

تأثیر فعالیت ورزشی بر زنجیره سنگین میوزین

هستی شری زاده*

شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: hastisherizadeh@gmail.com

چکیده

عضله اسکلتی بافت هتروژنیک متشکل از انواع فیبر تند و کند است. یکی از ویژگی‌های عضلات اسکلتی، ساختار سازمان یافته فیبرهای آن است که انواع قابلیت‌های عملکردی را برای این بافت به ارمغان می‌آورد. همچنین فیبرهای عضلانی قادر به تنظیم خواص فنوتیپی خود در پاسخ به نیازهای عملکردی متفاوت هستند. انواع فیبرهای عضلانی را می‌توان با توجه به تفاوت در خواص ساختاری و عملکردی آن‌ها مشخص کرد. تفاوت بین فیبرهای عضلانی به تارچه‌های انقباضی اکتین و میوزین مربوط می‌شود. اکتین در بسیاری از فرآیندهای سلولی از جمله انقباض عضلانی شرکت می‌کند. میوزین، نوعی موتور مولکولی است و انرژی شیمیایی آزاد شده از ATP را به انرژی مکانیکی تبدیل می‌کند. این تولید انرژی از طریق آنزیم هیدرولیز کننده ATP موجود در زنجیره سنگین میوزین رخ می‌دهد. ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه‌شدگی را تعیین می‌کند. تفاوت انرژی لازم جهت تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در تغییر ایزوفرم‌های MHC موثر باشد. به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی از طریق مکانیزم‌هایی می‌تواند موجب تغییر در ایزوفرم‌های MHC و به دنبال آن تغییر در فنوتیپ تار عضلانی شود. در این مطالعه به بررسی اثر ورزش بر ایزوفرم‌های MHC می‌پردازیم.

کلیدواژگان: فعالیت ورزشی، تارهای عضلانی، زنجیره سنگین میوزینی، پلاستیسیته عضلانی

مقدمه

عضلانی و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای حرکتی دیگر در یوکاریوت‌ها شناخته شده‌اند. تولید انرژی در میوزین از طریق تعدادی آنزیم هیدرولیز کننده ATP (ATPase) موجود در زنجیره سنگین میوزین (در ناحیه سر)، رخ می‌دهد. ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه‌شدگی را با توجه به سطح مقطع هر تار عضلانی تعیین می‌کند. به نظر می‌رسد تارهای عضلانی توانایی محدودی برای تغییر از نوعی به نوع دیگر را دارند و در مرحله تغییر، تارها نسبت زیادتری از ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی را بیان می‌کنند. سوالی که در برخی از پژوهش‌ها مورد بررسی قرار گرفته این است که فعالیت ورزشی می‌تواند موجب تغییراتی در ایزوفرم‌های سنگین میوزین و به دنبال آن تغییر رخ‌مانه تار عضلانی شود یا خیر.

اکتین

پروتئین اکتین برای اولین بار توسط برونو استراوب^۱ در سال ۱۹۴۳ که در آزمایشگاه آلبرت زنت گیورگی^۲ گروه بیوشیمی در دانشگاه سگد^۳ (مجارستان) کار می‌کرد، شناسایی شد (۲).

سیستم عضلانی برای کنترل حرکت بدن و اندام‌های داخلی ما کار می‌کند. بافت عضلانی حاوی فیبرهای عضلانی است. فیبرهای عضلانی خود از میوفیبریل‌ها تشکیل شده‌اند. میوفیبریل‌ها از میوفیلانت‌هایی به نام رشته‌های اکتین و میوزین تشکیل شده‌اند که در واحدهایی به نام سارکومر تکرار می‌شوند و واحدهای عملکردی اصلی برای انقباض عضلانی هستند. به طور کلی دو نوع فیبر عضلانی وجود دارد: نوع I که کند است و نوع II که سریع به حساب می‌آید. نوع II نیز به دو بخش تقسیم می‌شود: نوع IIA (اکسیداتیو) و نوع IIX (گلیکولیتیک) که در مجموع سه نوع فیبر اصلی را می‌سازند. این الیاف دارای خواص متابولیکی، انقباضی و واحد حرکتی نسبتاً متمایزی هستند. اکتین‌ها یکی از سه جزء اصلی اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهند و نقش اساسی در شکل و تحرک سلول، حمل و نقل درون سلولی، انقباض عضلانی و پویایی اندام‌ها و سایر موارد دارند. نقش عمده این پروتئین در سیستم‌های نیروزای مکانیکی عضلات و سایر سلول‌هاست. میوزین‌ها نیز آبرخانواده‌ای از پروتئین‌های حرکتی هستند که بیشتر به دلیل نقش آن‌ها در انقباض

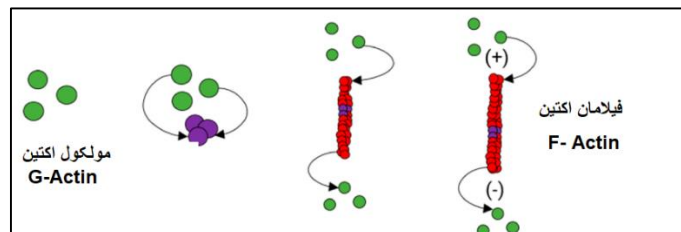
¹Bruno Straub
²Albert Szent-Györgyi
³Szeged

تروپومیوزین یک پروتئین مارپیچ است که در بالای جایگاه فعال اکتین قرار دارد و مانع جذب اکتین و میوزین به هم می‌شود. کمپلکس تروپونین، یک کمپلکس ۳ زیر واحدی شامل: تروپونین I (میل به اتصال به اکتین)، تروپونین T (میل اتصال به تروپومیوزین) و تروپونین C (میل اتصال به یون کلسیم) است که آغازگر روند انقباض به حساب می‌آید (۱۰) (شکل ۳). در مهره داران سه ایزوفرم اصلی اکتین شامل سه ایزوفرم α (در عضلات اسکلتی، قلبی و صاف) و ایزوفرم β - γ (در سلول‌های غیر عضلانی) بیان می‌شود. ایزوفرم‌های اکتین تنها در چند اسید آمینه متفاوت هستند و بیشتر تغییرات به سمت انتهای N رخ می‌دهد (۲۳) (۳).

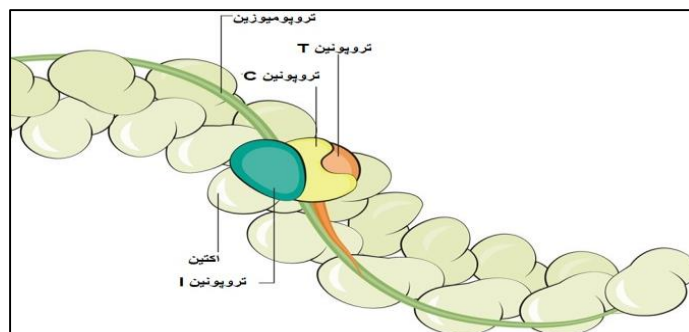
میوزین

میوزین‌ها ابرخانواده‌ای از پروتئین‌های حرکتی هستند که بیشتر به دلیل نقش آن‌ها در انقباض عضلانی و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای حرکتی دیگر در یوکاریوت‌ها شناخته شده‌اند.

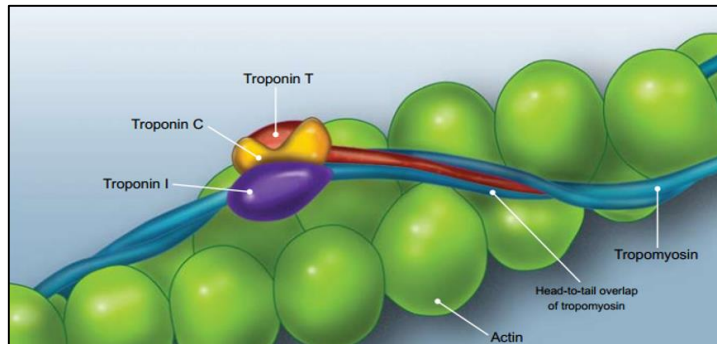
امروزه اکتین را به عنوان فراوان‌ترین پروتئین در اکثر سلول‌های یوکاریوتی به حساب می‌آورند. این پروتئین، خانواده‌ای از پروتئین‌های کروی چند عملکردی است که میکروفیلانمنت‌ها را در اسکلت سلولی و رشته‌های نازک را در فیبریل‌های عضلانی تشکیل می‌دهند (۳). آنها یکی از سه جزء اصلی اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهند و نقش اساسی در شکل و تحرک سلول، حمل و نقل درون سلولی، انقباض عضلانی و پویایی اندامک‌ها و سایر موارد دارند (۴). نقش عمده این پروتئین در سیستم‌های نیروزای مکانیکی عضلات و سایر سلول‌هاست (۵). شکل مونومر آن G-اکتین کروی است که از طریق تعامل با تعداد بی‌شماری از پروتئین‌های اتصال دهنده اکتین (ABPs)، پلیمری از رشته‌های مارپیچ بلند (F-actin) می‌سازد (۴). گلوبولار (G)-(اکتین، مونومر اکتین است که رشته‌های پلاریزه F اکتین را می‌سازد (۶) (شکل ۱). واحدهای اکتین به شکل مارپیچ‌های دو رشته‌ای جمع می‌شوند (۵). دو رشته موازی F اکتین باید روی هم قرار گرفته و ۱۶۶ درجه بچرخند تا ساختار F اکتین کارآمد تشکیل شود (۷). این دو رشته در هم تنیده همراه با تروپومیوزین و کمپلکس تروپونین رشته‌های نازک را تشکیل می‌دهند (شکل ۲) (۵).



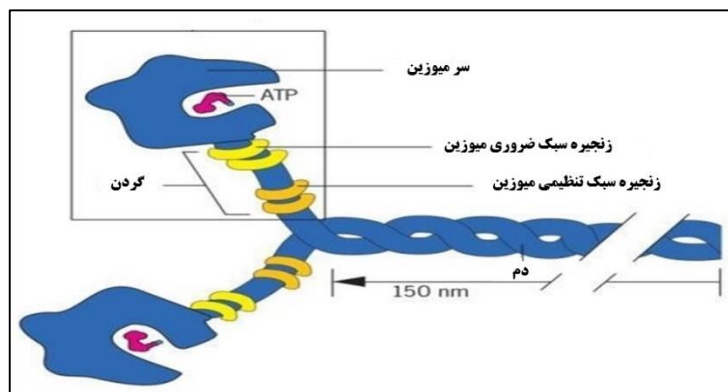
شکل ۱ - ساختار مونومر و فیلامان اکتین (۸)



شکل ۲ - ساختار رشته‌های نازک (۹)



شکل ۳ - محل قرارگیری کمپلکس ۳ بخشی تروپونین و پروتئین تروپومیوزین (۱۱)



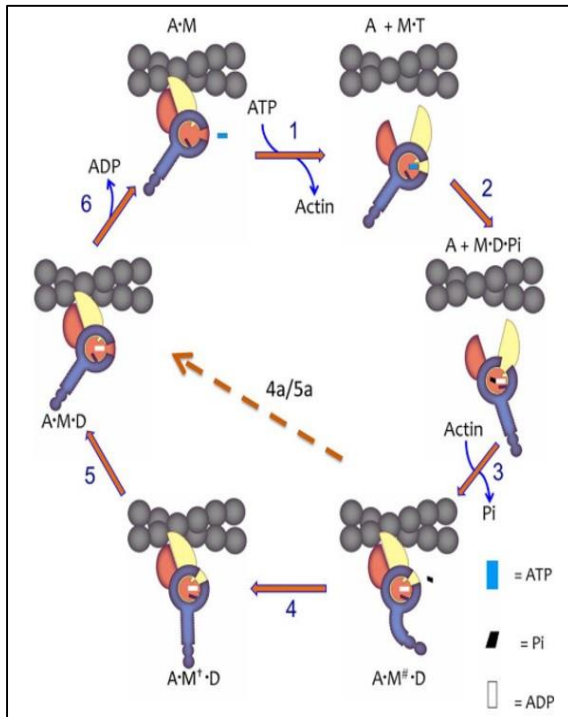
شکل ۴ - ساختار میوزین نوع II: (بخش آبی رنگ ۲ زنجیره سنگین میوزین و دو بخش زرد و نارنجی ۴ زنجیره سبک میوزین نوع II را تشکیل می‌دهند). (۱۵)

حوزه تولید نیرو، تقویت می‌کند. زنجیره های سبک میوزین در این ناحیه قرار دارند و به نظر می‌رسد مکانیسم فسفوریلاسیون را با واسطه Ca^{2+} تنظیم می‌کنند (۱۴). در نهایت دم میوزین قرار دارد که میوزین را در جای خود متصل نگه می‌دارد (۱۳) (شکل ۴). موتورهای میوزین انرژی حاصل از ATP را به نیرو و حرکت تبدیل می‌کنند. همچنین نیروی لازم برای عملکردهای سلولی متنوعی مانند سیتوکینز، عبور از غشاء، حرکت اندامک‌ها و مهاجرت سلولی را تامین می‌کنند. تولید انرژی در میوزین از طریق تعدادی آنزیم هیدرولیز کننده ATP (ATPase) موجود در زنجیره سنگین میوزین (در ناحیه سر)، رخ می‌دهد (۱۳).

ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین

ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه شدگی را با توجه به سطح مقطع هر تار عضلانی تعیین می‌کند.

ابتدا تصور می‌شد که میوزین به سلول‌های عضلانی محدود می‌شود از این رو به آن‌ها مایوز (به معنی تارهای عضلانی) ^۱ + ین (به معنی درون) گفته می‌شد (۱۲). تقریباً تمام سلول‌های یوکاریوتی حاوی ایزوفرم‌های میوزین هستند. برخی از ایزوفرم‌ها عملکردهای تخصصی در انواع خاصی از سلول‌ها (مانند سلول‌های عضلانی) دارند، در حالی که ایزوفرم‌های دیگر در همه جا یافت می‌شوند (۱۲). تا کنون بیش از ۴۰ نوع میوزین شناخته شده است. از این تعداد، ۱۳ نوع میوزین وجود دارد که در پستانداران بیان می‌شود. اولین میوزین کشف شده میوزینی بود که از رشته‌های ضخیم عضله جدا شد و امروزه به عنوان میوزین II یا میوزین معمولی شناخته می‌شود (۱۳). بیشتر مولکول‌های میوزین از ناحیه سر، گردن و دم تشکیل شده‌اند. سر میوزین را می‌توان به محل تولید کننده نیرو (موتور میوزین) در نظر گرفت که ATPase فعال شده با اکتین زیرواحدی از آن به حساب می‌آید و به به مبدل^۲ معروف است (۱۳). گردن میوزین، حرکات را در



شکل ۵ - چرخه اتصال میوزین به اکتین (۱):

۱- پس از اتصال ATP، شکاف میوزین باز شده و میوزین از اکتین جدا می‌شود.

۲- در مرحله بعد ATP تجزیه شده و زاویه بازوی میوزین تغییر می‌کند. تفکیک اکتین به دنبال مصرف ATP برای یک میوزین عضلانی سریع حدود ۱ میلی ثانیه طول می‌کشد و مرحله هیدرولیز حدود ۱۰ برابر کندتر در ۱۰ میلی ثانیه اتفاق می‌افتد. کمپلکس حاصل به مدت ۲۰ ثانیه پایدار است مگر اینکه با محل اتصال اکتین مواجه شود که منجر به تکمیل بقیه چرخه در ۲۰ میلی ثانیه شود.

۳- در مرحله بعد شکاف میوزین به اکتین متصل می‌شود.

۴- سپس ضربه پر توان رخ می‌دهد و میوزین باعث جا به جایی رشته اکتین می‌شود.

تند: در انسان بیان نمی‌شود (MHCIIb) ↔ (تند) MHCIIx ↔ (بینابینی) MHCIIa ↔ (کند) MHCI

شکل ۶ - یک طرح کلی از تغییرات متوالی و برگشت پذیر ایزوفرم‌های MHC

به نظر می‌رسد تارهای عضلانی توانایی محدودی برای تغییر از نوعی به نوع دیگر را دارند و در مرحله تغییر، تارها نسبت زیادتری از ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی را بیان می‌کنند. این تارهای ترکیبی، تارهای هیبریدی نامیده می‌شوند (۱۶). به طور کلی، افزایش خیلی شدید فعالیت انقباضی، به تارهای عضلانی با رخ‌مانه‌ای کندتر منجر می‌شود، در حالی که هر گونه کاهش فعالیت انقباضی، تارها را به سوی رخ‌مانه تندتر هدایت می‌کند (شکل ۶) (۱۶).

تفاوت‌های تدریجی در هزینه انرژی تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل‌های فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در مبادله ایزوفرم‌های MHC موثر باشد که این تغییرات در مقادیر خاص پروتئین شامل تمام سطوح کنترل یعنی رونویسی، ترجمه و پروتئولیز می‌شود (۱۸). دو نوع دیگر از زنجیره‌های سنگین میوزینی در دوران جنینی و

بنابراین بیان ایزوفرم‌های ویژه با عملکرد تارهای عضلانی ارتباط دارد. زنجیره سنگین میوزینی بالغ به ایزوفرم‌های کند (نوع I) و تند (نوع II) تقسیم می‌شود. زنجیره‌های نوع II، خود به ایزوفرم‌های نوع IIa (میانی) و نوع IIx (تند) و نوع IIb تقسیم می‌شود. ژن نوع IIb در ژنگان انسان وجود دارد اما در عضلات بزرگ انسان بیان نمی‌شود (۱۶). تفاوت بین ایزوفرم‌های میوزین به دلیل تغییر در طول و شکل بازوی اهرمی (تغییر اندازه و جهت حرکت) و تغییرات در رویدادهای چرخه اتصال اکتین و میوزین است. در هر ایزوفرم، کل چرخه می‌تواند با سرعت‌های کلی بسیار متفاوت و با تغییر در کسری از زمان چرخه ای ادامه یابد که موتور در هر حالت سپری می‌کند (۱۷). میوزینی که ATPase آن نسبتاً آرام‌تر کار می‌کند، در هر چرخه هیدرولیز ATP را ۱۰٪ یا کمتر از ATPase سریع، هیدرولیز می‌کند (شکل ۵) (۱۷).

I] و سریع (MHC IIa)، ترکیب MHC و غلظت پروتئین عضلانی، بیوپسی‌های عضلانی از بخش جانبی به دست آمد. نتایج داده‌ها نشان داد که بهبود نسبی در اندازه عضله و ظرفیت هوازی بین نمونه‌های جوان و مسن مشابه است، در حالی که سازگاری در عملکرد انقباضی میوفیبرها، بهبود کلی در افراد مسن را نشان داد. اوج نسبت نیرو به سطح مقطع میوفیبر MHC I و MHC IIa با تمرین در افراد مسن حفظ شد، در حالی که اوج نسبت نیرو به سطح مقطع میوفیبر MHC IIa پس از تمرین در افراد جوان کمتر بود. افزایش‌های مربوط به تمرین در اوج قدرت MHC I و MHC IIa نشان می‌دهد که عضله اسکلتی افراد مسن به تمرینات ورزشی هوازی پاسخ می‌دهد و از ورزش هوازی برای بهبود سلامت قلب و عروق و عضلات اسکلتی در افراد مسن حمایت می‌کند (۲۰). Christopher و همکاران (۲۰۱۴)، پاسخ سلول-های ماهواره‌ای نوع خاص فیبر به تمرین هوازی در بزرگسالان کم تحرک را مورد بررسی قرار دادند. نمونه‌ها شامل ۲۳ نفر (۶ مرد و ۱۷ زن) بود که قبل و بعد از یک برنامه ۱۲ هفته‌ای تمرین هوازی روی دوچرخه ارگونومتر، بیوپسی عضلانی از پهن جانبی گرفته شد. تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی برای تعیین کمیت بیان ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین (MyHC)، سطح مقطع و سلول‌های ماهواره-ای و محتوای میونوکلی^۴ استفاده شد. دوازده هفته تمرین هوازی باعث افزایش میانگین سطح مقطع در فیبرهای MyHC نوع I و IIa شد. محتوای سلول‌های ماهواره‌ای نیز پس از تمرین، به ویژه در الیاف MyHC نوع I افزایش یافت. اما تغییری در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای مرتبط با الیاف MyHC نوع II مشاهده نشد (۲۱). Wan و همکاران (۲۰۱۴)، تاثیر تمرین ورزشی را در تغییر ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین در قلب انفارکتوس شده بررسی کردند. در پژوهش آن‌ها، موش‌های صحرایی نر هفت هفته‌ای (۱۸۵ تا ۲۰۰ گرم) یک هفته پس از سکته، شروع به تمرینات ورزشی با تردمیل کرده و به مدت ۸ هفته تمرینات را ادامه دادند. بیان ژن MHC α بیشتر و بیان ژن MHC β در گروهی که بعد از انفارکتوس ورزش کردند کمتر از گروهی بود که بعد از انفارکتوس ورزش نکردند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی پس از انفارکتوس قلبی، به طور مفید ایزوفرم‌های MHC را

رشدی^۱ هنگام دوران جنینی و در تارهای عضلانی در حال ترمیم پس از آسیب بیان می‌شود، اما در عضله سالم و بالغ بیان نمی‌شود (۱۶). زنجیره سنگین میوزین جنینی^۳ (eMHC) می‌تواند به عنوان نشانگر رشد عضلانی طی تمرینات ورزشی استفاده نمود.

میوزین و فعالیت ورزشی

به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی می‌تواند موجب تغییراتی در ایزوفرم‌های سنگین میوزین شود. ماتیو^۳ و همکاران (۲۰۰۹) در پژوهشی اثر تمرینات هوازی بر بهبود اندازه و عملکرد کل عضله و میوفیبر در زنان مسن را بررسی کردند. هفت زن مسن (۷۱±۲ سال) برای شرکت در این تحقیق داوطلب شدند. پروتکل تمرینی شامل ۱۲ هفته دوچرخه سواری روی دوچرخه ارگونومتر پس از یک گرم کردن مختصر در بار کاری اولیه بود و حجم کار به تدریج در مراحل ۱ دقیقه‌ای تا زمان خستگی در کل زمان آزمون ۱۰-۱۲ دقیقه‌ای، افزایش یافت. برای تعیین اندازه و خواص انقباضی میوفیبرهای آهسته (MHC I) و سریع (MHC IIa)، ترکیب زنجیره سبک میوزین (MLC) و غلظت پروتئین عضلانی، بیوپسی‌های عضلانی از پهن جانبی به دست آمد. تمرین هوازی باعث افزایش اندازه فیبر MHC I شد، در حالی که اندازه فیبر MHC IIa بدون تغییر بود. اوج قدرت MHC I بعد از تمرین بالا رفت، در حالی که اوج قدرت MHC IIa بدون تغییر بود. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد تمرینات هوازی از طریق بازسازی خواص انقباضی در سطح میوفیبر، علاوه بر هیپرتروفی شدید عضلانی، عملکرد عضلانی را بهبود می‌بخشد. تمرینات هوازی پیشرونده می‌تواند به عنوان یک روش ورزشی مناسب برای مبارزه با سارکوپنیا در جمعیت سالمند در نظر گرفته شود (۱۹). ماتیو و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهش دیگر تاثیر تمرینات ورزشی هوازی در هیپرتروفی عضلات اسکلتی و سازگاری وابسته به سن در عملکرد میوفیبر در مردان جوان و مسن را مورد بررسی قرار دادند. هفت جوان و ۶ مرد مسن داوطلب شدند تا در آن مطالعه شرکت کنند. مداخله تمرین هوازی به صورت یک برنامه ۱۲ هفته‌ای درجه بندی شده برای ارزیابی توان هوازی (VO₂max) اجرا شد. برای تعیین اندازه و خواص انقباضی میوفیبرهای آهسته [زنجیره سنگین میوزین (MHC)

¹ Embryonal and Developmental
² Embryonic Myosin Heavy Chain
³ Matthew
⁴ Myo-nuclei

تغییر داد و عملکرد قلب را بدون تغییر هورمون تیروئید بهبود بخشید (۲۲). ووتاساتیئن^۱ و همکاران (۲۰۱۵) اثر ورزش منظم بر تعدیل ایزوفرم‌های MHC و فعالیت SERCA در موش‌های صحرایی ارکیدکتومی شده را بررسی کردند. موش‌های ۱۰ هفته‌ای ارکیدکتومی شده (ORX) تحت یک برنامه ۹ هفته‌ای دویدن روی تردمیل با شدت متوسط قرار گرفتند که ۱ هفته پس از جراحی شروع شد. ورزش منظم باعث افزایش حساسیت Ca^{2+} میوفیلانت قلبی و فسفوریلاسیون زنجیره سبک ۲ میوزین در موش‌هایی شد که تحت عمل قرار گرفته بودند. ورزش منظم همچنین از تغییر ایزوفرم‌های زنجیره سنگین میوزین (MHC) به سمت MHC نوع II جلوگیری کرد (۲۳). Miller و همکاران (۲۰۱۷)، تاثیر ورزش مقاومتی با شدت متوسط را بر ساختار و عملکرد مولکولی و سلولی عضلات اسکلتی در افراد مسن غیرفعال مبتلا به استئوآرتریت زانو بررسی کردند. آن‌ها ساختار و عملکرد عضلات اسکلتی را از سطح مولکولی تا بافتی در پاسخ به ۱۴ هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط در ۱۷ نمونه، افراد مسن (۷۱±۱ سال) غیرفعال فیزیکی مبتلا به استئوآرتریت زانو اندازه‌گیری کردند. اگرچه تمرین تمرین مقاومتی باعث افزایش سطح مقطع عضله چهار سر ران شد، اما میانگین سطح مقطع تک فیبر در زنجیره سنگین میوزین (MHC) الیاف I و II بدون تغییر بود. نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی با شدت متوسط دارای حداقل اثر برای بهبود آتروفی عضلانی ذاتی و ناهنجاری‌های انقباضی در افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت زانو در سطوح سلولی و مولکولی است (۲۴). بت^۳ و همکاران (۲۰۱۸) اثرات تمرینات قدرتی بر بازسازی عضلانی پس از عمل ACL را بررسی کردند. بیوپسی از عضله پخن جانبی از ۳۷ ورزشکار پس از ۱۲ هفته توانبخشی منظم پس از عمل ACL و پس از ۱۲ هفته تمرین بر یک پا، به دست آمد. پس از تمرین، نسبت تعداد الیاف MCH I به MCH_{neo} به طور معنی‌داری بیشتر بود. همچنین افزایش در فیبرهای نوع I آهسته و بدون اثر افزایشی بر فعال‌سازی، تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای مشاهده شد (۲۵). آندرس^۴ و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی خاموش شدن سریع ژن MHC IIX انسانی پس از انقباضات عضلانی با بار سنگین را بررسی کردند. آزمودنی‌های تمرین نکرده (۵

نفر - سن 24 ± 1 سال) دو دوره تمرین مقاومتی را در دو روز متوالی با یک پا (و پای دیگر به‌عنوان کنترل) انجام دادند. بیوپسی عضلانی در هر دو پا قبل، بلافاصله بعد و ۲۴، ۵۴ و ۹۶ ساعت بعد از ورزش گرفته شد. میزان mRNA ی MHC IIX در فیبر عضلانی پای تمرین شده در طول دوره مطالعه کاهش یافت. در ۹۶ ساعت پس از ورزش، هیچ فیبری mRNA ی MHC IIX را بیان نکرد. در مقابل، تعداد الیاف بیان‌کننده mRNA ی MHC IIA در طول دوره مطالعه افزایش یافت. درصد فیبرهایی که mRNA را برای MHC I بیان می‌کنند در هر زمان در هر دو پا بدون تغییر بود. در پایان نتیجه گرفتند که خاموش شدن سریع ژن MHC IIX انسانی پس از انقباضات عضلانی با بار سنگین حداقل به مدت ۴ روز ادامه دارد (۲۶). Liu و همکاران (۲۰۱۸) تاثیر ورزش هوازی در طول بارداری، بر ظرفیت اکسیداتیو در عضلات اندام عقبی فرزندان موش بررسی کردند. موش‌های ماده در شرایط ورزش ۳۰ روز قبل از جفت‌گیری و در طول بارداری به چرخ دویدن در قفس خود دسترسی داشتند، در حالی که گروه بی‌تحرك قبل از جفت‌گیری و در طول بارداری به چرخ دوندۀ دسترسی نداشتند. نتایج نشان داد در مقایسه با فرزندان موش‌های کم‌تحرك، فرزندان موش‌های تمرین کرده، افزایش بیان پروتئین میوزین زنجیره سنگین نوع I (MHC I) داشتند اما هیچ تغییری در MHC II مشاهده نشد (۲۷). گریس^۵ و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تاثیر ورزش هوازی مادام‌العمر بر عملکرد فیبر تک عضلانی در زنان تمرین کرده پرداختند. مطالعه شامل ۳ گروه بود، افرادی بود که در طول 48 ± 2 سال گذشته ۵ روز در هفته به مدت ۷ ساعت در هفته ورزش کرده‌اند (۷ نفر، 72 ± 2 سال)، افراد مسن سالم غیر ورزشکار (۱۰ نفر، 75 ± 1 سال)، ورزشکاران جوان (۱۰ نفر، 25 ± 1 سال). برای بررسی اندازه و عملکرد فیبر تک عضلانی زنجیره سنگین میوزین I (MHC) و IIa (قدرت، سرعت، قدرت) هر آزمودنی، بیوپسی عضله پهن جانبی انجام شد. اندازه فیبر MHC I در هر سه گروه مشابه بود اما اندازه فیبر MHC IIa کاهش یافت. نتایج نشان داد گروهی که مسن و ورزشکار بودند، سازگاری عملکرد انقباضی داشتند که افزایش قدرت فیبر MHC I را نشان داد و قدرت فیبر MHC IIa را از طریق مکانیسم‌های انقباضی

¹ Vutthasathien
² Orchidectomy
³ Bette
⁴ Anderse
⁵ Gries

تمرین مقاومتی باعث افزایش فرکانس فیبر MHC نوع II و کاهش همزمان در فرکانس فیبر MHC نوع I شد. میانگین سطح مقطع تار، تنها در الیاف MHC نوع II به طور قابل توجهی افزایش یافت. تمرین مقاومتی با افزایش فاصله بین سلول‌های، سازگاری‌هایی با عرضه مویرگی به سلول‌های ماهواره‌ای ایجاد کرد. هر دو نوع فیبر کاهش مشابهی را در تراکم چربی داخل عضلانی با تمرین نشان دادند. نتایج نشان دهنده پلاستیسیته هسته ماهیچه ای فیبرهای نوع II در طی یک محرک هیپرتروفیک است (۳۱). در مطالعه دیگری اسد-منش و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تاثیر تمرین مقاومتی و مکمل یاری رسوراترول بر شاخص‌های باززایی عضلانی MyoD و eMHC در موش‌های سوری مبتلا به سرطان کولون CT-26 پرداختند. این مطالعه روی ۲۰ موش سوری انجام شد که به مدت ۶ هفته به تمرین مقاومتی فزاینده پرداختند. نمونه‌ها به ۴ گروه تمرین، مکمل، تمرین و مکمل و کنترل تقسیم شدند. در گروهی که تمرین مقاومتی و مصرف مکمل داشت، افزایش eMHC مشاهده شد. نتایج آن‌ها نشان داد تمرین مقاومتی به همراه مکمل رسوراترول، می‌تواند در بهبود باززایی عضلانی موثر باشد (۳۲). گریگوری^۵ و همکاران (۲۰۲۱) اثر ورزش استقامتی مادام‌العمر را بر ویژگی‌های انقباضی فیبر عضلانی منفرد بررسی کردند. مطالعه شامل ۲۱ نفر مرد مسن (4 ± 74 سال) را با سابقه ورزش استقامتی مادام‌العمر (بیش از ۵۰ سال)، ۱۰ نفر مرد مسن سالم غیر ورزشکار (2 ± 75 سال)، ۱۰ نفر ورزشکار جوان (1 ± 25 سال) بود. به طور متوسط، گروه مسن‌تر تمرین کرده، در طول 6 ± 53 سال گذشته ۵ روز در هفته به مدت ۷ ساعت در هفته ورزش کرده بودند. بیوپسی عضلانی عضله پهن جانبی برای اندازه و عملکرد فیبر زنجیره سنگین میوزین آهسته (MHC I) و سریع (MHC IIa) (قدرت، سرعت، قدرت) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج پژوهش نشان داد که تمرین استقامتی مادام‌العمر به بهبود اندازه و عملکرد فیبر عضلانی کند کمک می‌کند (۳۳).

مختلف (قدرت در مقابل سرعت) حفظ کرده بودند. نتیجه اینکه خواص انقباضی فیبر تک عضلانی مشاهده شده با تمرینات هوازی مادام‌العمر منحصر به فرد است و بینش جدیدی را در مورد پلاستیسیته عضلات اسکلتی ارائه می‌دهد (۲۸). وویگت^۱ و همکاران (۲۰۱۹) تاثیر تمرین مقاومتی را بر قدرت بازکننده زانو در افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت زانو بررسی کردند. این گزارش تجزیه و تحلیل اضافی بر روی زیرمجموعه ای از ۷ (۵ مرد، ۲ زن) داوطلب بزرگسال از گروهی از بیماران (۱۷ نفر) است که در یک مطالعه قبلاً منتشر شده است (۲۴). در عرض ۱ تا ۳ هفته پس از بیوپسی، داوطلبان یک برنامه تمرین مقاومتی با شدت متوسط، یک طرفه و پیشرونده ۱۴ هفته‌ای را شروع کردند. نتایج نشان داد که بیان بیشتر مولکول چسبنده سلول عصبی^۲ در الیاف زنجیره سنگین II میوزین با افزایش قدرت عضلانی بیشتر و اندازه فیبر MHC II بیشتر همراه بود (۲۹). اسدمنش و همکاران (۲۰۱۹) تاثیر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بازسازی عضلانی موش‌های BALB-C حامل تومور را مورد بررسی قرار دادند. نمونه مورد مطالعه شامل ۱۰ موش BALB-C (سن: ۶ هفته) بود که تومور CT-26 به آن‌ها پیوند زده شد که به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (۵ سر) و تمرین مقاومتی (۵ سر) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت شش هفته تمرین مقاومتی پیشرونده انجام دادند. eMHC در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت. آن‌ها نتیجه گرفتند که اگرچه تمرین مقاومتی رشد تومور را افزایش نمی‌دهد، اما احتمالاً برخی از عوامل بازسازی عضلانی را در موش‌های سرطانی کاهش می‌دهد و بیان کردند که احتمالاً تمرینات مقاومتی برای بهبود بازسازی عضلانی در بیماران مبتلا به کاشکسی، انتخاب مناسبی نیست (۳۰). مورو^۳ و همکاران (۲۰۲۰) اثر تمرینات ورزشی مقاومتی را بر سازگاری‌های میونکلئ^۴ فیبر عضلانی در بزرگسالان مسن، بررسی کردند. آن‌ها برنامه ورزش مقاومتی پیشرونده ۱۲ هفته‌ای را در [۱۰ مرد و ۹ زن $4/3 \pm$ (۷۱/۱ سال)] اجرا کردند. تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی برای تعیین کمیت بیان ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین (MHC)، سطح مقطع، فراوانی سلول‌های ماهواره‌ای، محتوای هسته ماهیچه ای و چگالی قطرات لیپید استفاده شد.

¹ Voigt
² Neural cell adhesion molecule (NCAM)
³ Moro
⁴ myonuclear
⁵ Gregory

جدول ۱ - مطالعات تاثیر فعاليت ورزشي بر زنجيره سنگين ميوزين

ردیف	نویسنده	سال	موضوع (پروتکل / جامعه)	نتیجه
۱	Matthew و همکاران	۲۰۰۹	۱۲ هفته دوچرخه سواری روی دوچرخه ارگونومتر / ۷ زن مسن (۷۱±۲ سال)	افزایش اندازه فیبر MHC I و عدم تغییر اندازه فیبر MHC IIa، افزایش اوج قدرت MHC I و عدم تغییر اوج قدرت MHC IIa
۲	Matthew و همکاران	۲۰۱۲	برنامه ۱۲ هفته ای درجه بندی شده برای ارزیابی توان هوازی / ۷ جوان و ۶ مرد مسن داوطلب	افزایش در اوج قدرت MHC I و MHC IIa
۳	Christopher و همکاران	۲۰۱۴	برنامه ۱۲ هفته ای تمرین هوازی روی دوچرخه ارگونومتر / ۲۳ نفر (۶ مرد و ۱۷ زن) بزرگسالان کم تحرک	افزایش میانگین سطح مقطع در فیبرهای MyHC نوع I و IIa
۴	Wan و همکاران	۲۰۱۴	۸ هفته تمرینات ورزشی با تردمیل / موش های صحرائی نر هفت هفته ای (۱۸۵ تا ۲۰۰ گرم) یک هفته پس از سکت	افزایش بیان ژن MHCα و کاهش بیان ژن MHCβ در گروه تمرین
۵	Vutthasathien و همکاران	۲۰۱۵	برنامه ۹ هفته ای دویدن روی تردمیل با شدت متوسط / موش های ۱۰ هفته ای ارکیدتومی شده	پیشگیری از تغییر ایزوفرم های زنجیره سنگین میوزین (MHC) به سمت MHC نوع II
۶	Miller و همکاران	۲۰۱۷	۱۴ هفته ورزش مقاومتی با شدت متوسط / ۱۷ نمونه، افراد مسن (۷۱±۱ سال) غیر فعال فیزیکی مبتلا به استئوآرتریت زانو	افزایش سطح مقطع عضله چهار سر ران، عدم تغییر میانگین سطح مقطع تک فیبر در زنجیره سنگین میوزین (MHC) الیاف I و IIa
۷	Bette و همکاران	۲۰۱۸	۱۲ هفته تمرینات قدرتی پس از عمل ACL / ۳۷ ورزشکار	افزایش نسبت تعداد الیاف MCH I به MCHneo، افزایش در فیبرهای نوع I آهسته
۸	Anderse و همکاران	۲۰۱۸	دو دوره تمرین مقاومتی در دو روز متوالی با یک پا / آزمودنی های تمرین نکرده (۵ نفر - سن ۲۴±۱ سال)	کاهش بیان mRNA ی MHC IIx در فیبر عضلانی پای تمرین شده، افزایش mRNA ی MHC IIa
۹	Liu و همکاران	۲۰۱۸	ورزش هوازی / موش های ماده	افزایش بیان پروتئین میوزین زنجیره سنگین نوع I (MHC I)
۱۰	Gries و همکاران	۲۰۱۹	ورزش هوازی مادام العمر / (۷ نفر، ۷۲±۲ سال)	افزایش قدرت فیبر MHC I و حفظ قدرت فیبر MHC IIa
۱۱	Voigt و همکاران	۲۰۱۹	تمرین مقاومتی با شدت متوسط، یک طرفه و پیشرونده ۱۴ هفته ای / ۷ (۵ مرد، ۲ زن) داوطلب بزرگسال	افزایش قدرت عضلانی بیشتر و اندازه فیبر MHC II بیشتر
۱۲	اسدمنش و همکاران	۲۰۱۹	۶ هفته تمرین مقاومتی پیشرونده / ۱۰ موش BALB-C (سن: ۶ هفته) با تومور CT-26	کاهش معنی دار eMHC
۱۳	Moro و همکاران	۲۰۲۰	ورزش مقاومتی پیشرونده ۱۲ هفته ای / ۱۹ نفر [۱۰ مرد و ۹ زن (۴/۳ ± ۷۱/۱ سال)]	پلاستیسیته میونوکلتر فیبرهای نوع II در طی یک محرک هیپرتروفیک
۱۴	اسدمنش و همکاران	۲۰۲۰	۶ هفته تمرین مقاومتی فزاینده و مکمل رسوراترول / ۲۰ موش سوری	افزایش باززایی عضلانی به دنبال افزایش eMHC
۱۵	Gregory و همکاران	۲۰۲۱	ورزش استقامتی مادام العمر / ۲۱ نفر مرد مسن (۴ ± ۷۴ سال)	بهبود اندازه و عملکرد فیبر عضلانی کند

بحث و نتیجه‌گیری

عضله اسکلتی یک بافت هتروژنیک متشکل از انواع فیبر تند و کند است. یکی از ویژگی‌های منحصر به فرد عضلات اسکلتی، ساختار فیبرهای آن است.

علاوه بر این، فیبرهای عضلانی قادر به تنظیم خواص فنوتیپی خود در پاسخ به نیازهای عملکردی متفاوت هستند. تفاوت‌های تدریجی در هزینه انرژی تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل‌های فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در مبادله ایزوفرم‌های MHC موثر باشد. به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی می‌تواند در تغییر رخ‌مانه تار عضلانی، از طریق مبادله ایزوفرم‌های MHC، موثر واقع شود. بررسی مطالعات نشان داد به دنبال تمرین ورزشی هوازی، افزایش قدر انقباضی و اندازه و سطح مقطع فیبر MHC I و در برخی موارد حفظ تارهای حاوی MHC II رخ می‌دهد. همچنین فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند از تغییر رخ‌مانه تار عضلانی از کند به تند (ناشی از بی‌حرکی) جلوگیری کند. سازوکارهای اثرگذاری تمرین هوازی بر زنجیره سنگین میوزین به طور کامل مشخص نشده است. به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهایی که ورزش هوازی از طریق آن بر MHC تاثیر می‌گذارد، تنظیم اپی‌ژنیک ساخت این پروتئین‌ها باشد. این تنظیم برای میوژنز جنبه کلیدی دارد و به احتمال زیاد در تنظیم بیان ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین و شناسایی نوع تار هم نقش مهمی ایفا می‌کند. نشان داده شده است که هیستون استیلازا (HAT) و هیستون داستیلازا (HDAC) که استیله شدن هیستون‌ها را تنظیم می‌کند، در تنظیم اپی-ژنیک دخالت دارند. کیناز فعال شده با کمپلکس کلسیم کالمودالین (CaMK) می‌تواند با فسفوریله کردن هیستون داستیلاز، موجب خروج آن از هسته شود. در ادامه عامل رونویسی فعال شده توسط کلسی‌نورین فسفاتاز (CaN) که NFAT نام دارد، می‌تواند دسته‌های زنجیره سنگین میوزینی را هدف قرار دهد تا بیان ژن‌ها در این دسته را تنظیم کند.

یکی دیگر از ویژگی‌های موثر در تنظیم بیان MHC، تنظیم آن به صورت روشن/خاموش است. به بیان دیگر، تارهای عضلانی تکی، به جز تارهای هیبریدی انتقالی، تقریباً تنها یک ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین را بیان می‌کند و بیان همه ایزوفرم‌های دیگر زنجیره سنگین میوزینی تقریباً به طور

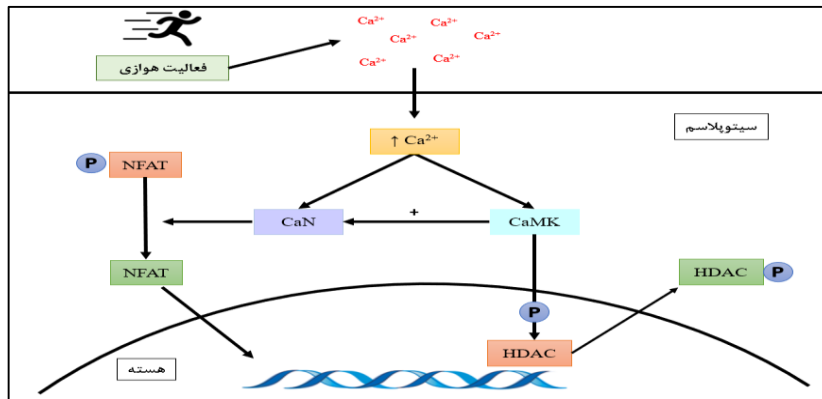
کامل خاموش (غیرفعال) است. پژوهشگران نشان داده‌اند زنجیره سنگین میوزین I β کند، دو میکرو RNA (miRNA) به نام‌های miR208-b و miR-499 را به نام میومیر^۱ در اینترون‌های خود رمزگشایی می‌کند. این دو میومیر عامل رونویسی به نام Sox6 را مهار می‌کنند. Sox6 مانع از بیان ژن‌های کند می‌شود و مستقیم یا غیر مستقیم، ژن‌های تند را تنظیم افزایش می‌کند.

با توجه به نتایج متناقضی که به آنها اشاره شد به نظر می‌رسد ورزش مقاومتی یک پاسخ بیوشیمیایی چند وجهی را آغاز می‌کند که به تنظیم ترجمه mRNA منجر می‌شود. پروتئین‌های سیگنال‌دهنده در مسیر Akt/mTOR بیان mRNA ی MHC به دنبال یک پروتکل تمرین مقاومتی تنظیم می‌کند. فسفوریلاسیون ناشی از ورزش p70S6k در الیاف نوع II به طور قابل توجهی بیشتر از الیاف نوع I است. p70S6k می‌تواند با تنظیم عوامل رونویسی پروتئین‌ها بر سنتز و تولید پروتئین‌هایی نظیر MHC اثر گذار باشد. همچنین نشان داده شده است که فسفوریلاسیون mTOR ناشی از ورزش مختص الیافی است که ایزوفرم MHC IIA را در موش‌ها بیان می‌کنند (۳۴). بنابراین افزایش بیان ژن زنجیره سنگین میوزین را می‌توان به عملکرد mTOR نسبت داد.

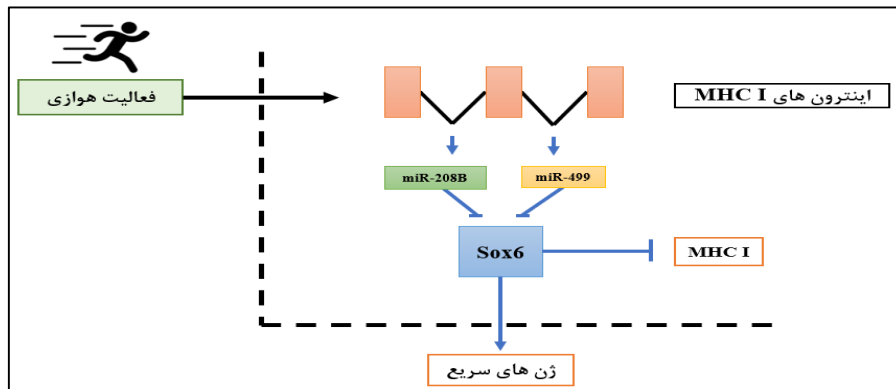
با این حال برخی دیگر از مطالعات مرتبط با ورزش مقاومتی نیز نتوانستند تغییری زنجیره سنگین میوزینی نشان دهند. پروتکل‌های تمرینی متفاوت، حجم نمونه‌ها و جامعه آزمودنی‌ها (اعم از مسن، جوان، نمونه‌های حیوانی) می‌توانند عوامل موثر در گزارش‌های متناقض باشند. با این حال، به نظر می‌رسد تحقیقات آینده بیشتری مورد نیاز است.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که فعالیت ورزشی از طریق مکانیزم‌های متعددی می‌تواند موجب تغییر در ایزوفرم‌های MHC و به دنبال آن تغییر در فنوتیپ تار عضلانی شود. همچنین فعالیت ورزشی می‌تواند با جلوگیری از تغییر ایزوفرم‌های نوع I به II (ناشی از بی‌حرکی) و حتی تنظیم مثبت ایزوفرم‌هایی مانند eMHC، مانع از کاهش قدرت عضلانی شود و بهبود و سلامت تار عضلانی را به همراه داشته باشد. انجام مطالعات بیشتر در زمینه مکانیزم‌های اثر ورزش می‌تواند گامی در راستای درک بهتر اثر فعالیت ورزشی بر انواع ایزوفرم‌های MHC باشد.

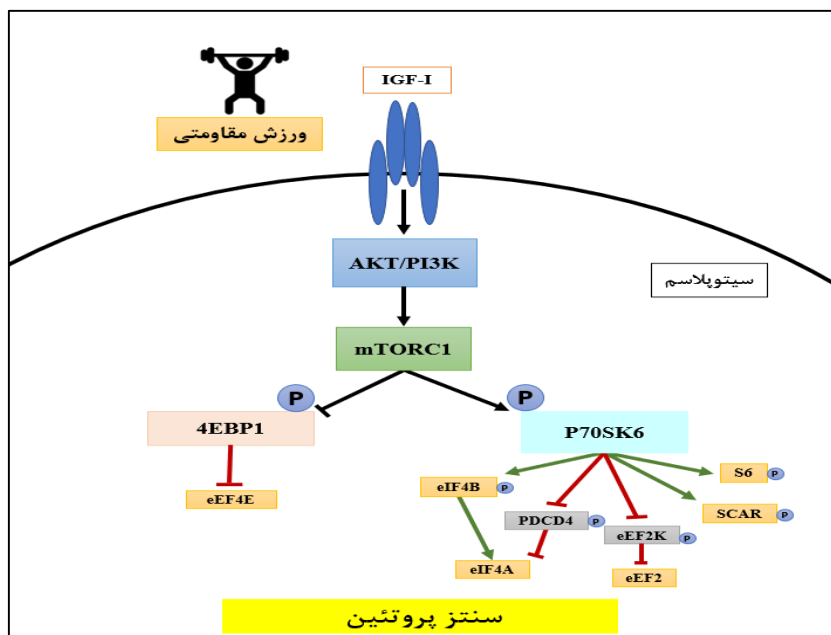
¹ Myo-miR



شکل ۷ - تأثیر فعالیت هوازی بر تنظیم رونویسی ژن MHC



شکل ۸ - فعالیت هوازی و میومیرها



شکل ۹ - ورزش مقاومتی و فعال سازی مسیر سنتز پروتئین وابسته به mTOR

منابع

- 1 - Geeves MA. Review: The ATPase mechanism of myosin and actomyosin. *Biopolymers*. 2016;105(8):483-91.
- 2 - Kühn S, Mannherz HG. Actin: Structure, Function, Dynamics, and Interactions with Bacterial Toxins. *Current topics in microbiology and immunology*. 2017;۳۴-۳۹۹:۱;
- 3 - Dominguez R, Holmes KC. Actin structure and function. *Annual review of biophysics*. 2011;40:169-86.
- 4 - Ulferts S, Prajapati B, Grosse R, Vartiainen MK. Emerging Properties and Functions of Actin and Actin Filaments Inside the Nucleus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2021;13.(۳)
- 5 - Elzinga M, Collins JH, Kuehl WM, Adelstein RS. Complete amino-acid sequence of actin of rabbit skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(9):2687-91.
- 6 - Skruker K, Read TA, Vitriol EA. Reconsidering an active role for G-actin in cytoskeletal regulation. *Journal of cell science*. 2018;131.(۱)
- 7 - Oda T, Iwasa M, Aihara T, Maéda Y, Narita A. The nature of the globular- to fibrous-actin transition. *Nature*. 2009;457(7228):441-5.
- 8 - Muñoz Lasso D, Romá M, Pallardó F, González-Cabo P. Much More Than a Scaffold: Cytoskeletal Proteins in Neurological Disorders. *Cells*. 2020;9:358.
- 9 - Lim GB. Sensitivity of troponins for diagnosis and risk prediction. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(8):441.-
- 10 - Gillis TE ,Marshall CR, Tibbits GF. Functional and evolutionary relationships of troponin C. *Physiological genomics*. 2007;32(1):16-27.
- 11 - Chaikhouni A, Al-Zaim H. Troponin I Levels after coronary bypass operations in Aleppo, Syria. *Heart Views*. 2007;8(1):6-9.
- 12 - McMahon TA. *Muscles, Reflexes, and Locomotion*. 1984:354.
- 13 - Sweeney HL, Houdusse A, Robert-Paganin J. Myosin Structures. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1239:7-19.
- 14 - Yadav S, Szczesna-Cordary D. Pseudophosphorylation of cardiac myosin regulatory light chain: a promising new tool for treatment of cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2017;9(1):57-64.
- 15 - A.H. SKNBVS. Control of Myosin motor activity and Actin filament translation by alteration of Assay Reducing Potential. Marshall University ,Huntington, WV. 2009.
- 16 - Wackerhage H. *Molecular Exercise Physiology*. 2014.
- 17 - Walklate J, Ujfalusi Z, Geeves MA. Myosin isoforms and the mechanochemical cross-bridge cycle. *The Journal of experimental biology*. 2016;219(Pt 2):168-74.
- 18 - Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microscopy research and technique*. 2000;50(6):500-9.
- 19 - Harber MP, Konopka AR, Douglass MD, Minchev K, Kaminsky LA, Trappe TA, et al. Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;297(5):R1452-9.
- 20 - Harber MP, Konopka AR, Udem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, et al. Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2012;113(9):1495-504.
- 21 - Fry CS, Noehren B, Mula J, Ubele MF, Westgate PM, Kern PA, et al. Fibre type-specific satellite cell response to aerobic training in sedentary adults. *The Journal of physiology*. 2014;592(12):2625-35.
- 22 - Wan W, Xu X, Zhao W, Garza MA, Zhang JQ. Exercise training induced myosin heavy chain isoform alteration in the infarcted heart. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(2):226-32.
- 23 - Vutthasathien P, Wattanapernpool J. Regular exercise improves cardiac contractile activation by modulating MHC isoforms and SERCA activity in orchidectomized rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2015;119(7):831-9.

- 24 - Miller MS, Callahan DM, Tourville TW, Slauterbeck JR, Kaplan A, Fiske BR, et al. Moderate-intensity resistance exercise alters skeletal muscle molecular and cellular structure and function in inactive older adults with knee osteoarthritis. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2017;122(4):775-87.
- 25 - Friedmann-Bette B, Profit F, Gwechenberger T, Weiberg N, Parstorfer M, Weber MA, et al. Strength Training Effects on Muscular Regeneration after ACL Reconstruction. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018; 50(6):1152-61.
- 26 - Andersen J, Gruschy-Knudsen T. Rapid switch-off of the human myosin heavy chain IIX gene after heavy load muscle contractions is sustained for at least four days. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018;28(2):371-80.
- 27 - Liu J, Lee I, Feng H-Z, Galen SS, Hüttemann PP, Perkins GA, et al. Aerobic exercise preconception and during pregnancy enhances oxidative capacity in the hindlimb muscles of mice offspring. *Journal of strength and conditioning research*. 2018;32(5):1391.
- 28 - Gries KJ, Minchev K, Raue U, Grosicki GJ, Begue G, Finch WH, et al. Single-muscle fiber contractile properties in lifelong aerobic exercising women. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2019;127(6):1710-9.
- 29 - Voigt TB, Tourville TW, Falcone MJ, Slauterbeck JR, Beynon BD, Toth MJ. Resistance training-induced gains in knee extensor strength are related to increased neural cell adhesion molecule expression in older adults with knee osteoarthritis. *BMC research notes*. 2019;12(1):595.
- 30 - Asadmanesh E, Koushkie Jahromi M, DARYANOOSH F, Neamati j, MOJTAHEDI Z. The Effect of Six Week Resistance Training on Muscle Regeneration in Tumor-Bearing BALB-C Mice. *JOURNAL OF FASA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES*. 2019;9(3 #f001268).-:
- 31 - Moro T, Brightwell CR, Volpi E, Rasmussen BB, Fry CS. Resistance exercise training promotes fiber type-specific myonuclear adaptations in older adults. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md: 1985). 2020, 128(4): 795-804.
- 32 - Asadmanesh E, Koushkie Jahromi M, SAMADI M, DARYANOOSH F, Neamati J. Effect of resistance training and Resveratrol supplementation on muscle regeneration of MyoD and eMHC in CT-26 colon cancer mice. *JOURNAL OF GORGAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES*. 2020;22(2 (74) #AG0058).-:
- 33 - Grosicki GJ, Gries KJ, Minchev K, Raue U, Chambers TL, Begue G, et al. Single muscle fibre contractile characteristics with lifelong endurance exercise. *The Journal of physiology*. 2021;599(14):3549-65.
- 34 - Gonzalez AM, Hoffman JR, Townsend JR, Jajtner AR, Wells AJ, Beyer KS, et al. Association between myosin heavy chain protein isoforms and intramuscular anabolic signaling following resistance exercise in trained men. *Physiological reports*. 2015;3(1):e12268.