



Original Paper

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

Mansur Mottahedy¹ , Tahereh Bagherpour (Ph.D)^{2*}  , Ardeshir Zafari (Ph.D)³  , Nematollah Nemati (Ph.D)⁴ 

¹ Ph.D Candidate in Sports Physiology, Department of Sports Physiology and Sports Sciences, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran. ² Assistant Professor, Department of Sports Physiology and Sports Sciences, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran. ³ Assistant Professor, Department of Sports Physiology and Sports Sciences, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran. ⁴ Associate Professor, Department of Sports Physiology and Sports Sciences, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Neural, hormonal, and mechanical factors regulate the expression of fast-twitch isoforms in developing and mature muscle fibers. The transcriptional mechanisms responsible for regulating the gene expression of myosin heavy chain types are not well understood. This study aimed to determine the effect of a single session of intense resistance exercise with glutamine supplementation on the relative expression of the alpha and IIX isoforms of the myosin heavy chain gene in male rats.

Methods: This experimental study was conducted on 30 adult male Wistar rats divided into three groups: control, intense resistance exercise (first experimental group), and fierce resistance exercise combined with glutamine supplementation (second experimental group). The exercise groups participated in a single session of resistance climbing on an inclined plane with 4 sets of 5 repetitions, 30 seconds of rest between repetitions, and 2 minutes of rest between sets. Glutamine supplement powder was dissolved in 100 ml of distilled water at a dose of 0.5 grams per kilogram of body weight and administered daily via gavage for 5 days. The expression of alpha and IIX isoforms of the myosin heavy chain gene was examined in the extensor digitorum longus muscle tissue.

Results: The relative expression of the alpha myosin heavy chain gene in the fast-twitch muscle fibers increased significantly in the first experimental group (1.93 ± 0.298) and the second experimental group (1.65 ± 0.195) compared to the control group ($P < 0.05$). The relative expression of the IIX motor unit gene in the fast-twitch muscle fibers also increased significantly in the first experimental group (1.42 ± 0.239) and the second experimental group (1.26 ± 0.190) compared to the control group ($P < 0.05$). The increase in the relative expression of the alpha myosin heavy chain gene in the first experimental group compared to the second experimental group was statistically significant ($P < 0.05$). However, the increase in the relative expression of the IIX motor unit gene in the first experimental group compared to the second experimental group was not statistically significant.

Conclusion: Our study concludes that a single session of intense resistance exercise, with or without glutamine supplementation, significantly increases the relative expression of the alpha myosin heavy chain gene and the IIX motor unit gene in the fast-twitch muscle fibers of the extensor digitorum longus muscle in adult male rats. These findings provide valuable insights into the molecular mechanisms underlying the effects of resistance exercise and glutamine supplementation on muscle fiber types.

Keywords: Gene Expression, Alpha-Myosin, Fast-Twitch Muscle Fiber, Exercise, Glutamine

*Corresponding Author: Tahereh Bagherpour, E-mail: bagherpoor_ta@yahoo.com



Received 28 Oct 2023

Final Revised 6 Feb 2024

Accepted 6 Feb 2024

Published Online 7 Jul 2024

Cite this article as: 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. [Article in Persian]





Extended Abstract

Introduction

Myosins are a family of proteins that continuously interact with actin filaments and move along them using adenosine triphosphate (ATP). Exercise and sports supplements can cause changes in myosin heavy chain isoforms, leading to alterations in muscle fiber phenotypes. Numerous studies have shown that even a single session of intense resistance exercise can increase the expression of genes encoding myosin heavy chain isoforms. Glutamine supplementation has beneficial effects on muscle growth and function, specifically preventing muscle atrophy caused by glucocorticoids. It can increase muscle fiber size and the abundance of myosin heavy chain isoforms, enhance functional recovery, help maintain the myosin profile, promote muscle growth, and reduce intramuscular fat deposition. Myofibrils of type IIX are a type of muscle fiber responsible for fast and powerful contractions, characterized by high myosin ATPase activity and the ability to generate substantial force. However, type IIX myofibrils are also highly susceptible to fatigue. This study aimed to determine the effect of a single session of intense resistance exercise combined with glutamine supplementation on the relative expression of α and IIX myosin heavy chain genes in fast-twitch muscle fibers of male rats.

Methods

This experimental study was conducted on 30 male Wistar rats (eight-week-old) with an approximate weight of 220 ± 20 g. The rats were divided into three groups of 10: the control group, the intense resistance exercise group (experimental group 1), and the intense resistance exercise group with glutamine supplementation (experimental group 2).

The intense resistance exercise involved climbing an 85° inclined surface to a height of 1.5 m, with 4 sets of 5 repetitions, 30 s of rest between repetitions, and 2 min of rest between sets. Glutamine supplementation was administered as a powder dissolved in 100 mL of distilled water at a dose of 0.5 g per kg of body weight per day for 5 days via gavage.

Eight hours after the exercise and supplementation, the rats were fasted for 12 h with free access to water. The rats were then anesthetized using ketamine and xylazine via intraperitoneal injection, following the ethical protocols. After blood was drawn from the heart, a midline incision was made on the rat's hind leg to expose the extensor digitorum longus (EDL) muscle by carefully separating the surrounding tissues. Once the muscle was freed, it was placed in a sterile container and then transferred into 1.5 or 2 μ L microtubes containing RNA later at -70°C for gene expression studies.

The expression of α and IIX myosin heavy chain genes was measured using real-time PCR. The Q-PCR reaction was performed using RealQ Plus 2x Master Mix Green on an Applied BioSystem DNA Analyzer according to the manufacturer's protocol. Primer sequences were obtained from the NCBI website, and primers for the target genes and β -actin were designed and reviewed using Genrunner and Oligo software. Primer specificity was confirmed using the BLAST program. The GAPDH gene was used as the reference gene.

Results

A single session of intense resistance exercise alone in adult male rats significantly increased the relative expression of the α myosin heavy chain gene in fast-twitch muscle fibers (1.93 ± 0.298) compared to the control group ($P < 0.001$). The combination of intense resistance exercise and glutamine supplementation also significantly increased the relative expression of the α myosin heavy chain gene in fast-twitch muscle fibers (1.65 ± 0.195) compared to the control group ($P < 0.001$). The increase in the relative expression of the α myosin heavy chain gene in the exercise-

only group was significantly higher than in the exercise plus glutamine supplementation group ($P < 0.001$). A single session of intense resistance exercise alone significantly increased the relative expression of the IIX myosin heavy chain gene in fast-twitch muscle fibers (1.42 ± 0.239) compared to the control group ($P < 0.001$). The combination of intense resistance exercise and glutamine supplementation also significantly increased the relative expression of the IIX myosin heavy chain gene in fast-twitch muscle fibers (1.26 ± 0.190) compared to the control group ($P < 0.001$).

Conclusion

According to the results of the present study, a single session of intense resistance exercise with or without glutamine supplementation significantly increased the expression of α myosin heavy chain and IIX myosin heavy chain genes in fast-twitch muscle fibers of male rats. Although the increase in both genes was more pronounced in the exercise-only group compared to the group receiving glutamine supplementation, the increase in the IIX gene was not statistically significant. It appears that the administered dose of glutamine was not effective in improving gene expression, and the intensity of the exercise was likely more influential than the supplementation in these gene changes.

Consistent and safe resistance training can lead to metabolic benefits and physiological and structural adaptations associated with improved neuromuscular function and motor performance. Additionally, resistance training induces extensive interstitial remodeling in both types of skeletal muscle. Glutamine is a key nutrient for the proliferation and differentiation of muscle stem cells, which may indirectly promote the synthesis of new muscle fibers, leading to increased expression of the β myosin heavy chain gene. Resistance exercise itself can directly activate muscle stem cells, which are dormant in skeletal muscle tissue. These activated stem cells merge with damaged muscle fibers to form new myonuclei, contributing to muscle growth and increased strength. Glutamine may enhance the activation of muscle stem cells by providing the necessary nutrients for their proliferation and differentiation. This stem cell activation may indirectly increase the expression of the β myosin heavy chain gene. Resistance training primarily causes hypertrophy of type II fast-twitch fibers in skeletal muscle. Type II muscle fibers preferentially respond to high-intensity training protocols, while type I muscles are more susceptible to high-volume training. It appears that exercise intensity is a more effective factor in changing the expression of myosin heavy chain and IIX genes in the extensor digitorum longus muscle of adult male rats than glutamine supplementation, and further research in this area is necessary.

Ethical Statement

The present study was approved by the Research Ethics Committees of the Marvdasht Branch, Islamic Azad University (IR.IAU.M.REC.1401.035).

Funding

This article was extracted from Mansour Mottahedy's Ph.D. dissertation in the field of Sports Physiology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest.

Acknowledgement

We extend our sincere gratitude to the relevant laboratories at Damghan Branch, Islamic Azad University, for their invaluable support.

A single session of intense resistance exercise with or without glutamine supplementation significantly increases the relative expression of the α myosin heavy chain gene and the IIX motor unit gene in fast-twitch muscle fibers of the extensor digitorum longus muscle in adult male rats.



تحقیقی

اثر یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید همراه با مکمل یاری گلوتامین بر بیان نسبی ژن ایزوفورم‌های آلفا و IIX زنجیره سنگین میوزین تار تند انقباض موش‌های صحرائی نر

منصور متحدی^۱، دکتر طاهره باقرپور*^۲، دکتر اردشیر ظفری^۳، دکتر نعمت‌الله نعمتی^۴

۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی - گرایش قلب و عروق و تنفس، گروه فیزیولوژی ورزشی و علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران. ۲ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران. ۳ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

۴ دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: بیان ایزوفورم‌های تارهای تند انقباض در عضلات در حال رشد و بالغ توسط عوامل عصبی، هورمونی و مکانیکی تنظیم می‌شود. مکانیسم‌های رونویسی مسؤول تنظیم نوع فیبر بیان ژن زنجیره سنگین چندان شناخته شده نیستند. این مطالعه به منظور تعیین اثر یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید همراه با مکمل یاری گلوتامین بر بیان نسبی ژن ایزوفورم‌های آلفا و IIX زنجیره سنگین میوزین تار تند انقباض موش‌های صحرائی نر انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۳۰ سر موش نر بالغ نژاد ویستار در سه گروه کنترل، تمرین شدید مقاومتی (گروه تجربی اول) و تمرین شدید مقاومتی توام با مصرف مکمل گلوتامین (گروه تجربی دوم) انجام شد. گروه‌های تمرین در یک جلسه فعالیت مقاومتی صعود از سطح شیب‌دار با ۴ ست، ۵ تکرار، ۳۰ ثانیه استراحت بین تکرارها و ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها شرکت کردند. پودر مکمل گلوتامین در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر با دوز ۰/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حل شد و یک بار در روز به مدت ۵ روز به موش‌ها گاوآژ شد. بیان ژن ایزوفورم‌های زنجیره سنگین آلفا و IIX در بافت عضله دراز بازکننده انگشتان بررسی شدند.

یافته‌ها: بیان نسبی ژن زنجیره سنگین مایوزین آلفا تار عضلانی تند انقباض گروه تجربی اول (۱/۹۳±۰/۲۹۸) و گروه تجربی دوم (۱/۶۵±۰/۱۹۵) در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری یافت ($P < ۰/۰۵$). بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX تار عضلانی تند انقباض گروه تجربی اول (۱/۴۲±۰/۲۳۹) و گروه تجربی دوم (۱/۲۶±۰/۱۹۰) در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری یافت ($P < ۰/۰۵$). افزایش بیان نسبی ژن زنجیره سنگین مایوزین آلفا تار عضلانی تند انقباض گروه تجربی اول در مقایسه با گروه تجربی دوم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$). افزایش بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX تار عضلانی تند انقباض گروه تجربی اول در مقایسه با گروه تجربی دوم از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: یک جلسه تمرین مقاومتی شدید با و بدون مکمل گلوتامین موجب افزایش معنی‌دار بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا و ژن واحد حرکتی نوع IIX در تار عضلانی تند انقباض عضله دراز بازکننده انگشتان موش‌های صحرائی نر بالغ می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: بیان ژن، آلفا میوزین، تمرین، فیبر عضلانی تند انقباض، گلوتامین

* نویسنده مسؤول: دکتر طاهره باقرپور، پست الکترونیکی: bagherpoor_ta@yahoo.com

نشانی: دامغان، میدان سعدی، بلوار چشمه علی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، تلفن ۰۲۳-۳۵۲۵۰۴۱

وصول ۱۴۰۲/۸/۶ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۱۱/۱۷ پذیرش ۱۴۰۲/۱۱/۱۷ انتشار ۱۴۰۳/۴/۱۷

مقدمه

سه ایزوفورم اصلی زنجیره سبک میوزین یک «آهسته» و دو «سریع» هستند. بیان ایزوفورم‌های تارهای تند انقباض در عضلات در حال رشد و بالغ توسط عوامل عصبی، هورمونی و مکانیکی تنظیم می‌شوند. مکانیسم‌های رونویسی مسؤول تنظیم نوع فیبر بیان ژن زنجیره سنگین چندان شناخته شده نیستند.^۱ نقش عملکردی ایزوفورم‌های زنجیره سنگین تا حدی توسط مطالعات بیوشیمیایی - فیزیولوژیکی مرتبط روشن شده است. این مطالعات نشان می‌دهند که هر دو ایزوفورم سنگین و سبک حداکثر سرعت کوتاه شدن

میوزین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که با رشته‌های اکتین در ارتباط پیوسته هستند و با به‌کاربردن آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، بر روی اکتین حرکت می‌کنند. میوزین ۲، یا میوزین عضلانی از دو زنجیره سنگین و ۴ زنجیره سبک ساخته شده است. میوزین‌های ۲، بر پایه زنجیره سنگین خود نامگذاری می‌شوند.^۱ عضلات اسکلتی گونه‌های مختلف پستانداران حاوی چهار ایزوفورم اصلی زنجیره سنگین میوزین شامل: یک «آهسته یا بتا» و سه «سریع نوع a، b و x» و

می‌شوند. گرچه همچنان این تغییرات قابل بررسی بیشتر هستند. در این راستا Plotkin و همکاران نشان دادند تغییرات بیان ژن‌های ایزوفورم زنجیره سنگین میوزین حتی بعد از یک جلسه فعالیت شدید افزایش چند برابری دارد.^{۱۱} Willoughby و Nelson نیز از افزایش مقادیر پروتئین‌های زنجیره سنگین حتی در سطح بیان ژن خبر دادند.^{۱۱} در مجموع نتایج نشان‌دهنده پلاستیسیته هسته فیبرهای نوع II در طی یک محرک هیپرتروفیک است.^۹

مکمل گلوتامین اثرات مفید بر رشد و عملکرد عضلات دارد و به‌طور خاص می‌تواند از آتروفی عضلانی ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها جلوگیری کند. اندازه فیبر عضلانی و فراوانی ایزوفورم‌های زنجیره سنگین میوزین را افزایش داده؛ بازیابی عملکردی را بهبود بخشیده؛ به حفظ پروفایل میوزین کمک کرده؛ رشد عضلانی را تقویت کند و رسوب چربی داخل عضلانی را کاهش دهد.^{۱۲-۱۴}

میوفیبریل‌های نوع IIX نوعی فیبر عضلانی مسؤل انقباضات سریع و قدرتمند هستند. آنها با فعالیت بالای ATPase میوزین و توانایی تولید میزان بالایی از نیرو مشخص می‌شوند. همچنین میوفیبریل‌های نوع IIX بسیار مستعد خستگی هستند.^{۱۵، ۱۶} با توجه به این که بیشتر مطالعات در زمینه تمرینات مقاومتی شدید و تاثیر مکمل گلوتامین بر عضلات اسکلتی بیشتر به صورت سازگاری تمرینی و بلند مدت انجام شده است و اثر تک جلسه‌ای این پروتکل‌های تمرینی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است؛ همچنین فقدان پژوهش‌های مستقیم بر بیان ژن‌های بافت عضله بازکننده دراز انگشتان که در بالا رفتن از نردبان مقاومتی در موش‌های صحرایی از مهم‌ترین عضلات اثرگذار است؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید همراه با مکمل یاری گلوتامین بر بیان نسبی ژن ایزوفورم‌های آلفا و IIX زنجیره سنگین میوزین تار تند انقباض موش‌های صحرایی نر انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۰ سر موش نر بالغ هشت هفته‌ای نژاد ویستار با وزن تقریبی 20 ± 22 گرم در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت در سال ۱۴۰۱ به انجام رسید.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی - واحد مرودشت (IR.IAU.M.REC.1401.035) قرار گرفت. پروتکل اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

حیوانات به مدت دو هفته در شرایط کنترل شده با هدف آشنایی و سازگاری با محیط زندگی، شرایط تغذیه و تمرینی نگهداری شدند. سپس موش‌های صحرایی به سه گروه ۱۰ تایی به شرح زیر تقسیم شدند.

گروه کنترل: مداخله‌ای صورت نگرفت.

اسکلتی را تعیین می‌کنند. تفاوت انرژی لازم برای تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در تغییر ایزوفورم‌های زنجیره سنگین موثر باشد.^۳

ایزوفورم‌های آلفا و بتا زنجیره سنگین میوزین در عضلات اسکلتی دارای خواص و عملکردهای متمایز هستند.^{۴، ۵} زنجیره سنگین آلفا میوزین (MyHC-6) این ایزوفورم با عضلات اسکلتی تند انقباض مرتبط است و فعالیت ATPase بالاتری نسبت به ایزوفورم بتا داشته و در تنظیم عملکرد عضلات نقش دارد و به شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک پاسخ می‌دهد.^۴ بیان ایزوفورم‌های زنجیره سنگین میوزین آلفا و بتا در عضله اسکلتی بسته به نوع فیبر عضلانی و شرایط خاص می‌تواند متفاوت باشد.^۶ ایزوفورم آلفا بیشتر در دهلیز قلب و تارهای تند انقباض و از طرف دیگر ایزوفورم بتا در واحدهای حرکتی کند انقباض نوع ۱ و همچنین در بطن‌ها بیان می‌شود. همچنین نشان داده شده است ژن MYH6 دستورالعمل‌هایی را برای ساخت پروتئینی به نام زنجیره سنگین آلفا میوزین قلبی ارائه می‌دهد. این پروتئین در سلول‌های عضلانی قلب و عضلات اسکلتی یافت می‌شود؛ جایی که بخشی از پروتئین بزرگتر به نام میوزین نوع II را تشکیل می‌دهد. میوزین نوع دوم به تولید نیروی مکانیکی مورد نیاز برای انقباض عضله قلب کمک کرده و به قلب اجازه می‌دهد خون را به بقیه بدن پمپاژ کند.^۷

به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی و مکمل‌های ورزشی از طریق مکانیسم‌هایی می‌تواند موجب تغییر در ایزوفورم‌های زنجیره سنگین و به دنبال آن تغییر در فنوتیپ تار عضلانی گردد. در این راستا، اسدمنش و همکاران گزارش کردند؛ شش هفته تمرین مقاومتی فزاینده به همراه دریافت مکمل رسوراترول موجب تحریک بیان ژن‌های زنجیره‌های سنگین و سبک میوزینی شده و بازیابی عضلانی را از طریق سیگنالینگ هایپرتروفی و سلول‌های اقماری در موش‌های سوری مبتلا به سرطان کولون افزایش می‌دهد.^۸ از طرفی Moro و همکاران اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی فزاینده را بر روی بیان ژن‌های زنجیره سنگین و همچنین توزیع واحدهای حرکتی تند انقباض و کند انقباض بررسی و دریافتند تمرین مقاومتی باعث افزایش فرکانس فیبر عضلانی تند انقباض نوع ۲ و کاهش نوع ۱ شده است. همچنین میانگین سطح مقطع تار، تنها در الیاف MHC نوع II به طور قابل توجهی افزایش یافت و تمرین مقاومتی با افزایش فاصله بین سلولی، سازگاری‌هایی با افزایش چگالی مویرگی ناشی از افزایش سلول‌های ماهواره‌ای ایجاد کرد. هر دو نوع فیبر کاهش مشابهی را در تراکم چربی داخل عضلانی با تمرین نشان دادند.^۹ از طرفی پژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند حتی یک جلسه تمرین مقاومتی شدید هم موجب افزایش بیان ژن‌های ایزوفورم‌های زنجیره سنگین میوزین

گروه تجربی اول: تمرین شدید مقاومتی را اجرا کردند. گروه تجربی دوم: تمرین شدید مقاومتی را به همراه دریافت مکمل گلوتامین اجرا کردند.

تمرین شدید مقاومتی شامل صعود از سطح شیب‌دار با زاویه ۸۵ درجه به ارتفاع ۱/۵ متر با ۴ ست و ۵ تکرار، ۳۰ ثانیه استراحت بین تکرارها و ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها بود. بار اولیه، معادل ۵۰ درصد وزن بدن موش‌ها در نظر گرفته شد. سپس در ابتدای اجرای هر ست، ۱۰ درصد وزن بدن موش‌ها به بار اولیه اضافه شد. به‌صورتی که هر موش صحرایی در پایان ست چهارم، ۸۰ درصد وزن بدن خود را حمل کرد.^{۱۷}

مکمل ال گلوتامین از شرکت ویوا پاور تحت لیسانس ویتافارمد، دارنده پروانه شرکت فاریاب دارو توسط شرکت داروسازی کارن (ایران) تحت لیسانس کشور سوئیس در بسته‌بندی قوطی‌های پلاستیکی حاوی پودر خالص و ۱۰۰ درصد مکمل ال گلوتامین بود. مکمل گلوتامین به صورت پودر حل شده در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر با دوز ۰/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۵ روز به موش‌ها گاوآژ شد.^{۱۷}

بعد از ۸ ساعت از تمرین و مکمل‌دهی، موش‌ها ۱۲ ساعت ناشتا با دسترسی آزاد به آب نگهداری شدند و در نهایت در فاصله زمانی ساعت ۹ تا ۱۱ صبح با رعایت پروتکل‌های کمیته اخلاق با داروی بیهوشی کتامین و زایلازین به‌صورت درون صفاقی بیهوش و آماده نمونه‌گیری شدند. بعد از خارج کردن خون از قلب، یک برش میانی در پشت پای موش ایجاد شد. عضله EDL در سمت جانبی پا قرار داشت که برش در سمت قدامی ایجاد شد. عضله EDL را با جدا کردن ظریف بافت‌های اطراف آن در معرض دید قرار دادیم. عضله EDL یک عضله بلند و نازک است که در امتداد طول پا قرار دارد. عضله EDL را به آرامی گرفته و آن را از استخوان جدا کردیم. عضله EDL به استخوان‌های ساق پا، فیبولا و مچ پا متصل است. برای برداشتن عضله این اتصالات به آرامی برش داده شدند. پس از آن که عضله آزاد شد؛ آن را در یک ظرف استریل قرار دادیم. سپس درون میکروتیوب‌های ۱/۵ یا ۲ میکرولیتری حاوی RNA later در دمای ۷۰- درجه قرار داده شدند و برای مطالعات بیان ژن به آزمایشگاه مربوطه ارسال گردید.

اندازه‌گیری بیان ژن‌های زنجیره سنگین میوزین آلفا و واحد حرکتی نوع IIX با تکنیک Real time-PCR اندازه‌گیری شد.

واکنش Q-PCR، با استفاده از RealQ Plus 2x Master Mix Green در دستگاه Applied BioSystem DNA Analyzer طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. به منظور طراحی پرایمرها، توالی‌های مربوطه از سایت NCBI گرفته شد. پرایمر ژن‌های مدنظر و بتا اکتین توسط نرم‌افزارهای Genrunner و Oligo طراحی و بررسی شدند.

اختصاصی بودن پرایمرها برای ژن‌های هدف به وسیله برنامه BLAST بررسی شد. در این مطالعه از ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول یک آمده است.^{۱۷}

جدول ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده	
ژن	توالی
زنجیره سنگین آلفا	F: 5_TTGCTCTACCAACCCTAAGGATG3 R: 5_TTGTGTTTCTGCCTGAAGGTGC3
α - MHC	F: ACCCacgegtGCTTGGTTGCTTGTGTAG R: ACCCctcgagCAACCCCAACAGACTC
IIX-myosin heavy chain (MHC)	F: 5_TGACACTGGCAAAAACAATGCA3 R: 5_GGTCCTTTTACCAGCAAGCT3
HPRT (Housekeeping)	

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-26 تجزیه و تحلیل شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا از روش فولدچنج نسبی و محاسبه اختلاف داده‌ها با ژن مرجع با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده شد. از آزمون کلواموگروف - اسمیرنوف برای تعیین نرمال بودن داده‌ها و از آزمون برابری واریانس‌ها (لوین)، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی در موش‌های صحرایی نر بالغ سبب افزایش آماری معنی‌دار بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا تار عضلانی تند انقباض ($1/93 \pm 0/298$) نسبت به گروه کنترل گردید ($P < 0/001$) (جدول ۲ و نمودار یک).

یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید توأم با مصرف مکمل گلوتامین در موش‌های صحرایی نر بالغ سبب افزایش آماری معنی‌دار بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا تار عضلانی تند انقباض ($1/65 \pm 0/195$) نسبت به گروه کنترل گردید ($P < 0/001$) (جدول ۲ و نمودار یک).

افزایش بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا در تار عضلانی تند انقباض موش‌های صحرایی نر بالغ گروه فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی در مقایسه با گروه فعالیت مقاومتی شدید توأم با مصرف مکمل گلوتامین از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$) (نمودار یک).

یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی در موش‌های صحرایی نر بالغ سبب افزایش آماری معنی‌دار بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX تار عضلانی تند انقباض ($1/42 \pm 0/239$) نسبت به گروه کنترل گردید ($P < 0/001$) (جدول ۲ و نمودار ۲).

یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید توأم با مصرف مکمل گلوتامین در موش‌های صحرایی نر بالغ سبب افزایش آماری معنی‌دار بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX تار عضلانی تند انقباض ($1/26 \pm 0/190$)

سنگین میوزین آلفا و ژن واحد حرکتی نوع IIX در تار عضلانی تندانقباض موش‌های صحرایی نر شد. اگرچه مقادیر هر دو ژن در گروه تمرین به تنهایی نسبت به گروه دریافت‌کننده گلوتامین بسیار بارزتر بود؛ اما در مورد ژن نوع IIX، این افزایش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. به نظر می‌رسد دوز القاء شده گلوتامین برای بهبود بیان نسبی ژن اثرگذار نبوده است و احتمالاً شدت تمرین موثرتر از مکمل در تغییرات این ژن‌ها باشد.

نتایج پژوهش حاضر در رابطه با ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا با بسیاری مطالعات همسو^{۱۱، ۲۱-۱۸} و با برخی^{۲۲} در تضاد است. تمرینات ورزشی مقاومتی یک مداخله غیردارویی است که در صورت انجام مداوم و ایمن می‌تواند منجر به مزایای متابولیک شود و سازگاری‌های فیزیولوژیکی و ساختاری را که با بهبود عملکرد عصبی عضلانی و عملکرد حرکتی مرتبط است؛ افزایش دهد.^{۲۳، ۲۴} علاوه بر این در مطالعه‌ای پروتکل تمرین مقاومتی ۱۲ هفته‌ای باعث افزایش توده، سطح مقطع، کسر بین بافتی کلاژن، نسبت MyHC IIX و بیان فولیستاتین شد و در عین حال سطح پروتئین میوستاتین و ActRIIB در عضله گاستروکنمیوس کاهش یافت. به همین ترتیب تمرین ورزشی منجر به کسر بین بافتی کلاژن بیشتر در عضله کف پا شد. عضله اسکلتی به شدت با افزایش بار عضلانی سازگار است و هیپرتروفی جبرانی را با قدرت بهبود یافته نشان می‌دهد. علاوه بر این، تمرینات مقاومتی باعث بازسازی گسترده بینابینی در هر دو نوع عضله اسکلتی شد.^{۲۵} در مطالعه Braggion و همکاران تمرین انجام شده بر روی یک نردبان به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش فیبرهای کلاژن در عضله اسکلتی کف پا در موش‌های صحرایی گردید.^{۲۶} تنظیم دگرگونی کلاژن به دلیل تمرین طولانی مدت می‌تواند ناشی از افزایش فعالیت فیروبلاست‌های درگیر در هیپرتروفی و بازسازی عضلات باشد.^{۲۷} این تغییر ممکن است پشتیبانی مکانیکی را برای فیبرهای عضلانی فراهم کند. زیرا تمرینات مقاومتی علیرغم ویژگی‌های مختلف بافت‌شناسی، بیوشیمیایی و متابولیکی، تقاضای انقباضی بالایی را برای عضلات متعدد اسکلتی افزایش می‌دهد.^{۲۳} پژوهش‌ها نشان می‌دهند ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه‌شدگی را با توجه به سطح مقطع هر تار عضلانی تعیین می‌کند. در مطالعه Wan و همکاران اثر تمرین ورزشی در تغییر ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین در قلب انفارکتوس شده بررسی شد. به طوری که موش‌های صحرایی نر هفت هفته‌ای یک هفته پس از سکنه، 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، به‌طور مفید ایزوفرم‌های

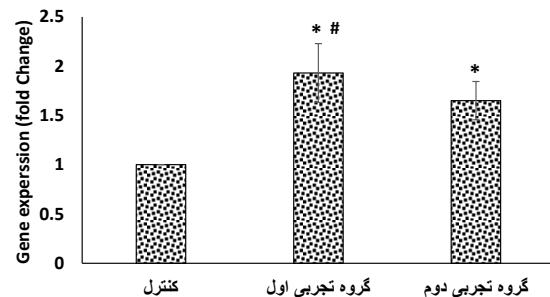
نسبت به گروه کنترل گردید ($P < 0.001$) (جدول ۲ و نمودار ۲). افزایش بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX در تار عضلانی تند انقباض موش‌های صحرایی نر بالغ گروه فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی در مقایسه با گروه فعالیت مقاومتی شدید توام با مصرف مکمل گلوتامین از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا و ژن واحد حرکتی IIX در تارهای تند انقباض موش‌های صحرایی نر بالغ در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	میانگین و انحراف استاندارد	
	گروه تجربی اول	گروه تجربی دوم
بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا	۱/۹۳±۰/۲۹۸	۱/۶۵±۰/۱۹۵
P-value در مقایسه با کنترل	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX	۱/۴۲±۰/۲۳۹	۱/۲۶±۰/۱۹۰
P-value در مقایسه با کنترل	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

گروه تجربی اول: یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی، گروه تجربی دوم: یک جلسه فعالیت مقاومتی شدید توام با مصرف مکمل گلوتامین

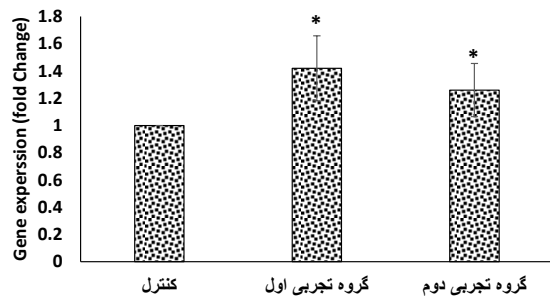
بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا



نمودار ۱: بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا در گروه‌های کنترل، گروه تجربی اول (فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی) و گروه تجربی دوم (فعالیت مقاومتی شدید توام با مکمل گلوتامین) موش‌های صحرایی نر بالغ.

* $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل، # $P < 0.001$ در مقایسه با گروه تجربی دوم

بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX



نمودار ۲: بیان نسبی ژن واحد حرکتی IIX در گروه‌های کنترل، گروه تجربی اول (فعالیت مقاومتی شدید به تنهایی) و گروه تجربی دوم (فعالیت مقاومتی شدید توام با مکمل گلوتامین) موش‌های صحرایی نر بالغ

* $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، یک جلسه تمرین مقاومتی شدید با و بدون مکمل گلوتامین موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن زنجیره

MHC را تغییر می‌دهند.^{۲۸}

در رابطه با اثر گلوتامین بر بیان ژن زنجیره سنگین آلفا، پژوهش‌ها نشان می‌دهند گلوتامین فراوان‌ترین آمینو اسید آزاد در بدن است و به عنوان نقش تنظیم کننده در چندین فرآیند خاص سلولی از جمله متابولیسم (سوخت اکسیداتیو، پیش‌ساز گلوکونوژنیک و پیش‌ساز لیپوژنیک) و یکپارچگی سلولی (آپوپتوز و تکثیر سلولی) پروتئین شناخته شده‌ای است. گلوتامین بیان بسیاری از ژن‌های مربوط به متابولیسم، انتقال سیگنال، دفاع و ترمیم سلولی را تنظیم کرده و مسیرهای سیگنال‌دهی داخل سلولی را فعال می‌کند. بنابراین، عملکرد گلوتامین فراتر از یک سوخت متابولیک ساده یا پیش‌ساز پروتئین است.^{۲۹} گلوتامین یک اسید آمینه غیر ضروری است که به عنوان منبع سوخت برای سلول‌ها، به ویژه عضلات اسکلتی عمل می‌کند. در ورزش شدید، عضلات به شدت به گلوتامین برای تولید انرژی متکی هستند. هنگامی که سطح گلوکوتایون کاهش می‌یابد؛ عضلات ممکن است برای انرژی از سایر اسیدهای آمینه استفاده کنند که منجر به تجزیه پروتئین می‌شود. مکمل گلوتامین در طول یا بعد از ورزش می‌تواند به حفظ سطح انرژی سلولی و کاهش تجزیه پروتئین کمک کند. این حفظ پروتئین عضلانی ممکن است به طور غیرمستقیم باعث افزایش بیان ژن زنجیره سنگین بتا میوزین شود که پروتئین اصلی ساختاری فیبرهای ماهیچه‌ای سریع را کد می‌کند.^{۳۰} گلوتامین همچنین در تنظیم سنتز و تجزیه پروتئین نقش دارد. این ماده به عنوان پیش‌ساز برای سنتز نوکلئوتیدها عمل می‌کند که اجزای ضروری RNA و DNA، مولکول‌هایی هستند که در سنتز پروتئین نقش دارند. گلوتامین همچنین به حفظ pH داخل سلولی کمک می‌کند که برای عملکرد صحیح آنزیم و سنتز پروتئین ضروری است. علاوه بر این، گلوتامین می‌تواند آزاد شدن انسولین را تحریک کند؛ هورمونی که سنتز پروتئین عضلانی را تقویت می‌کند. با حفظ سنتز پروتئین و کاهش تجزیه پروتئین، گلوتامین ممکن است به طور غیرمستقیم بیان ژن زنجیره سنگین بتا میوزین را افزایش دهد.^{۳۱} از طرفی ورزش شدید مقاومتی می‌تواند منجر به آسیب عضلانی شود که فرآیند ترمیم را شامل می‌شود و شامل فعال شدن سلول‌های بنیادی عضلانی می‌گردد. گلوتامین یک ماده مغذی کلیدی برای تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عضلانی است که مراحل ضروری در ترمیم و رشد عضله هستند. با حمایت از ترمیم عضلانی، گلوتامین ممکن است به طور غیرمستقیم باعث سنتز فیبرهای عضلانی جدید شود که منجر به افزایش بیان ژن زنجیره سنگین بتا میوزین می‌شود. خود ورزش مقاومتی می‌تواند به طور مستقیم سلول‌های بنیادی عضلانی را فعال کند که سلول‌های بنیادی خفته در بافت عضلانی اسکلتی هستند. این سلول‌های بنیادی فعال شده با فیبرهای عضلانی آسیب دیده ادغام می‌شوند تا هسته‌های میو جدید را تشکیل

دهند که به رشد عضله و افزایش قدرت کمک می‌کنند. گلوتامین ممکن است فعال شدن سلول‌های بنیادی عضلانی را با تامین مواد مغذی مورد نیاز آنها برای تکثیر و تمایز تقویت کند. این فعال‌سازی سلول‌های بنیادی ممکن است به طور غیرمستقیم به افزایش بیان ژن زنجیره سنگین بتا میوزین کمک کند.^{۳۲}

مطابق با نتایج ما، قابل توجه است که تمرینات مقاومتی عمدتاً با هیپرتروفی فیبرهای تند انقباض نوع II در عضله اسکلتی مرتبط است.^{۳۳-۳۵} فیبرهای عضلانی نوع II ترجیحاً به پروتکل‌های تمرینی شدید پاسخ می‌دهند. در حالی که عضلات نوع I بیشتر مستعد تمرینات با حجم بالا هستند. علاوه بر این اثرات مورفولوژیکی، الگوی جذب عضله در پاسخ به تمرین ورزشی نیز ممکن است با محرک‌های مختلف MyHC مرتبط باشد. بر این اساس، تمرین مقاومتی ترجیحاً بر نسبت MyHC IIX در عضلات قسمت سفید گروه‌های عضلانی مختلف اثر گذار است.^{۳۵} الیاف نوع IIX و IIB به دلیل سرعت انقباض سریع الیافی سریع انقباض هستند. آنها عمدتاً گلوکز را از طریق مسیر گلیکولیتیک متابولیزه می‌کنند. الیاف نوع IIA الیاف میانی با سرعت انقباض سریع اما متابولیسم مخلوط (گلیکولیتیک / اکسیداتیو) هستند. فرکانس الیاف هیبریدی تحت محرک‌های مختلف افزایش می‌یابد و به درجه بالایی از انعطاف‌پذیری ماهیچه مربوط می‌شود. با ورزش و عدم استفاده از عوامل تعیین کننده اصلی انتقال نوع فیبر عضلانی از آنجایی که تنوع نوع فیبر با تنوع عملکردی مرتبط است؛ تغییرات در انواع فیبرهای عضلانی بر خواص انقباضی، متابولیکی و بیوشیمیایی عضله اثر می‌گذارد.^{۳۳} تمرین ورزشی یکی از تعدیل کننده‌های اصلی انعطاف‌پذیری عضله است. زیرا باعث ایجاد یک سری مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی می‌شود که باعث رشد و انطباق عضله می‌گردد. این سازگاری‌ها شامل تغییرات در ساختار و عملکرد پروتئین‌های انقباضی، سلول‌های ماهواره‌ای و میونوکلئوس، هموستاز میتوکاندری، نمایه متابولیک و تراکم مویرگ‌های عضلانی است. بسته به نوع، شدت و مدت انقباض، روش‌های مختلف ورزش^{۳۶،۳۷} پیشنهاد شده است که در داخل بدن، افزایش تنش خاص عضلانی ناشی از تمرین ممکن است به دلیل افزایش تعداد اتصالات جانبی بین ماتریکس خارج سلولی و سارکومرهای میانی اتفاق بیفتد که می‌تواند به طور موثر تعداد سارکومرهای موازی در هر سطح مقطع را افزایش دهد و در عین حال باعث کاهش تعداد سارکومرهای موازی شود. نتیجه این امر آن است که کشش خاص فیبرهای عضلانی افزایش می‌یابد؛ در حالی که حداکثر سرعت کوتاه شدن کاهش می‌یابد. از آنجایی که حداکثر قدرت عضلانی محصول نیرو و سرعت انقباض است؛ انتظار می‌رود قدرت نرمال شده به حجم عضله در چنین شرایطی بدون تغییر باقی بماند.^{۳۷} همچنین نشان داده

هستند. گلوتامین یک ماده مغذی کلیدی برای تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عضلانی است که انرژی و مواد لازم برای ترمیم فیبرهای عضلانی آسیب دیده و سنتز جدید را به آنها می‌دهد. مصرف مکمل گلوتامین ممکن است فعال شدن سلول‌های بنیادی عضلانی را بیشتر تقویت کند و منجر به ترمیم و رشد عضلانی کارآمدتر شود. به‌طور کلی گلوتامین، تمرین مقاومتی و ژن IIX به طور پیچیده‌ای با هم تعامل دارند تا رشد و قدرت عضلانی را تقویت کنند. مکمل گلوتامین ممکن است این اثرات را با حفظ سطح انرژی سلولی، تنظیم سنتز و تجزیه پروتئین، کاهش آسیب عضلانی و تحریک فعال شدن سلول‌های بنیادی تقویت کند.^۶

به‌نظر می‌رسد شدت تمرین عامل موثرتری در تغییرات بیان ژن‌های زنجیره سنگین میوزین و IIX در عضله بازکننده دراز انگشتان موش‌های صحرایی نر بالغ نسبت به مکمل گلوتامین است و تحقیقات تکمیلی در این زمینه ضروری است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که یک جلسه تمرین مقاومتی شدید با و بدون مکمل گلوتامین موجب افزایش معنی‌دار بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا و ژن واحد حرکتی نوع IIX در تار عضلانی تند انقباض عضله دراز بازکننده انگشتان موش‌های صحرایی نر بالغ می‌گردد. افزایش بیان نسبی ژن زنجیره سنگین میوزین آلفا در گروه تجربی تمرین به تنهایی در مقایسه با گروه تجربی توام با مصرف مکمل گلوتامین، از نظر آماری معنی‌دار بود و بیان نسبی ژن واحد حرکتی نوع IIX در مقایسه بین دو گروه تجربی تفاوتی نداشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه آقای منصور متحدی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی - گرایش قلب و عروق و تنفس از دانشکده علوم انسانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان بود. بدین‌وسیله از آزمایشگاه‌های مربوطه در دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان نهایت سپاس خود را اعلام می‌داریم. بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

References

1. Walklate J, Ujfalusi Z, Geeves MA. Myosin isoforms and the mechanochemical cross-bridge cycle. *J Exp Biol.* 2016 Jan;219(Pt 2):168-74. doi: 10.1242/jeb.124594.
2. Taft MH, Latham SL. Myosin XVIII. In: Coluccio LM. *Myosins: A Superfamily of Molecular Motors.* 2nd ed. Zug, Switzerland: Springer Cham. 2020; pp: 421-38.
3. Skruber K, Read TA, Vitriol EA. Reconsidering an active role for G-actin in cytoskeletal regulation. *J Cell Sci.* 2018 Jan 10;131(1):jcs203760. doi: 10.1242/jcs.203760.
4. Miller MS, Bedrin NG, Ades PA, Palmer BM, Toth MJ. Molecular determinants of force production in human skeletal muscle fibers: effects of myosin isoform expression and cross-sectional area. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015 Mar;308(6):C473-84. doi: 10.1152/ajpcell.00158.2014.
5. Mottahedi M, Bagherpoor T, Zafari A, Nemati N. [The effect of a session of intense resistance activity with glutamine supplementation on the relative expression of myogenin and myosin creatine kinase genes in the fast-twitch muscle fibers of adult male Wistar rats]. *Journal of Plasma and Biomarkers.* 2023;16(3):65-77. [Article in Persian]
6. Walklate J, Ferrantini C, Johnson CA, Tesi C, Poggesi C, Geeves MA. Alpha and beta myosin isoforms and human atrial and ventricular contraction. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Dec;78(23):7309-37. doi: 10.1007/s00018-021-03971-y.
7. Wacker MJ, Patel S, Vallejo J, Colson J, Edegebe J, Lin J, et al. Cardiac Gene Expression and Histology in a Rat Model of Fat Embolism. *The FASEB Journal. Supplement: Experimental Biology Meeting.* 2020; 34(S1):1. doi: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.03151.

شده است ژن MHC IIX به تمرینات مقاومتی سنگین که شامل تغییر بار مکانیکی و سرعت انقباض عضلانی متفاوت است؛ بسیار حساس است. بنابراین، ژن IIX ممکن است توانایی افزایش یا کاهش بیان خود را در نتیجه تمرین و یا مکمل داشته باشد.^{۳۸} از طرفی پژوهش‌های بسیاری از اثر مکمل‌های پروتئینی بر ترکیب تارهای عضلانی خبر داده‌اند. اگرچه نوع پروتئین مورد استفاده متفاوت بوده است.^{۳۹} ال-گلوتامات بیشتر از طریق گلوتامین سنتتاز در عضلات اسکلتی به ال-گلوتامین تبدیل می‌شود. مقادیر بالایی از ال-گلوتامین و ال-آلانین نیز از عضلات اسکلتی به جریان خون آزاد می‌شود و به کبد، روده و کلیه می‌رسد؛ جایی که این اسیدهای آمینه عمدتاً به عنوان بستری برای گلوکونئوزن برای حفظ سطح گلوکز پلاسما در طول روزه‌داری عمل می‌کنند. این فرآیندهای متابولیکی نقش کلیدی در هموستاز انرژی و تبادل نیتروژن دارند. در حالی که استفاده از اسیدهای آمینه برای سنتز پروتئین در نتیجه کاهش سطح فاکتورهای آنابولیک مانند IGF-1 و انسولین کم‌رنگ می‌شود. این هورمون‌ها سیگنالینگ Akt/mTOR را تحریک می‌کنند که سنتز پروتئین را القا می‌کند و به‌طور همزمان از تخریب پروتئین از طریق لیگازهای یوئیکوئیتین و اتوفاژی از طریق فعال‌سازی RPS6 جلوگیری می‌کند. ال-گلوتامین داخل سلولی یک عامل حیاتی در فعال شدن مسیر mTOR در سلول‌های تومور و فیروبلاست‌ها است و گزارش شده از آتروفی میوتوب ناشی از TNF- α از طریق سرکوب MAPK p38 جلوگیری می‌کند.^{۴۰} این مسیرها به طور کلی مسؤول تغییر فنوتیپ تارهای عضلانی نیز هستند که در نهایت با افزایش بیان ژن‌های درگیر با توجه به فشار وارده بر تار اعمال می‌کنند. به‌طور کلی با توجه به نتایج پژوهش فوق، به نظر می‌رسد یک جلسه تمرین مقاومتی با شدت بالا به همراه مکمل‌سازی گلوتامین بر بیان ژن زنجیره سنگین آلفا و واحد حرکتی نوع IIX اثر چشمگیری دارد؛ اما تفاوت معنی‌داری میان تمرین و مکمل در بیان ژن واحد حرکتی نوع IIX وجود ندارد. به‌علاوه، تمرین مقاومتی به‌طور مستقیم سلول‌های بنیادی عضلانی را فعال می‌کند که برای ترمیم و رشد عضله ضروری

8. 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]. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2020;22(2):40-48. [Article in Persian]
9. Moro T, Brightwell CR, Volpi E, Rasmussen BB, Fry CS. Resistance exercise training promotes fiber type-specific myonuclear adaptations in older adults. *J Appl Physiol* (1985). 2020 Apr;128(4):795-804. doi: 10.1152/jappphysiol.00723.2019.
10. Plotkin DL, Roberts MD, Haun CT, Schoenfeld BJ. Muscle Fiber Type Transitions with Exercise Training: Shifting Perspectives. *Sports* (Basel). 2021 Sep;9(9):127. doi: 10.3390/sports9090127.
11. Willoughby DS, Nelson MJ. Myosin heavy-chain mRNA expression after a single session of heavy-resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Aug;34(8):1262-69. doi: 10.1097/00005768-200208000-00006.
12. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients.* 2018 Oct;10(11):1564. doi: 10.3390/nu10111564.
13. Ramezani Ahmadi A, Rayyani E, Bahreini M, Mansoori A. The effect of glutamine supplementation on athletic performance, body composition, and immune function: A systematic review and a meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2019 Jun;38(3):1076-91. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.001.
14. Cruzat VF. Glutamine and Skeletal Muscle. In: Walrand S. *Nutrition and Skeletal Muscle.* 1st ed. Elsevier. 2018; pp: 299-313. doi: 10.1016/B978-0-12-810422-4.00017-8.
15. Baldwin KM, Haddad F. The Evolution of Skeletal Muscle Plasticity in Response to Physical Activity and Inactivity. In: Zoladz JA. *Muscle and Exercise Physiology.* 1st ed. Academic Press. 2018; pp: 347-77.
16. Long K, Su D, Li X, Li H, Zeng S, Zhang Y, et al. Identification of enhancers responsible for the coordinated expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle. *BMC Genomics.* 2022 Jul;23(1):519. doi: 10.1186/s12864-022-08737-9.
17. Zandi A, Bagherpoor T, Nemati N. [The effect of a resistance training course with spirulina supplementation and glutamine supplementation on gene expression (MyoD) in the long extensor muscle of male mice]. *RJMS.* 2022;28(12):309-18. [Article in Persian]
18. Rafalski K, Abdourahman A, Edwards JG. Early adaptations to training: upregulation of alpha-myosin heavy chain gene expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Jan;39(1):75-82. doi: 10.1249/01.mss.0000240324.08406.3d.
19. Willoughby DS, Pelsue S. Effects Of High-Intensity Strength Training On Steady-State Myosin Heavy Chain Isoform Mrna Expression. *JEP Online.* 2000; 3(4):13-25.
20. Sato K, Miyauchi Y, Xu X, Kon R, Ikarashi N, Chiba Y, et al. Platinum-based anticancer drugs-induced downregulation of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of mouse. *J Pharmacol Sci.* 2023 Jul;152(3):167-77. doi: 10.1016/j.jphs.2023.04.009.
21. Travis SK. Peaking for Maximal Strength: Muscular Adaptations and Performance Outcomes. *Electronic Theses and Dissertations.* 2021.
22. Vann CG, Osburn SC, Mumford PW, Roberson PA, Fox CD, Sexton CL, et al. Skeletal Muscle Protein Composition Adaptations to 10 Weeks of High-Load Resistance Training in Previously-Trained Males. *Front Physiol.* 2020 Mar;11:259. doi: 10.3389/fphys.2020.00259.
23. Qaisar R, Bhaskaran S, Van Remmen H. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. *Free Radic Biol Med.* 2016 Sep;98:56-67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.025.
24. Carvalho L, Junior RM, Barreira J, Schoenfeld BJ, Orazem J, Barroso R. Muscle hypertrophy and strength gains after resistance training with different volume-matched loads: a systematic review and meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2022 Apr;47(4):357-68. doi: 10.1139/apnm-2021-0515.
25. de Carvalho MR, Duarte EF, Mendonça MLM, de Moraes CS, Ota GE, Gaspar-Junior JJ, et al. Effects of Creatine Supplementation on the Myostatin Pathway and Myosin Heavy Chain Isoforms in Different Skeletal Muscles of Resistance-Trained Rats. *Nutrients.* 2023 May;15(9):2224. doi: 10.3390/nu15092224.
26. Braggion GF, Ormelas EM, Cury JCS, de Sousa JP, Nucci RAB, Fonseca FLA, et al. Remodeling of the soleus muscle of ovariectomized old female rats submitted to resistance training and different diet intake. *Acta Histochem.* 2020 Jul;122(5):151570. doi: 10.1016/j.acthis.2020.151570.
27. Csapo R, Gumpenberger M, Wessner B. Skeletal Muscle Extracellular Matrix - What Do We Know About Its Composition, Regulation, and Physiological Roles? A Narrative Review. *Front Physiol.* 2020 Mar;11:253. doi: 10.3389/fphys.2020.00253.
28. 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 Feb;39(2):226-32. doi: 10.1139/apnm-2013-0268.
29. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol.* 2005 Aug;204(2):392-401. doi: 10.1002/jcp.20339.
30. Raizel R, Tirapegui J. Role of glutamine, as free or dipeptide form, on muscle recovery from resistance training: a review study. *Nutrire.* 2018;43:28. doi: 10.1186/s41110-018-0087-9.
31. Yeh SL, Shih YM, Lin MT. Glutamine and its antioxidative potentials in diabetes. In: Preedy VR. *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants.* 2nd ed. Academic Press; 2020; pp:255-64. doi: 10.1016/B978-0-12-815776-3.00025-5.
32. Yu Y, Newman H, Shen L, Sharma D, Hu G, Mirando AJ, et al. Glutamine Metabolism Regulates Proliferation and Lineage Allocation in Skeletal Stem Cells. *Cell Metab.* 2019 Apr;29(4):966-78.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2019.01.016.
33. Douglas J, Pearson S, Ross A, McGuigan M. Chronic Adaptations to Eccentric Training: A Systematic Review. *Sports Med.* 2017 May;47(5):917-41. doi: 10.1007/s40279-016-0628-4.
34. Kim JS, Park YM, Lee SR, Masad IS, Khamoui AV, Jo E, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate did not enhance high intensity resistance training-induced improvements in myofiber dimensions and myogenic capacity in aged female rats. *Mol Cells.* 2012 Nov;34(5):439-48. doi: 10.1007/s10059-012-0196-x.
35. Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers AM, Wagner A, Magnusson SP, et al. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol.* 2001 Jul;534(Pt. 2):613-23. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00613.x.
36. Ferraro E, Giammarioli AM, Chiandotto S, Spoletini I, Rosano G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jul;21(1):154-76. doi: 10.1089/ars.2013.5773.
37. Erskine RM, Jones DA, Maffulli N, Williams AG, Stewart CE, Degens H. What causes in vivo muscle specific tension to

- increase following resistance training? *Exp Physiol.* 2011 Feb;96(2):145-55. doi: 10.1113/expphysiol.2010.053975.
38. Willoughby DS, Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Oct;33(10):1674-81. doi: 10.1097/00005768-200110000-00010.
39. Hall ECR, Semenova EA, Bondareva EA, Andryushchenko LB, Larin AK, Ciężczyk P, et al. Association of Genetically Predicted BCAA Levels with Muscle Fiber Size in Athletes Consuming Protein. *Genes (Basel).* 2022 Feb;13(3):397. doi: 10.3390/genes13030397.
40. de Vasconcelos DAA, Giesbertz P, de Souza DR, Vitzel KF, Abreu P, Marzuca-Nassr GN, et al. Oral L-glutamine pretreatment attenuates skeletal muscle atrophy induced by 24-h fasting in mice. *J Nutr Biochem.* 2019 Aug;70:202-14. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.05.010.