه بار فزاینده در مدت زمان تقریبی ۹۰ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. تمرینات مقاومتی در دامنه شدت تمرینات قدرتی با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد یک تکرار بیشینه در حرکت های اسکوات جلو، اسکوات پشت، کرانچ تنه، پرس پا و باز کردن ساق با سه ست در هر حرکت و به صورت دایره ای اجرا شد. تمرینات استقامتی نیز در یک ست به صورت دویدن و راه رفتن روی تردمیل با شیب صفر درصد و سرعت ۳/۵ تا ۸ کیلومتر بر ساعت و مدت زمان ۱۰ تا ۳۰ دقیقه اجرا شد. در شروع برنامه تمرینی با هدف گرم کردن بدن، ابتدا، راه رفتن و دویدن نرم و سبک به مدت ۱۰ دقیقه روی تردمیل با شیب صفر درصد و سپس اجرای حرکات کششی و نرمش های سبک و ملایم به مدت پنج دقیقه اجرا شد. سپس به مدت پانزده دقیقه، با هدف گرم کردن اختصاصی و ویژه؛ دو ست با شدت ۵۰ و ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه با ۱۰ تکرار در هر حرکت اجرا شد. در شش هفته اول، تمرینات در سه روز (شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) به ترتیب با شدت های کم، متوسط و زیاد (چرخه کوچک با یک جلسه تمرین شدید) اجرا شد. در هفته های هفتم و هشتم، تمرینات در چهار روز (شنبه، یکشنبه، سه شنبه و پنج شنبه) به ترتیب

با شدت های کم، متوسط، زیاد و زیاد (چرخه کوچک با دو جلسه تمرین شدید) اجرا شد. شدت این برنامه تمرینی بر اساس منابع موجود تقریباً شش تا هشت مت بود. شدت تمرین متوسط و کم به ترتیب تقریباً ۰/۹ و ۰/۸ شدت تمرین زیاد بود. برنامه سرد کردن نیز در انتهای جلسه تمرینی به مدت ۱۰ دقیقه شامل حرکات کششی و نرمش های نرم و سبک (پنج دقیقه) و دوی سبک و آرام (پنج دقیقه) اجرا شد. از آزمودنی ها خواسته شد که در روزهای دیگر از انجام فعالیت های بدنی به هر شکل خودداری نموده و استراحت نمایند.

مقادیر بیان نسبی MyomiR ها با استفاده از روش RT-qPCR از تکنیک RT Stem-Loop استفاده شد. این تکنیک به علت تولید اختصاصی cDNA از ویژگی بالایی برخوردار است. ابتدا، ساخت cDNA از روی نمونه RNA استخراج شده از سرم با استفاده از پرایمر اختصاصی Stem loop اجرا شده و سپس با استفاده از جفت پرایمر مخصوص RT-qPCR ارزیابی میزان بیان MyomiR ها نسبت به ژن رفرنس GAPDH با نشانگر SyberGreen انجام شد. از کیت استخراج RNA نمونه سلولی شرکت آناسل (کیت استخراج RNA ستونی آناسل - PC1010)، با استفاده از سیستم تخلیص ستونی با ماتریکس فیبر مبتنی بر سیلیکا با ظرفیت نزدیک به ۱۰۰ میکرو گرم RNA استفاده شد که منجر به اتصال انتخابی RNA با اندازه های متفاوت در حضور یک نمک شاتروپیک می شود. این کیت جذب نوری A260/280 در حدود ۱.۹ تا ۲.۱ را ارائه کرد. بازده این کیت به صورت میانگین در شرایط معمول از کشت سلول های انسانی در حدود ۱۰ تا ۳۰ میکرو گرم است. کیت های تحقیقاتی مورد استفاده دارای ویژگی بسیار بالا و قابلیت تفکیک انواع بسیار نزدیک MyomiR ها با حساسیت بسیار بالا (تا کمتر از ۱۰۰ کپی از MyomiR ها در یک نمونه) را دارا بوده و قابلیت عملکرد با نمونه های RNA (۱ تا ۲ میکرو گرم) استخراج شده با روش های مختلف و برای کلیه MyomiR ها که توالی آنها تعیین شده است را دارند. از کیت اندازه گیری MyomiR ها با نام تجاری BiomiR (کیت سنجش میزان بیان MicroRNA - MI001) تولید شرکت آناسل که با ویژگی بسیار زیاد و حساسیت بالا (تا کمتر از ۱۰۰ کپی از MicroRNA) قادر به تعیین میزان بیان MyomiR ها در RNA استخراج شده از نمونه های مختلف مانند سلول، خون، سرم، پلاسما و غیره است، استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با آزمون های آماری شاپیرو-ویلک (برای نرمال بودن داده ها)، آنالیز واریانس یک طرفه و شفای با نرم افزار SPSS 24.0 در سطح معنی داری ۰/۰۵ بود.

۳. یافته ها

تفاوت میانگین های بیان نسبی ژن Mir-133a در گروه های استقامتی ۰/۱۸ ± ۲/۷۰، مقاومتی ۰/۱۴ ± ۲/۸۲ و ترکیبی ۰/۲۱ ± ۳/۲۸ معنی دار بود. میانگین بیان نسبی ژن در گروه ترکیبی به طور معنی دار از گروه

استقامتی ($P < 0/001$) و گروه مقاومتی ($P < 0/001$) بیشتر بود. اما میانگین دو گروه مقاومتی و استقامتی تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($P = 0/397$). تفاوت میانگین‌های بیان نسبی ژن Mir-133b در گروه‌های استقامتی $0/24 \pm 2/62$ ، مقاومتی $0/25 \pm 2/67$ و ترکیبی $0/29 \pm 3/01$ معنی دار بود. میانگین بیان نسبی ژن در گروه ترکیبی از گروه استقامتی ($P = 0/006$) و نیز از گروه مقاومتی ($P = 0/020$) بیشتر بود. اما میانگین بیان در دو گروه مقاومتی و استقامتی تفاوت معنی داری نداشتند ($P > 0/999$).

۴. بحث و نتیجه گیری

در فیزیولوژی ورزش، دو نوع تمرین ورزشی و فعالیت بدنی عمدتاً از هم متمایز می شوند. تمرینات استقامتی که با استفاده از بارهای کم و مکرر مشخص شده و در آن، سیستم قلبی تنفسی غالب است. تمرین استقامتی عموماً به تمرین هوازی اشاره دارد و این، برخلاف سیستم بی هوازی تمرین قدرتی یا مقاومتی است که از بارهای تمرینی بیشتر در دوره های تمرینی با تکرار کم استفاده می کند و بیشتر بر سیستم عصبی - عضلانی متمرکز است. تمرین مقاومتی، از مقاومت در برابر انقباض عضلانی، برای ایجاد قدرت و نیروی عضلانی و اندازه و حجم عضلات اسکلتی استفاده می کند. اکثر فعالیت‌های بدنی، استقامت و قدرت را با هم ترکیب می کنند و این نوع تمرین، تمرین همزمان و ترکیبی نام دارد [۸-۹]. در طول ورزش، چه در تمرینات استقامتی و چه در تمرینات مقاومتی، مجموعه ای از پاسخ های حاد، تقریباً در هر سیستم و بافتی رخ می دهد. ابتدا، قشر حرکتی، واحدهای حرکتی عضله هدف را برای ایجاد حرکت به کار می گیرد و بسته به نوع حرکت، فیبرهای عصبی - عضلانی مختلفی فعال می شوند. وجود فیبرهایی با ویژگیهای مختلف در یک عضله، نتیجه سازگاری با الگوهای فعالیت مختلف اعمال شده توسط نورون های حرکتی است که به عضله اجازه می دهد در فعالیت هایی با نیازهای متابولیکی و مکانیکی مختلف شرکت کند [۱۰].

عضله اسکلتی یک بافت الاستیکی است که قادر به سازگاری سریع در پاسخ به تغییرات هموستاز متابولیکی ناشی از ورزش است. حفظ ساختار توده عضلانی، به تعادل بین سنتز و تخریب پروتئین ها بستگی دارد که فرآیندهایی حساس به وضعیت تغذیه ای و تعادل هورمونی، میزان فعالیت بدنی و ورزش و وجود هر نوع آسیب یا بیماری هستند. عضله اسکلتی به عنوان یک سیستم اندوکراین می تواند فعالیت های فیزیولوژیک مختلف بدن را کنترل نماید و آنچه که می تواند میزان بیان فاکتورهای تنظیمی این عضلات را تحت تاثیر قرار دهد تمرینات ورزشی خواهد بود. فیبرهای عضلات اسکلتی معمولاً به نوع I (فیبر انقباض آهسته، متابولیسم اکسیداتیو غالب و مقاوم در برابر خستگی)، IIa (فیبر انقباض سریع، متابولیسم اکسیداتیو غالب) و IIx (فیبری با سریع ترین الگوی انقباض، متابولیسم گلیکولیتیک غالب و درجه بالایی از خستگی در فعالیت های مداوم) طبقه بندی می شوند. در طول ورزش استقامتی،

گروه های عضلانی بزرگ با شدتی فعال می شوند که نیاز به راندمان بالا در انتقال و آزادسازی اکسیژن دارد. این فرآیند، باعث افزایش و گسترش بستر مویرگی برای تسهیل جذب و انتقال اکسیژن، افزایش تعداد و اندازه میتوکندری ها، تقویت چربی و ذخیره گلیکوژن میشود [۱۱-۱۲]. علاوه بر این، ورزش استقامتی، غلظت آنزیم های اکسیداتیو چرخه کربس برای تولید هوازی انرژی را افزایش داده و توسعه بیشتر شبکه سارکوپلاسمی کلسیم، تنظیم مجدد پروتئین های انتقال اکسیژن و بهبود ظرفیت متابولیک را با افزایش سنتز پروتئین های میتوکندری بدون تغییر در سنتز پروتئین های میوفیبریلار تسهیل میکند. در مقابل، تمرینات مقاومتی، توانایی تولید نیرو را تا حدی به دلیل هایپرتروفی عضلانی که در نتیجه فعال شدن و ادغام سلولهای ماهواره ای رخ می دهد، افزایش می دهد. این فرایندها منجر به افزایش سنتز پروتئین و میوفیلامنت ها، میوفیبریل ها و سارکومرها شده و اندازه فیبرهای عضلانی را افزایش می دهد [۱۳]. عوامل خارجی متعددی (شدت و بار تمرین یا در دسترس بودن درشت مغذی ها) بر هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرینات مقاومتی تأثیر می گذارند، که همگی با ژنوتیپ فرد در تعامل هستند تا رشد عضلات را تعیین کنند [۱۴-۱۵]. هایپرتروفی عضلانی، شناخته شده ترین سازگاری تمرینات مقاومتی است، اما سازگاری های دیگری نیز برای پشتیبانی از نیازهای بیوشیمیایی، فیزیکی و متابولیکی رشد عضلانی رخ می دهند. مکانیسم های مولکولی دخیل در سازگاری های ناشی از ورزش نشان می دهد که افزایش مکرر و گذرا در بیان ژن های پاس دهنده به ورزش در عضله اسکلتی، چنین سازگاری هایی را در طول زمان ایجاد می کند و به اثرات مثبت فعالیت بدنی کمک می کند [۱۶]. پاسخ های فیزیولوژیکی باعث فعال شدن چندین کیناز، از جمله پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات، پروتئین کیناز A، پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن و پروتئین کیناز C می شوند [۱۷]. کیناز حسگر انرژی یا همان پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات که توسط کمبود انرژی سلولی تنظیم می شود، نقش مهمی در اثرات مفید ورزش بر هموستاز متابولیک کل بدن ایفا می کند. در واقع، مدل های موشی فاقد پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات ویژه عضله، نقش محوری برای پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات در سازگاری متابولیکی عضله در طول ورزش نشان می دهند. با این وجود، گزارش های متعددی نشان داده اند که اختلالات متابولیکی که قبلاً مشخص شده بودند و با ورزش ایجاد می شوند، کاملاً به پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات وابسته نیستند. فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات از طریق ورزش و فعالیت بدنی، بیورژن میتوکندری را از طریق تنظیم فعال کننده گامای گیرنده فعال شده با تکثیر پراکسی زوم یک آلفا بهبود می بخشد، که بیان ژن های میتوکندریایی کدگذاری شده در DNA میتوکندریایی و هسته های را افزایش می دهد [۱۸]. پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع دو، یکی دیگر از

پروتئین های بسیار حفاظت شده، به شدت ورزش وابسته بوده و فعال شدن آن باعث فعال شدن گیرنده فعال شده با تکثیر پراکسی زوم یک آلفا و ناقل گلوکز نوع چهار می شود. علاوه بر این، پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع دو با مختل کردن اعضای کمپلکس های هیستون داستیلاز فاکتور دو تقویت کننده میوسیت و تحریک خروج هسته ای کمپلکس های هیستون داستیلاز، جذب و اکسیداسیون لپید و انعطاف پذیری عضله اسکلتی را افزایش می دهد. همچنین باعث تنظیم فاکتورهای رونویسی مهم، مانند پروتئین متصل شونده به عنصر پاس آدنوزین مونوفسفات حلقوی، فاکتور دو تقویت کننده میوسیت و کمپلکس های هیستون داستیلاز در عضله اسکلتی می شود. در نهایت، لازم به ذکر است که تفاوت های متعددی در پاسخ های مولکولی به ورزش بین ورزش استقامتی و مقاومتی وجود دارد. به طور کلی، تمرین مقاومتی فعال سازی آبشارهای پیام رسانی فسفوانوزیتید ۳-کیناز و پروتئین کینازها و فاکتورهای فرادستی و فرودستی آنها را برای تنظیم میزان سنتز و/یا تخریب پروتئین و در نتیجه، هایپرتروفی عضلات افزایش می دهد. تمرین استقامتی با فعال کردن پروتئین کینازها و فاکتورهای فرادستی و فرودستی آبشارهای سیگنالین آدنوزین مونوفسفات کیناز، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن و گیرنده فعال شده با تکثیر پراکسی زوم یک آلفا، منجر به افزایش بیوژنز میتوکندریایی و سازگاری های متابولیکی مانند انتقال فیبر عضلانی از حالت سریع به آهسته و همچنین رگ زایی می شود [۱۳-۱۴].

miRNA ها پس از بیان یک ژن با تاثیر بر mRNA باعث مهار ترجمه و کاهش محصول پروتئینی می شوند. بنابراین از عوامل تنظیم منفی بیان ژن ها بوده و محصول ژن را کاهش داده یا کاملاً مهار می کنند. به این ترتیب، افزایش برخی miRNA ها در یک بافت نشان دهنده کاهش سطح محصولات ژنی مورد تنظیم آنها و کاهش برخی از آنها نشانه افزایش میزان ژنهای تحت کنترل آنها خواهد بود (جدول ۱).

miRNA ها با توجه به ساختار و نیمه عمر بالا، قابل ردیابی در مایعات بدن از جمله مایعات در گردش مانند سرم و پلاسما هستند [۱۲-۱۹]. تغییرات اپی ژنتیکی، می توانند به شیوه خاص هر بافت، تحت تاثیر محرک های محیطی مانند رژیم غذایی، سیگار یا ورزش قرار گیرند [۲۰]. برخی از تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است نقش کلیدی در عضله اسکلتی - یک اندام انعطاف پذیر که با القای بیان ژن های دخیل در سازگاری های ساختاری، متابولیکی و عملکردی که منجر به تغییرات گذرا شده و به جلسات تمرینی پاسخ میدهد - ایفا کنند [۲۱-۲۲]. این تغییرات می توانند فعال سازی یا خاموش شدن ژن ها را کنترل کنند و در نتیجه تأثیرات عمیقی بر رشد، تمایز سلولی، بیماری ها و حتی پاسخ به محیط داشته باشند. از مهم ترین مکانیسم های ایجادکننده تغییرات اپی ژنتیک می توان به متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، RNA های غیر رمزگذار از جمله miRNA ها و تغییرات ساختاری در کروماتین اشاره نمود [۲۱]. فعالیت بدنی و ورزش منجر به هیپومتیلاسیون DNA در ژنهای کلیدی عضله اسکلتی می شود

که نشان دهنده یک پاسخ اولیه و واسطه سازگاری عضلات اسکلتی با ورزش است. بنابراین، انقباض عضلات از طریق تمرین ورزشی و فعالیت بدنی منجر به پاسخ های تطبیقی می شود که با تغییر پروفایل بیان ژن و سطح پروتئین، راندمان متابولیک، ظرفیت اکسیداتیو و فعالیت انقباضی را بهبود می بخشد. در طول انقباض عضلات، آزادسازی و بازجذب کلسیم شبکه سارکوپلاسمی و مصرف ATP در حرکت سر پل عرضی میوزین رخ می دهد که نسبت ATP به AMP و فعال سازی آدنوزین مونوفسفات کیناز را تغییر می دهد. همچنین، افزایش متابولیسم اکسیداتیو برای تولید ATP لازم در انقباض عضلات وجود دارد. این امر با تولید گونه های فعال اکسیژن، DNA را وادار به ایجاد پاسخ ژنومی میکند. گونه های فعال اکسیژن، توسط اجزایی که به عنوان اهداکنندگان گروه های متیل مورد استفاده در متیلاسیون DNA عمل می کنند، تعدیل میشوند [۲۳]. در نتیجه، تعدیل در دسترس بودن اهداکنندگان متیل نشان می دهد که چگونه استرس اکسیداتیو، همراه با کلسیم، می تواند محرک هایی باشد که متیلاسیون ناشی از ورزش را کنترل می کنند. تمرین ورزشی می تواند وضعیت متیلاسیون DNA در چندین ژن را به صورت وابسته به دوز تغییر دهد. بین سطوح متیلاسیون DNA و سطوح بیان mRNA چندین ژن، همبستگی غیرمستقیم وجود دارد؛ اما همه ژن ها در پاس تطبیقی عضله اسکلتی به ورزش مورد مطالعه قرار نمی گیرند. در این زمینه، تغییرات در متیلاسیون DNA هم بلافاصله پس از یک جلسه تمرین حاد و هم به صورت مزمن پس از یک برنامه تمرینی چند هفته یا چند ماهه مشاهده شده است. بزرگی این تغییرات پس از یک دوره برنامه تمرینی، کمتر از یک جلسه تمرین شدید است که نشان می دهد تغییرات در متیلاسیون DNA در پاس به ورزش، یک فرآیند پویا است و در اوایل بیان ژن فعال می شود. با این وجود، تغییرات باقیمانده در متیلاسیون پس از ناپدید شدن محرک تمرینی حفظ می شود که نشان می دهد آنها در طول جلسات تمرینی متعدد تجمع می یابند. علاوه بر این، مشاهده شده است که سطوح پایه متیلاسیون، قبل از برنامه تمرینی (سطوح معمول حالت تمرین نکرده) در کوتاه مدت بازایی نمی شوند. فاکتور رونویسی میتوکندریایی، یک پروتئین تنظیم کننده DNA میتوکندریایی است که از تخریب ناشی از گونه های فعال اکسیژن محافظت می کند و در عین حال عملکرد میتوکندری را افزایش می دهد. پروموتورهای این ژن، تنها پس از یک جلسه تمرین هیپومتیله شده و تا سه ساعت بعد حفظ می شوند. سطح mRNA نیز افزایش می یابد، اما این افزایش بلافاصله پس از پایان تمرین استقامتی یا مقاومتی رخ می دهد. این نتایج بیانگر آن است که تغییرات DNA ممکن است به شدت تمرین استقامتی یا مقاومتی بستگی داشته باشد. علاوه بر این، ورزش استقامتی، فسفوریلاسیون آدنوزین مونوفسفات کیناز را پس از ۳۰ دقیقه ورزش در بیوپسی های عضله اسکلتی از عضله پهن جانبی افزایش می دهد. تمرین ورزشی مقاومتی بر الگوهای متیلاسیون ژنوم میتوکندریایی در عضله اسکلتی تأثیر می

گذارد [۲۴]. استیلاسیون هیستون، یک فرآیند آنزیمی گذرا است که رایج ترین تغییر پس از ترجمه ای هیستون است. ورزش با استیلاسیون چندین باقیمانده لیزین در هیستون های عضله اسکلتی انسان مرتبط است، به طوری که فعالیت بدنی با تجزیه کروماتین و فعالسازی رونویسی برخی از ژن های پاس دهنده به ورزش مرتبط می باشد. تمرین قدرتی شدید باعث افزایش استیلاسیون هیستون ها می شود [۲۵-۲۶]. فسفوریلاسیون در باقیمانده های سرین و تیروزین هیستون ها رخ می دهد. ورزش باعث افزایش سطح فسفوریلاسیون سرین در عضله اسکلتی می شود. بنابراین، مسیرهای سیگنالینگ خاصی از جمله آدنوزین مونوفسفات کیناز، پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن، پروتئین کیناز A، پروتئین کیناز C و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین برای سیگنالینگ وابسته به فسفوریلاسیون در طول ورزش در عضله اسکلتی مهم هستند [۱۷]. لاکتات یک نشانگر سلولی از وضعیت متابولیک است که منجر به تغییرات اپی ژنتیک و رونویسی در سلول می شود. لاکتات، فعالیت هیستون داستیلاز را مهار کرده و بیان ژن را افزایش می دهد که در نتیجه، در دسترس بودن لاکتات را در طول ورزش افزایش می دهد. لاکتیلاسیون لیزین یک اصلاح اپی ژنتیکی است که در حضور سطوح بالای لاکتات رخ می دهد [۲۷]. در طول ورزش، لاکتیلاسیون در پروموتورهای ژن های کدکننده ظاهر می شود. این کد اپی ژنتیکی با تغییرات در الگوهای رونویسی مرتبط است [۲۸]. پیشنهاد می شود که لاکتات و لاکتیلاسیون می توانند نقش ارتباطی بین سلولها و بافت ها داشته باشند و پاس های تطبیقی را در طول و بعد از ورزش القا کنند [۲۹]. در شرایطی مانند ورزش شدید، عضلات به سرعت گلوکز را به انرژی تبدیل می کنند و به دلیل محدودیت اکسیژن، مسیر گلیکولیز بی هوازی فعال می شود. در نتیجه، مقدار لاکتات درون سلول و خون افزایش می یابد. این لاکتات می تواند به هسته سلول برود و به عنوان منبع گروه لاکتیل برای لاکتیلاسیون هیستون ها عمل کند. لاکتیلاسیون با توجه به فراهم کردن شرایطی مانند استیلاسیون باعث ایجاد یوکروماتین و فعال سازی بیان ژن ها می شود. در عضلات، این تغییرات ممکن است ژن هایی را فعال کند که در ترمیم بافت عضلانی نقش دارند، موجب سازگاری با استرس متابولیکی می شوند و به تولید آنزیم ها و پروتئین های متابولیکی مرتبط با مصرف لاکتات کمک می کنند. بیان ژن هایی که در مقاومت به خستگی، بهبود اکسیژن رسانی، یا تنظیم عملکرد میتوکندری مؤثرند، ممکن است از طریق لاکتیلاسیون کنترل شوند. این تغییر می تواند بخشی از مکانیزم های اپی ژنتیکی سازگار شدن عضله با تمرین منظم باشد [۳۰]. با این حال، مکانیسم ها و پیامدهای متابولیکی لاکتیلاسیون در عضله اسکلتی هنوز مشخص نیست و به همین دلیل، تحقیقات عمیق تری در آینده در مورد لاکتیلاسیون ضروری است.

عضله اسکلتی یک اندام اندوکراین است که در پاس به انقباض، تعداد زیادی سایتوکین و انواع مختلف پروتئین ترشح می کند که نه تنها بر خود عضله، بلکه در سطح سیستمیک نیز موثر هستند. عضلات،

پپتیدها و اسیدهای نوکلئیک دیگری به نام اکسراکین ها را در جریان خون آزاد می کنند. اکسراکین ها می توانند از وزیکول های خارج سلولی معروف به اگزوزوم ها آزاد شوند که حاوی اسیدهای نوکلئیک، mRNA، Micro-RNA ها و اسیدهای دئوکسی ریبونوکلئیک میتوکندریایی هستند [۳۱]. عضله اسکلتی، از طریق انقباض، قادر به آزاد کردن وزیکول های خارج سلولی به جریان خون است که قادر به ایجاد تغییرات در سایر بافت ها از طریق Micro-RNA ها هستند. این وزیکول ها، علاوه بر تغییرات پس از رونویسی، بیان ژن های خاصی را تغییر می دهند [۳۵]. ورزش باعث آزاد شدن وزیکول های خارج سلولی در بافت عضله می شود که توسط بافت چربی سفید گرفته شده و لیپولیز بافت چربی را تحریک می کند. از طریق ظرفیت اندوکرین عضله اسکلتی به واسطه آزادسازی انواع مختلف پروتئینها، تغییرات اپی ژنتیکی می توانند به دلیل تولید Micro-RNA ها رخ دهند که در نهایت، سازگاریهای متابولیکی را تسهیل می کنند. تعامل بین این تغییرات اپی ژنتیکی و فیزیولوژی پیچیده است و این موضوع باید بیشتر مورد تحقیق قرار گیرد تا تمام رویدادهای سیگنالی که در طول ورزش در عضله اسکلتی رخ می دهند، روشن شوند. از این رو، ورزش ابزاری قدرتمند برای تغییر پروفایل های بیان ژن در عضله اسکلتی از طریق تغییرات اپی ژنتیکی است. علاوه بر این، به نظر می رسد تأثیر ورزش بر تغییرات اپی ژنتیکی به نوع، شدت و مدت ورزش بستگی دارد. در این زمینه، ورزش های مقاومتی و استقامتی در تنظیم رونویسی در عضله اسکلتی متفاوت هستند.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از نتایج رساله دکتری در سال ۱۴۰۴ نویسنده است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از همکاران محترمی که در انجام این پژوهش مساعدت فرمودند اعلام می دارد.

Table 1. Effects of endurance and resistance training on mi-RNAs generation in skeletal muscle.

Endurance Exercise		
Reference	Exercise Doses	Epigenetic Changes and Gene Expression
Russel et al., (2013) [57]	Acute: 60 min 70%VO ₂ max, Chronic (10 days), Progression: from 45 a 90 min to 75%VO ₂ , 4 days of HIIT: 6 × 5 min (90–100% VO ₂), 2 min of resting	Acute: up-regulation of miR-1, -133a, 133b, -181 and down-regulation of miR-9, -23a, -23b, y -31. Chronic: up-regulation of miR-29b and down-regulation of miR-31
Keller et al., (2011) [8]	4 days/week, 70% VO ₂ max, 45 min	Lower expression of miRNAs (14 vs 7), Lower levels of miR-1, miR-133, miR-101 y miR-455.
Nielsen et al., (2010) [21]	Acute: 60 min, 65% Pmax, Chronic (12 weeks), 5 days per week, 55–91% Pmax, 60–150 min	Acute: Higher expression of miR-1 and -133a, Chronic: all miRNAs were lower and restored after 2 weeks of intervention
Fyfe, J.J. et al., (2016) [2]	2 × 10 min, 1 min rest, 120% lactic umbral	Lower expression of miR-133a, miR-378 y miR-486
Margolis, L.M. et al., (2017) [13]	90 min, 2.2 ± 0.1 L/min	Lower expression of myomiR in the highest loaded group (miR-1-3p, miR-206, miR-208a-5p, y miR-499). Higher expression of myomiR in the endurance group
Resistance Exercise		
Reference	Exercise Doses	Epigenetic Changes and Gene Expression
Davidson et al., (2011) [1]	12 weeks 5 days/week 60 min per session 20 sets by muscle group	17 miRNAs were detected, and miR-78, miR-29a, miR-26a, and miR-451 were lower in the low-responders. miR-451 was up-regulated.
Rivas et al., (2014) [24]	3 series of 10 repetitions, 80% Maximum repetition, 2 types of exercises	17 miRNAs were differentially expressed in young people and no changes were found in old individuals. Only miR-423-5p was up-regulated in both young and old.
Ogasawara et al., (2016) [22]	12 weeks: 10 rep, at 70% of 1 RM for 3 sets with 2 min rest intervals. 3 days/week for 6 week.	26 miRNAs were different between high and low responders, miRNA-136-5p and miRNA-376a-3p were up-regulated both in the acute and chronic treatment
Mueller et al., (2011) [20]	2 sessions per week for 12 weeks of training with two weekly resistance exercise sessions or eccentric ergometer sessions	Lower expression of miRNA 1

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش وجود ندارد.

1. Mojdeh, Meraj, Maghsoud Peeri, and Mohammad Ali Azarbayjani. "The effect of aerobic training and Tribulus terrestris extract on muscle atrophy indices and oxidant-pro-oxidant balance in extensor digitorum longus muscles of type 2 diabetic desert rats." (2022): fa100-en101.
2. Banzet S, Chennaoui M, Girard O, Racinais S, Drogou C, Chalabi H, Koulmann N. Changes in circulating microRNAs levels with exercise modality. *Journal of applied physiology*. 2013 Nov 1;115(9):1237-44.
3. Russell AP, Hesselink MK, Lo SK, Schrauwen P. Regulation of metabolic transcriptional co-activators and transcription factors with acute exercise. *FASEB journal*. 2005 Jan 1;19(8):986-8.
4. Bohnert KR, McMillan JD, Kumar A. Emerging roles of ER stress and unfolded protein response pathways in skeletal muscle health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018 Jan;233(1):67-78.
5. [۳۹]Zafari, A., Amini, R., Mahmazi, S. (2025). Brief review of the effects of exercise training on MyomiRs. *Journal of Physiology of Training and Sports Injuries*, 2(4):10-25. [Link] [Persian].
6. Plaza-Diaz, J., Izquierdo, D., Torres-Martos, Á., Baig, A.T., Aguilera, C.M., Ruiz-Ojeda, F.J. (2022). Impact of Physical Activity and Exercise on the Epigenome in Skeletal Muscle and Effects on Systemic Metabolism. *Biomedicines*. 7;10(1):126. doi: 10.3390/biomedicines10010126. PMID: 35052805; PMCID: PMC8773693. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, Nair KS. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*. 2003 Aug 1;52(8):1888-96.
8. Hughes, D.C., Ellefsen, S., Baar, K. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8:a029769. doi: 10.1101/cshperspect. a029769.
9. Mokhtari, H., Zafari, A., Nemati, N. The Effect of a Period of Resistance-Interval Training Versus Resistance-Aerobic Training on Insulin-Like Growth Factor-1 and Strength and Muscle Mass in Trained Young Men. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 23[5]:412-424. 10.32592/jsmj.23.5.412

10. Taylor, J.L., Amann, M., Duchateau, J., Meeusen, R., Rice, C.L. Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016; 48:2294–2306. doi: 10.1249/MSS.0000000000000923.
11. McGee, S.L., Fairlie, E., Garnham, A.P., Hargreaves, M. Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 2009; 587:5951–5958. doi: 10.1113/jphysiol.2009.181065.
12. McGee, S.L., Hargreaves, M. Exercise adaptations: Molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16:495–505. doi: 10.1038/s41574-020-0377-1.
13. Roberts, M.D., Haun, C.T., Vann, C.G., Osburn, S.C., Young, K.C. Sarcoplasmic Hypertrophy in Skeletal Muscle: A Scientific “Unicorn” or Resistance Training Adaptation? *Front. Physiol.* 2020; 11:816. doi: 10.3389/fphys.2020.00816.
14. Krzysztofik, M., Wilk, M., Wojdala, G., Golas, A. Maximizing Muscle Hypertrophy: A Systematic Review of Advanced Resistance Training Techniques and Methods. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16:4897. doi: 10.3390/ijerph16244897.
15. Tarmast, D. The Critical Role of Nutrition in Acceleration of the Rehabilitation Process in Athletes. *Journal of Physiology of Training and Sports Injuries*, 2024, 2(1):29-39. <https://doi.org/10.71702/eps.2024.1106824>.
16. Mottahedy, M., Bagherpour, T., Zafari, A., Nemati, N. Effect of a Single Session of Intense Resistance Exercise with Glutamine Supplementation on the Relative Expression of Alpha and IIX Isoforms of Fast-Twitch Myosin Heavy Chain Gene in Male Rats. *J Gorgan Univ Med Sci* 2024; 26 (2) :12-21. URL: <http://goums.ac.ir/journal/article-1-4377-fa.html>.
17. Hoffman, N.J., Parker, B.L., Chaudhuri, R., Fisher-Wellman, K.H., Kleinert, M., Humphrey, S.J., Yang, P., Holliday, M., Trefely, S., Fazakerley, D.J., et al. Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates. *Cell Metab.* 2015; 22:922–935. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.001.
18. Viollet, B. The Energy Sensor AMPK: Adaptations to Exercise, Nutritional and Hormonal Signals. In: Spiegelman B., editor. *Hormones, Metabolism*

- and the Benefits of Exercise. Springer Nature; Cham, Switzerland: 2017. pp. 13–24.
19. McGee, S.L., Hargreaves, M. Epigenetics and Exercise. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30:636–645. doi: 10.1016/j.tem.2019.06.002.
 20. Tiffon, C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:3425. doi: 10.3390/ijms19113425.
 21. Jacques, M., Hiam, D., Craig, J., Barres, R., Eynon, N., Voisin, S. Epigenetic changes in healthy human skeletal muscle following exercise—A systematic review. *Epigenetics.* 2019; 14:633–648. doi: 10.1080/15592294.2019.1614416.
 22. Widmann, M., Niess, A.M., Munz, B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. *Sports Med.* 2019; 49:509–523. doi: 10.1007/s40279-019-01070-4.
 23. Kietzmann, T., Petry, A., Shvetsova, A., Gerhold, J.M., Gorlach, A. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174:1533–1554. doi: 10.1111/bph.13792.
 24. Rupple, B.A., Godwin, J.S., Mesquita, P.H.C., Osburn, S.C., Vann, C.G., Lamb, D.A., Sexton, C.L., Candow, D.G., Forbes, S.C., Fruge, A.D., et al. Resistance training rejuvenates the mitochondrial methylome in aged human skeletal muscle. *FASEB J.* 2021;35: e21864. doi: 10.1096/fj.202100873RR.
 25. Lim, C., Shimizu, J., Kawano, F., Kim, H.J., Kim, C.K. Adaptive responses of histone modifications to resistance exercise in human skeletal muscle. *PLoS ONE.* 2020;15: e0231321. doi: 10.1371/journal.pone.0231321.
 26. Venkatesh, S., Workman, J.L. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015; 16:178–189. doi: 10.1038/nrm3941.
 27. Liberti, M.V., Locasale, J.W. Histone Lactylation: A New Role for Glucose Metabolism. *Trends Biochem. Sci.* 2020; 45:179–182. doi: 10.1016/j.tibs.2019.12.004.
 28. Seaborne, R.A., Strauss, J., Cocks, M., Shepherd, S., O'Brien, T.D., Someren, K.A.V., Bell, P.G., Murgatroyd, C., Morton, J.P., Stewart, C.E., et al. Methylome of human skeletal muscle after acute & chronic resistance

- exercise training, detraining & retraining. *Sci. Data*. 2018; 5:180213. doi: 10.1038/sdata.2018.213.
29. Izzo, L.T., Wellen, K.E. Histone lactylation links metabolism and gene regulation. *Nature*. 2019; 574:492–493. doi: 10.1038/d41586-019-03122-1.
30. Zhang, Y., Sun, Z., Jia, J., Du, T., Zhang, N., Tang, Y., Fang, Y., Fang, D. Overview of Histone Modification. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1283:1–16. doi: 10.1007/978-981-15-8104-5_1.
31. Severinsen, M.C.K., Pedersen, B.K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr. Rev.* 2020; 41:594–609. doi: 10.1210/endrev/bnaa016.