

## اثر تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن‌های زیر واحد گیرنده استیل کولین گاما و سمافورین a3 عضله گاستروکنمیوس موش‌های صحرایی نر

مژگان حسن زاده<sup>۱</sup>، محمد علی آذربایجانی<sup>۲\*</sup>، شاهین ریاحی ملایری<sup>۳</sup>، مقصود پیری<sup>۱</sup>، حسن متین همائی<sup>۱</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول)

۳. گروه علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

۵. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

\*نویسنده مسئول:

نام: محمد علی آذربایجانی

آدرس: دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۷۲۹۰۸

ایمیل: ali.azarbayjani@gmail.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** افزایش فعالیت زیر واحد گیرنده استیل کولین گاما و سمافورین ۳a به واسطه اثرگذاری بر انتقال پیام عصبی به عضله موجب کاهش عملکرد عضله اسکلتی می گردد. شواهد نشان می دهد فعالیت های بدنی منظم بتواند به واسطه اثر گذاری بر بیان این دو ژن موجب توسعه عملکرد عضلانی گردد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن های زیر واحد گیرنده استیل کولین گاما (CHRNG) و Semaphorine-a3 (Sema3A) عضله گاستروکنمیوس موش - های صحرائی نر بود.

**روش کار:** در یک مطالعه تجربی، ۱۲ سر موش صحرائی نر شش هفته ای، با میانگین وزن ۱۹۵ تا ۲۲۰ گرم به طور تصادفی به ۲ گروه (۶ سر در هر گروه) تمرین مقاومتی (RT) و کنترل (Control) تقسیم شدند. گروه تمرین مقاومتی ۵ روز در هفته به مدت ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده را انجام دادند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و ریکاوری پس از آن آزمودنی ها قربانی و عضله دوقلو جهت تعیین بیان ژن های CHRNG و Sema3A با روش Real time- PCR استخراج شد.

**یافته ها:** بیان ژن های CHRNG ( $P=0/044$ ) و Semaphorine-a3 ( $P=0/040$ ) در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار یافت.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین مقاومتی فزاینده از طریق کاهش بیان ژن های CHRNG و Sema3A در پیوستگاه عصبی عضلانی می تواند موجب بهبود عملکرد عصبی عضلانی شود. بر این اساس توصیه می گردد جهت بهبود عملکرد عضلانی از تمرینات مقاومتی فزاینده استفاده گردد.

**واژگان کلیدی:** تمرین مقاومتی فزاینده، CHRNG، Semaphorine-a3، اتصال عصبی عضلانی

## **The effect of incremental resistance training on the expression of gamma acetylcholine receptor subunit genes and semaphorin-a3 in the gastrocnemius muscle of male rats.**

Hassan zadeh mozhgan<sup>1</sup>, Azarbayjani Mohammad Ali<sup>2\*</sup>, Matin Homaei Hassan<sup>3</sup>

1- Department of exercise physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Department of exercise physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

\* Corresponding Author: Department of Exercise physiology, Central Tehran

Islamic Azad University, P.O.BOX: 1465613111, Tehran, Iran

E-mail address:

3- Department of exercise physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

### **Abstract**

**Background:** Increasing the activity of the gamma acetylcholine receptor subunit and semaphorin a3 by affecting the transmission of nerve messages to the muscle causes a decrease in skeletal muscle function. The evidence shows that regular physical activities can lead to the development of muscle function by affecting the expression of these two genes. The purpose of this study was to investigate the effect of increasing resistance training on the expression of acetylcholine receptor gamma (CHRNG) and semaphorin-a3 (Sema3A) subunit genes in the gastrocnemius muscle of male rats.

**Methods:** In an experimental study, 12 six-week-old male rats, with an average weight of 195-220 grams, were randomly divided into 2 groups (6 in each group), resistance training (RT) and control (Control). The resistance training group performed incremental resistance training 5 days a week for 4 weeks. Twenty-four hours after the last training and recovery session, the subjects' sacrificial and biceps muscles were extracted to determine the expression of CHRNG and Sema3A genes by Real-time method.

**Results:** The expression of CHRNG ( $P=0.044$ ) and Semaphorine-a3 ( $P=0.040$ ) genes decreased significantly in the resistance training group compared to the control group.

**Conclusion:** The results of the present study showed that incremental resistance training can improve neuromuscular function by reducing the expression of CHRNG and Sema3A genes in the neuromuscular junction. Based on this, it is recommended to use increasing resistance exercises to improve muscle performance.

**Keywords:** increasing resistance training, CHRNG, Semaphorine-a3, neuro muscular junction

## مقدمه

عضله اسکلتی بافتی بسیار ناهمگن بوده که می تواند خود را با محرک های مختلفی که بر آن اعمال می گردد، سازگار کند(۱). اساس سازگار پذیری عضله با کنترل عصبی نیرومند در تولید نیرو و تنظیم فرآیندهای رونویسی و ترجمه ژن های مرتبط با عملکرد عصب (۲) و انتقال نیرو از تاندون به استخوان در ایجاد حرکت ضروری است(۱). همچنین عضله اسکلتی بافت هدفمندی در فعل و انفعالات هورمونی می باشد(۳). ژن های مهمی در پیوستگاه عصبی-عضلانی در محل اتصال سلول عضله به پایانه عصب حرکتی به عنوان انتقال دهنده پیام عصبی در مهار مهاجرت سلول، تضعیف قدرت و کاهش عملکرد عضله در ایجاد دیستروفی غیر مرضی نقش مهمی دارند(۴). کم تحرکی یا بی تحرکی می تواند منجر به تولید برخی از پروتئین های مهارگر در محل تلاقی عصب به عضله، باعث کاهش خوشه گیری استیل کولین (AChR) شده (۵) و به واسطه اثر ضد رگ زائی موجب آتروفی عضلانی، کاهش تولید نیرو و سرانجام افت عملکرد عضله اسکلتی گردد (۶). زیر واحد گیرنده استیل کولینی گاما (CHRN $\gamma$ )<sup>۱</sup> با اثرگذاری بر تولید و فعالیت استیل کولین(۷)، می تواند بر انقباض عضلانی و تولید نیرو عضلانی اثرگذار باشد(۸). از طرفی کم تحرکی همراه با افزایش سن باعث افزایش در تراکم بافت های غیر انقباضی شده و بر قدرت عضلانی اثرگذار است(۹). در این خصوص به بیان دسته ای از پروتئین های هدایت آکسونی به نام سمافورین ها که در پایانه های عصب حرکتی موجب تغییرات عملکرد آکسونی در سلول هدف می شوند توجه معطوف شده است(۱۰). سمافورین ها در سیستم عصبی، ایمنی و قلب و عروق بیان می شوند(۱۱). از میان مجموعه سمافورین، نوع a3 آن (Semaphorine-a3) در پایانه های عصبی عضلانی تارهای نوع ۲ (II) بیان شده که به واسطه اثرگذاری بر گیرنده های نروپیلین ۱ (NRP-1)<sup>۲</sup> و پلکسین a (PLX-A)<sup>۳</sup> موجب اختلال عملکرد آکسون شده(۱۲)، هدایت عصبی را به سمت سلول عضله مهار نموده و با کاهش در تولید نیرو قدرت عضله را کاهش می دهد(۱۳). گزارش شده مهار کننده های تولید نیرو که بر اتصالات عصبی عضلانی تاثیر دارند، در تارهای تند انقباض به دلیل وجود پایانه های استیل کولینی بیشتر اثرگذاری بالاتری داشته و در صورت افزایش این فاکتورهای مهار بر تولید نیرو و کاهش قدرت تاثیر می گذارند(۱۱). با این حال بر اساس مطالعات انجام شده، انجام فعالیت های بدنی منظم می تواند به عنوان مکانیسم محافظتی غیر تهاجمی در پیشگیری از انواع بیماری ها(۱۴) و حفظ ساختار و عملکرد سیناپس در جلوگیری از بیماری های مرتبط با سیستم عصبی عضلانی موثر واقع شود(۱۵). در رابطه با تاثیر تمرین با توجه به ویژگی های اساسی آن (شدت، مدت و نوع) و حجم عضلات در حال انقباض نتایج متفاوت(۱۶) و متناقضی بدست آمده است(۱۷). گزارش شده تمرین مقاومتی مانند وزنه برداری می تواند باعث گسترش اجزاء پیش و پس سیناپسی در اتصال عصبی-عضلانی شود(۱۸). زیرا در اجرای این نوع تمرین به دلیل استفاده از بارهای فزاینده و تولید متابولیت های بافتی در بکارگیری تارهای تند تنش مساحت پیش سیناپسی و سپس در زمان ریکاوری به دلیل اکسیژن رسانی بیشتر مساحت پس سیناپسی افزایش می یابد(۱۹). در حالیکه تمرین استقامتی در پیوندگاه عصبی عضلانی (NMJ)<sup>۴</sup> از طریق توسعه بیوژنز میتوکندری و افزایش تولید فاکتور مرتبط با ژن کلسی تونین جسم سلولی نوروون های حرکتی سرعت انتقال پیام عصبی را به عضله اسکلتی افزایش می دهد (۲۰). تمرین استقامتی پیوستگاه عصبی عضلانی و سطح مقطع اتصال عصب به عضله را با فعال سازی گیرنده های استیل کولین و تولید استیل کولین استراز افزایش می دهد(۲۱). بر طبق مطالعات مروری گذشته مقادیر فعالیت استیل کولین استراز در تارهای تند انقباض در مقایسه با تارهای کند انقباض بیشتر است(۷)، تمرین مقاومتی تنش ویژه عضله در حال انقباض را از طریق افزایش فراهمی یون سدیم، کلسیم و

1- Acetylcholine receptor subunit gamma

2 - Neuropilin-1

3 - Plexin-A

4 - Neuro muscular junction

رهایش استیل کولین از پایانه‌های عصبی به طور سریع افزایش داده و تسهیل بیشتری در اتصال عصبی عضلانی ایجاد می‌کند (۲۲). همینطور در اجرای تمرین مقاومتی استراحت بین تکرارهای شدید عامل مهم‌تری است که موجب راه اندازی مسیر هایپرتروفی از راه برانگیختگی عصب حرکتی در عضلات تند انقباض و بهبود قدرت می‌شود (۲۳) و در مقایسه با تمرین استقامتی با شدت کمتر و در طول دوره طولانی‌تر، تمرین مقاومتی با افزایش فراخوانی تارهای نوع II در راه اندازی ایزوفرم‌های زنجیره سنگین میوزین (MHC)<sup>۵</sup> موثر بوده و موجب افزایش محتوای کمی وزیکول‌ها و کاهش خستگی سیناپسی می‌گردد (۲۴). شواهد نشانی می‌دهد شدت تمرین به عنوان عامل موثرتری در بهبود بیان ژن، پیشگیری از جهش، تعدیل در رونویسی و ترجمه ژن باعث بهبود فعالیت آنزیم و سنتز پروتئین‌های اثرگذار بر انتقال پیام از عصب حرکتی به عضله اسکلتی می‌شود (۱۷). بازسازی آسیب در ناحیه پیوستگی عصب به عضله بر اثر تحمل و تکرار اضافه بار مکانیکی در محدودیت جریان خون، هایپوکس موقتی، پاسخ‌های آندوکراین و تجمع مواد متابولیکی از جمله اسید لاکتیک و آدنوزین دی فسفات (ADP)<sup>۶</sup> را به همراه داشته (۲۵) و در دوره ریکاوری پس از تمرین در تولید نوتروتروفین‌ها و کارایی عصبی عضلانی تاثیر بسزائی دارد (۲۶). بر اساس مطالعات انجام شده در هفته‌های اول اجرای تمرین قدرتی سازگاری‌های عصبی بیشتر نمایان می‌شود که مقدم بر هایپرتروفی عضلانی می‌باشد (۲۲). با این حال بیشتر مطالعات انجام شده در خصوص تمرینات مقاومتی بر مدل‌های بالینی پرداخته‌اند (۴) و مطالعه در خصوص تاثیر تمرین مقاومتی شدید بر بهبود عملکرد عصبی-عضلانی در آزمودنی‌های سالم اندک می‌باشد، لذا مطالعه حاضر اثر ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن‌های CHRNA3 و Semaphorine-3a در عضله گاستروکنمیوس موش‌های صحرائی نر سالم را مورد مطالعه قرار داده است.

## روش شناسی

### آزمودنی‌ها

در یک کارآزمایی تجربی ۱۴ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار، در دامنه وزنی ۱۹۵ تا ۲۲۰ گرم خریداری و به آزمایشگاه حیوانات انتقال داده شد. جدول ۱. بعد از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، آزمودنی‌ها به طور تصادفی در دو گروه ۶تایی شامل تمرین مقاومتی فزاینده (RT) و کنترل (C) قرار گرفتند. رت‌ها در قفس‌های پلی کربنات شفاف ساخت شرکت رازی راد در محیط با درجه حرارت  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ با دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص حیوانات (پلت) نگهداری شدند. تمامی مراحل مطالعه با رعایت اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

### برنامه تمرین مقاومتی فزاینده

برای اجرای برنامه تمرین مقاومتی فزاینده، پس از یک هفته آشنا سازی آزمودنی‌ها با برنامه تمرین مقاومتی (نردبان با ارتفاع ۱۱۰ سانتی متر، فاصله بین هر پله ۲ سانتی‌متر و شیب نردبان ۸۰ درصد) بدون حمل وزنه به کمک تمرین دهنده ۳ تا ۵ تکرار بالا رفتن از پله‌ها را انجام دادند. قبل از اجرای پروتکل تمرین مقاومتی فزاینده ابتدا حداکثر یک تکرار بیشینه (IRM) آزمودنی‌ها با افزودن وزنه‌ای به دم به وسیله چسپ لکوپلاست (قبل از تمرین حساسیت دم موش‌ها به این نوع چسپ بررسی شد) انجام شد. تمرین در جلسه اول با افزودن وزنه‌ای به مقدار ۵۰ درصد وزن بدن به دم آنها آغاز شد، سپس ۳۰ گرم وزنه به هرست اضافه شد و تا زمانی که آزمودنی‌ها قادر به بالا بردن وزنه نبودند ادامه یافت، بر این اساس آخرین وزنه‌ای که آزمودنی‌ها حمل کردند به عنوان حداکثر یک تکرار بیشینه در نظر گرفته شد (۲۷). برنامه تمرین مقاومتی به مدت ۴ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد و روز ششم در هر هفته جهت سنجش حد اکثر یک تکرار بیشینه آنها برای اضافه شدن تدریجی وزنه برای هفته بعد در نظر گرفته شد. قبل از اجرای تمرین ابتدا برنامه گرم کردن را ۳ تکرار بدون حمل وزنه انجام دادند، سپس اجرای تمرین مقاومتی در هفته اول با ۵۰ درصد از وزن بدن آزمودنی‌ها انجام شد و برای جلسات بعد با ۵۰ درصد آخرین حمل شده تمرین آغاز

<sup>5</sup> - Myosin heavy chain

<sup>6</sup> - Adenosine Diphosphate

می‌گردید، به این ترتیب بار تمرین در هفته اول شامل ۵۰ درصد، هفته دوم ۷۵ درصد، هفته سوم ۹۰ و در هفته چهارم با ۱۰۰ درصد حداکثر وزنه‌ای بود که موفق به حمل آن بر روی نردبان شده بودند. تعداد تکرار در هر جلسه ۲ تکرار و در ۳ ست با زمان استراحت بین هر تکرار ۱ دقیقه و بین هرست ۲ دقیقه در نظر گرفته شد (۲۷) در این مدت جهت یکسان سازی، گروه کنترل نیز ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه بر روی نردبان قرار داده می‌شدند.

## قربانی نمودن حیوانات، بافت برداری

در هفته چهارم، ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و ریکاوری بعد از آن، موش‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بیهوش شدند. سپس نمونه خونی به طور مستقیم از بطن چپ قلب موش‌ها جمع‌آوری شد تا بدینوسیله موجب مرگ آزمودنی‌ها گردد. سپس بافت عضله دوقلو با برش اندام تحتانی بلافاصله استخراج و در نیتروژن -۲۰- منجمد و برای سنجش بیان ژن در فریزر -۸۰- نگهداری شد.

## اندازه گیری بیان ژن

جهت سنجش بیان ژن CHR-G و Sema3A از روش Realtime-PCR با Premix Extaqit و از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده گردید و اندازه گیری مقدار بیان این ژن به صورت توأمان با هر یک از ژن‌ها به وسیله کیت Mir nasy 50 mini kit (qiagene ساخت آلمان) بر اساس دستورالعمل انجام شد. برای استخراج RNA میزان ۵۰ میلی گرم بافت منجمد عضله گاستروکنمیوس رت هموژن شده و طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت محلول RNA از آن استخراج و به وسیله آنزیم DNaseI از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های تخریب کننده RNA پاکسازی گردید. از هرکدام از نمونه‌ها ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA استفاده شد. مقدار نسبی بیان ژن برای ژن‌های مورد مطالعه در عضله دوقلو با کمک پرایمرهای اختصاصی آنها اندازه گیری شد و نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانوگرمی برای تمام نمونه‌های استخراج شده ۱/۸ تا ۲ بود. جهت بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز ۱ درصد استفاده شد. لازم به ذکر است قبل از سنجش cDNA برای اطمینان از نبود DNA در نمونه استخراج شده DNAs treatment (thermos scientific , ساخت آلمان) انجام شد. سنتز cDNA به وسیله کیت transe criptor first strand cDNAsynthesis (roch , ساخت آلمان) طبق دستورالعمل کیت‌ها انجام شد. برنامه Real time PCR با دستگاه Rotogene 6000, (corbet" , ساخت آلمان) انجام شد. این برنامه بر طبق Syber Green (ampligon , ساخت دانمارک) با دور ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه و بلافاصله ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه با پرایمر طراحی شده (ساخت نیکا زیست ژن ایران) انجام گردید. کمی سازی بیان ژن‌های مورد نظر به وسیله فرمول  $-\Delta\Delta ct$  و ۲ مقادیر Change Fold محاسبه شد. پرایمرهای مورد استفاده در جدول ارائه شده است.

### جدول ۱- پرایمرهای مورد استفاده.

Gene name	Forward	Reverse
CHRNA7	AGAGAATGGTCCAGAAATGAG	GCTAGGAAACAGACACGGT
Sema3A	CTACTGGACATTTCTTTGGTC	GGCTCCTGCTTCGTAGTCT
GAPDH	AAGTTCACGGCACAGTCAAGG	CATACTCAGCACCAGCATCACC

CHRNA7: Acetylcholine receptor subunit gamma, Sema3A: Semaphorine-a3, GAPDH: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase.

## مدل آماری

داده‌های به دست آمده از سنجش‌های ژنتیک بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلیک مشخص شد. تعیین اختلاف بین گروه‌های تمرین مقاومتی فزاینده و کنترل با استفاده از آزمون t

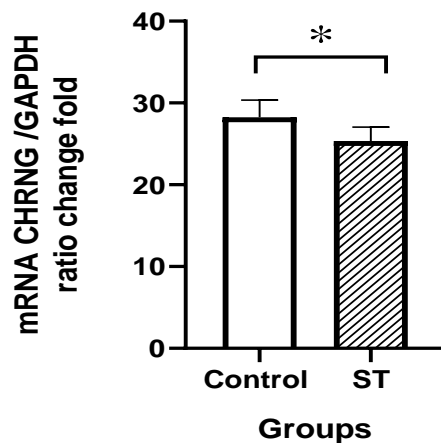
برای گروه‌های مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار Graph pad prism نسخه ۸ اجرا شد.

## یافته‌ها

تغییرات وزن آزمودنی‌ها پس از گذشت ۴ هفته تمرین مقاومتی از نظر آماری تغییر معناداری نیافت جدول ۲. جدول ۲- وزن آزمودنی‌ها در گروه تمرین مقاومتی فزاینده و کنترل در بیش از ۳۰٪ و پس از ۳۰٪. اطلاعات براساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

معناداری	تمرین مقاومتی فزاینده	کنترل	
P=0.124	۲۰۹/۱۹±۱۰/۳۷	۲۰۵/۱۶±۱۴/۴۱	وزن پیش آزمون (گرم)
P=0.698	۲۰۸/۲۱±۱۲/۷۳	۲۰۷/۴۶±۱۲/۶۲	وزن پس آزمون (گرم)

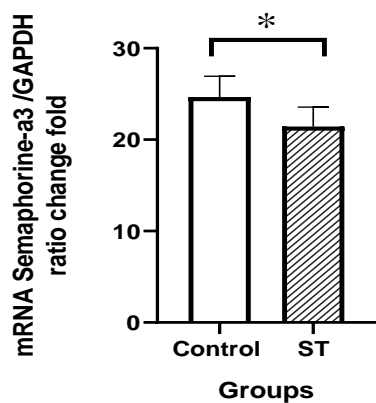
تمرین مقاومتی فزاینده موجب کاهش معنادار بیان ژن CHRNG عضله گاستروکنمیوس نسبت به گروه کنترل ( $P=0.044$ ). شکل ۱.



شکل ۱: نسبت بیان ژن CHRNG به GAPDH در گروه تمرین مقاومتی فزاینده و گروه کنترل.

\*نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل ( $P=0.05$ ). اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

تمرین مقاومتی فزاینده بیان ژن Sema3A عضله گاستروکنمیوس را نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کاهش داد ( $P=0.040$ ). شکل ۲.



شکل ۲: نسبت بیان ژن Sema3A به GAPDH در گروه تمرین مقاومتی فزاینده و گروه کنترل.

\*نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل ( $P=0.05$ ). اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.



تحقیق حاضر به بررسی اثر ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن‌های **CHRNG** و **Sema3A** عضله گاستروکنمیوس موش‌های صحرائی نر سالم پرداخت. بر طبق یافته‌های بدست آمده بیان ژن‌های **CHRNG** و **Sema3A** در گروه تمرین مقاومتی فزاینده نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت. در حالیکه تفاوت معناداری در وزن مشاهده نشد. شدت و مدت تمرین به عنوان دو عامل مهم در اثر گذاری تمرین به ویژه تمرین مقاومتی بر بهبود عملکرد عصبی-عضلانی در نظر گرفته شده است (۱۷). از طرف دیگر بکار گیری توده عضلانی بزرگ در تمرین هزینه متابولیکی بالاتری نسبت به بکارگیری حجم عضلانی کوچکتر و پاسخ متابولیکی بالاتری در قسمت‌های ریز سلولی و مولکولی ایجاد نموده و پاسخ‌های عملکردی بالاتری به همراه دارد (۵). از این‌رو تمرین با شدت بالا با بکارگیری عضلات حجیم در فراخوانی و افزایش فعالیت تارهای تند انقباض موجب افزایش در پاسخ یون‌های  $K^+$  و  $Na^+$  همراه با کلسیم، رها سازی بیشتر استیل کولین را از پایانه‌های عصب از انتهای تارهای عضلانی موجب شده و پاسخ سازگاری عصبی-عضلانی بیشتری ایجاد می‌کند (۲۲). از آنجاییکه سرعت انتقال پیام‌های تحریکی از آکسون انتهای تار عضله درگیر در فعالیت فزایش یافته، در نتیجه نیروی بیشتری توسط عضله تولید می‌شود (۲۰). به این دلیل هنگام انقباضات مکرر با تحمل بار مکانیکی افزایش یافته، محدودیت موقتی در جریان خون و متعاقب آن هاپیوکسمی موقت، دمای عضله درگیر انقباض را افزایش داده و به واسطه افزایش متابولیت‌های ناشی از انقباض مانداسید لاکتیک و آدنوزین تولید و آزادسازی استیل کولین در فضای پیش سیناپسی را گسترش می‌دهد (۱۸). اما در زمان ریکاوری پس از تمرین، به وسیله تولید گشاد کننده‌هایی از جمله نیتریک اکساید و پروستاگلاندین‌ها باعث خون‌رسانی بیشتر به عضله شده و با فعال‌سازی نوتروفین‌های انتهای تار تولید استیل کولین استراژ فضای پس سیناپسی را گسترش می‌دهد (۱۹). همین‌طور اجرای برنامه قدرتی به وسیله بکارگیری عضلات نوع II، تنش ویژه عضلانی ایجاد نموده و بر این اساس نسبت به تمرین زیر بیشینه که در مدت طولانی تری اجرا می‌شود، خستگی کمتری به همراه داشته و می‌توان اینگونه از تمرینات را برای اجرای افراد با سطوح سلامت و آمادگی جسمانی متفاوت طرح ریزی کرد (۲۴). همچنین تارهای تند انقباض موجود در عضلات اسکلتی دارای گیرنده‌های آندروژنیک هستند که در تمرین قدرتی به کار گرفته می‌شوند و بعد از تمرین موجب فراخوانی فاکتورهای رشدی شده و از تخریب عضلات جلوگیری می‌کنند (۲۸). گزارش شده ۱۲ هفته تمرین هوازی بر روی تردمیل بر توزیع مقادیر گیرنده‌های استیل کولین  $\alpha$  در اتصال عصبی-عضلانی تاثیری ندارد (۲۹). در حالیکه گزارش شده تمرین ترکیبی (قدرتی-استقامتی) افزایش بالاتری بر افزایش تعداد گیرنده‌های استیل کولین در تارهای تند و کند انقباض نسبت به دو نوع تمرین دیگر ایجاد کرده زیرا موجب افزایش عملکرد گیرنده‌های کلسی‌تونین  $CGPR^{\gamma}$  در انتهای صفحه محرکه تار عضله در حال انقباض و افزایش عملکرد گیرنده‌های استیل کولین شده است (۳۰). در بررسی پاسخ الگوهای متفاوت تمرین بر تغییرات فاکتورهای آتروفی در عضله گاستروکنمیوس موش نژاد اسپیروگوداولی گزارش شده تمرین استقامتی بر روی تردمیل و گروه تعلیق اندام هر دو کاهش معناداری در وزن عضله دوقلو همراه با افزایش بیان ژن‌های تخریب‌گر بافت عضله شامل  $Murf^8$  و  $Foxo^9$  نشان دادند، در حالیکه در گروه تمرین مقاومتی برون‌گرا تفاوتی در وزن عضله و بیان ژن‌های درگیر در روند آتروفی مشاهده نشد (۳۱). نتایج مطالعه سوخو و همکاران (۲۰۰۳) در تاثیر ۸ هفته تمرین قدرتی روی نردبان دارای ۲۶ پله با عمود ۸۵ درجه، ۵ روز در هفته که در هفته اول با وزنه ۳۰ درصدی وزن آغاز شد و به ۲۰۰ درصد وزن بدن در هفته آخر رسید، تفاوتی در توده عضلات نعلی و دوقلو مشاهده نکردند اما توده عضله خم کننده انگشتان پا افزایش یافت (۳۲). نتایج مطالعه قدیمی و همکاران (۱۳۹۵) در تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده به مدت ۳ روز در هفته با حمل وزنه‌های ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۰۰ درصد وزن بدن، میزان پروتئین آگرین و میزان استیل کولین در عضله نعلی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری یافت و چنین گزارش شد که تمرین مقاومتی با اضافه بار تدریجی سازگاری‌های بالاتری در فراخوانی عصب عضله در بهبود تولید نیرو و قدرت عضله ایجاد می‌کند (۳۳). گزارش شده ۴ هفته تمرین **HIIT** و ۵ جلسه در هفته بیان ژن **Sema3A** را در عضلات طویل انگشتان پای موش پیر کاهش داده است. که از دلایل آن بکارگیری تارهای تند انقباض در اجرای تناوب‌های شدید عنوان شده است (۳۳). طبق یافته‌های بدست آمده از مطالعه حاضر تمرین مقاومتی فزاینده بر مقدار وزن آزمودنی‌ها تفاوتی ایجاد نکرد که از دلایل آن می‌توان به طول دوره تمرین

7- Calcitonin- Gene related peptide

8- Muscle Ring- finger protein

9- Muscle Atrophy F- box

اشاره کرد. با این حال چهار هفته تمرین مقاومتی فزاینده موجب کاهش معنادار در بیان ژنهای *CHRNG* و *Sema3A* در پیوستگاه عصبی عضله گاستروکنمیوس موش صحرانی شد. بر اساس این تغییرات این احتمال وجود دارد که فضای پیش سیناپسی گسترش یافته و می‌تواند موجب بهبود عملکرد عصبی عضلانی شود. از دلایل این اثر گذاری می‌توان به مکانیسم شدت تمرین بر تنظیم بیان ژنهای مذکور در بهبود عملکرد عصبی عضلانی (۲۲) بر اساس تئوری اصل اندازه و کنترل عصب حرکتی اشاره کرد. بر اساس اصل اندازه در فرخوانی واحدهای حرکتی، سیستم عصبی برای انجام انقباضات ضعیف‌تر و کوچک‌تر واحدهای حرکتی کوچک درون عضله را فعال می‌کند و با افزایش بار کار واحدهای حرکتی بزرگتر را راه اندازی می‌کند، لذا این یکی از راهکارهایی است که با تمرینات مقاومتی، واحدهای حرکتی بزرگی که ممکن است قبلاً کمتر فعال شده باشند بیشتر فراخوان شده و قدرت عضلانی افزایش یابد. کنترل عصب حرکتی با تعیین اینکه کدام و چه مقدار واحد حرکتی برای تولید نیرو نیاز به فعالیت دارند برای تولید نیروی بیشینه وارد عمل شوند، در نتیجه فعالیت مقاومتی می‌تواند موجب تولید نیروی عضلانی بیشتری از راه برانگیختگی و فعالیت واحدهای حرکتی بزرگتر گردد (۳۴). این موضوع نشان می‌دهد تمرین مقاومتی با شده فزاینده عامل موثری بر تنظیم بیان ژن های در گیر در روند انتقال پیام عصبی می‌باشد (۱۷). با این حال هنوز به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است. در این مطالعات عوامل اثر گذار بر پیوند گاه عصبی عضلانی در سطح ژن مورد بررسی قرار گرفت. یکی از محدودیت های این مطالعه عدم اندازه گیری ویژگی های هیستولوژیک عصب و عضله می باشد، که پیشنهاد می گردد جهت روشن شدن اثر دقیق تمرین مقاومتی بر عوامل پیوستگاه عصبی - عضلانی این عوامل نیز مورد مطالعه قرار گیرند.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد چهار هفته تمرین مقاومتی فزاینده موجب کاهش بیان ژن های *CHRNG* و *Sema3A* در پیوستگاه عصبی عضلانی عضله گاستروکنمیوس شده که با توجه به نقش این ژن ها، می‌تواند موجب بهبود عملکرد عصبی عضلانی شود. بر اساس این یافته های اثرگذاری تمرینات مقاومتی فزاینده به واسطه اثر گذاری بر ژن های اثر گذار در پیوستگاه عصبی عضلانی اثر خود را بر عملکرد عضله اسکلتی اعمال می نمایند. با این وجود نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه وجود دارد.

### پیشنهادات

پیشنهاد می شود در مطالعات آینده طول مدت مصرف مکمل همراه با انجام تمرین در شدت و مدت های مختلف بررسی شود.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی است، بدین وسیله از حمایت های معنوی معاونت پژوهش و فناوری این واحد دانشگاهی تشکر و قدردانی می گردد.

### تعارض منافع

عدم تعارض منافع توسط نویسندگان اعلام می گردد.

### منابع

1. Harridge SD. Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function. *Experimental physiology*. 2007;92(5):783-97.
2. Koulmann N, Bigard A-X. Interaction between signalling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise. *Pflügers Archiv*. 2006;452(2):125-39.
3. Kraemer WJ, Spiering BA. Skeletal muscle physiology: plasticity and responses to exercise. *Hormone Research in Paediatrics*. 2006;66(Suppl. 1):2-16.
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(9):545-58.

- .<sup>o</sup> Suzuki T, Do M-KQ, Sato Y, Ojima K, Hara M, Mizunoya W, et al. Comparative analysis of semaphorin 3A in soleus and EDL muscle satellite cells in vitro toward understanding its role in modulating myogenin expression. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2013;45(2):476-82.
- .<sup>7</sup> Bussolino F, Valdembri D, Caccavari F, Serini G. Semaphoring vascular morphogenesis. *Endothelium*. 2006;13(2):81-91.
- .<sup>y</sup> Pumplun DW, Reese T, Llinas R. Are the presynaptic membrane particles the calcium channels? *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(11):7210-3.
- .<sup>^</sup> Hoffmann K, Müller JS, Stricker S, Megarbane A, Rajab A, Lindner TH, et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal  $\gamma$  subunit. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(2):303-12.
- .<sup>9</sup> Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjær M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20(1):49-64.
- .<sup>10</sup> Venkova K, Christov A, Kamaluddin Z, Kobalka P, Siddiqui S, Hensley K. Semaphorin 3A signaling through neuropilin-1 is an early trigger for distal axonopathy in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2014;73(7):702-13.
- .<sup>11</sup> Svensson A, Libelius R, Tågerud S. Semaphorin 6C expression in innervated and denervated skeletal muscle. *Journal of molecular histology*. 2008;39(1):5-13.
- .<sup>12</sup> De Winter F, Vo T, Stam FJ, Wisman LA, Bär PR, Niclou SP, et al. The expression of the chemorepellent Semaphorin 3A is selectively induced in terminal Schwann cells of a subset of neuromuscular synapses that display limited anatomical plasticity and enhanced vulnerability in motor neuron disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2006;32(1-2):102-17.
- .<sup>13</sup> Deschenes MR, Roby MA, Eason MK, Harris MB. Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. *Experimental gerontology*. 2010;45(5):389-93.
- .<sup>14</sup> Gyorkos AM, McCullough MJ, Spitsbergen JM. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise. *Neuroscience*. 2014;257:111-8.
- .<sup>15</sup> Smith MB, Mulligan N. Peripheral neuropathies and exercise. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2014;30(2):131-47.
- .<sup>16</sup> Gyorkos AM, Spitsbergen JM. GDNF content and NMJ morphology are altered in recruited muscles following high-speed and resistance wheel training. *Physiological reports*. 2014;2(2):e00235.
- .<sup>17</sup> Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 $\alpha$  and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011.
- .<sup>18</sup> Deschenes M, Tenny K, Wilson M. Increased and decreased activity elicits specific morphological adaptations of the neuromuscular junction. *Neuroscience*. 2006;137(4):1277-83.
- .<sup>19</sup> Wilson MH, Deschenes MR. The neuromuscular junction: anatomical features and adaptations to various forms of increased, or decreased neuromuscular activity. *International journal of neuroscience*. 2005;115(6):803-28.
- .<sup>20</sup> Gharakhanlou R, Chadan S, Gardiner P. Increased activity in the form of endurance training increases calcitonin gene-related peptide content in lumbar motoneuron cell bodies and in sciatic nerve in the rat. *Neuroscience*. 1999;89(4):1229-39.
- .<sup>21</sup> Uchitel O, Protti D, Sanchez V, Cherksey B, Sugimori M, Llinas R. P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(8):3330-3.
- .<sup>22</sup> Maffiuletti NA, Zory R, Miotti D, Pellegrino MA, Jubeau M, Bottinelli R. Neuromuscular adaptations to electrostimulation resistance training. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2006;85(2):167-75.
- .<sup>23</sup> Lee S, Farrar RP. Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. *Journal of Exercise physiology online*. 2003;6.(2)
- .<sup>24</sup> Gardiner PF. Neuromuscular aspects of physical activity: *Human Kinetics*; 2001.

- ۲۵ Scott BR, Slattery KM, Sculley DV, Dascombe BJ. Hypoxia and resistance exercise: a comparison of localized and systemic methods. *Sports medicine*. 2014;44(8):1037-54.
- ۲۶ Sakuma K, Watanabe K, Sano M, Uramoto I, Nakano H, Li Y-J, et al. A possible role for BDNF, NT-4 and TrkB in the spinal cord and muscle of rat subjected to mechanical overload, bupivacaine injection and axotomy. *Brain research*. 2001;907(1-2):1-19.
- ۲۷ Gil JH, Kim CK. Effects of different doses of leucine ingestion following eight weeks of resistance exercise on protein synthesis and hypertrophy of skeletal muscle in rats. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2015;19(1):31.
- ۲۸ Azarbaijani M, Nikbakht H, Rasae M, Sabeti Kh. Effect of exhaustive incremental exercise session on salivary testosterone and cortisol in wrestlers. *The Journal of Applied Sport Science Research*. 2002;4:101-14.
- ۲۹ Fahim MA. Endurance exercise modulates neuromuscular junction of C57BL/6Nnia aging mice. *Journal of applied physiology*. 1997;83(1):59-66.
- ۳۰ Ciobica A, Popescu R, Haulica I, Bild W. Aspects regarding the neurobiology of psycho-affective functions. *Journal of Medical Biochemistry*. 2012;31(2):83-7.
- ۳۱ Su Y-H, Su Z, Zhang K, Yuan Q-K, Liu Q, Lv S, et al. The changes of p-Akt/MuRF1/FoxO1 proteins expressions in the conditions of training and immobilization in rats' gastrocnemius muscle. *Sheng li xue bao: [Acta physiologica Sinica]*. 2014;66(5):589-96.
- ۳۲ ایلخانلار ق، حسن، نورشاهی، خداقلی، قراخانلو. اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر میزان پروتئین آگرین در عضلات اسکلتی موش های سالمند و بیستار. پژوهشنامه فیزیولوژی ورزشی کاربردی. ۲۰۱۶؛ ۱۲(۲۳): ۸۷-۹۸.
- ۳۳ حرمتی ق، امینایی، دخیلی، امیربهادر، شکاری ا. تاثیر یک دوره تمرین ورزشی با شدت بالا بر بیان ژن سمافورین A۳ در عضله بازکننده طویل انگشتان پای موش های پیر C57BL/6. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام. ۲۰۱۷؛ ۲۵(۱): ۹۲-۱۰۲.
- ۳۴ Gerrett N, Ouzzahra Y, Redortier B, Voelcker T, Havenith G. Female thermal sensitivity to hot and cold during rest and exercise. *Physiology & behavior*. 2015;152:11-9.