

اثر تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر میزان گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی در عضله نعلی موش های نر ویستار

*سمیه رجبی^۱، دکتر پروانه نظر علی^۲، عبدالحسین پرنو^۳،

دکتر رضا قراخانلو^۴، زینب گرگین^۵

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۲/۲۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۱۲

چکیده

گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی (nAChR)، پروتئین‌های کامل غشایی هستند که عمل انتقال سیناپسی را در اتصالات عصبی عضلانی تعدیل می‌کنند. هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر میزان nAChR در عضله نعلی موش‌های نر نژاد ویستار بود. تعداد ۲۳ سر موش نر ویستار (با میانگین وزن 15 ± 220 گرم) به طور تصادفی به سه گروه کنترل (تعداد ۸ سر)، تمرین مقاومتی (تعداد ۷ سر) و تمرین ترکیبی (تعداد ۸ سر) تقسیم شدند. حیوانات در هر دو گروه تمرینی به مدت ۱۲ هفته بر طبق برنامه‌های مورد نظر به تمرین پرداختند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات بیهوش شدند و عضله نعلی آنها جدا شد. برای سنجش nAChR از کیت الایزا استفاده شد. برای تحلیل آماری نیز، *t* مستقل مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد که هر دو تمرین مقاومتی و ترکیبی موجب افزایش میزان nAChR عضله نعلی شد؛ بدین ترتیب که بین میزان nAChR گروه کنترل با گروه تمرین مقاومتی ($p < 0/001$) و گروه کنترل با تمرین ترکیبی ($p < 0/001$) تفاوت معنی‌دار وجود داشت. به علاوه، مشخص شد بین nAChR عضله نعلی گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌دار وجود ندارد. بر اساس این یافته‌ها، تمرین ورزشی می‌تواند عامل مهمی در افزایش nAChR در عضله نعلی موش نر ویستار باشد. به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی مانند تمرینات مقاومتی و ترکیبی احتمالاً می‌تواند با تسریع عوامل نروتروفیکی که در ساخت و دسته‌بندی nAChR دخیل‌اند، نقش کلیدی را در افزایش میزان گیرنده‌های نیکوتینی داشته باشد.

کلیدواژه‌های فارسی: گیرنده استیل کولین نیکوتینی، تمرین مقاومتی، تمرین ترکیبی، عضله نعلی.

۱ و ۵. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه الزهراء

۲. استادیار دانشگاه الزهراء

۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تربیت مدرس

۴. دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

حرکت بدن و اندامها در فعالیت‌های مختلف مستلزم کنش‌های بسیار پیچیده اعصاب و عضلات اسکلتی است که در جزیی از ثانیه انجام می‌شود. در این میان، میانجی‌های عصبی-عضلانی از عوامل مهم در انتقال سیناپسی هستند که موجب ایجاد انقباضات و اجرای صحیح فعالیت‌های مختلف می‌شوند. گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی^۱ (nAChRs) یکی از میانجی‌های عصبی است که در محل اتصال عصبی عضلانی^۲ (NMJ) نقش ایفا می‌کند و است که افزایش این گیرنده‌ها می‌تواند در بهبود انقباض دستگاه عصبی عضلانی در فعالیت‌های مختلف مؤثر باشد (۲۵، ۱۹). گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی، پروتئین‌های کامل‌غشایی و اعضای اصلی سرگروه کانال یونی دریچه‌لیگاندی هستند. آن‌ها از پنج زیرواحد ناقل‌غشایی که از یک مجموعه پلی‌پپتیدی یکسان انتخاب شده‌اند، تشکیل یافته‌اند ($\alpha 1-10$ ، $\beta 1-4$ ، γ ، δ/ϵ) (۱۸، ۱۹). nAChR، گیرنده‌های یونوتروپیک^۳ نفوذپذیر برای یون‌های سدیم، پتاسیم و کلر هستند. این گیرنده‌ها توسط نیکوتین تحریک و توسط کورار^۴ مهار می‌شوند (۲۰، ۱۲). هر یک از زیرگروه‌های nAChR، عملکردهای فیزیولوژیکی مختلفی را میانجی‌گری می‌کنند. nAChRs به طور گسترده در دستگاه عصبی مرکزی بیان شده‌اند، در حالی که در دستگاه عصبی محیطی نیز انتقال سیناپسی را در عقده‌ها و اتصالات عصبی عضلانی میانجی‌گری می‌کنند و انتقال عصبی کولینرژیک را تعدیل می‌نمایند (۱۹). nAChRs به دو گروه عصبی و عضلانی تقسیم می‌شوند (۴، ۱۶). nAChR نوع عضلانی، در عضلات اسکلتی مهره‌داران یافت می‌شود. این گیرنده‌ها، انتقال عصبی عضلانی را در NMJ تعدیل می‌کنند. کانال یونی دریچه‌لیگاندی این نوع گیرنده‌ها، شامل پنج زیرواحد است ($\alpha 2$ ، β ، γ ، δ/ϵ) که یک گروه تشکیل داده‌اند و به دور یک سوراخ مرکزی ناقل‌غشاء قرار گرفته‌اند (۱۹).

براساس پژوهش‌های انجام شده، AChRs در عملکردهای فیزیولوژیکی موثر در ورزش مانند انتقال عصبی عضلانی، یادگیری و حافظه و فرآیندهای پاتولوژیکی درگیر شده است. به علاوه، nAChRs هدف‌های چندین داروی مناسب پزشکی مانند مهارکننده‌های عصبی عضلانی هستند (۳). چندین مطالعه نشان داده‌اند که بیماری ضعف و سستی عضلانی^۵ (MG) که در

-
- 1 . Nicotinic Acetyl Choline Receptors
 - 2 . Neuro Muscular Junction
 - 3 . Ionotropic
 - 4 . Curare
 - 5 . Myasthenia Gravis

فعالیت‌های ورزشی از اهمیت بسزایی برخوردار است، تعامل نزدیکی با کاهش nAChR دارد (۱۹)، بنابراین تمرین و فعالیت بدنی می‌تواند با تأثیرگذاری بر این گیرنده‌ها، به عنوان یک روش غیردارویی در بهبود و یا پیشگیری از بیماری یادشده توصیه شود.

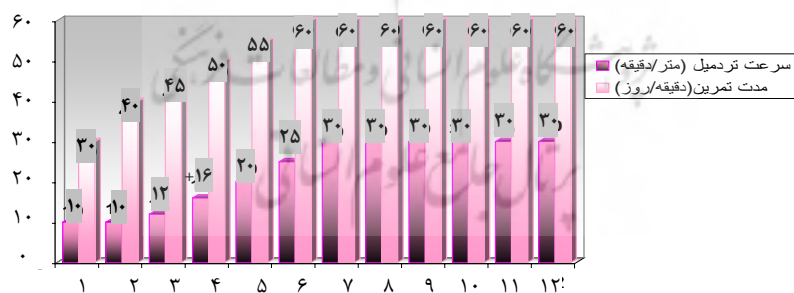
نتایج مطالعات نشان می‌دهد که افزایش و کاهش فعالیت، به طور معنی‌داری قادر به تغییرات ساختاری NMJ است. در حال حاضر، تأثیر تمرین مقاومتی بر تحریک رشد و بهبود اتصال عصبی عضلانی تأیید شده است (۶). بر اساس پژوهش‌های انجام شده، تمرین مقاومتی از جمله وزنه برداری باعث ایجاد توسعه اجزای پیش و پس سیناپسی NMJ می‌شود (۵). در همین راستا، در تحقیقی که توسط دشن^۱ و همکاران (۲۰۰۰) انجام شد، تمرین مقاومتی باعث افزایش مساحت پس سیناپسی گردید (۷). از طرفی، پژوهش‌های مختلف افزایش طول و مساحت پایانه آکسونی و گسترش مساحت پس سیناپسی و پیش سیناپسی را در اثر تمرین استقامتی گزارش کرده‌اند (۹). براساس مطالعات انجام شده می‌توان بیان کرد که تمرین ترکیبی، دارای اثرات مشابه دو نوع تمرین مقاومتی و استقامتی بر بافت عضلانی است (۱۵). یافته‌ها نشان می‌دهد که انجام ۳ روز تمرین ترکیبی (قدرت و استقامت) در هفته، با سازگاری‌هایی که در قدرت، هایپرتروفی عضلانی و فعال‌سازی عصبی ایجاد شده توسط تمرین قدرتی به تنهایی است، مغایرت ندارد (۲۱). با این وجود، در حال حاضر پژوهشی که اثر تمرین مقاومتی و ترکیبی را بر میانجی‌هایی مانند nAChR عضله بررسی کرده باشد، در دسترس نیست. همچنین، با توجه به اینکه نوع عضله (از بُعد انقباض پذیری) می‌تواند در تغییرپذیری NMJ سهیم باشد، بنابراین پژوهشگران تأثیر تمرینات مختلف (مقاومتی و ترکیبی) را بر میزان nAChR در عضله نعلی (کند انقباض) مورد بررسی قرار دادند.

روش‌شناسی

در این پژوهش، تعداد ۲۳ سر موش نر ویستار بعد از یک هفته عادت دادن به پروتکل‌های تمرینی، از هفته دهم (با میانگین وزن 15 ± 220 گرم) تمرینات اصلی خود را شروع کردند. این حیوانات به طور تصادفی به سه گروه ۸ سر موش شامل: کنترل، تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی (مقاومتی و استقامتی) تقسیم شدند. این آزمودنی‌ها در دمای اتاق ($22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد) و طبق چرخه ۱۲ ساعت روشنایی به تاریکی و با در دسترس بودن آب و غذا نگهداری شدند.

در این تحقیق حیوانات به مدت ۱۲ هفته بر اساس پروتکل استفاده شده در منابع قبلی، مجبور بودند از فنس سیمی اطراف قفس‌شان بالا بروند (۲۲). حیوانات این گروه در قفس فلزی با تور سیمی که دو بطری آب در بالاترین ارتفاع آن قرار داده می‌شد، نگهداری شدند. بدین ترتیب که در روزهای آغازین، بطری‌های آب در ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری قرار داده شد، اما به مرور زمان و در طی ۱۰ روز، ارتفاع آن به دو متر (۲۰۰ سانتی‌متر) رسانده شد. هدف از این کار، آشنا کردن حیوانات با پروتکل و بالا رفتن از فنس توری بود. در ۳ هفته آخر پروتکل (هفته‌های ۱۰، ۱۱، ۱۲) به صورت یک روز در میان (سه روز در هفته) به ترتیب وزنه‌هایی معادل ۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد وزن هر حیوان جهت اعمال اضافه بار به دم آنان بسته شد. به منظور اطمینان یافتن از بالا رفتن حیوانات از قفس‌های مربوطه، آنان هر دو هفته به مدت ۲۴ ساعت در خلال اجرای پروتکل، با استفاده از دوربین ویدئویی کنترل می‌شدند.

در ارتباط با تمرین ترکیبی با حیوانات، پروتکلی در دسترس نیست. بنابراین، با توجه به پروتکل‌های مختلف تمرین ترکیبی نمونه انسانی، محقق قبلی (۱) پروتکل زیر را طراحی کرد. نمونه‌های حیوانی ۱۲ هفته و طبق پروتکل استقامتی (دویدن جوندگان روی تردمیل به مدت ۵ روز در هفته و هر روز حداکثر ۶۰ دقیقه با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه) به انجام تمرین استقامتی پرداختند (نمودار شماره ۱) (۱۷) و بعد از تمرین استقامتی در قفس‌های توری قرار گرفتند و طبق پروتکل مقاومتی، تمرین مقاومتی را نیز انجام دادند.



نمودار ۱. شیوه افزایش شدت و مدت تمرین استقامتی

برای بافت برداری در مدت ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، ابتدا حیوانات با ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم وزن بدن) بی‌هوش

شدند (۱۳) و عضلات نعلی (عضله کند انقباض) آنها تحت شرایط استریل از طریق شکاف روی ناحیه پشتی جانبی اندام پشتی تحتانی جدا شد. بافت مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد گردید و ضمن انتقال به آزمایشگاه در دمای ۷۰- درجه تا زمان اجرای پروتکل مورد نظر نگهداری شد. بافت‌های مورد نظر با استفاده از هاون هموژن شدند و بافت هموژن شده در ویال‌های مربوطه و در دمای ۷۰- درجه نگهداری شدند.

در این پژوهش، میزان کمی گیرنده استیل کولین نیکوتینی (nAChR) با روش ELISA اندازه‌گیری شد. کیت‌الایزای یادشده از کمپانی آمریکایی Accurate Chemical تهیه شد. پس از جمع آوری داده‌ها و کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، برای بررسی تفاوت بین هر گروه تمرینی با گروه کنترل و همچنین مقایسه دو گروه تمرینی، از روش آماری t تست استفاده گردید. تمام عملیات آماری تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌های تحقیق

میانگین وزن (گرم) حیوانات در هفته‌های اول و دوازدهم تمرینات در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در جدول شماره ۲، مقادیر میانگین nAChR در عضله نعلی گروه‌های مختلف ارائه شده است.

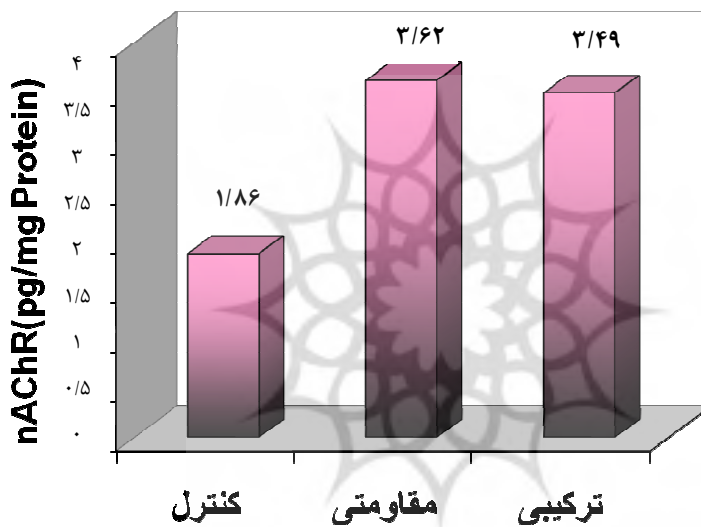
نتایج آزمون در عضله نعلی نشان داد که هر دو تمرین مقاومتی و ترکیبی موجب افزایش میزان nAChR شد؛ بدین ترتیب که بین میزان nAChR گروه کنترل با گروه تمرین مقاومتی ($p < 0/001$) و گروه کنترل با تمرین ترکیبی ($p < 0/001$) تفاوت معنی‌دار وجود داشت (نمودار شماره ۲). اما، نتایج پژوهش در میزان nAChR عضله نعلی نشان داد که بین گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌دار وجود ندارد ($p > 0/05$).

جدول ۱. میانگین وزن (گرم) در هفته‌های اول و دوازدهم در گروه‌های مختلف

مقاومتی	ترکیبی	کنترل	گروه‌ها / هفته
۲۵۲/۴	۲۳۹/۷	۲۴۵/۳۷	هفته اول
۳۳۹/۶۶	۲۹۹/۶۲	۳۳۶/۸۷	هفته دوازدهم

جدول ۲. شاخص‌های آماری مربوط به nAChR (پیکوگرم بر میلی‌گرم پروتئین)
گروه‌های کنترل، مقاومتی و ترکیبی

گروه	شاخص‌های آماری	تعداد	میانگین	کمترین	بیشترین	انحراف استاندارد
کنترل	۱/۸۶	۸	۱/۱۹	۲/۶۶	۰/۵۱	
مقاومتی	۳/۶۲	۷	۲/۶۶	۵/۰۴	۰/۹۱	
ترکیبی	۳/۴۹	۸	۲/۶۸	۴/۵۴	۰/۶۱	



نمودار ۲. میانگین nAChR در گروه کنترل و تمرینات مقاومتی و ترکیبی

* بین میانگین میزان nAChR عضله نعلی در دو گروه تمرین مقاومتی و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود دارد ($p < 0.001$)
** بین میانگین میزان nAChR عضله نعلی در دو گروه تمرین ترکیبی و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود دارد ($p < 0.001$)

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، میزان nAChR در نتیجه تمرینات مقاومتی و ترکیبی در عضله نعلی افزایش یافت. پژوهش‌های فراوانی نقش ورزش را در NMJ مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که ورزش، افزایش مقادیر سطحی عناصر پس و پیش سیناپسی را تحریک می‌کند و این افزایش در تارهای تند تنش در مقایسه با تارهای کند تنش مشهودتر است (۷). البته تاکنون پژوهش‌های بسیار محدودی اثر ورزش بر گیرنده‌های استیل‌کولین را مورد بررسی قرار داده‌اند.

برخلاف تحقیق حاضر که افزایش میزان nAChR در اثر تمرینات مختلف گزارش شد، فهیم (۱۹۹۷) پس از ۱۲ هفته تمرین روی نوارگردان نشان داد که فعالیت بدنی بر توزیع و تعداد گیرنده‌های استیل‌کولین یا استیل‌کولین استراز اثر ندارد (۹). درحالی که، همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، برخی از مطالعات بیان کردند که فعالیت بدنی بر میزان عوامل یاد شده تأثیر دارد (۱۰ و ۱۱). در همین راستا، افزایش طول و مساحت پایانه آکسونی و گسترش مساحت پس‌سیناپسی و پیش‌سیناپسی در اثر تمرین استقامتی گزارش شده است (۹). به علاوه، ریلی^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۳ اظهار داشتند که بیان زیر واحدهای α و δ گیرنده استیل‌کولین نیکوتینی در نمونه‌های ۱۰-۷۸ روز تحریک شده افزایش یافت (۲۴). در تحقیق مشابهی تأثیر تمرین استقامتی بر میزان nAChR را مورد ارزیابی قرار دادیم و نتایج این تحقیق نشان داد که تمرین استقامتی باعث افزایش میزان nAChR شده است (داده‌ها منتشر نشده است). همچنین، در پژوهشی که توسط دشن و همکاران (۲۰۰۰) انجام شد، تمرین مقاومتی باعث افزایش مساحت پس‌سیناپسی گردید. دشن اظهار داشت که گسترش در محیط صفحات انتهایی ناشی از تمرین، ارتباط مستقیمی با گیرنده‌های استیل‌کولین دارد و برای افزایش تعداد گیرنده‌ها در ناحیه صفحات انتهایی، افزایش در ناحیه پس‌سیناپسی لازم است (۶، ۷).

در تحقیق حاضر، یکی از علت‌های احتمالی افزایش nAChR، تمرین افزایش بیان ژن یا دسته‌بندی این گیرنده است. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند عواملی شامل نروگلین ARIA، CGRP، آگرن و ATP وجود دارند که تحت عنوان نسخه برداری خاص سیناپسی روی ساخت یا دسته‌بندی AChRs تأثیر می‌گذارند (۲۷ و ۲)؛ بنابراین، احتمالاً تمرین می‌تواند با افزایش هریک از این عوامل باعث افزایش سنتز و دسته‌بندی AChR شود. در این میان، CGRP و آگرن از جمله عواملی هستند که تأثیر فعالیت بر آنها تأیید شده است (۲۸، ۲۳، ۱۴). از آنجایی که پرنو و همکاران (۲۰۰۸) نیز در پژوهشی افزایش CGRP را در نتیجه تمرین مقاومتی و ترکیبی (مشابه با تمرینات حاضر) گزارش کردند (۱)، بنابراین می‌توان بیان کرد که تمرینات مقاومتی و ترکیبی می‌توانند با افزایش عواملی همچون CGRP و فعال‌سازی مسیر cAMP، باعث افزایش nAChRs شوند. تحلیل نتایج نشان می‌دهد که بین میانگین nAChR در عضله نعلی حیوانات تمرین مقاومتی با حیوانات تمرین ترکیبی تفاوت معنی‌داری وجود نداشته است. در این زمینه می‌توان بیان کرد که شدت و مدت تمرینات به مدت ۱۲ هفته برای کسب سازگاری و تأثیر بر این گیرنده‌ها در هر دو نوع تمرین کافی و مناسب بوده است.

در ارتباط با گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی و رابطه آن با بیماری‌ها، مطالعات فراوانی نشان

دادند که کاهش nAChR، از دلایل عمده بیماری‌هایی همچون ضعف و سستی عضلانی است (۱۹). در این میان، تحقیقات بسیار اندکی تأثیر تمرین بر این بیماری‌ها را مورد بررسی قرار داده‌اند. در پژوهشی توسط راسلر^۱ و همکاران نشان داده شد که تمرین استقامتی عضلات تنفسی می‌تواند در بیماران MG مفید باشد (۲۶). با توجه به اینکه تحقیق حاضر نشان داد که تمرین موجب افزایش میزان گیرنده‌های نیکوتینی نوع عضلانی می‌شود، احتمال دارد که انجام تمرینات ورزشی، با افزایش این گیرنده‌ها بتواند به عنوان یک روش غیر دارویی در درمان، عدم پیشرفت و پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با کاهش nAChR مثمر باشد.

به طور خلاصه، تمرین ورزشی در قالب تمرینات مقاومتی و ترکیبی می‌تواند عامل مهمی در افزایش گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی باشد. در واقع، به نظر می‌رسد که تمرینات مقاومتی و ترکیبی احتمالاً با تسریع عوامل نروتروفیکی (مانند CGRP) که در ساخت و دسته بندی nAChR دخیل‌اند، می‌تواند در افزایش میزان گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی نقش کلیدی داشته باشد. تحقیق حاضر اولین پژوهش انجام گرفته در زمینه تأثیر تمرینات مختلف بر nAChR است، بنابراین ضرورت اجرای پژوهش‌های دیگری در این زمینه احساس می‌شود که نتایج آنها می‌تواند در بهبود دستگاه عصبی عضلانی و تأثیر مثبت بر عملکرد ورزشکاران کمک کننده باشد و در پیشگیری از ابتلاء به بیماری‌های عضلانی و همچنین درمان آنها مؤثر واقع شود.

منابع:

۱. پرنو، عبدالحسین (۱۳۸۷). «اثر تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر محتوای CGRP و بیان mRNA پروتیین‌های RAMP1 و RCP در عضلات تند انقباض و کند انقباض». پایان‌نامه دکتري. چاپ نشده، دانشگاه تربیت مدرس.
2. Andonian M.H and Fahim, M.A. (1988). Endurance Exercise Alters the Morphology of Fast- and Slow- Twitch Rat Neuromuscular Junctions J.SportsMed.9, 218-223.
3. Arias Hugo R., Pankaj Bhumireddy and Cecilia Bouzat. (2006). Molecular mechanisms and binding site locations for noncompetitive antagonists of nicotinic acetylcholine receptors. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 38, 1254-1276.
4. Aridon Paolo, Carla Marini, Chiara Di Resta, Elisa Brilli, Maurizio De Fusco, Fausta Politi, Elena Parrini, Irene Manfredi, Tiziana Pisano, Dario Pruna, Giulia Curia, Carlo Cianchetti, Massimo Pasqualetti, Andrea Becchetti, Renzo Guerrini, and Giorgio Casari. (2006). Increased Sensitivity of the Neuronal Nicotinic

- Receptor $\alpha 2$ Subunit Causes Familial Epilepsy with Nocturnal Wandering and Ictal Fear. *The American Journal of Human Genetics* 79, 342-350.
5. Deschenes M. R., K. A. Tenny and M. H. Wilson. (2006). Increased and Decreased Activity Elicits Specific Morphological Adaptations of the Neuromuscular Junction. *Neuroscience* 137, 1277-1283.
 6. Deschenes Michael R., Daneil A. Judelson, William J. Kraemer, Victoria J. Meskaetis and Jeff S. Volek, Bradley C. Nindel, Fred S. Harman, and Daniel R. Derver. (2000). Effects of Resistance Training On Neuromuscular Junction Morphology. *Muscle Nerve* 23, 1576-1581.
 7. Deschenes Michael R. (2005). The Neuromuscular Junction: Anatomical Features And Adaptations to Varieus Forms of Increased, or Decreased Neuromuscular Activity. *J. Neuroscience*, 115, 803-828.
 8. Duclert A, JP Changeux. (1995). Acetylcholine Receptor Gene Expression at the Developing Neuromuscular Junction. *Physiol Rev* 75, 339-368.
 9. Fahim Mohamed A. (1997). Endurance exercise modulates neuromuscular junction of C57BL/6NNia aging mice. *Journal of Applied Physiology* 83, 59-66.
 10. Fernandez HL, GS Ross, Nadelhaft. (1999). Neurogenic calcitonin gene-related peptide: a neurotrophic factor in the maintenance of acetylcholinesterase molecular forms in adult skeletal muscles. *Brain Res* 844, 83-97.
 11. Fernandez Hugo L. and Cheryl A. Hodges-Savola, J. (1996). physiological regulation of G4 Ache in fast-twitch Muscle: effects of exercise and CGRP. *AppZ. Hysiol.* 80(1), 357-362.
 12. Foye, W.O., T.L. Lemke and D.A. Williams. (1998). *Principle of medicinal Chemistry*. Philadelphia, USA, fourth edition.
 13. Ghanbari-Niaki Abbass, Khabazian Behzad Mehdi, Hossaini-Kakhak Seyed Alireza, Rahbarizadeh Fatehmeh, Hedayati Mehdi. (2007). Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 361, 841-846.
 14. Gharakhanlou R, S Chadan and P. Gardiner. (1999). 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*, 89(4), 29-39.
 15. Glowacki. S. P., S. E. Martine, , Maurer A, Baek W, Green JS, Crouse SF. (2004). Effects of resistance, endurance, and concurrent exercise on training outcomes in men. *Med. Sci. Sport Exerc*, 36 (12), 2119-2127.
 16. Guan Zhi-Zhong, Agneta Nordberg, Malahat Mousavi, Juha O. Rinne, Ewa Hellstrom-Lindahl. (2002). Selective changes in the levels of nicotinic acetylcholine receptor protein and of corresponding mRNA species in the brains of patients with Parkinson's disease. *Brain Research*, 956, 358-366.

18. Joo YI, Sone T, Fukunaga M, Lim SG, Onodera S . (2003). Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats, *Bone*, 33 , 485–493.
19. Kaun-Yu Lu, Tseng Fu-Wei, Wu Chia-Jung and Liu Pei-Shan. (2004). Suppression by phthalates of the calcium signaling of human nicotinic acetylcholine receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicology*, 200 ,113–121.
20. Lagoumintzis George, Konstantinos Lazaridis, Anastasia Sideri, Marios Zouridakis and Socrates J. Tzartos. (2007). Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors Structure, function and pathogenicity. *FEBS Journal* 274 ,3799–3845 .
21. Lanzafame Alfred A., Patrick M. Sexton, and Arthur Christopoulos. (2006). Interaction Studies of Multiple Binding Sites on M4 Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Mol Pharmacol* ,70, 736–746.
22. McCarthy John P., Myron A. Pozniak, and James C. Agre. (2002). Neuromuscular adaptations to concurrent strength and endurance training *Med Sci. Sports Exerc*, 34(3), 511–519.
23. Notomi, T., Okazaki, Y., Okimoto, N., Tanaka, Y., Nakamura, T., Suzuki, M. (2002). Effects of tower climbing exercise on bone mass, strength, and turnover in orchidectomized growing rats. *J Appl Physiol*, 93: 1152–1158.
24. Pun San, Jie F.Yang, Yu P.Ng, and Karl W.K.Tsim. (1997). NG108-15 cells express neuregulin that induces AChR α -subunit synthesis in cultured myotubes. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters* 418 , 275- 281.
25. Reilly Clare O, Dirk Pette, and Kay Ohlendieck. (2003). Increased expression of the nicotinic acetylcholine receptor in stimulated muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 300, 585–591.
26. Robergs R.A., and S.O.Raberts. (2000). *Fundamental Principles of Exercise Physiology: for Fitness Performance and Health*. McGraw Hill, USA.
27. P. Rassler B, G. Hallebach, P. Kalischewski, I. Baumann, J. Schauer, and CM. Spengler. (2007). The effect of respiratory muscle endurance training in patients with Neuromuscul Disord myasthenia gravis. 17(5), 385-91.
28. Sanes Joshua R., Elizabeth.D. Apel, Robert W. Burgess, Ronald B. Emerson ,Guoping Feng, Medha Gautam, David Glassd, R. Mark Grady, EricKrejic, Jeff W. Lichtman, Jonathan T. Lub, Jean Massouli6, Jeffrey H. Miner, LisaM. Moscoso,Quyen Nguyen, Mia Nichol, Peter G. Noakes, Bruce L. Pattona, Young-Jin Son, George D. Yancopoulos, and Heather Zhou. (1998). Development of the neuromuscular junction: Genetic analysis in mice. *J Physiology (Paris)* 92, 167-172.
29. Stanco Anee M., and Michael J. Werle. (1997). 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 66,160-7400.