مقاله مروری

مکانیسم سلولی و مولکولی تولید رادیکال‌های آزاد در حین ورزش و عملکرد آن‌ها بر روی عضله اسکلتی

محسن قنبرزاده، فاطمه هیئت*

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۶/۰۲

چکیده

فعالیت بدنی بخش جدایی‌ناپذیر زندگی انسان است. از جمله تغییرات بیولوژیکی بارز در طول فعالیت بدنی، افزایش متابولیسم و تولید رادیکال آزاد است. رادیکال آزاد به مولکول و یا قطعات مولکولی گفته می‌شود که در خارجی‌ترین لایه خود دارای الکترون جفت نشده بوده و با دیگر اتم‌ها و مولکول‌های مجاور خود واکنش داده تا به حالت پایدار درآید. این مولکول‌های بسیار واکنش‌پذیر اثرات زیان‌بار بسیاری مانند کاهش نیروی تولیدی و افزایش آتروفی عضلانی را در پی دارد. شواهدی وجود دارد که ROS تولیدشده در طی ورزش اثرات سازگاری مثبتی نیز دارد. ROS تولیدشده منجر به افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود. این مولکول‌ها با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد اثرات منفی ROS را خنثی می‌کنند. همچنین ROS ناشی از ورزش منجر به بیان پروتئین PGC-1α شده که تأثیر مهمی بر جنبه‌های مختلف متابولیسم سلولی، بیوژنز میتوکندریایی و تنفس سلولی و متابولیسم چربی و گلوکز دارد. این مقاله مروری به بررسی اطلاعات به‌روز در مورد منابع ROS، تأثیرات سلولی مثبت و منفی آن، نقش آنتی‌اکسیدان‌ها و سازگاری‌های سلول‌های عضلانی وابسته به ROS در پاسخ به ورزش می‌پردازد.

کلمات کلیدی: ورزش، ROS، عضله اسکلتی، میتوکندری، PGC-1α

مقدمه

رادیکال آزاد، اتم یا مولکولی است که در خارجی‌ترین لایه الکترونی خود یک یا چند الکترون جفت نشده (منفرد) دارد و برای مدت کوتاهی به‌صورت مستقل عمل می‌کند. رادیکال آزاد به دلیل داشتن الکترون‌های جفت نشده، بسیار فعال و واکنش‌پذیر است و انرژی بسیار زیادی برای واکنش با مولکول‌های دیگر و رسیدن به تعادل دارد. رادیکال آزاد در واکنش با مولکول‌های دیگر الکترون دریافت می‌کند و به حالت پایدار می‌رسد ولی در عوض آن مولکول تبدیل به رادیکال می‌شود (۱). این رادیکال‌ها بسته به میزان آن‌ها در بدن نقش دوگانه‌ای دارند و می‌توانند برای بدن مفید یا مضر باشند (۲). رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های فیزیولوژیک برای عملکرد طبیعی سلول ضروری بوده و افزایش کم تا متوسط آن نقش تنظیم‌کننده مسیرهای پیام‌رسان سلولی دارد (۲). برای مثال این مواد با فعال کردن مسیرهای پیام‌رسان داخل سلولی و تغییر در نسخه‌برداری از ژن‌های مربوط به آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی و پروتئین‌های ترمیم‌کننده DNA پروتئین‌های ضد آپوپتوز نقش تنظیمی خود را در شرایط طبیعی ایفا می‌نمایند (۳). رادیکال‌های آزاد به دو صورت در سلول‌ها و بافت‌های مختلف بدن دیده می‌شوند. دسته اول رادیکال‌های فعال اکسیژن بوده Reactive oxygen species (ROS) که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل اشاره کرد. دسته دوم رادیکال‌های فعال نیتروژن هستند Reactive nitrogen species (RNS) که نیتریک اکساید از مهم‌ترین آن‌ها به شمار می‌رود (۴، ۵).

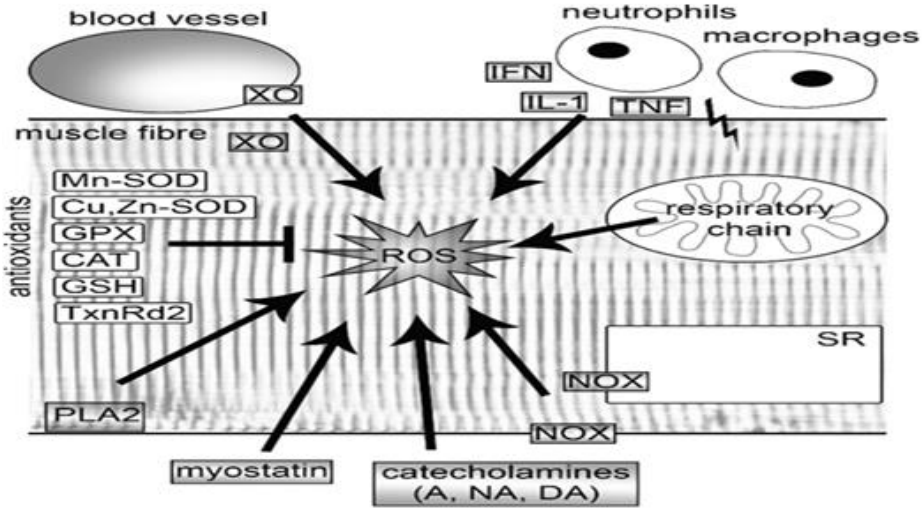
انقباضات عضلانی در حین تمرین ورزشی منجر به تولید مقادیر مختلفی از ROS می‌شود که به‌شدت و مدت تمرین بستگی دارد (۶). سطوح پایین ROS در عضلات اسکلتی نقش ضروری را در تولید نیروی عضلانی بازی می‌کند و این در حالی است که تولید ROS زیاد در عضلات می‌تواند باعث آسیب‌های اکسیداتیو و کاهش نیروی تولیدی شود (۷). در تحقیقی نشان داده شده است انجام یک سال تمرینات ایروبیک (۳۰ تا ۴۵ درصد vo2max به مدت ۴۵ دقیقه و پنج روز در هفته) منجر به

* **نویسنده مسئول: فاطمه هیئت**، دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران Email: auf.heyat@yahoo.com

کاهش غیر معنی‌دار F2-isoprostane ادراری که نشانگر آسیب‌های استرس اکسیداتیو (پراکسیداسیون لیپیدها)، در بین زنان دارای اضافه‌وزن بی‌تحرک یائسه است می‌شود (۸) . درحالی‌که تحقیقات زیادی که بر روی حیوانات و انسان انجام شده نشان داده است که ورزش‌های هوازی شدید (۸۵ تا ۹۵ درصد VO2MAX، به مدت ۳۰ دقیقه) و بی‌هوازی شدید (۹۵ درصد یک تکرار بیشینه 1RM) می‌تواند منجر به افزایش ROS و ایجاد آسیب‌های ناشی از آن گردد (۹-۱۲). همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سطح ROS هم‌زمان با پیری نیز افزایش می‌یابد که منجر به از دست دادن توده عضلانی و صدمات قلبی و بیماری‌های عضلانی مانند دیستروفی عضلانی می‌گردد. بنابراین چنین فرض شده است که ROS تولیدی در اثر ورزش به‌طور بالقوه برای عملکرد عضله مضر بوده و منجر به خستگی و آتروفی عضلانی می‌شود. ازاین‌رو در بسیاری از تحقیقات بر راه‌های جلوگیری از تولید و تجمع ROS و در نتیجه جلوگیری از آسیب‌های اکسیداتیو در حین فعالیت ورزشی متمرکز شده‌اند (۱۳).

اثر احیای ناقص اکسیژن به رادیکال سوپر اکسید یا پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شوند (۴، ۱۴). داده‌های جدیدتر نشان می‌دهد که تولید ROS در میتوکندری قدری کمتر از آن چیزی است که انتظار می‌رفت و در حدود ۰/۱۵ درصد است (۱۵). تولید ROS از طریق نشت الکترون جفت نشده در زنجیره انتقال الکترون غشای داخلی میتوکندری‌های سلول‌های عضلانی در حال انقباض صورت می‌گیرد (شکل ۱). تاکنون ده مکان مختلف تولید رادیکال آزاد سوپر اکساید و H_2O_2 در میتوکندری پستانداران یافت شده است (۱۶).

تولید سوپر اکساید و H_2O_2 به‌طور عمده در کمپلکس I (NADH dehydrogenase) و کمپلکس III (کوآنزیم Q و سیتوکروم C اکسیدوردوکتاز) زنجیره انتقال الکترون رخ می‌دهد (۱۷). یافته‌های جدید حاکی از شناسایی کمپلکس II زنجیره انتقال الکترون به‌عنوان منبع اصلی تولید سوپراکساید است. با استفاده از میتوکندری ایزوله شده، سهم هر بخش در تولید H_2O_2 مشخص شده و نشان داده شده است که آن بستگی به سوبسترای اکسید شده دارد (۱۸). در حالت استراحت H_2O_2 عمدتاً ازquinol در کمپلکس I و همچنین در کمپلکس II (کمپلکس فلاوین) و به دنبال آن در sites IF و IIIQo تولید می‌شود. در ورزش‌های هوازی کم شدت (زیر ۴۰ درصد vo2max) و شدید (۸۵ تا ۹۵ درصد vo2max) نسبت به ورزش‌های بی‌هوازی (ورزش‌های سرعتی و قدرتی کوتاه‌مدت)



شکل۱. منابع گونه های اکسیژن واکنشی (ROS) و آنتی اکسیدانهای درونزاد در تارهای عضله اسکلتی

مسیرهای تولید رادیکال آزاد در عضله

میتوکندری

سال‌ها میتوکندری موجود در سلول به دلیل تولید انرژی در سیستم‌های هوازی به‌عنوان تولیدکننده اصلی ROS در نظر گرفته می‌شد و برآورد شده بود که ۴-۱ درصد از اکسیژن دریافتی در مسیر سیتوکروم اکسیداز زنجیره انتقال الکترون، در

تولید H_2O_2 در عضلات بسیار کمتر است و جایگاه تولید آن در IF است (۱۳).

میو استاتین

به‌تازگی نشان داده شده است که میوستاتین که عامل مسدودکننده تمایز و هایپر تروفی عضلانی است، قادر به سیگنالینگ تولید ROS از طریق Smad3، فاکتور هسته‌ای NF و TNF-α در سلول عضلانی است (۱۹).

NADPH اکسیداز

NADPH اکسیداز (NOXs) آنزیم‌های فلاوپروتئینی هستند که توسط کلسیم، اسیدهای چرب آزاد، فعل‌وانفعالات پروتئین و تغییرات پس از ترجمه فعال می‌شوند و به‌عنوان دهنده الکترون عمل می‌کنند (۲۰).

آن‌ها پروتئین‌های انتقال‌دهنده غشایی در لوله‌های عرضی و شبکه سارکوپلاسمی هستند که الکترون‌ها را در سرتاسر غشاهای بیولوژیکی انتقال می‌دهند و با این کار باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد سوپراکساید و H_2O_2 می‌شوند (۲۰). نشان داده شده است که خانواده آنزیم‌های NOX تا حد زیادی بیشتر از میتوکندری در تولید سیتوزولی سوپراکساید در سلول‌های عضلانی در زمان استراحت و همچنین در زمان فعالیت‌های انقباضی عضله نقش دارند (۲۱). ROS تولیدشده توسط NOXs باعث فعال شدن گیرنده‌های ریانودین (RYR) شده که منجر به انتشار داخل سلولی کلسیم می‌شود. اخیراً، مشخص شده است که انسولین باعث تولید ROS از طریق فعال‌سازی NOX شده که این افزایش ROS برای افزایش کلسیم داخل سلولی از طریق گیرنده تری فسفات اینوزیتول (IP3) موردنیاز است (۱۳).

فسفولیپاز A2

خانواده آنزیم‌های فسفولیپاز A2 (PLA2) نیز به افزایش ROS داخل و خارج سلولی در طول انقباض عضلات کمک می‌کنند. آن‌ها اسید آراشیدونیک را از فسفولیپیدهای غشای پلاسمایی، غشای شبکه آندوپلاسمی و یا غشای میتوکندری جدا می‌کنند. اسید آراشیدونیک یک چربی سیگنالینگ مهم و همچنین یک سوبسترا برای لیپوکسی ژناز برای تولید ROS است. علاوه بر این، نشان داده شده است که آنزیم PLA2 سیتوزولی با تحریک NOXs باعث افزایش ROS می‌شود (۱۳). عضلات انسان دارای حدود ۱۵ ایزوفرم مختلف از PLA2 است که برخی به کلسیم (Ca^{2+}) حساس و برخی دیگر به آن غیر حساس‌اند (۲۲). آنزیم‌های وابسته به Ca^{2+} در شرایط فعالیت و آنزیم‌های غیر وابسته به Ca^{2+} در شرایط استراحت ROS تولید می‌کنند (۲۳).

گزانتین اکسیداز (XO)

گزانتین اکسیداز آنزیمی سیتوزولی است که به هنگام تبدیل محصول نهایی تجزیه مداوم ATP (هیپوگزانتین) به اوره، یون منفی سوپر اکسید و H_2O_2 تولید می‌کند. این مسیر، یکی از منابع اصلی تولید رادیکال آزاد در شرایط ایسمکی (کم‌خونی) در طی فعالیت خیلی شدید است (۲۴). در عضله، XO در سیتوزول و همچنین در سلول‌های اندوتلیال مربوطه است (۴). در طی ورزش شدید که در آن مقدار زیادی از ATP مصرف می‌شود، سطح هیپوزانتین و گزانتین در حال افزایش است و به‌عنوان سوبستراهای XO برای تولید ROS می‌باشند (۲۴). جالب است بدانید به نظر می‌رسد، ROS تولیدشده توسط XO در تنظیم بیوژنز میتوکندریای ناشی از ورزش استقامتی منظم از طریق افزایش PGC-1α مؤثر است (۲۵).

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها در مغز استخوان بالغ شده و ذخیره می‌شود و در پاسخ به تحریکات مختلف بخصوص عفونت باکتریایی و میکروب‌ها و ویروس‌های بیماری‌زا به داخل گردش خون آزاد می‌شوند. پلی مورفونتروفیل (PMN) از خانواده گلبول سفید است که به محل آسیب‌دیده مهاجرت می‌کند و دو عامل فاگوسیتوزی (لیزوزوم‌ها و سوپر اکساید) را در آن محل آزاد می‌کند. نوتروفیل‌ها به دلیل صرف زمان برای نفوذ به داخل سلول منبع اصلی تولید رادیکال در تمرینات کوتاه‌مدت نیست ولی منبع ثانویه با اهمیت در دوره ریکاوری فعالیت جسمانی شدید و غیرمعمول می‌شود؛ که باعث آسیب عضلانی همراه با پاسخ التهابی در عضله درگیر می‌شود. این پاسخ بسته به‌شدت و مدت فعالیت می‌تواند از چندین ساعت تا چندین روز ادامه یابد (۲۶).

پراکسی زوم

اندامک‌هایی در سلول هستند که در تولید رادیکال‌های آزاد غیر میتوکندریایی نقش دارند. در شرایط فیزیولوژیکی مانند فعالیت‌های درازمدت و گرسنگی‌های طولانی پراکسی زوم‌ها به‌صورت یکنواخت پر اکسید هیدروژن تولید می‌کنند ولی در تولید سوپر اکسید نقشی ندارند (۲۷).

اکسایش خودکار کاتکولامین‌ها

قلب نوراپی نفرین را از انتهای عصب سمپاتیک تحت شرایط استرسی مختلف مانند فعالیت سنگین آزاد می‌کند. اکسایش

خودکار آدرنالین به آدرنوکروم با تشکیل سوپر اکسید همراه است که منبعی در تولید ROS در طی h-R قلبی است.

برطرف شدن کم‌خونی موضعی: به هنگام فعالیت شدید زمانی که بافت با کمبود اکسیژن مواجه می‌شود در زمان ریکاوری، بافت شروع به اکسیژن‌گیری وسیع می‌کند که باعث تولید ROS در این بافت‌ها می‌شود (۱۳).

آسیب‌های سلولی رادیکال‌های آزاد

افزایش مزمن و یا بیش از حد رادیکال‌های آزاد روی عملکرد فیزیولوژیکی سلول‌ها اثر مخرب داشته و باعث تغییرات غیرقابل‌بازگشت در ساختمان ماکرومولکول‌های بیولوژیکی می‌شود. ازجمله آسیب‌های ایجادشده به ماکرومولکول‌های موجود در سلول می‌توان به شکسته شدن رشته DNA، پر اکسیداسیون لیپیدهای غشا سلولی، صدمه به پروتئین‌های ناقل در غشا و آسیب آنزیم‌های داخل سلولی اشاره کرد (۲۸).

اسیدهای نوکلئیک یکی از اهداف رادیکال‌های آزاد بوده و این رادیکال‌ها می‌توانند صدمات خطرناک و غیرقابل برگشت در ساختمان این ماکرومولکول‌های حیاتی ایجاد نمایند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند آسیب اکسیداتیو با ایجاد تغییرات دائمی در ماده ژنتیکی اولین مرحله در شروع جهش، سرطان و پیری است (۵). رادیکال هیدروکسیل و مالون دی آلدئید ایجادشده از پراکسیداسیون لیپیدها با مولکول DNA واکنش داده و داکسی آدنوزین و داکسی گوآنوزین را به وجود می‌آورد. این ترکیبات ایجادشده کاملاً سرطان‌زا و جهش‌زا بوده و علاوه بر تغییرات ساختاری، عملکرد DNA را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۹). برای مثال استرس اکسایداتیو ایجادشده در سلول β پانکراس فعالیت پروموتور ژن انسولین و میزان mRNA آن را کاهش می‌دهد (۳۰). از طرفی مطالعات اخیر نشان می‌دهد تولید فراوان NO توسط ماکروفاژها با ایجاد استرس نیتروزاتیو و دآمیناسیون بازهای سازنده DNA خطر سرطان در بافت‌های دچار التهاب را تشدید می‌کند (۳۱).

لیپیدهای موجود در غشاهای سلولی یکی دیگر از اهداف رادیکال‌های آزاد بوده و این رادیکال‌ها با پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی، از بین بردن ساختار دولایه غشای سلولی و تحت تأثیر قرار دادن عملکرد پروتئین‌های غشایی باعث آسیب در سلول می‌شوند (۱۳). گر چه در شرایط طبیعی لیپیدهای سلولی خیلی سریع بازسازی می‌شوند اما بسیاری از محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها همانند هیدروپراکسیداز، الکل و آلدئیدها روی اعمال و ساختار بیولوژیکی سلول تأثیر سوء دارند (۴). پراکسیداسیون لیپیدها با حمله رادیکال‌های آزاد به یک اسید چرب یا شاخه جانبی آن شروع‌شده که از مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد شروع‌کننده پراکسیداسیون می‌توان به رادیکال‌های هیدروکسیل، پراکسیل (HOO) و پراکسیل لیپید (LOO) اشاره کرد. این رادیکال‌های آزاد یک اتم هیدروژن از کربن متیلن اسید چرب را برداشته و با باقی گذاردن یک الکترون بر روی آن رادیکال آزاد چربی (Lipid radical, L) تولید می‌کند. سپس رادیکال آزاد چربی با اکسیژن واکنش داده و رادیکال پراکسیل لیپید (Lipid peroxyl radical, LOO) را تولید می‌کند. به دنبال آن رادیکال‌های پراکسیل لیپیدها با جدا کردن یک اتم هیدروژن از اسید چرب مجاور سبب انتشار زنجیره واکنش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شوند. ترکیب پراکسی نیتریت نیز می‌تواند با یک اسید چرب غیراشباع ترکیب شده و پراکسیداسیون چربی را آغاز نماید. مکانیسم شروع‌کننده پراکسیداسیون لیپید توسط پراکسی نیتریت مشخص نیست اما جدا کردن اتم هیدروژن توسط پراکسی نیتریت مشابه هیدروکسیل صورت می‌گیرد. همچنین پراکسی نیتریت با اکسیده کردن آلفاتوکوفرول غشا سلول اثر آنتی‌اکسیدانی آن را کاهش می‌دهد (۱۳).

پروتئین‌ها در نهایت به‌عنوان اساسی‌ترین ماکرومولکول‌های سیستم بیولوژیکی و اعمال مهمی که در سلول زنده ارائه می‌دهند از اهداف دیگر و اصلی آسیب ایجادشده توسط رادیکال‌های آزاد و محصولات ثانویه به وجود آمده از آن‌ها می‌باشند (۳۲). رادیکال‌های آزاد اکسیژن با اکسیداسیون شاخه‌های جانبی اسیدآمینه و همچنین چارچوب اصلی پروتئین و ایجاد پل‌های ارتباطی بین پروتئین‌ها باعث ایجاد آسیب در این ماکرومولکول‌ها می‌شوند (۳۳). آنیون هیدروکسیل شروع‌کننده اکسیداسیون پروتئین بوده و اکسیداسیون پپتیدهای دارای سیستئین، پیوند دی سولفیدی بین تیول پروتئین و تیول مولکول‌های با وزن مولکولی کم مثل گلوتاتیون را ایجاد کرده و باعث از بین رفتن فعالیت پروتئین می‌شود (۵). یکی دیگر از اثرات استرس اکسایداتیو در پروتئین، اکسیده شدن شاخه‌های جانبی دارای اسیدآمینه لیزین، آرژنین و ترئونین و تولید گروه کربونیل در شاخه جانبی است که تغییری بدون بازگشت بوده و منجر به از دست دادن عمل پروتئین می‌شود (۳۴). پروتئین‌هایی که به میزان کم کربونیله می‌شوند به‌وسیله پروتئوزوم‌ها در سلول

تجزیه می‌شوند ولی پروتئین‌های شدیداً کربونیله شده به تجزیه مقاوم بوده و به‌صورت پروتئین‌های چین‌خورده و آسیب‌دیده در سلول تجمع می‌نمایند (۳۲). رادیکال‌های آزاد نیتروژن نیز می‌توانند منجر به آسیب در پروتئین‌های سلولی شوند. پروتئین‌هایی که دارای اسیدآمینه متیونین و سیستئین هستند به پراکسی نیترات بسیار حساس بوده و اسیدهای آمینه تیروزین و تریپتوفان از اهداف اختصاصی نیتراته شدن توسط پراکسی نیتریت می‌باشند (۳۳). ازآنجایی‌که تیروزین در ساختار پروتئین‌هایی که در سیستم پیام‌رسانی سلولی نقش مهمی داشته وجود دارد نیتراته شدن آن با ایجاد تغییر در توانایی فسفریله و دفسفریله شدن باعث اختلال در عملکرد پروتئین‌های پیام‌رسان سلولی می‌شود (۳۳).

تأثیر ROS بر تولید نیرو و آتروفی عضلات

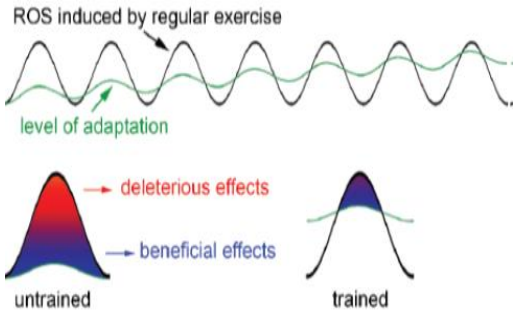
به نظر می‌رسد که در عضلاتی که هنوز دچار خستگی مفرط نشده‌اند ROS برای تولید نیرو ضروری است. سطوح پایین ROS حتی تولید نیرو را افزایش می‌دهد. افزایش بسیار زیاد ROS که در نتیجه ورزش شدید به وجود می‌آید منجر به سازگاری‌های مختلفی در سلول‌های عضلانی می‌شود. بسته به غلظت ROS مدت‌زمانی که عضلات در معرض آن قرار می‌گیرند و همچنین شدت تمرین، ROS می‌تواند تأثیرات مفید یا مضر برای فرد داشته باشد (شکل ۲، جدول ۱)؛ بنابراین یک وهله تمرین می‌تواند در افراد تمرین نکرده آسیب‌های اکسیداتیو به همراه داشته باشد درحالی‌که در افراد تمرین کرده چنین تأثیراتی مشاهده نشده است. افزایش بسیار زیاد در ROS بعد از تمرینات شدید یا به هنگام پیری و یا بیماری‌هایی چون سرطان و نارسایی مزمن قلبی می‌تواند منجر به اختلال در انقباض و آتروفی عضلانی گردد که هردو باعث ضعف و خستگی عضلانی می‌شود (۱۳).

اختلال در عملکرد انقباض

اختلال در عملکرد انقباضی ممکن است در نتیجه تغییرات اکسیداتیو پروتئین‌های مختلف در ترکیبات داخل سلولی باشد اگرچه دانش ما در این مورد محدود و همراه با ابهام است (۳۵).

در شبکه سارکوپلاسمی گیرنده‌های ریانودین (RYR) که کانال‌های رهاسازی ca^{2+} هستند توسط ROS اکسید می‌شوند و فرض بر این بود که همین امر موجب کمک به فرایند خستگی عضلانی می‌شود (۳۶). هرچند تحقیقات دیگر نشان می‌دهد که این اکسیداسیون تنها باعث افزایش ca^{2+} (در نتیجه‌ی رهایش ca^{2+}) می‌شود و این ca^{2+} رهاشده تحت تأثیر پتانسیل عمل قرار نمی‌گیرد (۳۷). از این موضوع چنین استنباط می‌شود که تأثیر ROS بر رهایی کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی باعث خستگی نمی‌شود.

یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که آنتی‌اکسیدان میتوکندریایی



شکل ۲. تاثیرات زیانبار و سودمند افزایش ROS در نتیجه تمرینات ورزشی (۱۳)

جدول۱. تاثیرات زیانبار و سودمند افزایش ROS در نتیجه تمرینات ورزشی (۱۳)

تاثیرات سودمند	تاثیرات زیانبار
افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی	ضعف عضلانی و خستگی(اختلال در عملکرد انقباضی ،کاهش پروتئین عضلانی
بیوژنز میتوکندریایی	DNAجهش
افزایش حساسیت به انسولین	پراکسیداسیون چربی
افزایش حفاظت سلولی	اختلال در عملکرد میتوکندری

SS-36 کاهش رهایش ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی را اصلاح می‌کند درحالی‌که بازیابی نیرو را بهبود نمی‌بخشد (۳۸). در مورد تأثیر ROS بر نیروی تولیدی میوفیلامنت‌ها نیز چنین عدم قطعیتی وجود دارد. اطلاعات اولیه نشان داده است که قرار گرفتن کوتاه‌مدت در معرض غلظت‌های کم H_2O_2 باعث افزایش ۲۷ درصدی نیرو می‌شود درحالی‌که اگر تارهای عضلانی برای مدت‌زمان طولانی‌تری در معرض آن قرار بگیرند باعث کاهش نیرو می‌گردد (۳۹). اگرچه مکانیسم‌های دقیق آن شناخته‌نشده

است اما به‌طورکلی فرض بر این است که تغییرات در تولید نیرو در نتیجه تغییر در حساسیت میوفیبریل‌ها به ca^{2+} است (۴، ۵۴ و ۵۷). در این راستا به‌تازگی پیشنهادشده است که تروپونین I که نسبت به سطوح درون‌سلولی ca^{2+} حساس است هدف اصلی ROS است. باقیمانده سیستئین اکسیدشده‌ی تروپونین I می‌تواند با آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون واکنش دهد که مولکول را از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند و دستگاه انقباضی را نسبت به ca^{2+} بسیار حساس می‌کند (۴۰). اگرچه لازم به ذکر است که ممکن است ROS منجر به تغییر در پروتئین‌های انقباضی شود. در این راستا مطالعات نشان داده‌اند که H_2O_2 قادر به تغییر قطعه S_1 در سر میوزین است که منجر به محدودیت در حرکت سر میوزین در حضور ATP می‌شود (۴۱).

آتروفی عضلانی

علاوه بر تأثیر رادیکال‌های آزاد بر سینتیک انقباض، ROS همچنین قادر است مسیرهای سیگنالینگ مختلفی مانند کلسیم، پروتئین تیروزین کینازها، فسفاتازها، سرین/ترئونین کینازها و فسفولیپازها را تحت تأثیر قرار دهد که این خود منجر به تغییر در بیان ژن، عملکرد سلول، متابولیسم و یا آسیب سلولی می‌شود. استرس اکسیداتیو طولانی‌مدت منجر به افزایش از دست دادن پروتئین و آتروفی عضلانی می‌شود (۱۳). سطوح بالای ROS منجر به فعال شدن مداوم NF-KB وFoxO شده که آن نیز باعث فعال شدن دو لیگاز عضلانی ویژه به نام‌های یوبیکوئیتن E_3 ، آتروگین 1 یا Muscle AtrophyF-box (MAFbx) و muscle RING (Really Intresting New Gene)، Finger Protein1 (MURF-1) می‌شود (۴۲).

سپس MAFbx و MuRF-1 باعث کم شدن پروتئین‌های مختلفی چون تیتین، نبولین، تروپونین، میوزین متصل به تروپونین C و زنجیره سبک و سنگین میوزین می‌شود (۴۳). اخیراً نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو بسیار زیاد نیز باعث افزایش عامل رونویسی پروتئین هومولوگ C (CHOP) می‌گردد. این عامل رونویسی نیز باعث افزایش بیان MuRF1 می‌شود که پیری نیز نتیجه افزایش این پروتئین است (۴۴).

آنتی‌اکسیدان‌ها در عضلات

یکی از مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر رادیکال‌های آزاد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بوده و این سیستم دفاعی در بافت‌هایی که مصرف اکسیژن بالاتری نسبت به بافت‌های دیگر دارند از قدرت دفاعی بیشتری برخوردار هستند (۳۴). دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل دو بخش آنزیمی و غیر آنزیمی است که سیستم آنزیمی نقش اصلی دفاع از بدن در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد را بر عهده دارد (۴۵). سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی بدن شامل سوپراکساید دیسموتاز وگلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ضمیمه مانند گلوتاردکسین، تیوردکسین و پراکسی ردوکسین است. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز که بسته به یون فلزی پیوند خورده با جایگاه فعال به انواع (Cu, Zn- SOD, fe SOD, Mn-SOD) تقسیم می‌شود اولین خط دفاعی در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن بوده و آنیون سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند (۴۶).

$$O_2^- \xrightarrow{SOD} O_2$$

$$O_2 + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2$$

از آنزیم‌های مهم دیگر این سیستم دفاعی در برابر ROSها گلوتاتیون پراکسیداز (GOX) است که هدف بیولوژیکی آن H_2O_2 و پراکسیداسیون چربی است. گلوتاتیون پراکسیداز قابلیت بالایی برای گرفتن هیدروژن از GSH و تبدیل آن به GSSG دارد بنابراین این آنزیم نقش مهمی در مهار پراکسیداسیون لیپید و جلوگیری از آسیب به DNA و RNA ایفاء می‌کند (۴۷).

$$H_2O_2 + GSH \xrightarrow{GPX} H_2O + GSSG$$

$$GSSG + NAD(P)H \xrightarrow{GPX} GSH + NAD(P)^+$$

کاتالاز (CAT) نیز جزء آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی است که به‌طور عمده در اندامک‌هایی به نام پراکسی زوم واقع شده است و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را به H_2O و اکسیژن تبدیل می‌کند و در عضله اسکلتی، فعالیت آن برحسب نوع تار متفاوت است بیشتر فعالیت آن در تارهای نوع اول و کمترین فعالیت آن در تارهای نوع دوم IIa است (۴۷).

$$H_2O_2 \xrightarrow{CAT} H_2O + \tfrac{1}{2} O_2$$

از مهم‌ترین اجزای سیستم غیر آنزیمی دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌توان به گلوتاتیون، α-لیپوئیک اسید، ویتامین C, E و کوآنزیم Q اشاره کرد. گلوتاتیون جز مهم بخش غیر آنزیمی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بوده و یکی از فراوان‌ترین عوامل احیاء کننده بیولوژیکی از نوع غیر پروتئینی است. بخش عمده آن در سیتوپلاسم سلول است که به‌عنوان سوبسترا عمل کرده تا GPX بتواند رادیکال‌ها را دفع کند و در نتیجه GSH به GSSG اکسید شود. از مهم‌ترین اعمال آن می‌توان به احیای رادیکال‌های آزاد، حذف رادیکال آزاد هیدروکسیل، خنثی نمودن پراکسید هیدروژن و حتی احیاء آنتی‌اکسیدان‌های سلولی مثل ویتامین E و C اشاره کرد (۴). α- لیپوئیک اسید ویتامین C را احیا کرده و ویتامین C رادیکال‌های آزاد را پاک‌سازی می‌کند. همچنین

ویتامین E و کوآنزیم Q به ترتیب از طریق واکنش با رادیکال پراکسیل و حذف رادیکال سوپر اکسید از پراکسیداسیون لیپید جلوگیری می‌کند (۴).

سازگاری‌های عضلانی ناشی از ورزش، PGC1-α و ROS

انجام منظم تمرینات استقامتی موجب ایجاد سازگاری‌هایی در سیستم قلبی عروقی و عضلانی می‌شود. پاسخ مهم در سطح درون‌سلولی شامل افزایش اندازه و تعداد میتوکندری و همچنین افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو در سلول‌های عضلانی است (۴۸). ورزش استقامتی همچنین به‌عنوان بهبوددهنده حساسیت به انسولین و افزایش جذب عضلانی گلوکز شناخته‌شده است. تحقیقات اخیر نشان داده است که ROS نقش سودمندی در ارتقاء پاسخ‌های سازگاری عضلات به تمرین دارد (۱۳).

نقش PGC1-α در تمرین

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α (PGC-1α) یک کمک فعال‌کننده رونویسی است که دارای تأثیر مهمی بر جنبه‌های مختلف متابولیسم سلولی انرژی، بیوژنز میتوکندری و تنفس سلولی، تنظیم تطبیقی ترموژنز، توسعه سلول‌های چربی و متابولیسم چربی و گلوکز است. این پروتئین نقش کلیدی در تنظیم گلوکز خروجی کبد از طریق کنترل گلوکونئوژنز و همچنین افزایش جذب گلوکز در سلول‌های عضلانی با القای بیان ژن ترانسپورتر گلوکز-4 (GLUT-4) ایفا می‌کند (۴۹).

محققان دریافتند که ورزش کردن در تولید پروتئین PGC1-α تأثیرگذار است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که PGC1-α در انسان و جوندگان کلید تنظیم‌کننده تغییرات تارهای عضلانی به سمت تارهای کند انقباض در نتیجه ورزش است. همچنین این پروتئین محافظت‌کننده عضلات در برابر آتروفی است (۵۰). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که PGC1-α یک تنظیم‌کننده مثبت بعد از تمرین با شدت بالا است (۵۱). فعال‌سازی PGC1-α احتمالاً توسط فسفوریلاسیون پروتئین PGC1-α توسط MAPK P_{38} به همراه NF-KB رخ می‌دهد؛ که مشخص شده است که همه آن‌ها خود از طریق ROS فعال می‌شوند (۵۲). همین‌طور که گفته شد PGC1-α تنظیم‌کننده متابولیسم چربی و کربوهیدرات و بهبوددهنده ظرفیت اکسیداتیو تارهای عضلانی است که این کار از طریق افزایش مقدار و فعالیت میتوکندری‌ها از طریق تنظیم مثبت Nuclear Respiratory Factor A (NRF-1,2) و فاکتور رونویسی میتوکندری Mitochondrial transcription Factor A (TFAM) انجام می‌دهد. علاوه بر آن PGC1-α ژن‌های دخیل در تعیین نوع تار عضلانی را نیز تنظیم می‌کند. بیان بیش‌ازحد PGC1-α نسبت تارهای اکسایشی (نوع I) را افزایش می‌دهد (۱۳).

نقش دفاعی PGC1-α در برابر ROS

تحقیقات نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو ناشی از تمرینات استقامتی منجر به بیان پروتئین PGC1-α می‌شود. به‌طور مشابه تخلیه آنتی‌اکسیدان درون‌زای گلوتاتیون نیز موجب افزایش بیان PGC1-α در نتیجه تمرینات استقامتی می‌شود. PGC1-α احتمالاً باعث رونویسی فاکتور پروتئین ترکیبی CREB (cAMP response element-binding protein) می‌شود. سپس این پروتئین آنزیم‌های سم‌زدای رادیکال‌های آزاد مانند GPX1 و Mn- SOD را افزایش می‌دهد. مکانیسم مولکولی درگیر در فعال‌سازی این آنتی‌اکسیدان‌ها به‌این‌ترتیب است که PGC1-α با ERR-α ترکیب‌شده و SIRT3 در ماتریکس میتوکندری را فعال می‌کند. SIRT3 تنظیم‌کننده تولید ROS از طریق اتصال و داستیله کردن کمپلکس I و II میتوکندریایی است. مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که SIRT3 قادر به داستیله کردن آنزیم میتوکندریایی Mn-SOD است که بدان وسیله فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن را افزایش می‌دهد؛ بنابراین به نظر می‌رسد که PGC1-α سرکوب‌کننده قدرتمند تولید ROS از طریق بیان آنتی‌اکسیدان‌ها است. در مقابل، بیان بیش‌ازاندازه PGC1-α باعث افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی از طریق افزایش بیان Mn-SOD و افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز می‌شود. علاوه براین PGC1-α بیان پروتئین جفت نشده ucp_2 و ucp_3 را افزایش داده و در نتیجه هم‌زمان تولید میتوکندریایی ROS را کاهش می‌دهد (۱۳).

نتیجه‌گیری

تحقیقات نشان می‌دهد که رادیکال‌های آزاد از طریق مکانیسم‌های مختلفی در حین انقباضات عضلانی در عضلات اسکلتی تولید می‌شوند که بسته به غلظت ROS، مدت‌زمانی که عضلات در معرض آن‌ها قرار می‌گیرند، شدت تمرین و همچنین سطح آمادگی فرد می‌توانند تأثیرات مضر یا سودمندی داشته باشند. به نظر می‌رسد اثرات منفی آن مانند کاهش تولید نیرو، افزایش آتروفی عضلانی و پیری زودرس پس از ورزش‌های شدید نامنظم رخ می‌دهد درحالی‌که ورزش منظم (حداقل سه روز در هفته) دارای اثرات مثبت از طریق افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها است. آنتی‌اکسیدان‌ها حفاظت سلولی بهتری را در برابر ROS در

حین تمرینات بعدی فراهم می‌کنند. تولید ROS ناشی از ورزش‌های روزانه منظم می‌تواند موجب راه‌اندازی سیگنال‌های مهمی شود که در ایجاد سازگاری سلول‌های عضلانی به ورزش نقش دارند. از جمله آن‌ها سیگنال مهم PGC1-α است که دارای نقش کلیدی در ایجاد سازگاری‌های سلول‌های عضلانی به ورزش است. با توجه به منابع زیاد تولید ROS در سلول‌ها در اثر ورزش و آثار تخریبی آن‌ها می‌توان گفت افرادی که اغلب بی‌تحرک هستند اما در پایان هفته، خود را درگیر ورزش‌های بسیار شدید می‌کنند ممکن است نسبت به افرادی که برنامه ورزشی منظمی در طول هفته دارند (حداقل سه روز در هفته) و در شرایط بدنی مناسبی نیز قرار دارند در مقابل رادیکال‌های آزاد آسیب بیشتری ببینند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بر خواسته از مطالعه پژوهشی - کلاسی درس مبانی سلولی و مولکولی فیزیولوژی ورزش دوره دکتری تخصصی گرایش عصب و عضله است که با مشارکت و همکاری آقای دکتر محسن قنبرزاده در گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (Review). Biomedical reports. 2016;4(5):519-22.
2. Aldred S. Oxidative and nitrative changes seen in lipoproteins following exercise. Atherosclerosis. 2007;192(1):1-8.
3. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology and Medicine. 2008;44(2):153-9.
4. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiological reviews. 2008;88(4):1243-76.
5 .Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007;39(1):44-84.
6. Pietrangelo T, Di Filippo ES, Mancinelli R, Doria C, Rotini A, Fanò-Illic G, et al. Low intensity exercise training improves skeletal muscle regeneration potential. Frontiers in physiology. 2015;6:399
7. Powers S, Nelson WB, Larson-Meyer E. Antioxidant and vitamin D supplements for athletes: sense or nonsense? Journal of Sports Sciences. 2011;29(sup1):S47-S55.
8. Campbell PT, Gross MD, Potter JD, Schmitz KH, Duggan C, McTiernan A, et al. Effect of exercise on oxidative stress: a 1-۲month randomized, controlled trial. Medicine and science in sports and exercise. 2010;42(8):1448.
9. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress. Sports medicine. 2005;35(12):1045-62.
10. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. Dynamic Medicine. 2009;8(1):1.
11. Sahlin K, Shabalina IG, Mattsson CM, Bakkman L, Fernström M, Rozhdestvenskaya Z, et al. Ultraendurance exercise increases the production of reactive oxygen species in isolated mitochondria from human skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2010;108(4):780-7.
12. Ghosh S, Lertwattanarak R, Lefort N, Molina-Carrion M, Joya-Galeana J, Bowen BP, et al. Reduction in reactive oxygen species production by mitochondria from elderly subjects with normal and impaired glucose tolerance. Diabetes. 2011;60(8):2051-60.
13. Steinbacher P, Eckl P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. Biomolecules. 2015;5(2):356-77.
14. Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. Experimental gerontology. 2010;45(7):466-72.
15. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(47):44784-90.
16. Hey-Mogensen M, Goncalves RL, Orr AL, Brand MD. Production of superoxide/H 2 O 2 by dihydroorotate dehydrogenase in rat skeletal muscle mitochondria. Free Radical Biology and Medicine. 2014;72:149-55.

17. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(47):49064-73.
18. Goncalves RL, Quinlan CL, Perevoshchikova IV, Hey-Mogensen M, Brand MD. Sites of superoxide and hydrogen peroxide production by muscle mitochondria assessed ex vivo under conditions mimicking rest and exercise. Journal of Biological Chemistry. 2015;290(1):209-27.
19. Sriram S, Subramanian S, Sathiakumar D, Venkatesh R, Salerno MS, McFarlane CD, et al. Modulation of reactive oxygen species in skeletal muscle by myostatin is mediated through NF-κB. Aging cell. 2011;10(6):931-48.
20. Brandes RP, Weissmann N, Schröder K. Nox family NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation. Free Radical Biology and Medicine. 2014;76:208-226.
21. Sakellariou GK, Vasilaki A, Palomero J, Kayani A, Zibrik L, McArdle A, et al. Studies of mitochondrial and nonmitochondrial sources implicate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (s) in the increased skeletal muscle superoxide generation that occurs during contractile activity. Antioxidants & redox signaling. 2013;18(6):603-21.
22. Jezek J, Jaburek M, Zelenka J, Jezek P. Mitochondrial Phospholipase A^ sub 2^ Activated by Reactive Oxygen Species in Heart Mitochondria Induces Mild Uncoupling. Physiological Research. 2010;59(5):737.
23. Gong MC, Arbogast S, Guo Z, Mathenia J, Su W, Reid MB. Calcium-independent phospholipase A2 modulates cytosolic oxidant activity and contractile function in murine skeletal muscle cells. Journal of Applied Physiology. 2006;100(2):399-405.
24. Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. Antioxidants & redox signaling. 2013;18(10):1208-46.
25. Kang C, Chung E, Diffee G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1α. Experimental gerontology. 2013;48(11):1343-50.
26. Shahram P .Investigation of antioxidant activity of Artemia urmiana protein components in the oxidative stress system in human peripheral blood neutrophils. Msc thesis, Payam-e noor university, Tehran. 1393.
27. Elsevier S. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 1995-Present. 2009.
28. Barbieri M, Rizzo M, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis. 2013;227(2):349-54.
29. Bartsch H, Nair J. Oxidative stress and lipid peroxidation-derived DNA-lesions in inflammation driven carcinogenesis. Cancer detection and prevention. 2004;28(6):385-91.
30. Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka T-a, Kajimoto Y, Yamasaki Y. Oxidative stress and pancreatic β-cell dysfunction. American journal of therapeutics. 2005;12(6):529-33.
31. Nakano T, Katafuchi A, Shimizu R, Terato H, Suzuki T, Tauchi H, et al. Repair activity of base and nucleotide excision repair enzymes for guanine lesions induced by nitrosative stress. Nucleic acids research. 2005;33(7):2181-91.
32. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. Journal of cellular and molecular medicine. 2006;10(2):389-406.
33. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(33):20313-6.
34. Magi B, Ettorre A, Liberatori S, Bini L, Andreassi M, Frosali S, et al. Selectivity of protein carbonylation in the apoptotic response to oxidative stress associated with photodynamic therapy: a cell biochemical and proteomic investigation. Cell Death & Differentiation. 2004;11(8):842-52.
35. Lamb GD, Westerblad H. Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the contractile function of skeletal muscle. The Journal of physiology. 2011;589(9):2119-27.
36. Hidalgo C, Sánchez G, Barrientos G, Aracena-Parks P. A transverse tubule NADPH oxidase activity stimulates calcium release from isolated triads via ryanodine receptor type 1 S-glutathionylation. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(36):26473-82.
37. Lamb GD, Posterino GS. Effects of oxidation and reduction on contractile function in skeletal muscle fibres of the rat. The Journal of physiology. 2003;546(1):149-63.
38. Cheng AJ, Bruton JD, Lanner JT, Westerblad H. Antioxidant treatments do not improve force recovery after fatiguing stimulation of mouse skeletal muscle fibres. The Journal of physiology. 2015;593(2):457-72.
39. Andrade FH, Reid MB, Allen DG, Westerblad H. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. The Journal of physiology. 1998;509(2):565-75.
40. Mollica J, Dutka T, Merry T, Lamboley C, McConell GK, McKenna MJ, et al. S-Glutathionylation of troponin I (fast) increases contractile apparatus Ca2+ sensitivity in fast-twitch muscle fibres of rats and humans. The Journal of physiology. 2012;590 (6):1443-636
41. Prochniewicz E, Spakowicz D, Thomas DD. Changes in Actin Structural Transitions Associated with Oxidative Inhibition of Muscle Contraction†. Biochemistry. 2008;47(45):11811-7.
42. Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. Endocrine. 2013;43(1):12-21.
43. Cohen S, Brault JJ, Gygi SP, Glass DJ, Valenzuela DM, Gartner C, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-

dependent ubiquitylation. The Journal of cell biology. 2009; 185(6):1083-95.
44. Sriram S, Subramanian S, Juvvuna PK, Ge X, Lokireddy S, McFarlane CD, et al. Myostatin augments muscle-specific ring finger protein-1 expression through an NF-kB independent mechanism in SMAD3 null muscle. Molecular endocrinology. 2014; 28(3):317-30
45. Mohammadi MT, Moosavi SMS, Dehghani GA. Contribution of nitric oxide synthase (NOS) activity in blood-brain barrier disruption and edema after acute ischemia/reperfusion in aortic coarctation-induced hypertensive rats. Iranian biomedical journal. 2011;15(1/2):22.
46. Mohammadi M, Ramezani BM, Mirjalili M, Ghaedniaye JM, Jafari M, Salem F. Effect of Atorvastatin on Pancreatic Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rat. 2013;15(2).
47. Dhawan V. Reactive Oxygen and Nitrogen Species: General Considerations. Studies on Respiratory Disorders. Springer; 2014; 27-4727-47
48. Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2011;110(1):264-74.
49. Barroso I, Luan Ja, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β-cell function as well as insulin action. PLoS Biol. 2003;1(1):e20.
50. Kang C, Ji LL. Role of PGC-1α in muscle function and aging. Journal of Sport and Health Science. 2013;2(2):81-6.
51. Cobley JN, Bartlett J, Kayani A, Murray S, Louhelainen J, Donovan T, et al. PGC-1α transcriptional response and mitochondrial adaptation to acute exercise is maintained in skeletal muscle of sedentary elderly males. Biogerontology. 2012;13(6):621-31.
52. Derbre F, Ferrando B, Gomez-Cabrera MC, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello VE, Olaso-Gonzalez G, et al. Inhibition of xanthine oxidase by allopurinol prevents skeletal muscle atrophy: role of p38 MAPKinase and E3 ubiquitin ligases. PloS one. 2012;7(10):e46668.

ReviewArticle

Cellular and Molecular Mechanisms of the Production of Free Radicals during Exercise and Their Function on Skeletal Muscles

Ghanbarzadeh M, Heyat F*

Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Received: 09 Feb 2016 Accepted: 23 Aug 2016

Abstract

Physical activity is an integral part of human life. Among significant biological changes during physical activity are increase of metabolism and production of free radicals. Free radical can be defined as molecule or molecular fragments containing unpaired electron in the outer orbital, which react with nearby molecules to obtain stability. These highly reactive molecules have various deleterious effects, such as reduced force generation and increased muscle atrophy. There is evidence that ROS produced during exercise has positive adaptation effects. ROS production leads to increased expression of the anti-oxidants. These molecules, by neutralizing free radicals, neutralize the negative effects of ROS. In addition, exercise-induced ROS leads to the expression of PGC-1α protein, having a significant impact on various aspects of cell metabolism, mitochondrial biogenesis and cellular respiration as well as metabolism of fat and glucose. This paper provides an overview of the evidence to date on the effects of ROS on exercising muscle. These aspects include the sources of ROS, their positive and negative cellular effects, role of antioxidants, and ROS-dependent adaptations of muscle cells in response to physical exercise

Keywords: Exercise, ROS, Skeletal Muscle Mitochondria, PGC-1α

***Corresponding author: Fatemeh Heyat**, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
Email: auf.heyat@yahoo.com