

Effect of combination training on nicotinic acetylcholine receptors level in fast- and slow-twitch muscle threads of male Wistar rats

Gorgin Karaji Z.¹ *MSc*, Gharakhanlou R.² *PhD*,
Rajabi S.³ *MSc*, Parnoo AH.* *PhD*

*Department of Sport Sciences, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

¹SAMA Technical & Vocational Training College, Kermanshah Branch, SAMA Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

²Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³Department of Physical Training & Sport Sciences, Faculty of Physical Training & Sport Sciences, Shahroud Branch, Islamic Azad University, Shahroud, Iran

Abstract

Aims: Nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) are integral membrane proteins and prototypic members of the ligand-gated ion-channel superfamily, which modify synaptic transmission at the neuromuscular junctions. The Purpose of the present study was to compare the effect of combination training on the content of nAChR in Fast-twitch and slow-twitch muscle fibers of male rats.

Methods: In this experimental study, a number of 16 male Wistar rats underwent the combination trainings from their 10th week of life. Under the environmental conditions, these animals were randomly divided into two equal groups of control and combination training. Combination training consisted of Strength and Endurance training, which was lasted for 12 weeks simultaneously. Forty-eight hours after the last session of training session, animals were anaesthetized with a mixture of KetamineTM and Xylazine, and their soleus and anterior tibialis were removed. The amount of nicotinic acetylcholine receptors was measured using ELISA kit. In order to compare the effect of training on the given two fibers, independent T test in SPSS 16.0 statistical software was employed.

Results: the difference in the content of nicotinic acetylcholine receptors in the slow-twitch muscle of combination group (3.49 ± 0.61 pg/mg) was significant compared to control group (1.87 ± 0.51 pg/mg). In addition, the difference in the amount of Nicotinic acetylcholine receptors in the fast-twitch muscle of combination group (1.49 ± 0.42 pg/mg) was significant compared to control group (2.89 ± 0.51 pg/mg; $p=0.001$).

Conclusion: The content of nAChR is increased by implementation of a combination training protocols in Fast-twitch muscle (tibialis) and slow-twitch (soleus) muscles in the male rat.

Keywords: Nicotinic Acetylcholine Receptors, Training, Fast-Twitch Muscle, Slow-Twitch Muscle

اثر تمرین ترکیبی بر میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در تارهای عضلانی تندانقباض و کندانقباض موش صحرائی نروبیستار

زینب گرگین کرجی MSc

آموزشکده فنی و حرفه‌ای سما، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

رضا قراخانلو PhD

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

سمیه رجبی MSc

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

عبدالحسین پرنو* PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

چکیده

اهداف: گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین، پروتئین‌های کامل غشایی و اعضای اصلی سرگروه کانال یونی دریچه لیگاندی هستند که عمل انتقال سیناپسی را در اتصالات عصبی-عضلانی تعدیل می‌کنند. هدف از این پژوهش مقایسه اثر تمرین ترکیبی بر میزان گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی در تارهای عضلانی تندانقباض و کندانقباض موش صحرائی نر بود.

روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۱۶ سر موش نر ویستار از هفته دهم زندگی تحت تمرینات ترکیبی قرار گرفتند. این حیوانات تحت شرایط محیطی کاملاً مشابه به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل و تمرین ترکیبی تقسیم شدند. تمرین ترکیبی شامل دو تمرین استقامتی و مقاومتی بود که به مدت ۱۲ هفته و به‌طور همزمان انجام شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات با ترکیبی از کتامین و زایلوکائین بیهوش شدند و عضله درشت‌نی قدامی و نعلی آنها جدا شد. میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین با کیت الایزا اندازه‌گیری شد. برای مقایسه تاثیر تمرین بر دو نوع تار از آزمون آماری T مستقل در نرم‌افزار آماری SPSS 16.0 استفاده شد.

یافته‌ها: اختلاف میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در عضله کندانقباض گروه ترکیبی ($pg/mg \pm 0.61/49$) نسبت به گروه کنترل ($pg/mg \pm 0.51/87$) و همچنین اختلاف میزان گیرنده‌ها در عضله تندانقباض گروه ترکیبی ($pg/mg \pm 0.42/49$) نسبت به گروه کنترل ($pg/mg \pm 0.51/89$) معنی‌دار بود ($p=0.01$).

نتیجه‌گیری: انجام یک دوره برنامه ترکیبی موجب افزایش میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در عضلات تندانقباض (درشت‌نی) و کندانقباض (نعلی) موش صحرائی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: گیرنده استیل‌کولین، تمرین، عضله تندانقباض، عضله کندانقباض

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۰۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۰۱

* نویسنده مسئول: ahmp2004@gmail.com

مقدمه

به‌منظور انتقال اطلاعات از یک سلول به سلول دیگر باید از نروترانسمیتر استفاده شود. استیل‌کولین (ACh)، اولین نروترانسمیتر شناخته‌شده است [۱، ۲]. پس از آزاد شدن، استیل‌کولین در فضای سیناپسی نفوذ کرده [۳] و به گیرنده‌های استیل‌کولین واقع در غشای پس‌سیناپسی عضلات مخطط متصل می‌شود. اتصال استیل‌کولین به گیرنده باعث باز شدن کانال‌ها در غشا می‌شود. پس از باز شدن کانال، یون‌های سدیم وارد سلول عضلانی شده و موجب تحریک فرآیند انقباض می‌شوند [۲]. گیرنده استیل‌کولین همانند سایر ناقلین غشا، براساس ویژگی‌های فارماکولوژیک یا وابستگی نسبی به ملکول‌های مختلف به دو گروه گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین (nAChR) و گیرنده‌های ماسکارینی استیل‌کولین (mAChR) تقسیم می‌شوند [۲]. mAChRها اعضای اصلی خانواده A گیرنده‌های جفت‌شده پروتئین G هستند و اغلب اعمال استیل‌کولین در سیستم عصبی محیطی و مرکزی را میانجی‌گری می‌کنند [۴]. nAChRها گیرنده‌های یونوتروپیک نفوذپذیر برای سدیم، پتاسیم و کلراید هستند. آنها توسط نیکوتین تحریک شده و توسط کورار مهار می‌شوند. همه AChRهای محیطی، مانند آنهايي که در قلب یا پیوندگاه عصبی عضلانی هستند، نیکوتینی‌اند، البته گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی در مغز هم بیان می‌شوند [۵]. گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین بیشتر به دو گروه عضلانی و عصبی تقسیم می‌شوند. نوع عضلانی این گیرنده‌ها در عضلات اسکلتی مهره‌داران یافت شده و انتقال عصبی-عضلانی را در تقاطع عصب عضلانی (NMJ) تعدیل می‌کند [۲]. کانال یونی دریچه لیگاندی این گیرنده‌ها شامل ۵ زیرواحد (α ، β ، γ و δ/ϵ) است که در کنار هم یک گروه را تشکیل داده و حول سوراخ مرکزی ناقل غشا قرار گرفته‌اند [۲، ۶]: در حالی که گیرنده‌های استیل‌کولین عصبی از ۹ زیرواحد α (α_1 - α_9) و ۳ زیرواحد β (β_1 - β_3) تشکیل شده‌اند [۵، ۶]. [۷]

بیان ژن زیرواحد‌های AChR حداقل با ۳ روش عوامل میوزیک، فعالیت الکتریکی تار عضلانی و نسخه‌برداری خاص سیناپسی کنترل می‌شود. نسخه‌برداری خاص سیناپسی شامل نوروکلین فعالیت القاشده توسط گیرنده استیل‌کولین (ARIA)، پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP)، آگرین (پروتئوگلیکان لایه اصلی سیناپسی) و ATP است [۸، ۹، ۱۰، ۱۱].

براساس نتایج تحقیقات مختلف، تارهای عضلانی کندانقباض دارای صفحات محرکه انتهایی کوچک‌تر، قطر کمتر، تکه انتهایی کمتر در پایانه عصبی، پایانه آکسونی کوتاه و ضخیم‌تر، شکنج‌های پیوندی کم‌عمق‌تر و کم‌شمارتر و با آرایش نامنظم‌تر، طول کلی و تعداد شاخه‌های کمتر، جوانه‌زنی کمتر در صفحات محرکه و وسعت کمتر لایه‌های پس‌سیناپسی نسبت به تارهای عضلانی تندانقباض

نوع ۲ دارند. انجام ۳ روز در هفته تمرین ترکیبی، با سازگاری‌هایی که در قدرت، هایپرتروفی عضلانی و فعال‌سازی عصبی ایجاد شده توسط تمرین قدرتی به‌تنهایی بود، مغایرت ندارد [۱۸]. اسپنگلر و همکاران با آزمایش اثر نوعی تمرین استقامتی در عضلات تنفسی در مبتلایان به میاستنی گراوویس با درجه متوسط، معتقدند که تمرین استقامت تنفسی و نیز حجم کل ریه را افزایش می‌دهد؛ اگرچه درجه میاستنی گراوویس و عملکرد ریه دستخوش هیچ‌گونه تغییری نمی‌شود، اما بیماران اثرات تمرین را بر آمادگی بدنی و تنفس مثبت ارزیابی می‌کنند [۱۹]. سنگیز و همکاران با آزمایش ارتباط بین آنتی‌بادی گیرنده استیل‌کولین (AChRab) و پارامترهای آزمون فیزیولوژی در بیماران میاستنی گراوویس گزارش می‌کنند که مقادیر AChRab با کاهش علائم بیماری در مبتلایان به میاستنی گراوویس مرتبط نیست [۲۰].

در زمینه تأثیر تمرین ترکیبی بر اتصالات عصبی-عضلانی اطلاعات معدودی در دست است. براساس پژوهش‌ها انجام ۳ روز در هفته تمرین ترکیبی (قدرتی و استقامتی)، سازگاری‌هایی را که توسط تمرین قدرتی در هایپرتروفی عضلانی و فعال‌سازی عصبی ایجاد شده، کاهش نمی‌دهد [۱۸] و تمرین ترکیبی در توسعه هر یک از فاکتورهای قدرت یا استقامت به اندازه زمانی که هر یک از تمرین‌های قدرتی یا استقامتی به‌تنهایی انجام شوند، مفید است [۱۷]. بنابراین، محققان تأثیر تمرین ترکیبی بر میزان nAChR در عضله نعلی (کندانقباض) و درشت‌نی قدامی (تندانقباض) را مورد بررسی قرار داده و تأثیر این تمرین بر گیرنده را در تار تند و کند مقایسه کردند.

روش‌ها

در این پژوهش تجربی، ۱۶ سر موش نر ویستار (انیستیتو پاستور؛ ایران) با ۵ هفته سن و میانگین 220 ± 15 گرم، پس از انتقال به آزمایشگاه و ۴ هفته نگهداری (در دمای $22 \pm 1/4^\circ\text{C}$ اتاق، طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری و با دسترسی آزاد به آب و غذا) و یک هفته عادت‌دادن به پروتکل تمرینی، از هفته دهم زندگی تحت تمرینات اصلی قرار گرفتند. این حیوانات به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل و تمرین ترکیبی تقسیم شدند. شرایط محیطی برای گروه کنترل کاملاً مشابه گروه ترکیبی بود، با این تفاوت که موش‌های گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشتند. کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات مطابق با معاهدات داخلی و بین‌المللی در این پژوهش رعایت شد.

تمرین ترکیبی شامل دو تمرین استقامتی و مقاومتی بود که به‌مدت ۱۲ هفته و به‌طور همزمان انجام شد؛ یعنی موش‌ها پس از انجام تمرین استقامتی در قفس مربوط به تمرین مقاومتی قرار گرفتند. در همین راستا، موش‌ها برای انجام تمرین استقامتی ۱۲ هفته، هفته‌ای ۵ روز و هر روز حداکثر ۶۰ دقیقه روی تردمیل جوندگان

هستند [۳]. تارهای عضلانی ویژگی‌های نورون حرکتی و شاید NMJ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. نورون‌هایی که تارهای تندتنش را عصب‌دهی می‌کنند، به‌طور متوسط قطر آکسونی ضخیم‌تری دارند و سرعت مخابره پیام عصبی در این نورون‌ها ۶ برابر بیشتر از نورون‌هایی است که تارهای کندتنش را عصب‌دهی می‌کند [۳]. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که در موش‌های جوان بالغ، دسته‌های AChR عضله کند با عصب‌زدایی یا استعمال سم بوتولینوم از بین می‌روند، درحالی‌که این دسته‌ها در عضلات تند، باقی می‌مانند [۱۲]. به علاوه، مشخصه‌های ساختاری و عملکردی صفحات محرکه انتهایی نیز در تارهای عضلانی متفاوت، فرق می‌کند [۳].

تحقیقات نشان می‌دهند که کاهش nAChR باعث بروز بیماری‌های مختلف می‌شود. به‌عنوان مثال، بیماری ضعف و تحلیل عضلانی میاستنی گراوویس به‌وسیله آنتی‌بادی گیرنده‌های استیل‌کولین نوع عضلانی ایجاد و منجر به صدمات غشایی می‌شود. بخشی از بیماران میاستنی گراوویس، آنتی‌بادی برای AChR ندارند و احتمالاً تعداد این گیرنده‌ها در مبتلایان به میاستنی گراوویس کاهش می‌یابد [۱۳]. در سندرم میاستنیک ارثی حدوداً ۶۰ جهش در زیرواحدهای nAChR (α , β , δ , ϵ) ایجاد می‌شود [۱۴]. بیماری دیگری که تحت تأثیر nAChR قرار می‌گیرد، آلزایمر است. مطالعات نشان می‌دهند که تعداد nAChR در پیری و در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد [۱۴]. در بیماران اسکیزوفرن، اختلال در بیان زیربخش‌های α_7 و $\alpha_4\beta_2$ گیرنده‌های نیکوتینی در مناطق مغزی مختلف دیده می‌شود [۱۴، ۱۵]. به علاوه، چندین مطالعه نشان می‌دهند که nAChR در پارکینسون نقش حیاتی بازی می‌کند. در بیماری صرع نیز زیرواحدهای nAChR دچار جهش می‌شوند که این جهش در زیرواحد α_4 (فراوان‌ترین زیرواحد سیستم عصبی مرکزی) بیشتر اتفاق می‌افتد. همچنین تعداد nAChRها در کورتکس مغز در بیماران اوتیسم یا در خودماندگی کاهش می‌یابد [۱۵].

پرنو و همکاران در پژوهشی، با بررسی تأثیر دو برنامه تمرینی مختلف (مقاومتی و ترکیبی) بر میزان CGRP در عضلات تند و کند موش گزارش می‌دهند که تمرینات استقامتی، ترکیبی و مقاومتی موجب افزایش میزان CGRP در عضله نعلی (کند) شده و میزان CGRP در عضله درشت‌نی‌قدامی (تند) نیز طی تمرینات مقاومتی و ترکیبی افزایش می‌یابد [۱۶]. دشن و همکاران نشان می‌دهند که تمرین استقامتی طول و سطح صفحات انتهایی را افزایش می‌دهد. در این میان، تعدیل پس- و پیش‌سیناپسی با تمرین استقامتی همراه است، اما تغییرات اندازه و نوع تار معنی‌دار نیست [۱۷]. مکاری و همکاران با بررسی سازگاری‌های عصبی-عضلانی به تمرین ترکیبی قدرتی و استقامتی نشان می‌دهند که گروه‌های تمرین قدرتی و ترکیبی، افزایش مشابهی در مساحت عضلات اکنتسور، فلکسور و آداکتور ران و نیز مساحت میوفیبریل

آزمون آماری T مستقل در نرم‌افزار آماری SPSS 16.0 استفاده شد.

نتایج

میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های کنترل و تمرینی در هفته اول به ترتیب $245/37 \pm 15/00$ و $239/7 \pm 10/00$ گرم و در هفته دوازدهم به ترتیب $336/87 \pm 10/00$ و $299/62 \pm 20/00$ گرم بود. میزان nAChR در عضله نعلی (کند) گروه‌های کنترل و ترکیبی به ترتیب $1/87 \pm 0/51$ و $pg/mg 3/49 \pm 0/61$ و در عضله درشت‌نی قدامی (تند) به ترتیب $1/49 \pm 0/42$ و $pg/mg 2/89 \pm 0/51$ بود (جدول ۲).

جدول ۲ میزان nAChR در عضله نعلی (کند) و درشت‌نی قدامی (تند) پس از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (pg/mg)

گروه ← عضله ↓	کنترل	ترکیبی	سطح معنی‌داری
نعلی	$1/87 \pm 0/51$	$3/49 \pm 0/61$	$p=0/001$
درشت‌نی قدامی	$1/49 \pm 0/42$	$2/89 \pm 0/51$	$p=0/001$
سطح معنی‌داری	$p > 0/05$	$p > 0/05$	

بحث

در پژوهش حاضر، میزان nAChR در نتیجه تمرین ترکیبی (مقاومتی و استقامتی) در هر دو نوع تار افزایش یافت؛ یعنی بین میزان nAChR در گروه تمرین ترکیبی با گروه کنترل در هر دو تار تند- و کندانقباض تفاوت معنی‌داری وجود داشت. اما در پی تمرینات ترکیبی، بین میزان nAChR در عضلات کند و تند گروه ترکیبی تفاوتی مشاهده نشد.

مطالعات پیشین محققان نیز نشان می‌دهند که ۱۲ هفته تمرین روی تردمیل بر توزیع و میزان nAChRها اثر ندارد [۲۱]. این در حالی است که دشن گزارش می‌کند که دودین باعث افزایش مساحت و طول پایانه آکسونی و مساحت‌های پس‌سیناپسی و پیش‌سیناپسی شده و در نتیجه به بهترشدن عملکرد انقباض عضلانی منجر می‌شود [۳]. تمرین استقامتی همچنین تعداد و میزان چرخه AChR را افزایش می‌دهد [۲۲]. از سویی یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین مقاومتی طول (۱۵٪) و ناحیه (۱۶٪) پارامترهای صفحه‌های انتهایی و همچنین پراکندگی nAChRها را افزایش داده و باعث تغییر صفحات پس- و پیش‌سیناپسی می‌شود. این تمرین همچنین هایپرتروفی NMJ را در پی دارد. در واقع، تمرین مقاومتی به فعالیت عصبی-عضلانی با شدت بالا نیاز دارد که از پراکندگی بیشتر nAChRها در سراسر منطقه صفحه انتهایی ناشی می‌شود [۱۷]. همچنین، با انجام تمرین مقاومتی ممکن است درصدی از فیبرهایی که تاکنون به کار گرفته نشده‌اند،

(طراحی شده توسط دکتر عباس قنبری نیایی) و با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه دویدند (جدول ۱). برای اجرای تمرین مقاومتی، حیوانات به مدت ۱۲ هفته، در قفسه فلزی با تور سیمی که ۲ بطری آب در بالاترین ارتفاع آن قرار گرفته بود، نگهداری شدند. موش‌ها برای خوردن آب مجبور بودند از توری سیمی اطراف قفسه بالا بروند [۱۶]. در ابتدا، بطری‌های آب در ارتفاع ۲۰ سانتیمتری قرار داده شد، اما به مرور زمان در طول یک هفته، ارتفاع آن به ۲۰۰ سانتیمتر رسانده شد. در هفته‌های ۱۰، ۱۱ و ۱۲ اجرای پروتکل، به صورت یک روز در میان (۳ روز در هفته)، به ترتیب وزنه‌هایی معادل ۱۰، ۲۰ و ۳۰٪ وزن هر حیوان به دم آن حیوان برای اعمال اضافه‌بار بسته شد. برای اطمینان از بالارفتن حیوانات از فنس توری و اعمال بار، هر دو هفته به مدت ۲۴ ساعت در خلال اجرای پروتکل، حیوانات با استفاده از دوربین ویدیویی کنترل شدند.

جدول ۱ برنامه تمرین استقامتی

هفته	مدت تمرین (دقیقه در روز)	سرعت تردمیل (متر در دقیقه)
۱	۳۰	۱۰
۲	۴۰	۱۰
۳	۴۵	۱۲
۴	۵۰	۱۶
۵	۵۵	۲۰
۶	۶۰	۲۵
۷	۶۰	۳۰
۸	۶۰	۳۰
۹	۶۰	۳۰
۱۰	۶۰	۳۰
۱۱	۶۰	۳۰
۱۲	۶۰	۳۰

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات با ترکیبی از کتامین (۵۰- mg/kg³⁰) و زایلوکائین (۵- mg/kg³⁻⁵) بیهوش شدند و عضله درشت‌نی قدامی و نعلی آنها جدا شد. بافت‌های مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و ضمن انتقال به آزمایشگاه در دمای °C -۷۰ تا زمان اجرای پروتکل مورد نظر نگهداری شد. بافت‌های مورد نظر با استفاده از هاون هموزن شدند. میزان کمی nAChR با کیت الایزا (Accurate Chemical؛ ایالات متحده) اندازه‌گیری و با دستگاه خوانشگر الایزای مدل سان‌رایز (TECAN Co؛ اتریش) خوانده شد.

پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، برای بررسی اثر تمرین ترکیبی بر nAChR و همچنین برای مقایسه تاثیر تمرین بر دو نوع تار از

تمرین است. از سویی، با توجه به اینکه cAMP، حلقه واسط بین گیرنده مورد مطالعه و CGRP است، احتمالاً در پژوهش حاضر نیز تمرین باعث افزایش میزان cAMP شده که البته این امر مورد مطالعه قرار نگرفته است. از آنجا که بعضی از بیماری‌های وابسته به عصب و عضله، گیرنده‌های استیل‌کولین را دچار اختلال می‌کنند، به نظر می‌رسد که انجام یک دوره برنامه تمرینی به بهبود مبتلایان به این بیماری‌ها کمک کند.

نتیجه‌گیری

انجام یک دوره برنامه ترکیبی موجب افزایش میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در عضلات تند (درشت‌نی) و کند (نعلی) موش صحرائی می‌شود.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از گروه تربیت بدنی دانشگاه تربیت مدرس که ما را در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

منابع

- 1- O'Reilly C, Dirk P, Kay O. Increased expression of the nicotinic acetylcholine receptor in stimulated muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):585-91.
- 2- Lagoumintzis G, Konstantinos L, Anastasia S, Marios Z, Socrates J. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors structure, function and pathogen city. *FEBS J*. 2007;274(3):3799-845.
- 3- Deschenes Michael R. The neuromuscular junction: Anatomical features and adaptations to various forms of increased or decreased neuromuscular activity. *J Neurosci*. 2005;115(6):803-28.
- 4- Lanzafame Alfred A, Patrick M. Interaction studies of multiple binding sites on M4 muscarinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol*. 2006;70(2):736-46.
- 5- Lomazzo E, Hussmann GP, Wolfe BB, Yasuda RP, Perry DC, Kellar KJ. Effects of chronic nicotine on heteromeric neuronal nicotinic receptors expressed in rat primary cultured neurons. *J Neurochem*. 2011;119(1):153-64.
- 6- Harpsøe K, Ahring PK, Christensen JK, Jensen ML, Peters D, Balle T. Unraveling the high- and low-sensitivity agonist responses of nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*. 2011;31(30):10759-66.
- 7- Aridon P, Carla M, Chiara Di R, Brilli E, Maurizio D, Fausta P. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor $\alpha 2$ subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and Ictal fear. *Am J Med Genet A*. 2006;79(2):342-50.
- 8- Sanes Joshua R, Elizabeth D, Apel R, Burgess W, Ronald B. Development of the neuromuscular junction: Genetic analysis in mice. *J Physiol Paris*. 1998;92(3-4):167-72.
- 9- Lopate G, Alan P. The myasthenic neuromuscular junction [dissertation]. Missouri: Washington University School of Medicine; 1989.
- 10- Dons B, Bollerup K, Bonde-Petersen F, Hancke S. The effect of weight-lifting exercise related to muscle fiber composition and muscle cross-sectional area in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1979;40(2):95-106.

تحت فعالیت قرار بگیرند. این هاپیروتروفی NMJ با افزایش در ترشح نروتراسترومیترا همراه است [۱۳]. در پژوهش حاضر نیز افزایش تعداد گیرنده به دنبال ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی و استقامتی) مشاهده شد. از آنجا که nAChR یکی از فاکتورهای موجود در صفحه‌های محرکه و غشای پس‌سیناپسی است و با توجه به نتایج پژوهش‌های ذکر شده و تأثیرپذیری NMJ از تمرینات مقاومتی و استقامتی (هر کدام به‌تنهایی)، می‌توان افزایش nAChR را به افزایش مساحت صفحه‌های انتهایی و هاپروتروفی ناشی از تمرین NMJ نسبت داد. یعنی افزایش میزان گیرنده می‌تواند یکی از دلایل و همین‌طور، یکی از پیامدهای تغییر در ساختار اتصالات عصبی عضلانی باشد. از سویی، با توجه به ماهیت تمرین استقامتی و ترکیبی در برنامه تمرینی پژوهش حاضر، می‌توان گفت که تمرین ترکیبی با تحت تأثیر قراردادن NMJ تحریکات لازم را برای تولید گیرنده‌های نوستنتر ایجاد می‌کند.

nAChR با بعضی بیماری‌ها مانند بیماری ضعف و تحلیل عضلانی و آلزایمر و پارکینسون ارتباط دارد، به طوری که میزان گیرنده در افراد مبتلا به این بیماری‌ها کاهش می‌یابد [۲۴، ۲۳]. انجام یک دوره تمرین استقامتی عضلات تنفسی توسط بیماران میاستنی گراوویس، استقامت تنفسی و نیز حجم کل ریه را افزایش می‌دهد، اما تأثیری بر درجه میاستنی گراوویس و عملکرد ریه ندارد [۱۹]. براساس نتایج پژوهش حاضر، تمرین می‌تواند میزان گیرنده نیکوتینی نوع عضلانی را افزایش دهد و با توجه به این که بیماری ضعف و تحلیل عضلانی به‌طور مستقیم با نوع عضلانی این گیرنده در ارتباط است، این احتمال وجود دارد که انجام یک دوره برنامه تمرینی مشابه پروتکل تمرینی این پژوهش با افزایش میزان nAChR به بهبود مبتلایان به این بیماری بیانجامد [۲۵-۲۳]. به‌طور کلی، ورزش می‌تواند به‌عنوان روشی غیردارویی در درمان یا پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با کاهش nAChR مثرتر باشد که البته این امر مستلزم بررسی بیشتر است.

یکی از علل احتمالی افزایش nAChR بر اثر تمرین و فعالیت بدنی، تسریع و افزایش بیان ژن و دسته‌بندی این گیرنده است. احتمالاً تمرین می‌تواند با افزایش هر یک از عوامل نسخه‌برداری خاص سیناپسی باعث افزایش سنتز و دسته‌بندی nAChR شود. تأثیر فعالیت بر CGRP و آگرنین به اثبات رسیده است [۳]. زمانیکه CGRP به گیرنده‌اش در صفحه محرکه انتهایی متصل می‌شود، آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند که موجب افزایش cAMP درون سلولی می‌شود [۲۶] و بدین ترتیب، با سنتز گیرنده‌های استیل‌کولین، نقش مهمی در شکل‌پذیری صفحه محرکه انتهایی ایفا می‌کند [۲۷، ۲۸]. در همین راستا، افزایش CGRP عضله در پی تمرین مقاومتی و ترکیبی، در پژوهشی مشابه پژوهش حاضر دیده می‌شود [۱۶]. بنابراین می‌توان بیان کرد که قوی‌ترین احتمال علت افزایش nAChR در پژوهش حاضر، افزایش CGRP بر اثر

- gravis. Kuopio; 13th European Congress of Clinical Neurophysiology/Clinical Neurophysiology, 2008.
- 21- Fernandez HL, Ross GS, Nadelhaft I. Neurogenic calcitonin gene-related peptide: A neurotrophic factor in the maintenance of acetylcholinesterase molecular forms in adult skeletal muscles. *Brain Res.* 1999;844(1-2):83-97.
- 22- Arias HR, Bhumireddy P, Bouzat C. Molecular mechanisms and binding site locations for noncompetitive antagonists of nicotinic acetylcholine receptors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(8):1254-76.
- 23- Gotti C, Moretti M, Bohr I, Ziabreva I, Vailati S, Longhi R, et al. Selective nicotinic acetylcholine receptor subunit deficits identified in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies by immunoprecipitation. *Neurobiol Dis.* 2006;23(2):481-9.
- 24- Bitzopoulou K, Kostelidou K, Poulas K, Tzartos SJ. Mutant forms of the extracellular domain of the human acetylcholine receptor gamma-subunit with improved solubility and enhanced antigenicity: The importance of the Cys-loop. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1784(9):1226-33.
- 25- Takada-Takatori Y, Kume T, Sugimoto M, Katsuki H, Sugimoto H, Akaike A. Acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of Alzheimer's disease prevent glutamate neurotoxicity via nicotinic acetylcholine receptors and phosphatidylinositol 3-kinase cascade. *Neuropharmacology.* 2006;51(3):474-86.
- 26- Ohhashi T, Jacobowitz DM. Effects of calcitonin gene-related peptide on neuromuscular transmission in the isolated rat diaphragm. *Peptides.* 1988;9(3):613-7.
- 27- Fernandez HL, Chen M, Nadelhaft I, Durr JA. Calcitonin gene-related peptides: Their binding sites and receptor accessory proteins in adult mammalian skeletal muscles. *Neuroscience.* 2003;119(2):335-45.
- 28- Felici F. Neuromuscular responses to exercise investigated through surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol.* 2006;16(6):578-85.
- 11- Andonian MH, Fahim MA. Endurance exercise alters the morphology of fast- and slow-twitch at neuromuscular junctions. *J Sports Med.* 1988;9(3):218-23.
- 12- Hughes Benjamin W, Linda L, Kusner H, Kaminski J. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve.* 2006;33(4):445-61.
- 13- Fahim Mohamed A. Endurance exercise modulates neuromuscular junction of C57BL/6NNia aging mice. *J Appl Physiol.* 1997;83(1):59-66.
- 14- Lopez-Valdes HE, Garcia-Colunga J, Miledi R. Effects of clomipramine on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2002;444(1-2):13-9.
- 15- Nashmi R, Lester H. Cell anatomy, receptor autonomy and thermodynamics in nicotine receptor up-regulation. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1145-54.
- 16- Parnow A, Gharakhanlou R, Gorginkaraji Z, Rajabi S, Eslami R, Hedayati M, et al. Effects of endurance and resistance training on calcitonin gene-related Peptide and acetylcholine receptor at slow and fast twitch skeletal muscles and sciatic nerve in male wistar rats. *Int J Pept.* 2012;2012:962651.
- 17- Deschenes MR, Judelson DA, Kraemer WJ, Meskaitis VJ, Volek JS, Nindl BC, et al. Effects of resistance training on neuromuscular junction morphology. *Muscle Nerve.* 2000;23(10):1576-81.
- 18- McCarthy JP, Pozniak MA, Agre JC. Neuromuscular adaptations to concurrent strength and endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(3):511-9.
- 19- Rassler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(5):385-91.
- 20- Cengiz B, Hale Zeynep B, Mehmet U. Correlation between serum acetylcholine receptor antibody titer and electrophysiological parameters in patients with myasthenia