تأثیر تمرین استقامتی بر میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین (nAChR) در عضلات تند و کند انقباض موش نر ویستار

زینب گرگین کرجی[۱]*؛ عبدالحسین پرنو[۲]؛ رضا قراخانلو[۳]؛ سمیه رجبی[۴]

چکیده

زمینه: هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر میزان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین (nAChR) عضلات تند و کند انقباض موش نر نژاد ویستار بود.

روش‌ها: در این پژوهش ۱۵ سر موش نر ویستار به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (n=۷) و تمرین استقامتی (n=۸) تقسیم شدند. تمرین استقامتی شامل دویدن روی نوارگردان (۱۲ هفته، ۵ روز در هفته، هر روز ۶۰ دقیقه با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه) بود. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، حیوانات بیهوش و عضلات درشت‌نی قدامی و نعلی آن‌ها جدا شد. بافت‌های جداشده بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و بعد از آن در دمای ۷۰- درجه نگه‌داری شدند. اندازه‌گیری nAChR به‌روش الیزا انجام شد. آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون t انجام شد.

یافته‌ها: در پی تمرین استقامتی، بین گروه کنترل با تمرین استقامتی تفاوت میزان nAChR در عضله تند انقباض معنادار بود (P<۰/۰۰۱). همچنین، بین گروه کنترل با تمرین استقامتی، تفاوت میزان nAChR در عضله کند انقباض معنادار بود (P<۰/۰۰۱). با وجود این، در پی تمرین استقامتی، بین میزان nAChR در عضلات تند و کند گروه تمرینی تفاوت معنادار وجود نداشت (P=۰/۴۲۱).

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی می‌تواند عامل مهمی در افزایش گیرنده‌های استیل‌کولین عضلات تند و کند انقباض موش نر ویستار باشد.

کلیدواژه‌ها: گیرنده استیل‌کولین، تمرین استقامتی، عضله تند انقباض، عضله کند انقباض، موش صحرایی.

«دریافت: ۱۳۹۰/۱۲/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۱/۴/۲۷»

۱. آموزشکده فنی و حرفه ایی سما، دانشگاه آزاد اسلامی سما، واحدکرمانشاه.

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

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

۴. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود.

* **عهده‌دار مکاتبات:** کرمانشاه، بازرگانی، سازمان مرکزی دانشگاه آزاد سما، تلفن: ۰۹۱۸۳۸۹۵۵۹۴ Email: Gurgin81@yahoo.com

مقدمه

گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین (nAChR= Nicotinic acetylcholine receptors) **پروتیین‌های سرتاسری و اعضای اصلی کانال‌های یونی دریچه لیگاندی هستند که به اتصال استیل‌کولین پاسخ می‌دهند. درحالی‌که گیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولین** (muscarinic acetylcholine receptors) **اعضای اصلی خانواده A گیرنده‌های جفت‌شده پروتیین G هستند و اغلب اعمال استیل‌کولین را در سیستم عصبی محیطی و مرکزی میانجیگری می‌کنند.**

nAChR **بیشتر به دو گروه عضلانی و عصبی تقسیم می‌شود. نوع عضلانی در عضلات اسکلتی مهره‌داران یافت شده و انتقال عصبی عضلانی را در اتصالات عصبی عضلانی** (NMJ= neuromuscular junction) **تعدیل می‌کند. کانال یونی دریچه لیگاندی این گیرنده‌ها شامل ۵ زیرواحد است (α۲، β، γ و δ/ε) که در کنار هم یک**

گروه را تشکیل داده و به دور یک سوراخ مرکزی ناقل غشا قرار گرفته‌اند (۱). درحالی‌که گیرنده‌های استیل‌کولین عصبی از ۹ زیر واحد α (۱۰-α۲) و سه زیرواحد β (۴-β۲) تشکیل شده‌اند (۲).

تظاهر ژن زیرواحد AChR توسط عوامل میوژنیک (Myogenic Factors) شامل MyoDMy2، Myogenin و MRF4 که در دوران تمایزپذیری سلول عضلانی نقش مهمی را در تنظیم تظاهر ژن AChR بر عهده دارد، کنترل می‌شود (۳). فعالیت الکتریکی تار عضلانی نورون محرکه شروع شده و به‌نظر می‌رسد که در هسته‌های خارج سیناپسی، نسخه‌برداری ژن‌های زیرواحد AChR را به شکل منفی تنظیم می‌کند. اما مکانیزم سومی که در تنظیم تظاهر ژن AChR دخیل است، نسخه‌برداری خاص سیناپسی در هسته‌های سیناپسی است. این مکانیزم در رشد و حفظ سطوح بالای mRNAهای AChR در NMJ نقش دارد (۴). عواملی که تحت عنوان نسخه‌برداری خاص سیناپسی بر روی ساخت یا دسته‌بندی AChR تأثیرگذارند شامل نروگلین ARIA (Acetylcholine Receptor Inducing Activity) (فعالیت ایجادشده توسط گیرنده استیل‌کولین)، CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) (پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین)، آگرین (پروتئوگلیکان لایه اصلی سیناپسی) و ATP می‌باشند (۵)، به‌طوری‌که نسخه‌برداری ویژه ژن‌های زیرواحد AChR سیناپسی توسط ARIA انجام می‌شود (۶). CGRP یک عامل تغذیه‌ای (Trophic) پیش‌رونده درگیر در کنترل ساخت AChR در NMJ است که این عمل را از طریق مسیر میانجی cAMP اعمال می‌کند (۷ و ۸). آگرین، تشکیل عناصر پس‌سیناپسی را طی رشد هدایت، این عناصر را در بزرگسالی حفظ و تشکیل مجدد عناصر پس‌سیناپسی را طی تولیدمثل هدایت می‌کند (۹). راپسین با AChR در یک‌جا قرار گرفته و باعث توزیع مجدد AChR پراکنده به قطعاتی با چگالی بالا می‌شود (۵). ATP سیناپسی به‌عنوان همکار (Synergetic) در کنار سیگنال‌های تنظیمی مثل ARIA یا CGRP عمل کرده و نهایتاً باعث نسخه‌برداری ژن‌های AChR/AChE در هسته‌های سیناپسی می‌شود (۱۰).

لازم به ذکر است که AChR تحت تأثیر بیماری‌های مهمی همچون ضعف و سستی عضلانی (MG= Myasthenia Gravis)، آلزایمر، پارکینسون و اسکیزوفرنی قرار می‌گیرد. به‌عنوان مثال گزارش شده است، میزان nAChR در مبتلایان به MG کاهش می‌یابد. این بیماری وقتی که بدن به‌طور نامناسب علیه گیرنده‌های استیل‌کولین، آنتی‌بادی تولید می‌کند رخ داده و در نتیجه، انتقال به‌موقع استیل‌کولین را مهار می‌کند. کاهش دایمی قدرت عضلانی از عوارض طولانی‌مدت MG خواهد بود. کاهش تعداد nAChR در کورتکس مغز در بیماران مبتلا به اوتیسم ۱۰ هم گزارش شده است. اختلال در nAChR در آلزایمر (AD) هم دیده شده است به‌طوری‌که تحقیقات نشان داده‌اند تعداد nAChR در پیری و در بیماران مبتلا AD کاهش می‌یابد (۱ و ۱۹).

بعضی از تحقیقات نشان داده‌اند که تمرین باعث افزایش ظرفیت اکسیداتیو، تعداد و اندازه میتوکندری، وزن عضله و همچنین توزیع در انواع فیبرهای عضلانی می‌شود. اما بعضی یافته‌ها حاکی از این است که تمرین بر تعداد و توزیع nAChR و فعالیت استیل‌کولین‌استراز تأثیر ندارد. از طرفی تمرین مقاومتی که به فعالیت عصبی عضلانی با شدت بسیار بالا نیاز دارد به پراکندگی بیشتر گیرنده‌های استیل‌کولین در سراسر منطقه صفحه انتهایی منجر می‌شود (۱۱). همچنین تمرین استقامتی در یک دوره چندهفته‌ایی می‌تواند پارامترهای مربوط به NMJ شامل طول، پراکندگی وزیکول‌ها و گیرنده‌های سیناپسی و شاخه‌های پایانه‌های عصبی را در پستانداران بالغ افزایش دهد (۱۲). در بعضی تحقیقات دیده شده است که هرچند ورزش پرشدت و ورزش کم‌شدت به یک میزان، سطح کل سیناپس NMJ عضله نعلی را افزایش می‌دهد؛ با این‌حال به‌نظر می‌رسد که ورزش شدید، پراکندگی گیرنده و دسته‌های وزیکولی را به ترتیب در سرتاسر پایانه‌های سلول عصبی و سطوح صفحه محرکه انتهایی افزایش می‌دهد (۱۳).

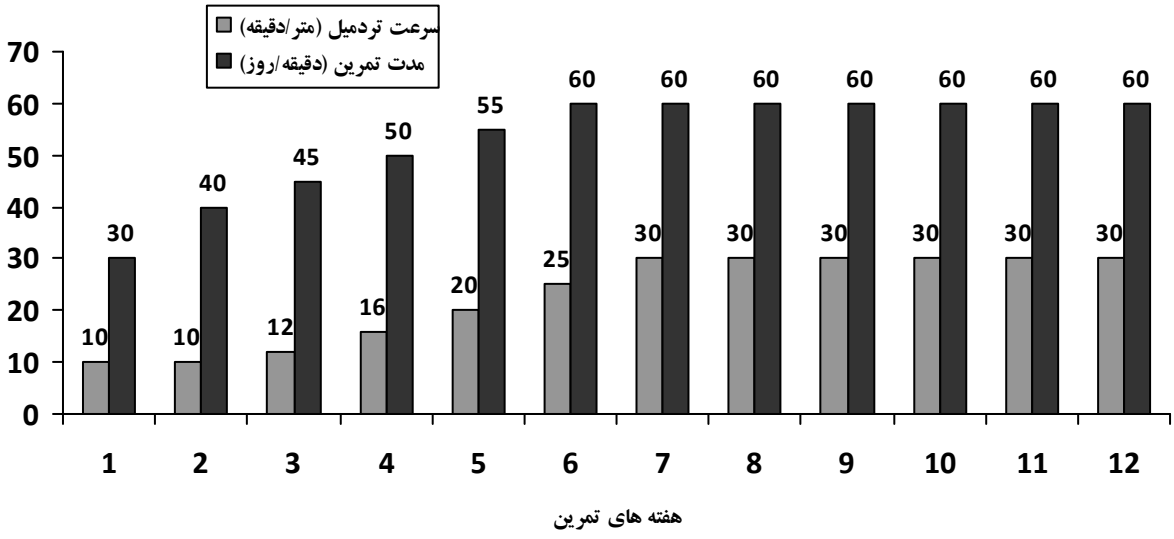
برخی مشخصه‌های ساختاری و عملکردی صفحات محرکه انتهایی در تارهای عضلانی مختلف متفاوت است. مطالعاتی که مورفولوژی تار عضلانی و NMJ را بررسی کرده‌اند، ارتباط گسترش NMJ با نوع تار را نیز نشان داده‌اند (۱۳)، به‌علاوه اوریلی و همکاران در سال ۲۰۰۳ اظهار داشتند که بیان زیرواحدهای α و δ گیرنده استیل‌کولین نیکوتینی در نمونه‌های ۷۸-۱۰ روز تحریک شده افزایش یافت (۱۴). در تحقیق دیگری که توسط دشن (Deschenes) و همکاران (۲۰۰۰) انجام شد، تمرین مقاومتی باعث افزایش مساحت پس‌سیناپسی گردید (۱۳). با این وجود، در حال حاضر تحقیقی که اثر تمرین استقامتی را بر میانجی‌هایی مانند nAChR عضله بررسی کرده باشد، در دسترس نیست. بنابراین، در پژوهش حاضر تأثیر تمرین استقامتی بر میزان nAChR در عضله نعلی (کند انقباض) و درشت‌نی قدامی (تند انقباض) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش، ۱۵ سر موش نر ویستار (با میانگین وزن ۱۵±۲۲۰ گرم) (جدول ۱) بعد از ۴ هفته نگه‌داری و یک هفته عادت دادن به پروتکل تمرینی، از هفته دهم تحت تمرینات اصلی قرار گرفتند. این حیوانات به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (n=۷) و تمرین استقامتی (n=۸) تقسیم شدند. آن‌ها در دمای اتاق (۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد) و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری و با در دسترس بودن آب و غذا نگه‌داری شدند.

در برنامه تمرین استقامتی در این تحقیق، حیوانات به مدت ۱۲ هفته، هفته‌ای ۵ روز و هر روز حداکثر ۶۰ دقیقه و با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه (معادل ۷۵-۸۰٪VO2max) از ساعت ۵-۲ بعدازظهر شنبه تا چهارشنبه بر روی نوار گردان ایرانی دویدند. ۱۵ دقیقه اول تمرین به گرم کردن اختصاص می‌یافت، بدین ترتیب که سرعت حرکت نوار گردان از ۱۰ متر در دقیقه در مدت ۱۰ دقیقه به ۳۰ متر در دقیقه می‌رسید. همچنین ۱۵ دقیقه آخر تمرین به سرد کردن اختصاص داشت که در این مدت، سرعت نوار گردان تدریجاً از ۳۰ متر در دقیقه به ۱۰ متر در دقیقه رسید. برای تحریک موش‌ها به دویدن از برق با ولتاژ کم استفاده می‌شد (نمودار ۱) (۱۵).

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات با ترکیبی از Ketamine (۷۵ mg kg-1) و Xylazine



نمودار ۱- شیوه افزایش شدت و مدت تمرین استقامتی

(5mg kg-1) بیهوش شدند و عضله درشت‌نی قدامی(تند انقباض) و نعلی (کند انقباض) آن‌ها جدا شد. بافت‌های موردنظر بلافاصله در نیتروژن مایع، منجمد و ضمن انتقال به آزمایشگاه در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اجرای پروتکل موردنظر نگه‌داری شد. بافت‌های موردنظر با استفاده از هاون هموژن شدند.

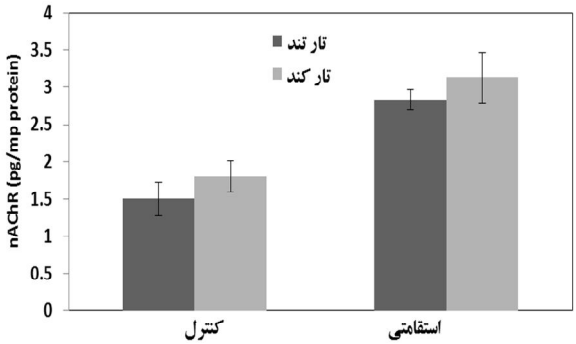
در این تحقیق میزان کمی گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین (nAchR) با روش ELISA اندازه‌گیری شد. خوانش نتایج کیت الایزا توسط دستگاه خوانشگر الایزا (مدل سان‌رایز، کمپانی تکن، اتریش، LISA Reader, Sun Rise Model, TECAN Co, Austria) انجام شد. کیت الایزای مذکور از کمپانی آمریکایی AccurateChemical تهیه شد (۱۶).

پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، برای بررسی اثر متغیرهای مستقل بر متغیر وابسته از روش آماری t تست استفاده شد. همچنین برای مقایسه اثر تمرینات بر nAChR در دو تار تند و کند از روش آماری t تست استفاده شد. تمام عملیات آماری تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS16 و انجام سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

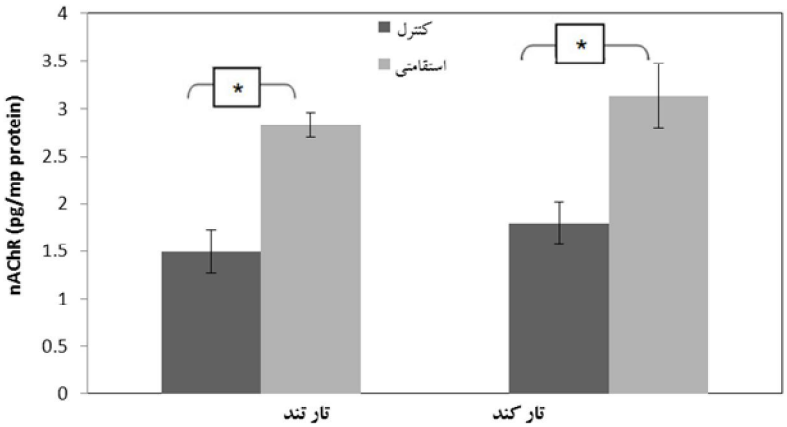
یافته‌ها

نتایج پژوهش نشان داد که در گروه کنترل (تمرین نکرده) بین میزان nAchR در عضلات تند و کند تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۴۲). همچنین در پی تمرین استقامتی، بین میزان nAchR در عضلات کند و تند گروه تمرینی تفاوت وجود داشت اما این تفاوت معنادار نبود (P=۰/۴۲۱) (نمودار ۲). نمودارها به‌صورت Mean±SEM می‌باشد.

نتایج آزمون t نشان داد میزان nAchR بین گروه کنترل و گروه تمرین استقامتی در عضله کند انقباض (نعلی) تفاوت معنادار دارد (P<۰/۰۰۱). همچنین بین گروه کنترل با تمرین استقامتی در عضله تند انقباض (درشت‌نی قدامی) تفاوت معنادار بود (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۳).



نمودار ۲- میزان nAChR عضلات کند و تند در گروه کنترل و استقامتی



نمودار ۳- مقایسه میزان nAChR گروه کنترل و گروه استقامتی به تفکیک در عضلات کند و تند

* بین میانگین میزان nAChR عضله تند و همچنین بین میانگین میزان nAChR عضله کند، بین دو گروه استقامتی و کنترل تفاوت معنادار وجود دارد (P<۰/۰۰۱)

بحث

در تحقیق حاضر، میزان nAchR در نتیجه تمرین استقامتی افزایش یافت. یعنی بین میزان nAChR در گروه تمرین استقامتی با گروه کنترل در هر دو تار تند و کند انقباض، تفاوت معناداری وجود داشت. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که ورزش، افزایش مقادیر سطحی عناصر پس و پیش‌سیناپسی را تحریک می‌کند که این افزایش در تارهای تندانقباض در مقایسه با تارهای کندانقباض بیشتر مشهود است (۱۳). دشن و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که تمرین استقامتی می‌تواند چندین خصوصیت NMJ شامل پراکندگی گیرنده‌های سیناپسی و شاخه‌های ترمینال را تغییر دهد اما مکانیزم این تغییر ناشناخته است. آن‌ها همچنین نشان دادند که تمرین باعث افزایش طول کلی شاخه‌های پیش‌سیناپسی می‌شود. یعنی به‌طورکلی تغییر در توزیع گیرنده‌های استیل‌کولین در صفحات انتهایی ممکن است تحت تأثیر شدت تمرین قرار گیرد (۱۲). تمرین استقامتی همچنین تعداد و میزان چرخه AChR (Turnover) را افزایش می‌دهد (۱۷). این در حالی است که فهیم در سال ۱۹۹۷ نشان داد که ۱۲ هفته تمرین بر روی تردمیل بر توزیع و میزان گیرنده‌های استیل‌کولین اثر ندارد (۷).

همچنین موافق تحقیق حاضر در پژوهشی که توسط اریلی (O'reilly) و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام گرفت، برای مطالعه اثر تغییر فرم عضله اسکلتی به یک فنوتایپ کندتنش‌تر در بیان نسبی گیرنده استیل‌کولین نیکوتینی، اندام عقبی سمت چپ خرگوش‌های سفید جوان نیوزیلندی به‌طور مزمن (۷۸-۱۰ روز) تحریک شد. مقایسه ایمنوبلوتینگ (Immunoblotting) نشان داد که زیرواحدهای α و δ گیرنده، در نمونه‌های ۷۸-۱۰ روز تحریک‌شده افزایش پیدا کرده است (۱۴). تحقیقات نشان داده‌اند دویدن با شدت زیاد، پراکندگی پس‌سیناپسی را افزایش داده درحالی‌که دویدن با شدت پایین این پراکندگی را کاهش می‌دهد (۱۲). در تحقیق حاضر نیز موش‌ها روی تردمیل جوندگان دویدند. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که تمرین استقامتی می‌تواند میزان AChR را در عضله تند و کندانقباض موش صحرایی نر افزایش دهد. در واقع می‌توان گفت تمرین استقامتی احتمالاً با تحت تأثیر قرار دادن NMJ، تحریکات لازم را برای تولید گیرنده‌های نوسنتز ایجاد می‌کند.

مکانیسم‌های کنترلی شامل عوامل میوژنیک (Myogenic Factors)، فعالیت الکتریکی تار عضلانی و نسخه‌برداری خاص سیناپسی در هسته‌های سیناپسی شامل نروگلین ARIA (Acetylcholine Receptor Inducing Activity) ، CGRP، آگرین و ATP بیان ژن زیر واحد AChR را تنظیم می‌کنند (۵ و ۱۸). احتمالاً تمرین می‌تواند با افزایش هر یک از این عوامل باعث افزایش سنتز و دسته‌بندی AChR شود. تحقیقات بیان کرده‌اند که افزایش فعالیت عصبی عضلانی موجب تنظیم مثبت CGRP نورون‌های محرکه شده و در کوتاه‌مدت، حساسیت گیرنده‌های استیل‌کولین را از طریق مکانیسم فسفوریلاسیون، کاهش و در بلندمدت، ساخت گیرنده استیل‌کولین را توسط مسیر PKC مرتبط با cAMP افزایش می‌دهد (۸). در واقع زمانی که CGRP به گیرنده‌اش در صفحه محرکه انتهایی متصل می‌شود، آدنیلات سیکلاز (AC) را فعال می‌کند که موجب افزایش cAMP درون سلولی می‌شود و بدین‌ترتیب با سنتز گیرنده‌های استیل‌کولین، نقش مهمی در شکل‌پذیری صفحه محرکه انتهایی تمرین‌کرده ایفا می‌کند (۷ و ۸). در همین راستا پرنو و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که تمرینات مقاومتی و ترکیبی باعث افزایش CGRP در عضله تند انقباض و کند انقباض می‌شود (۱۵). با توجه به این‌که در این دو تحقیق در شرایط مشابه تحریک ایجاد شده است، بنابراین می‌توان بیان کرد قوی‌ترین احتمال علت افزایش nAChR، احتمالاً افزایش CGRP بر اثر تمرین است. از طرفی cAMP حلقه واسطه بین گیرنده مورد مطالعه و CGRP است، بدین معنی که احتمال افزایش CGRP باعث افزایش cAMP شده و افزایش cAMP به افزایش nAChR منجر می‌شود. با وجود این، میزان فعالیتcAMP اندازه‌گیری نشد.

nAChR همچنین با بعضی بیماری‌ها مانند ضعف و تحلیل عضلانی و آلزایمر و پارکینسون ارتباط دارد به‌طوری‌که میزان گیرنده در افراد مبتلا به این بیماری‌ها کاهش می‌یابد (۱ و ۱۹). از آن‌جا که تحقیق حاضر نشان داد 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 تحقیق با افزایش میزان nAChR به بهبود مبتلایان به این بیماری بیانجامد (۱ و ۱۹). به‌طورکلی ورزش می‌تواند به‌عنوان یک روش غیردارویی در درمان و یا پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با کاهش nAChR مؤثر باشد که البته این امر مستلزم بررسی بیشتر است.

از طرفی در این تحقیق دیده شد در پی تمرین مورد نظر، بین میزان nAchR در عضلات کند و تند گروه تمرینی تفاوت وجود داشت اما این تفاوت معنادار نبود. از آن‌جا که تمرین استقامتی موجب فراخوانی بیشتر تارهای کندانقباض می‌شود، انتظار می‌رفت که میزان nAchR در عضله کند نعلی بیشتر از عضله تند درشت‌نی قدامی افزایش یابد، اما تحقیق حاضر نشان داد که افزایش میانگین nAchR عضله سولئوس نسبت به nAchR در عضله درشت‌نی از لحاظ آماری معنادار نیست. در توجیه این امر ممکن است عوامل دیگری دخیل باشند که به تحقیقات بیشتر نیاز است. شاید علت این امر را بتوان به شدت بالای تمرین (٪۷۵ vo2 max) در تحقیق حاضر نسبت داد.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد میزان nAChR در دو تار کندانقباض و تندانقباض در اثر تمرین استقامتی افزایش می‌یابد. می‌توان گفت که فعالیت بدنی می‌تواند عامل مهمی در افزایش گیرنده‌های استیل‌کولین عضلات اسکلتی موش نر ویستار باشد. به‌نظر می‌رسد که فعالیت بدنی مانند تمرین استقامتی می‌تواند از طریق تسریع عوامل نروتروفیکی (مانند CGRP) که در ساخت و دسته‌بندی nAChR دخیلند، نقش کلیدی در افزایش میزان گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از گروه تربیت بدنی دانشگاه تربیت مدرس که ما را در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند قدردانی می‌نماییم.

References

1. Lagoumintzis G, Lazaridis K, Sideri A, Zouridakis M, Tzartos S. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors Structure, function and pathogenicity. FEBS Journal. 2007; 274.3799-845.
2. Aridon P, Marini C, Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor a2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. Am J Hum Genet. 2006;79:342-50.
3. clert A, Changeux JP. Acetylcholine Receptor Gene Expression at the Developing Neuromuscular Junction. Physiol Rev. 1995;75:339-68.
4. Hughes B, Kusner L, Kaminski H. Molcular architecture of the neuromuscular junction. Muscle & Nerve. 2006;33:445-61.
5. Sanes J, Apel E, Burgess R, Emerson R, Feng G, Gautam M, et al. Development of the neuromuscular junction: Genetic analysis in mice. J Physiology (Paris). 1998; 92:167-72.
6. Corfas G, Rosen KM, Aratake H, Krauss R, Fischbach GD. Differential expression of ARIA isoforms in the rat brain. Neuron. 1995;14:103-15.
7. Fernandez HL, Ross GS, Nadelhaft. Neurogenic calcitoningene-related peptide a neurotrophic factor in the maintenance of acetylcholinesterase molecular forms in adult skeletal muscles. Brain Res. 1999; 844: 83-97.
8. Gharakhanlou R, Chadan S, Gardiner P. Increased activity in the form of endurance training increases calcitonin gene-related peptide content in lumbar motoneuron cell bodies and in sciatic nerve in the rat. Neuroscience. 1999;89(4):29-39.

9. Stanco A, Michael M, Werle J. Aging and acetylcholine receptor distribution following electrical stimulation. Department of Anatomy and Cell Biology, University of Kansas Medical Center, 3901 Rainbow Boulevard, Kansas City, Kansas 1997; 66160-7400.
10. Tsim K. ATP induces post-synaptic gene expressions in vertebrate skeletal neuromuscular junctions. Journal of Neurocytology. 2003;3:603-17.
11. Glowacki SP, Martin SE, Maurer A, Baek W, Green JS, Crouse SF. Effects of resistance, endurance, and concurrent exercise on training outcomes in men. Med Sci Sports Exerc. 2004;36(12):2119-27.
12. Deschenes MR, Judelson DA, Kraemer JW, Meskaetis JW, Volek JS, Nindel BD, et al. Effects of resistance training on neuromuscular junction morphology. Muscle & Nerve. 2000; 23:1576-81.
13. Deschenes MR. The neuromuscular junction: anatomical features and adaptations to varieus forms of increased, or decreased neuromuscular activity. J Neuroscience. 2005;115:803-28.
14. O'Reilly C, Pette D, Ohlendieck K. Increased expression of the nicotinic acetylcholine receptor in stimulated muscle. Biochem Biophys Res Commun. 2003;300(2):585-91.
15. Gharakhanlou R, Parnow AH, Hedayati M, Mahdian R, Rajabi S.[Effects of endurance and resistance training on calcitonin gene-related peptide (CGRP) content in slow and fast muscles of adult Wistar rats (Persian)] Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism. 2009;3:307-13.
16. Rajabi S, NazarAli P, Parnow AH, Gorgin Z, Gharakhanlou R. [Effects of resistance and concurrent training on nAChRs content in soleus muscle of male Wistar rats (Persian)]. Research on Sport Sciences. 2010; 27: 95-104.
17. 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.
18. Andonian MH, Fahim MA. Effects of endurance exercise on the morphology of mouse neuromuscular junctions during ageing. Neurocytol. 1987;16(5):589-99.
19. 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. Neurobiology of Disease. 2006; 23:481-9.