



2025 (Winter), 2 (4): 10-25

DOI:

Short review article

Journal of Physiology of Training and Sports Injuries

[PTSJournal@gmail.com](mailto:PTSJournal@gmail.com)

[zanjan.ptsjournal@iau.ir](mailto:zanjan.ptsjournal@iau.ir)

<https://sanad.iau.ir/journal/eps>

Received: 2024/11/7

Accepted: 2025/1/18

(ISSN: 3060 - 6306)

## Brief review of the effects of exercise training on MyomiRs

Ardeshir Zafari<sup>1</sup>, Rahim Amini<sup>2</sup>, Sanaz Mahmazi<sup>3</sup>

1. Department of Sport Sciences, Za.C., Islamic Azad university, Zanjan, Iran. Email: [ardeshir.zafari@iau.ac.ir](mailto:ardeshir.zafari@iau.ac.ir)

2. Department of Biology, Za.C., Islamic Azad university, Zanjan, Iran. Email: [r.amini@iau.ac.ir](mailto:r.amini@iau.ac.ir)

3. Department of Biology, Za.C., Islamic Azad university, Zanjan, Iran. (Corresponding Author).

Email: [sanzmahmazi@iau.ac.ir](mailto:sanzmahmazi@iau.ac.ir)

### Abstract:

Exercise training and physical activity induce physiological responses and adaptations in skeletal muscle that are beneficial for maintaining health, preventing and treating chronic muscle diseases. These responses and adaptations are mainly caused by transcriptional responses that are stimulated in response to any type of exercise, whether resistance or endurance. Changes in key metabolic, regulatory, and myogenic genes in skeletal muscle occur as an early and/or late response to exercise, and these epigenetic changes, which are influenced by environmental and genetic factors, cause changes in transcriptional responses. Gene transcription can occur in response to various environmental factors through changes in DNA methylation patterns, histone modifications, changes in the DNA packaging structure in chromosomes, and changes in the levels of factors controlling gene transcription, which have been described as epigenetic changes. In addition to being the main elements of the locomotor system, muscles can also control various physiological processes as an endocrine system by expressing various genes and secreting various factors called myokines. Gene expression is controlled by different factors at the transcriptional and post-transcriptional levels. Among the factors controlling post-transcriptional gene expression are miRNAs, which can regulate gene expression under the influence of the environment. MyomiRs are essentially miRNAs expressed in muscle tissue that change their expression levels in response to exercise and can affect the function of various genes through different pathways by affecting the muscle tissue transcriptome. The effect of physical activity and exercise training on these epigenetic changes and how systemic metabolism or its metabolites affect epigenetic changes in skeletal muscle have been studied in previous studies. In this article, the role and function of MyomiRs under the influence of exercise training are reviewed.

**Keywords:** Exercise Training, Gene Expression, Muscle Adaptation, MyomiRs, MiRNAs.

**How to Cite:** Zafari, A., Amini, R., Mahmazi, S. (2025). Brief review of the effects of exercise training on MyomiRs. Journal of Physiology of Training and Sports Injuries, 2(4):10-25. [Persian].

فصلنامه فیزیولوژی تمرین و آسیب‌های ورزشی؛ زمستان ۱۴۰۳، ۲(۴).





دوره ۲ - شماره ۴  
زمستان ۱۴۰۳ - صص: ۱۰-۲۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۸/۱۷  
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۹  
مقاله مروری کوتاه

## مرور مختصر اثرات تمرین ورزشی بر MyomiRs

اردشیر ظفری<sup>۱</sup>، رحیم امینی<sup>۲</sup>، ساناز مهمازی<sup>۳</sup>

- ۱- استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه علوم ورزشی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.
- ۲- استادیار بیوشیمی، گروه بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.
- ۳- استادیار ژنتیک، گروه بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران. (نویسنده مسئول).

آدرس پست الکترونیک: [sanazmahmazi@iau.ac.ir](mailto:sanazmahmazi@iau.ac.ir)

### چکیده:

ورزش و فعالیت بدنی باعث ایجاد پاسخ‌های فیزیولوژیکی و سازگاری‌هایی در عضلات اسکلتی می‌شود که برای حفظ سلامت، پیشگیری و درمان اکثر بیماری‌های مزمن عضلانی مفید است. این پاسخ‌ها و سازگاری‌ها، عمدتاً توسط پاسخ‌های رونویسی که در واکنش به هر نوع تمرین، چه مقاومتی و چه استقامتی، تحریک می‌گردند، ایجاد می‌شود. تغییرات در ژن‌های اصلی و کلیدی متابولیکی، تنظیمی و میوژنیک در عضله اسکلتی، به عنوان پاسخ اولیه و/یا دیر هنگام به ورزش روی داده و این تغییرات اپی‌ژنتیکی که تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی قرار دارند، باعث ایجاد تغییر در پاسخ‌های رونویسی می‌شوند. رونویسی ژن‌ها می‌تواند در پاسخ به عوامل محیطی مختلف به واسطه تغییر در الگوهای متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون‌ها، تغییر در ساختار بسته بندی DNA در کروموزوم‌ها و تغییر میزان عوامل کنترل کننده رونویسی ژن‌ها روی دهد که به عنوان تغییرات اپی‌ژنتیک توصیف شده‌اند. عضلات علاوه بر این که ارکان اصلی سیستم حرکتی بدن هستند می‌توانند به عنوان سیستم اندوکراین به دنبال بیان ژن‌های گوناگون و ترشح فاکتورهای مختلف تحت عنوان مایوکاین‌ها فرایند‌های فیزیولوژیک گوناگونی را در بدن کنترل نمایند. بیان ژن‌ها توسط فاکتورهای متفاوتی در سطح رونویسی و پس از رونویسی کنترل می‌شود. از جمله عوامل کنترل کننده بیان ژن پس از رونویسی miRNA ها هستند که به شدت تحت تأثیر محیط می‌توانند بیان ژن‌ها را تنظیم نمایند. MyomiR ها در اصل miRNA های بیان شده در بافت عضله هستند که در پاسخ به تمرینات ورزشی، سطح بیان آن‌ها تغییر کرده و می‌توانند از مسیرهای مختلف بر عملکرد ژن‌های گوناگون با تأثیر بر ترانسکریپتوم بافت عضله، موثر باشند. تأثیر فعالیت بدنی و تمرین ورزشی بر این تغییرات اپی‌ژنتیکی و چگونگی تأثیر متابولیسم سیستمیک یا متابولیت‌های آن بر تغییرات اپی‌ژنتیکی در عضله اسکلتی در پژوهش‌های پیشین مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مقاله به مرور نقش و عملکرد MyomiR ها تحت تأثیر تمرینات ورزشی پرداخته شده است.

**واژگان کلیدی:** تمرین ورزشی، بیان ژن، سازگاری عضلانی، MyomiR، miRNA ها.

**شیوه استناددهی:** ظفری، اردشیر؛ امینی، رحیم؛ مهمازی، ساناز. مرور مختصر اثرات تمرین ورزشی بر MyomiRs. فصلنامه فیزیولوژی تمرین و آسیب‌های ورزشی، زمستان ۱۴۰۳، ۲(۴): ۱۰-۲۵.

فصلنامه فیزیولوژی تمرین و آسیب‌های ورزشی؛ زمستان ۱۴۰۳، ۲(۴).



## ۱. مقدمه

فعالیت بدنی به عنوان هر عمل فیزیکی با استفاده از عضلات اسکلتی تعریف می‌شود که انرژی مصرف می‌کند و می‌تواند به فعالیت‌های ورزشی، شغلی، خانگی، آمادگی جسمانی یا سایر فعالیت‌ها طبقه‌بندی شود. ورزش، زیرمجموعه‌ای از فعالیت‌های بدنی است که ساختارمند، برنامه‌ریزی شده و چرخه‌ای است و به عنوان یک هدف نهایی یا واسطه‌ای، پیشرفت یا حفظ تناسب اندام مرتبط با مهارت‌ها یا جنبه‌های مرتبط با سلامت را دنبال می‌کند. فعالیت بدنی و تمرین ورزشی برای حفظ متابولیسم و هزینه کالری، متناسب با تغذیه دریافتی، در شبانه‌روز ضروری است. تمرین ورزشی، نه تنها برای سلامت عمومی، بلکه برای حافظه نیز بسیار مهم است. عدم فعالیت بدنی و ورزش، خطر چاقی، دیابت نوع دو و همچنین، ابتلا به بیماری‌های مرتبط با عملکرد مغز مانند زوال عقل، اختلالات روانی و حتی رفتار خشونت‌آمیز را افزایش می‌دهد. بی‌حرکی و عدم فعالیت بدنی، به ویژه هنگامی که با رژیم غذایی نامناسب همراه باشد، ممکن است اثرات مخرب متعدد و طولانی‌مدتی را ایجاد کند. در شروع هزاره سوم، شیوع بیماری‌های مزمن مرتبط با سبک زندگی بی‌تحرک و رژیم غذایی نامناسب به طرز نگران‌کننده‌ای افزایش یافته است. تمرینات ورزشی، با هدف حفظ یا بازیابی هموستازی کل بدن، می‌تواند باعث ایجاد چندین سازگاری متابولیکی در عضله اسکلتی شده و عملکرد بدن را بهبود بخشد. درک بهتر مکانیسم‌های اساسی مسئول این سازگاری‌ها به بهبود برنامه‌های تمرینی کمک خواهد کرد [۱۲، ۵۰].

در فیزیولوژی ورزش، دو نوع تمرین ورزشی و فعالیت بدنی عمدتاً از هم متمایز می‌شوند. تمرینات استقامتی، که با استفاده از بارهای کم و مکرر مشخص شده و در آن، سیستم قلبی تنفسی غالب است. تمرین استقامتی عموماً به تمرین هوازی اشاره دارد و این، برخلاف سیستم بی‌هوازی تمرین قدرتی یا مقاومتی است که از بارهای تمرینی بیشتر در دوره‌های تمرینی با تکرار کم استفاده می‌کند و بیشتر بر سیستم عصبی-عضلانی متمرکز است. تمرین مقاومتی، از مقاومت در برابر انقباض عضلانی، برای ایجاد قدرت عضلانی، استقامت بی‌هوازی و اندازه و حجم عضلات اسکلتی استفاده می‌کند. اکثر فعالیت‌های بدنی، استقامت و قدرت را با هم ترکیب می‌کنند و این نوع تمرین، تمرین هم‌زمان و ترکیبی نام دارد [۲۲، ۴۲].

در طول ورزش، چه در تمرینات استقامتی و چه در تمرینات مقاومتی، مجموعه‌ای از پاسخ‌های حاد، تقریباً در هر سیستم و بافتی در بدن رخ می‌دهد. ابتدا، قشر حرکتی، واحدهای حرکتی عضله هدف را برای ایجاد حرکت به کار می‌گیرد و بسته به نوع حرکت، فیبرهای عصبی - عضلانی مختلفی فعال می‌شوند. وجود فیبرهایی با ویژگی‌های

مختلف در یک عضله، نتیجه سازگاری با الگوهای فعالیت مختلف اعمال شده توسط نورون‌های حرکتی است که به عضله اجازه می‌دهد در فعالیت‌هایی با نیازهای متابولیکی و مکانیکی مختلف شرکت کند [۶۸].

عضله اسکلتی یک بافت الاستیکی است که قادر به سازگاری سریع در پاسخ به تغییرات هموستاز متابولیکی ناشی از ورزش است. حفظ ساختار توده عضلانی، به تعادل بین سنتز و تخریب پروتئین‌ها بستگی دارد که فرآیندهایی حساس به وضعیت تغذیه‌ای و تعادل هورمونی، میزان فعالیت بدنی و ورزش و وجود هر نوع آسیب یا بیماری هستند. عضله اسکلتی به عنوان یک سیستم اندوکراین می‌تواند فعالیت‌های فیزیولوژیک مختلف بدن را کنترل نماید و آنچه که می‌تواند میزان بیان فاکتورهای تنظیمی این عضلات را تحت تاثیر قرار دهد تمرینات ورزشی خواهد بود. فیبرهای عضلات اسکلتی معمولاً به نوع I (فیبر انقباض آهسته، متابولیسم اکسیداتیو غالب و مقاوم در برابر خستگی)، IIa (فیبر انقباض سریع، متابولیسم اکسیداتیو غالب) و IIx (فیبری با سریع‌ترین الگوی انقباض، متابولیسم گلیکولیتیک غالب و درجه بالایی از خستگی در فعالیت‌های مداوم) طبقه‌بندی می‌شوند. در طول ورزش استقامتی، گروه‌های عضلانی بزرگ با شدتی فعال می‌شوند که نیاز به راندمان بالا در انتقال و آزادسازی اکسیژن دارد. این فرآیند، باعث افزایش و گسترش بستر مویرگی برای تسهیل جذب و انتقال اکسیژن، افزایش تعداد و اندازه میتوکندری‌ها، تقویت چربی و ذخیره گلیکوژن می‌شود [۳۹، ۴۱]. علاوه بر این، ورزش استقامتی غلظت آنزیم‌های اکسیداتیو چرخه کربس برای تولید هوازی انرژی را افزایش داده و توسعه بیشتر شبکه سارکوپلاسمی کلسیم، تنظیم مجدد پروتئین‌های انتقال اکسیژن و بهبود ظرفیت متابولیک را با افزایش سنتز پروتئین‌های میتوکندری بدون تغییر در سنتز پروتئین‌های میوفیبریلار تسهیل می‌کند. در مقابل، تمرینات مقاومتی، توانایی تولید نیرو را تا حدی به دلیل هایپرتروفی عضلانی که در نتیجه فعال شدن و ادغام سلول‌های ماهواره‌ای رخ می‌دهد، افزایش می‌دهد. این فرایندها منجر به افزایش سنتز پروتئین و میوفیلامنت‌ها، میوفیبریل‌ها و سارکومرها شده و اندازه فیبرهای عضلانی را افزایش می‌دهد [۵۳]. عوامل خارجی متعددی (شدت و بار تمرین یا در دسترس بودن درشت مغذی‌ها) بر هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرینات مقاومتی تأثیر می‌گذارند، که همگی با ژنوتیپ فرد در تعامل هستند تا رشد عضلات را تعیین کنند [۲۸، ۵۰]. هایپرتروفی عضلانی، شناخته شده‌ترین سازگاری تمرینات مقاومتی است، اما سازگاری‌های دیگری نیز برای پشتیبانی از نیازهای بیوشیمیایی، فیزیکی و متابولیکی رشد عضلانی رخ می‌دهند. مکانیسم‌های مولکولی دخیل در سازگاری‌های ناشی از ورزش نشان می‌دهد که افزایش مکرر و گذرا در بیان ژن‌های پاسخ‌دهنده به ورزش در عضله اسکلتی، چنین سازگاری‌هایی را در طول زمان ایجاد می‌کند

میتوکندریایی و سازگاری‌های متابولیکی مانند انتقال فیبر عضلانی از حالت سریع به آهسته و همچنین رگ‌زایی می‌شود [۲۸، ۵۳].

به طور کلی، تعاملات بین تغییرات اپی‌ژنتیکی متعدد و تنظیم آنها توسط متابولیسم در طول ورزش پیچیده است و درکی جامع از این سازگاری‌ها نیاز به مطالعه و بررسی بیشتر دارد. در سال‌های اخیر، تعریف اپی‌ژنتیک به سمت تغییرات در بیان و/یا فعالیت رونویسی بدون تغییر در توالی DNA پیش رفته است. متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون، بیشترین رویدادهای اپی‌ژنتیکی مورد مطالعه بوده‌اند. این در حالی است که، سایر تغییرات اپی‌ژنتیکی بالقوه مانند آن‌هایی که توسط miRNA ها واسطه‌گری می‌شوند، ممکن است بیان ژن را از طریق مدولاسیون پس از رونویسی تغییر دهند و بر رویدادهای ترجمه تأثیر بگذارد. miRNA ها مولکول‌های RNA کوچک با اندازه ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که پس از بیان یک ژن با تأثیر بر mRNA باعث مهار ترجمه و کاهش محصول پروتئینی می‌شوند. بنابراین از عوامل تنظیم منفی بیان ژن‌ها بوده و محصول ژن را کاهش داده یا کاملاً مهار می‌کنند. به این ترتیب، افزایش برخی miRNA ها در یک بافت نشان دهنده کاهش سطح محصولات ژنی مورد تنظیم آن‌ها و کاهش برخی از آن‌ها نشانه افزایش میزان محصول ژن‌های تحت کنترل آن‌ها خواهد بود. miRNA ها با توجه به ساختار و نیمه عمر بالا، قابل ردیابی در مایعات بدن از جمله مایعات در گردش مانند سرم و پلاسما هستند. علاوه بر این، شناسایی miRNA های در گردش، این احتمال را افزایش می‌دهد که آن‌ها در ارتباط سلول با سلول و بافت با بافت نقش دارند [۴۰، ۴۱]. تغییرات اپی‌ژنتیکی، می‌توانند به شیوه خاص هر بافت، تحت تأثیر محرک‌های محیطی مانند رژیم غذایی، سیگار یا ورزش قرار گیرند [۷۰]. برخی از تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است نقش کلیدی در عضله اسکلتی - یک اندام انعطاف‌پذیر که با القای بیان ژن‌های دخیل در سازگاری‌های ساختاری، متابولیکی و عملکردی که منجر به تغییرات گذرا شده و به جلسات تمرینی پاسخ می‌دهد - ایفا کنند [۲۴، ۷۵]. سه تغییر اپی‌ژنتیکی اصلی یعنی متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون و فعالیت miRNA، بیان ژن را تنظیم می‌کنند. تغییرات اپی‌ژنتیک به تغییراتی گفته می‌شود که ساختار کروموزوم و تنظیم بیان ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بدون آن که توالی DNA تغییر کند. این تغییرات می‌توانند فعال‌سازی یا خاموش شدن ژن‌ها را کنترل کنند و در نتیجه تأثیرات عمیقی بر رشد، تمایز سلولی، بیماری‌ها و حتی پاسخ به محیط داشته باشند. از مهم‌ترین مکانیسم‌های ایجادکننده تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توان به متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، RNA های غیررمزگذار از جمله miRNA ها و تغییرات ساختاری در کروماتین اشاره نمود [۲۴].

و به اثرات مثبت فعالیت بدنی کمک می‌کند [۴۴]. پاسخ‌های فیزیولوژیکی باعث فعال شدن چندین کیناز، از جمله پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات، پروتئین کیناز A، پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین، پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوزن و پروتئین کیناز C می‌شوند [۲۰]. کیناز c سگرنزری یا همان پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات که توسط کمبود انرژی سلولی تنظیم می‌شود، نقش مهمی در اثرات مفید ورزش بر هموستاز متابولیک کل بدن ایفا می‌کند. در واقع، مدل‌های موشی فاقد پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات ویژه عضله، نقش محوری برای پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات در سازگاری متابولیکی عضله در طول ورزش نشان می‌دهند. با این وجود، گزارش‌های متعددی نشان داده‌اند که اختلالات متابولیکی که قبلاً مشخص شده بودند و با ورزش ایجاد می‌شوند، کاملاً به پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات وابسته نیستند. فعال شدن پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات از طریق ورزش و فعالیت بدنی، بیوزن میتوکندری را از طریق تنظیم فعال‌کننده گامای گیرنده فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زوم یک آلفا بهبود می‌بخشد، که بیان ژن‌های میتوکندریایی کدگذاری شده در DNA میتوکندریایی و هسته‌ای را افزایش می‌دهد [۷۴]. پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع دو، یکی دیگر از پروتئین‌های بسیار حفاظت‌شده، به شدت ورزش وابسته بوده و فعال شدن آن باعث فعال شدن گیرنده فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زوم یک آلفا و ناقل گلوکز نوع چهار می‌شود. علاوه بر این، پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع دو با مختل کردن اعضای کمپلکس‌های هیستون داستیلاز فاکتور دو تقویت‌کننده میوسیت و تحریک خروج هسته‌ای کمپلکس‌های هیستون داستیلاز، جذب و اکسیداسیون لیپید و انعطاف‌پذیری عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد. همچنین باعث تنظیم فاکتورهای رونویسی مهم، مانند پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ آدنوزین مونوفسفات حلقوی، فاکتور دو تقویت‌کننده میوسیت و کمپلکس‌های هیستون داستیلاز در عضله اسکلتی می‌شود. در نهایت، لازم به ذکر است که تفاوت‌های متعددی در پاسخ‌های مولکولی به ورزش بین ورزش استقامتی و مقاومتی وجود دارد. به طور کلی، تمرین مقاومتی فعال‌سازی آبشارهای پیام‌رسانی فسفوانوزینید ۳-کیناز و پروتئین کینازها و فاکتورهای فرادستی و فرودستی آن‌ها را برای تنظیم میزان سنتز و/یا تخریب پروتئین و در نتیجه، هایپرتروفی عضلات افزایش می‌دهد. تمرین استقامتی با فعال کردن پروتئین کینازها و فاکتورهای فرادستی و فرودستی آبشارهای سیگنالینگ آدنوزین مونوفسفات کیناز، پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوزن و گیرنده فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زوم یک آلفا، منجر به افزایش بیوزن

## ۲. متیلاسیون DNA

اهداکندگان متیل نشان می‌دهد که چگونه استرس اکسیداتیو، همراه با کلسیم، می‌تواند محرک‌هایی باشد که متیلاسیون ناشی از ورزش را کنترل می‌کنند. مثالی در ژن‌های کدکننده سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین شش و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا یافت می‌شود. این ژن‌ها در عضله اسکلتی افراد کم‌تحرک در حالت استراحت در مقایسه با افرادی که تمرینات قدرتی انجام می‌دهند، هیپومتیله می‌شوند (افراد کم‌تحرک بیان بیشتری از این ژن‌ها را نشان می‌دهند، به طوری که وضعیت التهاب آنها بیشتر است). سطح پروتئین اینترلوکین شش پس از یک جلسه تمرینی شدید افزایش می‌یابد. این سطوح در افراد کم‌تحرک نیز بالاتر از افرادی است که ورزش می‌کنند و نشان دهنده سازگاری مزمن در افرادی است که ورزش می‌کنند و با کاهش بیان پایه و واسطه‌های پیش‌التهابی، پروفایل متیلاسیون را ایجاد می‌کنند که برای بهبودی پس از فعالیت بدنی آماده‌تر است [۱۵، ۵۱].

ژن  $PGC1-\alpha$  یک ژن تنظیمی کلیدی برای بیوژنز میتوکندری، اکسیداسیون اسیدهای چرب و حساسیت عضلات اسکلتی به انسولین است. ژن  $PGC1-\alpha$  پس از یک جلسه تمرین شدید هیپومتیله می‌شود. نمونه‌گیری بافتی از عضله پهن جانبی نشان داد که در حالت تمرین شدید، متیلاسیون متفاوتی از پروموتور این ژن، به طور خاص، ۱۰٪ متیله کمتر در مقایسه با حالت استراحت، مشاهده شد. سطح هیپومتیلاسیون  $PGC1-\alpha$  با افزایش سطح mRNA در سه ساعت پس از ورزش استقامتی مرتبط بود و این امر تأیید می‌کند که تغییرات در متیلاسیون در فعال سازی رونویسی نقش دارد [۳۶]. این ژن و کنترل آن توسط تنظیمات اپی‌ژنتیکی در بیماری‌ها و شرایط فیزیولوژیکی متعددی دخیل است. تمرین ورزشی منظم در زنان باردار از هایپرمتیلاسیون  $PGC1-\alpha$  ناشی از رژیم‌های غذایی پرچرب در فرزندان جلوگیری می‌کند و سطح  $PGC1-\alpha$  را افزایش می‌دهد که در نتیجه، اختلال عملکرد متابولیکی مرتبط با سن را بهبود می‌بخشد. متیلاسیون DNA در  $PGC1-\alpha$  ممکن است با حافظه متابولیکی در ورزش استقامتی مرتبط باشد [۲۹]. به علاوه، چهار روز بی‌تمرینی متعاقب ورزش استقامتی، بیان ژن‌های مرتبط با مقاومت به انسولین در عضله و نیز متیلاسیون DNA در  $PGC1-\alpha$  را افزایش داد [۱].

تمرین ورزشی می‌تواند وضعیت متیلاسیون DNA در چندین ژن را به صورت وابسته به دوز تغییر دهد. بین سطوح متیلاسیون DNA و سطوح بیان mRNA چندین ژن، همبستگی غیرمستقیم وجود دارد؛ اما همه ژن‌ها در پاسخ تطبیقی عضله اسکلتی به ورزش مورد مطالعه قرار نمی‌گیرند. در این زمینه، تغییرات در متیلاسیون DNA هم بلافاصله پس از یک جلسه تمرین حاد و هم به صورت مزمن پس از یک برنامه تمرینی چند هفته یا چند ماهه مشاهده شده است. بزرگی این تغییرات پس از یک دوره برنامه تمرینی، کمتر از یک جلسه تمرین شدید است

متیلاسیون DNA یکی از مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی است که بیشترین تأثیر را بر فعالیت ژن دارد و DNA مهره‌داران می‌تواند به صورت کووالانسی با متیلاسیون سیتوزین‌های موجود در توالی دی‌نوکلئوتیدی CpG3' اصلاح شود. توالی CpG مخفف اتصال دو باز نیتروژنی سیتوزین و گوانین است که توسط یک فسفات از هم جدا شده‌اند. این فرآیند توسط خانواده‌ای از DNA متیل ترانسفرازها کاتالیز می‌شود که یک گروه متیل را از S-آدنیل متیونین به کربن ۵ باقیمانده سیتوزین منتقل می‌کنند تا ۵-متیل سیتوزین تشکیل شود [۱۳]. بیشتر متیلاسیون DNA روی سیتوزین‌هایی که در CpG به صورت جزایر یافت می‌شوند، رخ می‌دهد. اکثر پروموتورهای ژن (تقریباً ۷۰٪) در جزایر CpG قرار دارند. این توالی‌ها بسیار حفاظت شده بوده و محلی سازی و حفاظت آنها در طول تکامل نشان می‌دهد که آنها مناطق مهمی از نظر عملکردی هستند. به نظر می‌رسد که جزایر CpG در طول تکامل حفظ شده‌اند تا بیان ژن را با تنظیم ساختار کروماتین و اتصال فاکتورهای رونویسی به DNA ارتقا دهند. DNA متیل ترانسفرازها آنزیم‌هایی هستند که متیلاسیون DNA را ایجاد، شناسایی و حذف می‌کنند و بر اساس عملکردشان به سه گروه تقسیم می‌شوند. DNA متیل ترانسفرازهایی که افزودن یک گروه متیل به باقیمانده سیتوزین را کاتالیز می‌کنند؛ DNA متیل ترانسفرازهایی که گروه متیل را شناسایی و به آن متصل می‌شوند تا بر بیان ژن اثر بگذارند و DNA متیل ترانسفرازهایی که مسئول اصلاح و حذف گروه متیل برای معکوس کردن متیلاسیون هستند. متیلاسیون با سرکوب رونویسی، منجر به خاموشی پایدار بیان ژن می‌شود [۱۹].

فعالیت بدنی و ورزش منجر به هیپومتیلاسیون DNA در ژن‌های کلیدی عضله اسکلتی می‌شود که نشان‌دهنده یک پاسخ اولیه و واسطه سازگاری عضلات اسکلتی با ورزش است. بنابراین، انقباض عضلات از طریق تمرین ورزشی و فعالیت بدنی منجر به پاسخ‌های تطبیقی می‌شود که با تغییر پروفایل بیان ژن و سطح پروتئین، راندمان متابولیک، ظرفیت اکسیداتیو و فعالیت انقباضی را بهبود می‌بخشد. در طول انقباض عضلات، آزادسازی و بازجذب کلسیم شبکه سارکوپلاسمی و مصرف ATP در حرکت سرپل عرضی میوزین رخ می‌دهد که نسبت ATP به AMP و فعال‌سازی آدنوزین مونوفسفات کیناز را تغییر می‌دهد. همچنین، افزایش متابولیسم اکسیداتیو برای تولید ATP لازم در انقباض عضلات وجود دارد. این امر با تولید گونه‌های فعال اکسیژن، DNA را وادار به ایجاد پاسخ ژنومی می‌کند. گونه‌های فعال اکسیژن، توسط اجزای متابولیسم کربن مانند S-آدنوزیل متیونین که به عنوان اهداکندگان گروه‌های متیل مورد استفاده در متیلاسیون DNA عمل می‌کنند، تعدیل می‌شود [۲۷]. در نتیجه، تعدیل در دسترس بودن

تنظیم‌کننده‌های حیاتی این فرآیند هستند [۶۶، ۱۴]. علاوه بر این، آن‌ها دریافتند که ورزش استقامتی، فسفوریلاسیون آدنوزین مونوفسفات کیناز را در محل Thr172 پس از ۳۰ دقیقه ورزش در بیوپسی‌های عضله اسکلتی از عضله پهن جانبی افزایش می‌دهد. آنها نشان دادند که ورزش مقاومتی با افزایش پروتئین ریبوزومی S6 کیناز در Thr389 و پروتئین ریبوزومی S6 در Ser240/244، سیگنالینگ mTORC1 را فعال می‌کند و نتایج قبلی مشاهده شده در مقالات [۵۹] را تأیید می‌کند. تمرین ورزشی مقاومتی بر الگوهای متیلاسیون mtDNA در عضله اسکلتی تأثیر می‌گذارد، زیرا ۶۳٪ (۲۵۴/۱۵۹) از محل‌های CpG، کاهش متیلاسیون را نشان دادند. برخی از محل‌های mtDNA در مردان مسن‌تر پس از تمرین مقاومتی در مقایسه با مردان جوان‌تر، الگوهای "جوان‌تری" را نشان دادند [۵۶].

### ۳. تغییرات هیستون

هیستون‌ها پروتئین‌های بازی غنی از اسیدهای آمینه لایزین و آرژنین هستند. پنج پروتئین هیستونی به نام‌های H1، H2A، H2B، H3 و H4 در بسته بندی مولکول DNA در هسته تمام سلول‌های یوکاریوتی شرکت می‌کنند. این پروتئین‌ها به صورت غیر اختصاصی و بر اساس بار الکتریکی خود با ساختار DNA در ارتباط هستند و می‌توانند مولکول‌های DNA را متراکم نمایند. چهار پروتئین هیستونی H3، H2B، H2A و H4 هر یک به صورت دایمر یک ساختار اکتامری ایجاد می‌نمایند و DNA حدود دو دور حول این ساختار پیچ خورده و ساختاری به نام نوکلئوزوم ایجاد می‌کند. انتهای آمینی پروتئین‌های هیستونی در ساختار نوکلئوزوم در ارتباط با محیط هسته بوده و تغییرات اعمال شده بر اسیدهای آمینه این منطقه مانند استیله، متیله، فسفریله، یوبیکوئیتینه و ساموئیله شدن هر یک از بنیان‌های آمینواسیدی مختلف در انتهای آمینی می‌تواند بر تعامل DNA با پروتئین‌های هیستونی و به دنبال آن میزان تراکم قسمت‌های مختلف DNA موثر باشد. هیستون‌ها حاوی دو دومین هستند، یک ناحیه مرکزی (مارپیچ آلفای بلند که توسط دو مارپیچ آلفای کوتاه احاطه شده است) که تا خورده و با DNA در تعامل است، و یک دومین N-ترمینال به نام دم هیستونی که دارای ۱۵ تا ۳۰ باقیمانده است. این دم‌های هیستونی از ناحیه مرکزی نوکلئوزوم بیرون می‌آیند و تحت تغییرات پس از ترجمه‌های مختلفی قرار می‌گیرند که بر ساختار و عملکرد کروماتین تأثیر می‌گذارند. فرایندهای تغییرات هیستون‌ها در ساختار DNA از عوامل بسیار مهم در تنظیم بیان ژن‌ها و تنظیمات اپی‌ژنتیکی صفات و خصوصیات بافت‌های مختلف در ارگانیسم‌های گوناگون از جمله انسان است. مهم‌ترین تغییرات پس از ترجمه هیستون، استیلاسیون، متیلاسیون و فسفوریلاسیون هستند. این طیف گسترده از تغییرات و ترکیب بین آن‌ها، پتانسیل زیادی برای پاسخ‌های عملکردی فراهم می‌کند، چرا که این تغییرات پویا به سرعت در پاسخ به

که نشان می‌دهد تغییرات در متیلاسیون DNA در پاسخ به ورزش، یک فرآیند پویا است و در اوایل بیان ژن فعال می‌شود. با این وجود، تغییرات باقیمانده در متیلاسیون پس از ناپدید شدن محرک تمرینی حفظ می‌شود که نشان می‌دهد آنها در طول جلسات تمرینی متعدد تجمع می‌یابند. علاوه بر این، مشاهده شده است که سطوح پایه متیلاسیون، قبل از برنامه تمرینی (سطوح معمول حالت تمرین نکرده) در کوتاه مدت بازیابی نمی‌شوند. چندین ژن دخیل در پاسخ تطبیقی عضله اسکلتی به تمرین ورزشی در مقالات مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (جدول ۱). فاکتور رونویسی میتوکندریایی، یک پروتئین تنظیم‌کننده DNA میتوکندریایی است که از تخریب ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن محافظت می‌کند و در عین حال عملکرد میتوکندری را افزایش می‌دهد. پروموتورهای این ژن، تنها پس از یک جلسه تمرین هیپومتیله شده و تا سه ساعت بعد حفظ می‌شوند. سطح mRNA نیز افزایش می‌یابد، اما این افزایش بلافاصله پس از پایان تمرین استقامتی یا مقاومتی رخ می‌دهد. همین اتفاق در مورد سطوح mRNA گیرنده گاما فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زوم نیز رخ می‌دهد؛ اما این ژن، هیپومتیلاسیون با تأخیر را نشان می‌دهد که بیانگر آن است که تغییرات DNA ممکن است به شدت تمرین استقامتی یا مقاومتی بستگی داشته باشد. پیروات دهیدروژناز کیناز، یک ژن کلیدی در متابولیسم عضلات اسکلتی است که بیان آن با هایپرگلیسمی مرتبط است و پس از تمرین با شدت بالا برای مدت کوتاهی یا پس از تمرین طولانی مدت با شدت کم افزایش می‌یابد و در نتیجه ورزش مزمن بالا می‌ماند. پروموتور آن درست بعد از ورزش هیپومتیله می‌شود، اما رونویسی آن تا سه ساعت بعد افزایش نمی‌یابد؛ همانطور که در مورد PGC-1 $\alpha$  در ورزش استقامتی یا مقاومتی اتفاق می‌افتد. سطح متیلاسیون فاکتور تقویت‌کننده ویژه میوسیت و سیترات سنتاز در پاسخ به ورزش کاهش می‌یابد، اما هیچ تغییر قابل توجهی در بیان mRNA در ورزش استقامتی وجود ندارد [۲۴].

فیگوریدو و همکارانش (۲۰۲۱) با ارزیابی مسیر زمانی بیوژنز ریبوزوم و پاسخ‌های فاکتور تنظیم رونویسی rRNA، تأثیر مکانیسم‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بر بیوژنز ریبوزوم عضله اسکلتی در انسان را در طول ورزش‌های مقاومتی و استقامتی آشکار کردند. آن‌ها نشان دادند که بیوژنز ریبوزوم و رونویسی MYC عمدتاً با ورزش مقاومتی مرتبط هستند، اما نه با ورزش استقامتی، که نشان‌دهنده تنظیم افزایشی ترجیحی در طول فرآیندهای هایپرتروفی است. در ورزش مقاومتی، بیوژنز ریبوزوم با دوز ژن rDNA و همچنین تغییرات اپی‌ژنتیکی در نواحی تقویت‌کننده و غیرمتعارف مرتبط با MYC در rDNA مرتبط بود، اما با پروموتور مرتبط نبود. ورزش مقاومتی بیشتر از استقامتی، مستعد القای بیوژنز ریبوزوم است و مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی

که آن را حذف می‌کنند، انجام می‌شود. سطوح نسبی استیلایون هیستون توسط فعالیت‌های آنزیمی متضاد هیستون استیل ترانسفرازها و هیستون داستیلازها تعیین می‌شود. ورزش با استیلایون چندین باقیمانده لیزین در هیستون‌های عضله اسکلتی انسان مرتبط است، به طوری که فعالیت بدنی با تجزیه کروماتین و فعال‌سازی رونویسی برخی از ژن‌های پاسخ‌دهنده به ورزش مرتبط می‌باشد. تمرین قدرتی شدید باعث افزایش استیلایون هیستون H3 می‌شود [۷۳، ۳۳].

### ۲.۲. متیلایون

متیلایون در باقیمانده‌های لیزین و آرژنین هیستون‌های H3 و H4 رخ می‌دهد که یک گروه متیل به آنها اضافه می‌شود. هیستون متیل ترانسفرازها، مسئول کاتالیز این واکنش هستند و از S-آدنیل متیونین به عنوان سوبسترا برای انتقال یک گروه متیل به لیزین‌ها استفاده می‌کنند. لیزین‌ها و آرژنین‌های متیله شده می‌توانند بسته به پروتئین‌هایی که به کروماتین جذب می‌کنند، رونویسی ژن را فعال یا سرکوب کنند. لیزین‌ها می‌توانند مونو، دی یا تری متیله باشند که منجر به پاسخ‌های متفاوت می‌شود. برخی متیلایون‌ها با علائم اپی‌ژنتیکی مرتبط است که رونویسی ژن را فعال می‌کنند، در حالی که دیگر متیلایون‌ها با تراکم کروماتین و سرکوب بیان ژن مرتبط است. متیلایون H3K4 در نواحی پروموتور و جایگاه‌های شروع رونویسی بسیار فراوان است و با ورزش بدنی افزایش می‌یابد [۸۰].

### ۳.۳. فسفوریلاسیون

فسفوریلاسیون در باقیمانده‌های سرین و تیروزین هیستون‌ها رخ می‌دهد. ورزش باعث افزایش سطح فسفوریلاسیون سرین H3 در عضله اسکلتی می‌شود. بنابراین، مسیرهای سیگنالینگ خاصی از جمله آدنوزین مونوفسفات کیناز، پروتئین کیناز فعال شده با میتوز، پروتئین کیناز A، پروتئین کیناز C و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین برای سیگنالینگ وابسته به فسفوریلاسیون در طول ورزش در عضله اسکلتی مهم هستند [۲۰]. مطالعات، این مسیرها را به تغییرات هیستون مرتبط می‌دانند. آدنوزین مونوفسفات کیناز و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین، مستقیماً H3 را فسفوریله می‌کنند. فسفوریلاسیون H3 قبل از استیلایون ضروری و به معنای کنترل گام به گام تجزیه کروماتین و مکانیسم‌های لازم برای شروع رونویسی است [۲، ۶۰].

### ۳.۳. لاکتیلایون

لاکتات یک نشانگر سلولی از وضعیت متابولیک است که منجر به تغییرات اپی‌ژنتیک و رونویسی در سلول می‌شود. لاکتات، فعالیت هیستون داستیلاز را مهار کرده و بیان ژن را افزایش می‌دهد که در نتیجه، در دسترس بودن لاکتات را در طول ورزش افزایش می‌دهد. لاکتیلایون لیزین یک اصلاح اپی‌ژنتیکی است که در حضور سطوح

محرك‌های سلولی تغییر می‌کنند. تعداد و تراکم هیستون‌ها یا در اصل نوکلئوزوم‌ها در ساختار DNA از عوامل مشخص کننده عملکرد قسمت های مختلف DNA می‌باشد. بخش‌های عملکردی DNA به مناطقی اطلاق می‌شود که در فعالیت رونویسی شرکت می‌کنند (هم مناطق تنظیمی و هم مناطقی که رونوشت آن‌ها در کنترل ساختار و عملکرد بافت‌ها ایفای نقش می‌کنند). به ترکیب نوکلئوپروتئینی DNA با پروتئین‌های هیستونی، کروماتین گفته می‌شود که دانسیته آن در قسمت‌های مختلف هسته و حتی در شرایط مختلف یک سلول متغیر است. تغییرات ساختار و دانسیته کروماتین با فعال‌سازی یا سرکوب ژن‌ها مرتبط هستند و به نظر می‌رسد که اثرات آن به زمینه‌ای که در آن رخ می‌دهند بستگی دارد. DNA در یوکروماتین انعطاف‌پذیری عملکردی بیشتری دارد. یوکروماتین حالتی است که دانسیته کروماتین پایین بوده یعنی تراکم پروتئین‌های هیستونی در ساختار DNA کم است و کمپلکس‌های رونویسی به راحتی می‌توانند ژن‌ها را شناسایی و آن‌ها را رونویسی نمایند. در این شرایط ژن‌ها فعال هستند. زمانی که دانسیته کروماتین بالا رفته و تراکم پروتئین‌های هیستونی افزایش یابد هتروکروماتین ایجاد می‌شود که باعث می‌شود ژن‌ها غیرفعال بمانند. کروماتین در شرایط مختلف می‌تواند از یوکروماتین به هتروکروماتین و بالعکس تبدیل شود. ژن‌ها می‌توانند فعال شوند یا غیرفعال بمانند و DNA می‌تواند برای تکثیر یا ترمیم باز شود. یوکروماتین فعال از نظر رونویسی دارای سطوح بالایی از استیلایون است، در حالی که هتروکروماتین غیرفعال از نظر رونویسی دارای سطوح پایینی از استیلایون، سطوح بالایی از فسفوریلاسیون و متیلایون است. متیلایون هیستون‌ها فرایندی بسیار پیچیده است. متیله شدن در سطح پایین و مقدار کم، باعث کاهش تراکم کروماتین و تشکیل یوکروماتین و فعال شدن رونویسی ژن‌ها می‌شود؛ در حالی که هایپرمتیله شدن منجر به تشکیل هتروکروماتین و از فرایندهای مهار بیان ژن‌ها می‌باشد. ورزش تأثیر عمیقی بر توزیع نشانگرهای هیستونی دارد. مطالعات افزایش سطح متیلایون لیزین در هیستون H3، استیلایون لیزین در هیستون H3 و فسفوریلاسیون سرین در هیستون H3 در عضله را نشان دادند (جدول ۲) [۵، ۷۶].

### ۱.۳. استیلایون

استیلایون هیستون، یک فرآیند آنزیمی گذرا است که رایج‌ترین تغییر پس از ترجمه‌ای هیستون است. گروه استیل استیل-کوآ به یک باقیمانده لیزین از دم‌های هیستون منتقل می‌شود. این تغییرات در بارهای مثبت باعث می‌شود که یک مولکول DNA بیشتر در دسترس پروتئین‌های تنظیمی قرار گرفته و استیلایون را با فعال‌سازی ژن مرتبط می‌کند. استیلایون DNA توسط هیستون استیل ترانسفرازها که یک گروه استیل به هیستون اضافه می‌کنند و هیستون داستیلازها

بیان می‌شوند MyomiRs نامیده می‌شوند. در حال حاضر، هفت MiR-1، MiR-133a، MiR-206، MiR-208b، MiR-486 و MiR-499، بوده و سطح بیان آن‌ها با نوع، شدت و طول تمرین وابستگی دارد [۲۴]. به طور کلی، عملکرد MyomiR ها در کنترل بیویژن، بازسازی و نگهداری بافت ماهیچه اسکلتی است [۶۵]. ورزش و فعالیت بدنی از طریق افزایش بیان MyomiR ها، بیان پروتئین‌های عضلانی را تنظیم می‌کند. به همین دلیل، می‌توان فرض کرد که ورزش و MyomiR ها رابطه بسیار نزدیکی دارند و MyomiR ها تحت تأثیر ورزش و فعالیت‌های بدنی، سازگاری‌های مرتبط با ورزش را در عضلات اسکلتی و قلبی تنظیم می‌کنند. یک Micro-RNA منحصر به فرد می‌تواند با بسیاری از mRNA های هدف و یک mRNA منحصر به فرد می‌تواند با چندین Micro-RNA به طور همزمان تعامل داشته باشد. MyomiRs با کنترل چندین فرآیند پس از تمرین، بیان ژن‌های مختلف را تنظیم می‌کند. MiR-133a تکثیر میوبلاست‌ها را افزایش و MiR-1، MiR-133b، MiR-206، MiR-133a، MiR-486 و MiR-133b منجر به هم‌جوشی سلول‌های عضلانی شده و در نهایت، MiR-1، MiR-133a و MiR-206 بازسازی سلول‌های عضلانی را تحریک می‌کنند. علاوه بر این، MyomiR ها در فرآیندهای دیگری مانند جابجایی و رشد تارهای عضلانی درگیر هستند (مانند MiR-133a، MiR-208b و MiR-499). شایان ذکر است که MiR-1 و MiR-206 به عنوان نشانگرهای زیستی استقامت پیشنهاد شده‌اند [۲۱، ۴۳، ۵۷]. تغییرات در بیان MyomiRs ها عضلانی در حضور فعالیت انقباضی تغییر یافته توصیف شده است. در یک مدل اضافه بار عملکردی، رونوشت‌های اولیه برای miR-1، miR-206 و miR-133a بدون تغییر یا کاهش در MicroRNA های بالغ مربوطه، افزایش یافتند. در ورزش‌های استقامتی هر دو miR-1 و miR-133a در عضله اسکلتی انسان بلافاصله پس از توقف ورزش، افزایش یافتند. علاوه بر این، سایر Micro-RNA هایی که محدود به بافت عضلانی نیستند، نقش مهمی در سلول‌های عضلانی ایفا می‌کنند. به عنوان مثال، mir-181 در بازسازی ماهیچه‌های اسکلتی تنظیم می‌شود. Mir-214 در تمایز سلول‌های عضلانی و در بقای قلب در طی آسیب قلبی نقش دارد. بیان MyomiR ها در عضله اسکلتی در پاسخ به تغییرات در فعالیت انقباضی یا آسیب عضلانی تغییر می‌کند که نشان می‌دهد می‌توانند در سازگاری یا ترمیم عضله دخیل باشند. این واقعیت، درک مسیرهای مولکولی که Micro-RNA ها در آنها دخیل هستند را دشوار می‌کند [۶۵]. مطالعات، اطلاعات کامل‌تری در مورد پیامدهای MyomiR ها و سایر Micro-RNA ها، در این مسیرهای پیچیده مرتبط با بیویژن و

بالای لاکتات رخ می‌دهد [۳۲]. در طول ورزش، لاکتیلایسیون در پروموتورهای ژن‌های کدکننده ظاهر می‌شود. این کد اپی‌ژنتیکی با تغییرات در الگوهای رونویسی مرتبط است [۶۲]. مکانیسم‌های لاکتیلایسیون بر اساس لاکتیل-کوآ، یک القاگر اپی‌ژنتیکی در مدل‌های سلولی ماکروفاژ، است. علاوه بر این، لاکتیلایسیون لیزین در تنظیم افزایش ژن‌های هموستاتیک نقش دارد. پیشنهاد می‌شود که لاکتات و لاکتیلایسیون می‌توانند نقش ارتباطی بین سلول‌ها و بافت‌ها داشته باشند و پاسخ‌های تطبیقی را در طول و بعد از ورزش القا کنند [۲۳]. لاکتیلایسیون که به واسطه متابولیت لاکتات ایجاد می‌شود، به معنای افزودن گروه لاکتیل به لیزین‌های موجود در دم هیستون‌ها مشابه با استیلایسیون است. این فرآیند باعث تغییر در ساختار کروماتین و در نتیجه، تنظیم بیان ژن می‌شود. در شرایطی مانند ورزش شدید، عضلات به سرعت گلوکز را به انرژی تبدیل می‌کنند و به دلیل محدودیت اکسیژن، مسیر گلیکولیز بی‌هوازی فعال می‌شود. در نتیجه، مقدار لاکتات درون سلول و خون افزایش می‌یابد. این لاکتات می‌تواند به هسته سلول برود و به عنوان منبع گروه لاکتیل برای لاکتیلایسیون هیستون‌ها عمل کند. لاکتیلایسیون با توجه به فراهم کردن شرایطی مانند استیلایسیون باعث ایجاد یوکروماتین و فعال‌سازی بیان ژن‌ها می‌شود. در عضلات، این تغییرات ممکن است ژن‌هایی را فعال کند که در ترمیم بافت عضلانی نقش دارند، موجب سازگاری با استرس متابولیکی می‌شوند و به تولید آنزیم‌ها و پروتئین‌های متابولیکی مرتبط با مصرف لاکتات کمک می‌کنند. بیان ژن‌هایی که در مقاومت به خستگی، بهبود اکسیژن‌رسانی، یا تنظیم عملکرد میتوکندری مؤثرند، ممکن است از طریق لاکتیلایسیون کنترل شوند. این تغییر می‌تواند بخشی از مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی سازگار شدن عضله با تمرین منظم باشد [۸۰]. با این حال، مکانیسم‌ها و پیامدهای متابولیکی لاکتیلایسیون در عضله اسکلتی هنوز مشخص نیست و به همین دلیل، تحقیقات عمیق‌تری در آینده در مورد لاکتیلایسیون ضروری است.

#### ۴. miRNAs

Micro-RNA ها، RNA های کوچک غیر کدکننده‌ای هستند که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌ها در سطح پس از رونویسی دارند و عموماً بیان چندین ژن (از صد تا هزار) را در سطح پس از رونویسی سرکوب می‌کنند. miRNA ها، تک‌رشته‌ای با توانایی ایجاد ساختارهای سنجاق سری هستند که از پیش‌سازهای pri-miRNA ساخته می‌شوند و در ابتدا در هسته به pre-miRNA و سپس در سیتوپلاسم به miRNA بالغ تبدیل می‌شوند. با اتصال به mRNA های هدف باعث مهار ترجمه یا تخریب mRNA می‌شوند. وجود Micro-RNA ها معمولاً به دلیل شرایط غیر هموستاتیک است و به همین دلیل، در مطالعه فیزیولوژی ورزش مرتبط هستند [۷۵]. Micro-RNA هایی که از ماهیچه‌های اسکلتی یا قلبی

می‌کند. بسته به دستکاری متغیرهای تمرینی، یک متابولیسم بر دیگری غالب خواهد شد، اما به طور کلی، در طول تمرین مقاومتی و تمرین تناوبی با شدت بالا، متابولیسم کربوهیدرات و در طول تمرین استقامتی با شدت متوسط، مصرف چربی غالب است. هم تمرین مقاومتی و هم تمرین استقامتی، تأثیر زیادی بر تولید انرژی و در نتیجه بر تولید متابولیت‌هایی دارند که می‌توانند به صورت اپی‌ژنتیکی بر بافت‌ها و اندام‌های مختلف تأثیر بگذارند. شواهد علمی در این زمینه در انسان بسیار کم است و بیشتر مطالعاتی که به آن‌ها اشاره شده است، در شرایط آزمایشگاهی و حیوانات آزمایشگاهی انجام شده‌اند [۱۰، ۶۹].

هنگامی که گلیکولیز غالب است، مقادیر زیادی سرین تولید می‌شود که از طریق بازیافت هموسیستئین به متیونین، متیلاسیون در عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد و فراهمی زیستی بیشتری را برای پیش‌ساز متیلاسیون فراهم می‌کند. اگرچه نمی‌توان آن را به عضله اسکلتی انسان تعمیم داد، اما مشاهده شده است که در مدل عضله قلب موش، گلیکولیز یک آنزیم کلیدی برای سنتز مجدد سرین را تنظیم می‌کند [۱۸].

لاکتات متابولیت دیگری با عملکردهای کلیدی است که با شدت ورزش افزایش می‌یابد. مطالعات درون تنی و برون تنی نشان داده‌اند که لاکتات از طریق کمپلکس هیستون ۴، استیله کردن هیستون و افزایش بیان ژن در اصلاح لاکتیلاسیون، به واسطه کمپلکس هیستون داستیلاز را مهار می‌کند. با استفاده از ایزوتوپ‌های کربن پایدار، گروه‌های لاکتیل شناسایی شده‌اند و به نظر می‌رسد که از طریق باقیمانده‌های لیزین، تغییرات اپی‌ژنتیکی را تقویت می‌کنند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد لاکتیلاسیون لیزین در نواحی پروموتور ژن‌های کدگذاری شده رخ می‌دهد و با بیان این رونوشت‌ها همبستگی مثبت دارد [۲۵، ۷۹]. بنابراین، لاکتات یک متابولیت زیستی فعال است که در سطح سیستمیک عمل می‌کند و مکانیسم‌های عمل اپی‌ژنتیکی را نه تنها در عضله اسکلتی، بلکه در سایر بافت‌ها و اندام‌ها تغییر دهد. موش‌هایی که با لاکتات درمان شدند، به دلیل بازیابی سطوح کمپلکس هیستون داستیلاز ۲ و کمپلکس هیستون داستیلاز ۳ در هیپوکامپ، در برابر استرس مقاوم‌تر بودند [۲۵]. مطالعه اثرات لاکتات تولید شده در ورزش بر تغییرات اپی‌ژنتیکی مختلف نیاز به تحقیقات بیشتری دارد و تعیین دوزهای خاص ورزش بدنی بسته به ویژگی‌های فردی از اهمیت حیاتی برخوردار است.

در طول تمرینات مقاومتی با شدت متوسط، سوبسترای اصلی انرژی غالب، استفاده از اسیدهای چرب است. برای استفاده از آن‌ها، لیپولیز، فرآیند متابولیکی که طی آن تری‌گلیسریدها به اسیدهای چرب و گلیسرول تجزیه می‌شوند، ضروری است. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه یا متوسط بدون نیاز به هیچ ناقلی از غشای میتوکندری عبور می‌کنند، در حالی که اسیدهای چرب با زنجیره بلند برای ورود به میتوکندری به

تمایز اسکلتی-عضلانی ارائه داده‌اند. جدول ۳ اثرات ورزش استقامتی و مقاومتی بر تولید MyomiR ها در عضله اسکلتی را خلاصه می‌کند.

مطالعات پیشین N6 - متیل‌آدنوزین را به عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تغییر RNA معرفی کرده‌اند. یک نقش خاص دیگر، نقش پروتئین‌های اتصالی است که قادر به تشخیص تغییرات RNA و القای تغییرات مولکولی هستند. متیل ترانسفراز ۳ نقش مهمی در تغییر بیان Micro-RNA ها در حین و بعد از فعالیت بدنی و تمرین ورزشی بازی می‌کند. متیل ترانسفراز ۳ بلوغ Micro-RNA ها را کاتالیز می‌کند و باعث ایجاد تغییر N6 - متیل‌آدنوزین در Micro-RNA های اولیه می‌شود. در عضله اسکلتی، متیل ترانسفراز ۳ می‌تواند بیان miR-1، miR-133a، miR-133b و miR-206 را کاهش دهد. به عبارت دیگر، متیل ترانسفراز ۳ و MyomiR ها در عملکردهای آنتاگونیستی دخیل هستند [۱۱]. به همین دلیل، شناخت عمیق دینامیک متیل ترانسفراز ۳ و MyomiR ها بسیار مهم است. پس از آسیب عضلانی، بیان متیل ترانسفراز ۳ افزایش می‌یابد و بازسازی عضلات را تقویت می‌کند. با این وجود، هنگامی که ترمیم سلول عضلانی انجام می‌شود، سطح بیان متیل ترانسفراز ۳ کاهش می‌یابد و تمایز عضلات را تسهیل می‌کند [۷۷]. علاوه بر این، متیل ترانسفراز ۳ می‌تواند نقش مهمی در فرآیندهای تمایز و بازسازی عضلات اسکلتی داشته باشد. پس از آسیب عضلانی، متیل ترانسفراز ۳ و متیل ترانسفراز ۱۴ به صورت یک کمپلکس آنزیمی، بیان برخی پروتئین‌ها را از طریق اصلاح N6 - متیل‌آدنوزین به سطح پس از رونویسی افزایش می‌دهند. این رویدادهای مولکولی می‌توانند بازسازی و تکثیر عضلات اسکلتی را افزایش دهند. اصلاحات اعمال شده از طریق فاکتورهای واسطه‌گر، سطوح متیل ترانسفراز ۳ و متیل ترانسفراز ۱۴ و دیگر عوامل را کاهش می‌دهد و فرآیند تمایز را تسهیل می‌کند. هم‌چنین، دی‌اکسیژناز وابسته به آلفا-کتوگلوکوتارات یک حذف کننده N6 - متیل‌آدنوزین در عضله اسکلتی است. این حقایق نشان می‌دهند که متیل ترانسفراز ۳ و متیل ترانسفراز ۱۴ می‌توانند نقش کلیدی در کنترل فعالیت Micro-RNA ها و سایر عوامل Protein / RNA در فرآیند پس از تمرین از طریق اصلاح N6 - متیل‌آدنوزین داشته باشد [۳۱، ۷۷].

عضله اسکلتی با سایر بافت‌ها ارتباط متقابل برقرار می‌کند تا هورمون‌های پروتئینی و مایوکاین‌ها را آزاد کند که می‌توانند اثرات آنوکراین، پاراکراین و اندوکراین را اعمال کنند. علاوه بر این، افزایش آزادسازی یا جذب متابولیت‌ها از / به داخل سلول‌های عضلانی در حال انقباض، می‌توانند نقش یک واسطه قدرتمند در تعاملات بافتی را بازی کنند. فرآیند انقباض عضلانی در طول ورزش نیازمند مصرف ATP است و برای حفظ انقباض، فراهمی زیستی کافی از آن مورد نیاز است. عضله اسکلتی به تقاضای بالای انرژی در ورزش پاسخ می‌دهد و کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها، و در موارد خاص، اسیدهای آمینه را به سرعت متابولیزه

می‌تواند روش تمرینی اصلی باشد که از طریق این مکانیسم‌ها، سازگاری‌های اپی‌ژنتیکی را ایجاد می‌کند.

در انقباض عضله، افزایش سطوح درون سلولی کلسیم باعث اتصال یون کلسیم به کالمودولین می‌شود و کمپلکس پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع دو را تشکیل می‌دهد. فعال‌سازی هسته‌ای پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع دو، MeCP2 را فسفریله می‌کند، پروتئینی که از طریق بازسازی کروماتین، تغییرات اپی‌ژنتیکی ایجاد می‌کند. افزایش پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع چهار پس از هفت هفته تمرین مقاومتی، باعث هایپومتیلاسیون DNA در عضله شد که نقش اپی‌ژنتیکی مهمی را برای تعدادی از ژن‌ها در هایپرتروفی ایجاد می‌کند [۶۱، ۶۲].

عضله اسکلتی یک اندام اندوکرین است که در پاسخ به انقباض، تعداد زیادی سایتوکین و انواع مختلف پروتئین ترشح می‌کند که نه تنها بر خود عضله، بلکه در سطح سیستمیک نیز موثر هستند. عضلات، پپتیدها و اسیدهای نوکلئیک دیگری به نام اکسراکین‌ها را در جریان خون آزاد می‌کنند. اکسراکین‌ها می‌توانند از وزیکول‌های خارج سلولی معروف به اگزوزوم‌ها آزاد شوند که حاوی اسیدهای نوکلئیک، mRNA، Micro-RNA ها و اسیدهای دئوکسی ریبونوکلئیک میتوکندریایی هستند [۶۳]. عضله اسکلتی، از طریق انقباض، قادر به آزاد کردن وزیکول‌های خارج سلولی به جریان خون است که قادر به ایجاد تغییرات در سایر بافت‌ها از طریق Micro-RNA ها هستند. این وزیکول‌ها، علاوه بر تغییرات پس از رونویسی، بیان ژن‌های خاصی را افزایش یا کاهش می‌دهند [۱۷۲]. ورزش مقاومتی باعث آزاد شدن وزیکول‌های خارج سلولی حاوی miR-1 در بافت عضله می‌شود که توسط بافت چربی سفید گرفته شده و لیپولیز بافت چربی را تحریک می‌کند. از طریق ظرفیت اندوکرین عضله اسکلتی به واسطه آزادسازی انواع مختلف پروتئین‌ها، تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند به دلیل تولید Micro-RNA ها رخ دهند که در نهایت، سازگاری‌های متابولیکی را تسهیل می‌کنند.

## ۵. نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

ورزش و تمرین بدنی باعث ایجاد تغییرات و سازگاری‌های متابولیکی متعددی در ارگان‌ها می‌شود که منجر به بهبود ظرفیت عملکردی و سلامت و همچنین کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک یا مزمن می‌شود. به طور خاص، شبکه پیچیده‌ای از مکانیسم‌های مولکولی در عضله اسکلتی فعال می‌شود و انقباض، پروتئین‌های فعال، اسیدهای نوکلئیک و متابولیت‌هایی را آزاد می‌کند که ممکن است در ارتباط بین اندامی دخیل باشند و احتمالاً واسطه بسیاری از اثرات ورزش هستند. در واقع، برخی از این متابولیت‌ها ممکن است به عنوان بستری برای ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی در عضله اسکلتی عمل کنند و تغییرات رونویسی در

کارنتینین نیاز دارند [۳۵]. پس از ورود به میتوکندری، از طریق بتا اکسیداسیون برای تولید انرژی استفاده می‌شوند. نشان داده شده است که بوتیرات، یک اسید چرب با زنجیره کوتاه، اثر مهار بر کمپلکس هیستون داستیلازاها دارد [۱۷]، که می‌تواند از مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی در موش‌ها جلوگیری و آن را درمان کند. در تمرینات طولانی مدت، استواستات توسط کبد تولید می‌شود. بخش کوچکی از استواستات به جریان خون منتقل می‌شود، در حالی که بخش عمده آن به بتا-هیدروکسی بوتیرات تجزیه می‌شود که به درون خون آزاد می‌شود و می‌تواند در بافت‌های دیگر مانند عضله اسکلتی واکنش نشان دهد. بتا-هیدروکسی بوتیرات یک جسم کتون است که کمپلکس هیستون داستیلازاها [۴۶]، از جمله هیستون داستیلازاها ۱، ۳ و ۴ را مهار می‌کند، استیلاسیون هیستون را افزایش می‌دهد، سمیت آلفاسینوکلئین را کاهش می‌دهد و از مرگ سلولی نورون‌های دوپامینرژیک از طریق استیلاسیون هیستون جلوگیری می‌کند. بنابراین، بتا-هیدروکسی بوتیرات ممکن است کمپلکس هیستون داستیلازاها را تنظیم کرده و بیان ژن را از طریق این مکانیسم‌ها تغییر دهد. مهار کمپلکس هیستون داستیلازاها با واسطه بتا-هیدروکسی بوتیرات در موش‌ها همچنین بیان BDNF را افزایش، نسبت NAD<sup>+</sup>/NADH را کاهش و سطوح ATP را افزایش می‌دهد که ارتباط نزدیکی با نورون‌ها در بزرگسالان دارد [۴۴، ۳۸]. بتا-هیدروکسی بوتیرات بر رونویسی ژن در میوتیوب‌های موش تأثیر می‌گذارد و CPT1b، PGC1 $\alpha$ ، سیرتوئین‌های میتوکندری شامل سیرتوئین‌های ۳ و ۵، و همچنین ژن‌های آنتی‌اکسیدانی میتوکندری نظیر سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز [۷] را افزایش می‌دهد که نشان‌دهنده تأثیر احتمالی بر متابولیسم عضلات است.

متابولیت استیل-کوآ وارد چرخه کربس می‌شود و واکنش‌های شیمیایی مختلفی تولید می‌کند که در طول فرآیند متابولیک، واسطه‌هایی را ایجاد می‌کند که فعالیت آنزیم‌های مختلف را تنظیم می‌کند. پس از یک جلسه تمرین و یک برنامه تمرینی درازمدت، غلظت‌های درون عضلانی واسطه‌های چرخه کربس مانند فومارات، سیترات یا سوکسینات بالاتر نشان داده شده است. به طور خاص، ATP سیترات سنتاز از طریق هایپراستیلاسیون K9، K14 و K27، افزایش بیان myoD و مسیرهای مرتبط با فاکتور رشد شبه انسولینی ۱، یک تنظیم‌کننده مهم حفظ، تمایز و تکثیر سلول‌های عضلانی، باعث ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی در عضله اسکلتی می‌شود [۸]. علاوه بر این، ATP سیترات سنتاز در تغییرات هیستون نقش داشته و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای و میوبلاست‌ها را در عضله اسکلتی تنظیم می‌کند. بنابراین، تمرین مقاومتی، که یک محرک عالی فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ است،



- [5] Bannister, A.J., Kouzarides, T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011; 21:381–395. doi: 10.1038/cr.2011.22. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [6] Barres, R., Yan, J., Egan, B., Treebak, J.T., Rasmussen, M., Fritz, T., Caidahl, K., Krook, A., O’Gorman, D.J., Zierath, J.R. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab.* 2012; 15:405–411. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [7] Chriett, S., Dabek, A., Wojtala, M., Vidal, H., Balcerczyk, A., Pirola, L. Prominent action of butyrate over beta-hydroxybutyrate as histone deacetylase inhibitor, transcriptional modulator and anti-inflammatory molecule. *Sci. Rep.* 2019; 9:742. doi: 10.1038/s41598-018-36941-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [8] Das, S., Morvan, F., Morozzi, G., Jourde, B., Minetti, G.C., Kahle, P., Rivet, H., Brebbia, P., Toussaint, G., Glass, D.J., et al. ATP Citrate Lyase Regulates Myofiber Differentiation and Increases Regeneration by Altering Histone Acetylation. *Cell Rep.* 2017; 21:3003–3011. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.038. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [9] Davidsen, P.K., Gallagher, I.J., Hartman, J.W., Tarnopolsky, M.A., Dela, F., Helge, J.W., Timmons, J.A., Phillips, S.M. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J. Appl. Physiol.* 2011; 110:309–317. doi: 10.1152/jappphysiol.00901.2010. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [10] Delezie, J., Handschin, C. Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain. *Front. Neurol.* 2018; 9:698. doi: 10.3389/fneur.2018.00698. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [11] Diao, L.T., Xie, S.J., Lei, H., Qiu, X.S., Huang, M.C., Tao, S., Hou, Y.R., Hu, Y.X., Sun, Y.J., Zhang, Q., et al. METTL3 regulates skeletal muscle specific miRNAs at both transcriptional and post-transcriptional levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 552:52–58. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.035. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [12] Eftekhari, E., Zafari, A., Gholami, M. Physical activity, lipid profiles and leptin. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016 Apr;56(4):465-9. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25766051. [PubMed] [Google Scholar]
- [13] Feng, J., Chang, H., Li, E., Fan, G. Dynamic expression of de novo DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b in the central nervous system. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79:734–746. doi: 10.1002/jnr.20404. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [14] Figueiredo, V.C., Wen, Y., Alkner, B., Fernandez-Gonzalo, R., Norrbom, J., Vechetti, I.J., Jr., Valentino, T., Mobley, C.B., Zentner, G.E., Peterson, C.A., et al. Genetic and epigenetic regulation of skeletal muscle ribosome biogenesis with exercise. *J. Physiol.* 2021; 599:3363–3384. doi: 10.1113/JP281244. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [15] Fischer, C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exerc. Immunol. Rev.* 2006; 12:6–33. [PubMed] [Google Scholar]
- [16] Fyfe, J.J., Bishop, D.J., Zacharewicz, E., Russell, A.P., Stepto, N.K. Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016;310: R1297–R1311. doi: 10.1152/ajpregu.00479.2015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

مسیرهای سیگنالینگ کلیدی و در نهایت، سازگاری و بازسازی عضله را ممکن سازند. تعامل بین این تغییرات اپی‌ژنتیکی و پیچیدگی فیزیولوژی پیچیده است و این موضوع باید بیشتر مورد تحقیق قرار گیرد تا تمام رویدادهای سیگنالی که در طول ورزش در عضله اسکلتی رخ می‌دهند، روشن شوند. از این رو، ورزش ابزاری قدرتمند برای تغییر پروفایل‌های بیان ژن در عضله اسکلتی از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی است. هیپومتیلایسیون DNA و هیپرآستیلایسیون هیستون، هر دو در ژن‌های کلیدی پاسخ‌دهنده به ورزش در عضله اسکلتی، مکانیسم‌های تثبیت‌شده سازگاری با ورزش هستند. با این حال، تغییرات دیگری نیز در هیستون‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیکی شامل Micro-RNA ها رخ می‌دهد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد تأثیر ورزش بر تغییرات اپی‌ژنتیکی به نوع، شدت و مدت ورزش بستگی دارد. در این زمینه، ورزش‌های مقاومتی و استقامتی در تنظیم رونویسی در عضله اسکلتی متفاوت هستند. مطالعات، ناهمگونی فراوانی را بین پژوهش‌های پیشین از نظر طراحی ( تفاوت بین گروه‌های سنی از نظر جنسیت و سطح آمادگی)، روش‌شناسی (ژن‌های مورد مطالعه) و نوع ورزش (حاد/مزمن، مقاومتی/استقامتی، شدت بالا/کم، برنامه‌های تمرینی کوتاه/طولانی مدت) نشان می‌دهند.

#### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش وجود ندارد.

#### منابع

- [1] Alibegovic, A.C., Sonne, M.P., Hojbjerg, L., Bork-Jensen, J., Jacobsen, S., Nilsson, E., Faerch, K., Hiscock, N., Mortensen, B., Friedrichsen, M., et al. Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010;299: E752–E763. doi: 10.1152/ajpendo.00590.2009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [2] Awad, S., Kunhi, M., Little, G.H., Bai, Y., An, W., Bers, D., Kedes, L., Poizat, C. Nuclear CaMKII enhances histone H3 phosphorylation and remodels chromatin during cardiac hypertrophy. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41:7656–7672. doi: 10.1093/nar/gkt500. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Retracted]
- [3] Bagley, J.R., Burghardt, K.J., McManus, R., Howlett, B., Costa, P.B., Coburn, J.W., Arevalo, J.A., Malek, M.H., Galpin, A.J. Epigenetic Responses to Acute Resistance Exercise in Trained vs. Sedentary Men. *J. Strength Cond. Res.* 2020; 34:1574–1580. doi: 10.1519/JSC.0000000000003185. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [4] Bajpeyi, S., Covington, J.D., Taylor, E.M., Stewart, L.K., Galgani, J.E., Henagan, T.M. Skeletal Muscle PGC1alpha –1 Nucleosome Position and –260 nt DNA Methylation Determine Exercise Response and Prevent Ectopic Lipid Accumulation in Men. *Endocrinology.* 2017; 158:2190–2199. doi: 10.1210/en.2017-00051. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]



- Advanced Resistance Training Techniques and Methods. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16:4897. doi: 10.3390/ijerph16244897. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [29] Laker, R.C., Lillard, T.S., Okutsu, M., Zhang, M., Hoehn, K.L., Connelly, J.J., Yan, Z. Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the Pgc-1alpha gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. *Diabetes.* 2014; 63:1605–1611. doi: 10.2337/db13-1614. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [30] Lane, S.C., Camera, D.M., Lassiter, D.G., Areta, J.L., Bird, S.R., Yeo, W.K., Jeacocke, N.A., Krook, A., Zierath, J.R., Burke, L.M., et al. Effects of sleeping with reduced carbohydrate availability on acute training responses. *J. Appl. Physiol.* 2015; 119:643–655. doi: 10.1152/jappphysiol.00857.2014. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [31] Li, J., Pei, Y., Zhou, R., Tang, Z., Yang, Y. Regulation of RNA N(6)-methyladenosine modification and its emerging roles in skeletal muscle development. *Int. J. Biol. Sci.* 2021; 17:1682–1692. doi: 10.7150/ijbs.56251. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [32] Liberti, M.V., Locasale, J.W. Histone Lactylation: A New Role for Glucose Metabolism. *Trends Biochem. Sci.* 2020; 45:179–182. doi: 10.1016/j.tibs.2019.12.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [33] Lim, C., Shimizu, J., Kawano, F., Kim, H.J., Kim, C.K. Adaptive responses of histone modifications to resistance exercise in human skeletal muscle. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0231321. doi: 10.1371/journal.pone.0231321. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [34] Lindholm, M.E., Marabita, F., Gomez-Cabrero, D., Rundqvist, H., Ekstrom, T.J., Tegner, J., Sundberg, C.J. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics.* 2014; 9:1557–1569. doi: 10.4161/15592294.2014.982445. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [35] Longo, N., Frigeni, M., Pasquali, M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1863:2422–2435. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [36] Maasar, M.F., Turner, D.C., Gorski, P.P., Seaborne, R.A., Strauss, J.A., Shepherd, S.O., Cocks, M., Pillon, N.J., Zierath, J.R., Hulton, A.T., et al. The Comparative Methylome and Transcriptome after Change of Direction Compared to Straight Line Running Exercise in Human Skeletal Muscle. *Front. Physiol.* 2021; 12:619447. doi: 10.3389/fphys.2021.619447. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [37] Margolis, L.M., McClung, H.L., Murphy, N.E., Carrigan, C.T., Pasiakos, S.M. Skeletal Muscle myomiR Are Differentially Expressed by Endurance Exercise Mode and Combined Essential Amino Acid and Carbohydrate Supplementation. *Front. Physiol.* 2017; 8:182. doi: 10.3389/fphys.2017.00182. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [38] Marosi, K., Kim, S.W., Moehl, K., Scheibye-Knudsen, M., Cheng, A., Cutler, R., Camandola, S., Mattson, M.P. 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. *J. Neurochem.* 2016; 139:769–781. doi: 10.1111/jnc.13868. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [39] McGee, S.L., Fairlie, E., Garnham, A.P., Hargreaves, M. Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 2009; 587:5951–5958. doi: [17] Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R.E., Martin, R.J., Lefevre, M., Cefalu, W.T., Ye, J. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009; 58:1509–1517. doi: 10.2337/db08-1637. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [18] Gibb, A.A., Epstein, P.N., Uchida, S., Zheng, Y., McNally, L.A., Obal, D., Katragadda, K., Trainor, P., Conklin, D.J., Brittan, K.R., et al. Exercise-Induced Changes in Glucose Metabolism Promote Physiological Cardiac Growth. *Circulation.* 2017; 136:2144–2157. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028274. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [19] Hervouet, E., Peixoto, P., Delage-Mourroux, R., Boyer-Guittaut, M., Cartron, P.F. Specific or not specific recruitment of DNMTs for DNA methylation, an epigenetic dilemma. *Clin. Epigenetics.* 2018; 10:17. doi: 10.1186/s13148-018-0450-y. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [20] Hoffman, N.J., Parker, B.L., Chaudhuri, R., Fisher-Wellman, K.H., Kleinert, M., Humphrey, S.J., Yang, P., Holliday, M., Trefely, S., Fazakerley, D.J., et al. Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates. *Cell Metab.* 2015; 22:922–935. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [21] Horak, M., Novak, J., Bienertova-Vasku, J. Muscle-specific microRNAs in skeletal muscle development. *Dev. Biol.* 2016; 410:1–13. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.12.013. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [22] Hughes, D.C., Ellefsen, S., Baar, K. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8:a029769. doi: 10.1101/cshperspect.a029769. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [23] Izzo, L.T., Wellen, K.E. Histone lactylation links metabolism and gene regulation. *Nature.* 2019; 574:492–493. doi: 10.1038/d41586-019-03122-1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [24] Jacques, M., Hiam, D., Craig, J., Barres, R., Eynon, N., Voisin, S. Epigenetic changes in healthy human skeletal muscle following exercise—A systematic review. *Epigenetics.* 2019; 14:633–648. doi: 10.1080/15592294.2019.1614416. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [25] Karnib, N., El-Ghandour, R., El Hayek, L., Nasrallah, P., Khalifeh, M., Barmo, N., Jabre, V., Ibrahim, P., Bilen, M., Stephan, J.S., et al. Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology.* 2019; 44:1152–1162. doi: 10.1038/s41386-019-0313-z. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [26] Keller, P., Vollaard, N.B., Gustafsson, T., Gallagher, I.J., Sundberg, C.J., Rankinen, T., Britton, S.L., Bouchard, C., Koch, L.G., Timmons, J.A. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype. *J. Appl. Physiol.* 2011; 110:46–59. doi: 10.1152/jappphysiol.00634.2010. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [27] Kietzmann, T., Petry, A., Shvetsova, A., Gerhold, J.M., Gorch, A. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174:1533–1554. doi: 10.1111/bph.13792. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [28] Krzysztofik, M., Wilk, M., Wojdala, G., Golas, A. Maximizing Muscle Hypertrophy: A Systematic Review of



- Physical Activity. Antioxidants. 2020; 9:498. doi: 10.3390/antiox9060498. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [52] Rivas, D.A., Lessard, S.J., Rice, N.P., Lustgarten, M.S., So, K., Goodyear, L.J., Parnell, L.D., Fielding, R.A. Diminished skeletal muscle microRNA expression with aging is associated with attenuated muscle plasticity and inhibition of IGF-1 signaling. *FASEB J.* 2014; 28:4133–4147. doi: 10.1096/fj.14-254490. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [53] Roberts, M.D., Haun, C.T., Vann, C.G., Osburn, S.C., Young, K.C. Sarcoplasmic Hypertrophy in Skeletal Muscle: A Scientific “Unicorn, or Resistance Training Adaptation? *Front. Physiol.* 2020; 11:816. doi: 10.3389/fphys.2020.00816. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [54] Robinson, M.M., Dasari, S., Konopka, A.R., Johnson, M.L., Manjunatha, S., Esponda, R.R., Carter, R.E., Lanza, I.R., Nair, K.S. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metab.* 2017; 25:581–592. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.009. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [55] Rowlands, D.S., Page, R.A., Sukala, W.R., Giri, M., Ghimbovski, S.D., Hayat, I., Cheema, B.S., Lys, I., Leikis, M., Sheard, P.W., et al. Multi-omic integrated networks connect DNA methylation and miRNA with skeletal muscle plasticity to chronic exercise in Type 2 diabetic obesity. *Physiol. Genomics.* 2014; 46:747–765. doi: 10.1152/physiolgenomics.00024.2014. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [56] Ruple, B.A., Godwin, J.S., Mesquita, P.H.C., Osburn, S.C., Vann, C.G., Lamb, D.A., Sexton, C.L., Candow, D.G., Forbes, S.C., Fruge, A.D., et al. Resistance training rejuvenates the mitochondrial methylome in aged human skeletal muscle. *FASEB J.* 2021;35: e21864. doi: 10.1096/fj.202100873RR. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [57] Russell, A.P., Lamont, S., Boon, H., Wada, S., Guller, I., Brown, E.L., Chibalin, A.V., Zierath, J.R., Snow, R.J., Stepto, N., et al. Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training. *J. Physiol.* 2013; 591:4637–4653. doi: 10.1113/jphysiol.2013.255695. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [58] Sailani, M.R., Halling, J.F., Moller, H.D., Lee, H., Plomgaard, P., Pilegaard, H., Snyder, M.P., Regenberg, B. Lifelong physical activity is associated with promoter hypomethylation of genes involved in metabolism, myogenesis, contractile properties and oxidative stress resistance in aged human skeletal muscle. *Sci. Rep.* 2019; 9:3272. doi: 10.1038/s41598-018-37895-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [59] Sanchez, A.M., Candau, R., Bernardi, H. Recent Data on Cellular Component Turnover: Focus on Adaptations to Physical Exercise. *Cells.* 2019; 8:542. doi: 10.3390/cells8060542. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [60] Schaffer, B.E., Levin, R.S., Hertz, N.T., Maures, T.J., Schoof, M.L., Hollstein, P.E., Benayoun, B.A., Banko, M.R., Shaw, R.J., Shokat, K.M., et al. Identification of AMPK Phosphorylation Sites Reveals a Network of Proteins Involved in Cell Invasion and Facilitates Large-Scale Substrate Prediction. *Cell Metab.* 2015; 22:907–921. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [61] Seaborne, R.A., Sharples, A.P. The Interplay Between Exercise Metabolism, Epigenetics, and Skeletal Muscle
- 10.1113/jphysiol.2009.181065. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [40] McGee, S.L., Hargreaves, M. Epigenetics and Exercise. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30:636–645. doi: 10.1016/j.tem.2019.06.002. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [41] McGee, S.L., Hargreaves, M. Exercise adaptations: Molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16:495–505. doi: 10.1038/s41574-020-0377-1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [42] Mokhtari, H., Zafari, A., Nemati, N. The Effect of a Period of Resistance-Interval Training Versus Resistance-Aerobic Training on Insulin-Like Growth Factor-1 and Strength and Muscle Mass in Trained Young Men. *Jundishapur Scientific Medical Journal.* 2024; 23[5]:412-424. 10.32592/jsmj.23.5.412 [Persian]. [DOI] [Google Scholar]
- [43] Mooren, F.C., Viereck, J., Kruger, K., Thum, T. Circulating microRNAs as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014;306:H557–H563. doi: 10.1152/ajpheart.00711.2013. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [44] 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 [Persian]. URL: <http://goums.ac.ir/journal/article-1-4377-fa.html>. [DOI] [Google Scholar]
- [45] Mueller, M., Breil, F.A., Lurman, G., Klossner, S., Fluck, M., Billeter, R., Dapp, C., Hoppeler, H. Different molecular and structural adaptations with eccentric and conventional strength training in elderly men and women. *Gerontology.* 2011; 57:528–538. doi: 10.1159/000323267. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [46] Newman, J.C., Verdin, E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25:42–52. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.002. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [47] Nielsen, S., Scheele, C., Yfanti, C., Akerstrom, T., Nielsen, A.R., Pedersen, B.K., Laye, M.J. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 2010; 588:4029–4037. doi: 10.1113/jphysiol.2010.189860. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [48] Nitert, M.D., Dayeh, T., Volkov, P., Elgzyri, T., Hall, E., Nilsson, E., Yang, B.T., Lang, S., Parikh, H., Wessman, Y., et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012; 61:3322–3332. doi: 10.2337/db11-1653. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [49] Ogasawara, R., Akimoto, T., Umeno, T., Sawada, S., Hamaoka, T., Fujita, S. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol. Genomics.* 2016; 48:320–324. doi: 10.1152/physiolgenomics.00124.2015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [50] Tarmast, D. The Critical Role of Nutrition in Acceleration of the Rehabilitation Process in Athletes. *Journal of Physiology of Training and Sports Injuries,* 2024, 2(1):29-39. [Persian]. <https://doi.org/10.71702/eps.2024.1106824>. [DOI] [Google Scholar]
- [51] Petracci, I., Gabbianelli, R., Bordoni, L. The Role of Nutri(epi)genomics in Achieving the Body’s Full Potential in



Biol. 2015; 16:178–189. doi: 10.1038/nrm3941. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[74] Viollet, B. The Energy Sensor AMPK: Adaptations to Exercise, Nutritional and Hormonal Signals. In: Spiegelman B., editor. Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise. Springer Nature; Cham, Switzerland: 2017. pp. 13–24. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[75] Widmann, M., Niess, A.M., Munz, B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. Sports Med. 2019; 49:509–523. doi: 10.1007/s40279-019-01070-4. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[76] Williams, K., Carrasquilla, G.D., Ingerslev, L.R., Hochreuter, M.Y., Hansson, S., Pilon, N.J., Donkin, I., Versteyhe, S., Zierath, J.R., Kilpelainen, T.O., et al. Epigenetic rewiring of skeletal muscle enhancers after exercise training supports a role in whole-body function and human health. Mol. Metab. 2021; 53:101290. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101290. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[77] Xie, S.J., Lei, H., Yang, B., Diao, L.T., Liao, J.Y., He, J.H., Tao, S., Hu, Y.X., Hou, Y.R., Sun, Y.J., et al. Dynamic m(6)A mRNA Methylation Reveals the Role of METTL3/14-m(6)A-MNK2-ERK Signaling Axis in Skeletal Muscle Differentiation and Regeneration. Front. Cell Dev. Biol. 2021; 9:744171. doi: 10.3389/fcell.2021.744171. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[78] Yu, M., Stepto, N.K., Chibalin, A.V., Fryer, L.G., Carling, D., Krook, A., Hawley, J.A., Zierath, J.R. Metabolic and mitogenic signal transduction in human skeletal muscle after intense cycling exercise. J. Physiol. 2003; 546:327–335. doi: 10.1113/jphysiol.2002.034223. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[79] Zhang, D., Tang, Z., Huang, H., Zhou, G., Cui, C., Weng, Y., Liu, W., Kim, S., Lee, S., Perez-Neut, M., et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. Nature. 2019; 574:575–580. doi: 10.1038/s41586-019-1678-1. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[80] Zhang, Y., Sun, Z., Jia, J., Du, T., Zhang, N., Tang, Y., Fang, Y., Fang, D. Overview of Histone Modification. Adv. Exp. Med. Biol. 2021; 1283:1–16. doi: 10.1007/978-981-15-8104-5\_1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Table 1. Effects of endurance and resistance training on DNA methylation in skeletal muscle.

Reference	Exercise Doses	Methylation Changes and Gene Expression
Barres et al., (2012) [6]	Acute session, Intensity: 80% VO <sub>2</sub> , Volume: until 1.674 kJ	Hypomethylation of <i>PGC-1α</i> , <i>TFAM</i> , <i>MEF2A</i> & <i>PDK4</i> after exercise. Hypomethylation of <i>PPAR-d</i> 3 h post exercise
Bajpeyi et al., (2017) [4]	Acute session, Intensity: 50% VO <sub>2</sub> , Volume: until 650 kcal	Hypomethylation of <i>PGC1α</i> and higher mRNA levels in responders to exercise
Lane et al., (2015) [30]	Acute session, Intensity: 50% VO <sub>2</sub> , Duration: 120 min	Hypermethylation of <i>COX411</i> & <i>FABP3</i> 4 h after the training session. DNA methylation of PPARs increased only in the fasting group

Remodeling. Exerc. Sport Sci. Rev. 2020; 48:188–200. doi: 10.1249/JES.0000000000000227. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[62] Seaborne, R.A., Strauss, J., Cocks, M., Shepherd, S., O'Brien, T.D., Someren, K.A.V., Bell, P.G., Murgatroyd, C., Morton, J.P., Stewart, C.E., et al. Methylome of human skeletal muscle after acute & chronic resistance exercise training, detraining & retraining. Sci. Data. 2018; 5:180213. doi: 10.1038/sdata.2018.213. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[63] Severinsen, M.C.K., Pedersen, B.K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. Endocr. Rev. 2020; 41:594–609. doi: 10.1210/edrv/bnaa016. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[64] Sleiman, S.F., Henry, J., Al-Haddad, R., El Hayek, L., Abou Haidar, E., Stringer, T., Ulja, D., Karuppagounder, S.S., Holson, E.B., Ratan, R.R., et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. eLife. 2016;5: e15092. doi: 10.7554/eLife.15092. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[65] Soci, U.P.R., Melo, S.F.S., Gomes, J.L.P., Silveira, A.C., Nobrega, C., de Oliveira, E.M. Exercise Training and Epigenetic Regulation: Multilevel Modification and Regulation of Gene Expression. Adv. Exp. Med. Biol. 2017; 1000:281–322. doi: 10.1007/978-981-10-4304-8\_16. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[66] Solsona, R., Sanchez, A.M.J. Exercise and ribosome biogenesis in skeletal muscle hypertrophy: Impact of genetic and epigenetic factors. J. Physiol. 2021; 599:3803–3805. doi: 10.1113/JP281984. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[67] Stephens, N.A., Brouwers, B., Eroshkin, A.M., Yi, F., Cornell, H.H., Meyer, C., Goodpaster, B.H., Pratley, R.E., Smith, S.R., Sparks, L.M. Exercise Response Variations in Skeletal Muscle PCr Recovery Rate and Insulin Sensitivity Relate to Muscle Epigenomic Profiles in Individuals with Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018; 41:2245–2254. doi: 10.2337/dc18-0296. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[68] Taylor, J.L., Amann, M., Duchateau, J., Meeusen, R., Rice, C.L. Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. Med. Sci. Sports Exerc. 2016; 48:2294–2306. doi: 10.1249/MSS.0000000000000923. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[69] Theilen, N.T., Kunkel, G.H., Tyagi, S.C. The Role of Exercise and TFAM in Preventing Skeletal Muscle Atrophy. J. Cell. Physiol. 2017; 232:2348–2358. doi: 10.1002/jcp.25737. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[70] Tiffon, C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19:3425. doi: 10.3390/ijms19113425. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[71] Turner, D.C., Gorski, P.P., Maasar, M.F., Seaborne, R.A., Baumert, P., Brown, A.D., Kitchen, M.O., Erskine, R.M., Dos Remedios, I., Voisin, S., et al. DNA methylation across the genome in aged human skeletal muscle tissue and muscle-derived cells: The role of HOX genes and physical activity. Sci. Rep. 2020; 10:15360. doi: 10.1038/s41598-020-72730-z. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

[72] Vechetti, I.J., Jr., Valentino, T., Mobley, C.B., McCarthy, J.J. The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. J. Physiol. 2021; 599:845–861. doi: 10.1113/JP278929. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

[73] Venkatesh, S., Workman, J.L. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. Nat. Rev. Mol. Cell

Reference	Exercise Doses	Methylation Changes and Gene Expression
Seaborne et al., (2018) [62]	An acute bout of resistance exercise (acute RE), followed by 7 weeks (3d/week) of resistance exercise (loading), 7 weeks of exercise cessation (unloading) and a further period of 7 weeks (3d/week) resistance exercise (re-loading).	Hypomethylation of <i>AXIN1</i> , <i>GRIK2</i> , <i>CAMK-IV</i> , <i>TRAF1</i> , <i>UBR5</i> , <i>RPL35a</i> , <i>HEG1</i> , <i>PLA2G16</i> y <i>SETD3</i>
Bagley et al., (2020) [3]	3 × 10 repeats, 70% RM, press and leg extension	Global DNA hypomethylation in trained compared to sedentary. Hypermethylation of <i>GPAM</i> y <i>SREBF2</i> in trained and hypomethylation of <i>SREBF2</i> in sedentary. No changes in DNA methylation of genes are associated with hypertrophy and inflammation.

Abbreviations. AMPK: AMP-activated protein kinase; AXIN1: CAMK-IV: calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IV; GPAM: mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase 1; GRIK2: Ionotropic glutamate kainate receptor type 2 subunit; HEG1: Cardiac development protein with EGF 1-like domains; HOXA3: HOXB1: MAPK: mitogen-activated protein kinases; MEF2A: myocyte-specific enhancer factor 2a; NDUFC2: C2 subunit of NADH dehydrogenase; NR4A3: nuclear receptor 4A3; NRF1: nuclear respiratory factor 1; PDK4: pyruvate dehydrogenase kinase 3; PGC-1 $\alpha$ /PPARGC1A: peroxisome proliferator-activated receptor gamma 1-alpha coactivator; PLA2G16: PPAR: Peroxisomal Proliferator Activated Receptors; RPL35a: RUNX1: redness-related transcription factor 1; SETD3: SET domain containing 3; SLC27A4: solute carrier family 27 member 4; SREBF2: sterol regulatory element binding protein 2; TFAM: mitochondrial transcription factor A, THADA: TRAF1: TNF receptor associated factor 1; UBR5: E3 ubiquitin-protein ligase UBR5; THADA, associated thyroid adenoma is a protein.

Table 2. Effects of endurance and resistance training on histone modification in skeletal muscle.

Resistance and Endurance Exercise		
Reference	Exercise Doses	Epigenetic Changes and Gene Expression
McGee et al., (2009) [39]	Volume: 60 min, 72 ± 2% VO <sub>2</sub> max	Higher global acetylation of H3K36
Yu et al., (2003) [78]	Intensity: 85% VO <sub>2</sub> max, Rest: 60 s	Higher phosphorylation of H3Histones

Reference	Exercise Doses	Methylation Changes and Gene Expression
Nitert et al., (2012) [48]	6 months of endurance exercise and spinning (2-3 sess/week, 1 h)	Hypomethylation of <i>RUNX1</i> , <i>MEF2A</i> , <i>THADA</i> y <i>NDUFC2</i>
Alibegovic et al., (2010) [1]	4 weeks, 6 days per week, Volume: 30 min, Intensity: 70% VO <sub>2</sub> max	Hypermethylation of <i>PPARGC1A</i> after 8 bed rest. Hypomethylation of <i>PPARGC1A</i> after a training program
Robinson et al., (2017) [54]	12 weeks, 3 times per week, 4 × 4, 90% VO <sub>2</sub> , 3 min active rest, 3 days of treadmill, walking (45 min 70%)	Shifts in the DNA methylation less than 10%
Lindholm et al., (2014) [34]	3 months (resistance to 1 leg), 4 sessions, 45 min	Changes in DNA methylation in 5000 sites and different gene expression in 4000 genes.
Turner et al., (2020) [71]	1-6 sessions per week for 6 months	Hypomethylation of <i>HOXB1</i> y <i>HOXA3</i> .
Sailani et al., (2019) [58]	More than 3 times per week	Hypomethylation in 714 promoters of the physically active than inactive men. Promoters for genes encoding critical insulin-responsive enzymes in glycogen metabolism, glycolysis and TCA cycle were hypomethylated in active relative to inactive men.
Rowlands et al., (2014) [55]	16 weeks, 3 d/w, 40-60 min/sess	Hypermethylation in <i>NRF1</i> y <i>SLC27A4</i>
Stephens et al., (2018) [67]	10 weeks * 4 days, Progressive intensity	Hypermethylation in responders compared to non-responders.
Maasar et al., (2021) [36]	(1) change of direction versus; (2) straight line, running and exercise. Wash-out period of 2 weeks between trials.	Hypomethylation after 30 min, mainly in <i>AMPK</i> , <i>MAPK</i> , protein binding, insulin, and axon guidance pathways. Hypermethylation of <i>VEGFA</i> , <i>PPARGC1A</i> , <i>NR4A3</i>
Rowlands et al., (2014) [55]	16 weeks, 3 days per week, Participants were randomized into endurance or resistance exercise groups comprising supervised progressive-loading exercise sessions 3 ×/week on non-consecutive days	Hypomethylation of 409 CpGs sites and hypermethylation of 146 CpGs sites.

Table 3. Effects of endurance and resistance training on mi-RNAs generation in skeletal muscle.

Endurance Exercise		
Reference	Exercise Doses	Epigenetic Changes and Gene Expression
Russel et al., (2013) [57]	Acute: 60 min 70% VO <sub>2</sub> max, Chronic (10 days), Progression: from 45 a 90 min to 75% VO <sub>2</sub> , 4 days of HIIT: 6 × 5 min (90–100% VO <sub>2</sub> ), 2 min of resting	Acute: up-regulation of miR-1, -133a, 133b, -181 and down-regulation of miR-9, -23a, -23b, y -31. Chronic: up-regulation of miR-29b and down-regulation of miR-31
Keller et al., (2011) [26]	4 days/week, 70% VO <sub>2</sub> max, 45 min	Lower expression of miRNAs (14 vs 7), Lower levels of miR-1, miR-133, miR-101 y miR-455.
Nielsen et al., (2010) [47]	Acute: 60 min, 65% Pmax, Chronic (12 weeks), 5 days per week, 55–91% Pmax, 60–150 min	Acute: Higher expression of miR-1 and -133a, Chronic: all miRNAs were lower and restored after 2 weeks of intervention
Fyfe, J.J. et al., (2016) [16]	2 × 10 min, 1 min rest, 120% lactic umbral	Lower expression of miR-133a, miR-378 y miR-486
Margolis, L.M. et al., (2017) [37]	90 min, 2.2 ± 0.1 L/min,	Lower expression of myomiR in the highest loaded group (miR-1-3p, miR-206, miR-208a-5p, y miR-499), Higher expression of myomiR in the endurance group
Resistance Exercise		
Reference	Exercise Doses	Epigenetic Changes and Gene Expression
Daidsen et al., (2011) [9]	12 weeks 5 days/week 60 min per session 20 sets by muscle group	17 miRNAs were detected, and miR-78, miR-29a, miR-26a, and miR-451 were lower in the low-responders. miR-451 was up-regulated.
Rivas et al., (2014) [52]	3 series of 10 repetitions, 80% Maximun repetition, 2 types of exercises	17 miRNAs were differentially expressed in young people and no changes were found in old individuals. Only miR-423-5p was up-regulated in both young and old.
Ogasawara et al., (2016) [49]	12 weeks: 10 rep, at 70% of 1 RM for 3 sets with 2 min rest intervals. 3 days/week for 6 week.	26 miRNAs were different between high and low responders, miRNA-136-5p and miRNA-376a-3p were up-regulated both in the acute and chronic treatment
Mueller et al., (2011) [45]	2 sessions per week for 12 weeks of training with two weekly resistance exercise sessions or eccentric ergometer sessions	Lower expression of miRNA 1