

نقش تعاملی ورزش و سلول‌های ماهواره‌ای در بازسازی و هایپرتروفی عضله اسکلتی

* بهزاد بازگیر^۱، علیرضا عسگری^۲

چکیده

سلول‌های ماهواره‌ای جمعیتی از سلول‌های بنیادی عضله اسکلتی هستند که مشابه دیگر سلول‌های بنیادی قابلیت خودنوسازی و تمایز نیافته بودن را دارند و اخیراً بخاطر توانایی مشارکت در حفظ، بازسازی و هایپرتروفی توده‌ی عضلانی به‌عنوان ابزاری برای سلول‌درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. محرک‌های مهم فیزیولوژیک فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای شامل: آسیب عضلات اسکلتی، ورزش، تحریک الکتریکی و کشش می‌باشند. سلول‌های ماهواره‌ای پس از فعال شدن می‌توانند یکی از دو سرنوشت تکثیر و تمایز نهایی و مشارکت در بازسازی و هایپرتروفی عضلانی و یا خودنوسازی را دنبال کنند.

این مقاله مروری سعی دارد مودالیت‌های مختلف ورزشی را به‌عنوان یکی از روش‌های طبیعی و نرمال فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای و همچنین مشارکت این سلول‌ها در بازسازی و هایپرتروفی عضلانی را بررسی نموده و دیدگاه‌ها، نظریات پیش‌رو در این حیطه و در پایان مطالعات انجام شده بر سلول‌های ماهواره‌ای تاکنون در ایران را مرور کند.

کلمات کلیدی: سلول‌های ماهواره‌ای عضلات اسکلتی، ورزش، عضله، بازسازی، هایپرتروفی

(سال شانزدهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۳، مسلسل ۴۹)
تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۰/۴

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۱۷

۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش دانشگاه علوم پزشکی

بقیه الله (عج)، تهران، ایران (*مؤلف مسئول)

Bazgirbehzad@yahoo.com

۲. استاد، مرکز تحقیقات طب هوا فضا، دانشگاه علوم

پزشکی آجا، تهران، ایران

هسته‌های عضلانی جدید را بوجود آورند [۵].

مقدمه

فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای

در انسان با افزایش سن میزان سلول‌های ماهواره‌ای فیبرهای عضلانی کاهش می‌یابد [۶، ۷] لذا شناسایی عوامل اثرگذار بر فعال سازی و افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای اهمیت فراوانی دارد. هنگامی که عضلات اسکلتی ورزش می‌کنند، آسیب دیده، یا صدمه می‌بینند سلول‌های ماهواره‌ای از حالت خاموش به فعال در آمده و تکثیر می‌یابند و سپس به فیبرهای پیشین چسبیده تا هسته‌های سلول‌های عضلانی را بوجود بیاورند یا به حالت خاموش برگردند [۸]. هنوز این وقایع به صورت سطحی شناخته شده‌اند و به نظر می‌رسد یک عامل تنها که بتواند با فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای به صورت مستقیم ارتباط داشته باشد معرفی نشده و فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای از حالت خاموش فرایندی چند محوره می‌باشد [۹].

با فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای، عوامل تنظیم عضله سازی (MRF)؛ گروهی از عوامل حلقه رونویسی زنجیره حلقوی شامل، MyoD، myf-5، و مایوژنین افزایش یافته، منجر به شرکت این عوامل در مراحل تکامل مایوژنیک می‌گردند [۱۰]. آرایش هندسی MRFها با نخستین MRFها شروع می‌شود؛ بدین صورت که ابتدا myf-5 و MyoD در سلول‌های پیش ساز عضلانی فعال شده، بیان می‌شوند و تکثیر می‌یابند [۱۱] و در آخر مایوژنین در سلول‌های تمایز یافته تولید می‌شود [۱۲].

بیان همزمان MyoD و Pax7 بخوبی به عنوان شاخص تلاایی حالت فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای شناخته شده است [۱۳]. افزایش بیان MyoD به Pax7 و Pax3 وابسته بوده، بدون آنها بیان MyoD دیده نشده است [۱۲، ۱۴]. با این وجود در نبود Pax7 و Pax3، myf-5 به تنهایی قادر است مایوژنین را فعال نموده منجر به تمایز نهایی گردد، هرچند

عضلات بدن از ۶۰۰ عضله اسکلتی مجزا تشکیل شده‌اند. عضلات با داشتن حدود ۵۰-۴۰٪ وزن بدن، بزرگترین بافت و اصلی‌ترین ذخیره پروتئین بدن افراد بالغ را تشکیل می‌دهند. مایوسیت‌های عضله‌ی اسکلتی حتی پس از آسیب تقسیم نمی‌شوند؛ رشد و بازسازی عضلات اسکلتی آسیب دیده می‌تواند توسط سلول‌های ماهواره‌ای اتفاق بیافتد. پس از تولد، تارچه‌های عضلانی تنها با اضافه شدن هسته‌های فراهم شده توسط سلول‌های بنیادی به رشد خود ادامه می‌دهند [۱].

اصلی‌ترین سلول‌های بنیادی عضله اسکلتی که سلول‌های ماهواره‌ای (SCs)^۱ نیز نامیده می‌شوند، نخستین بار نیم قرن پیش توسط مائورو^۲ کشف شدند [۲]. از آن زمان تا کنون علاقمندی زیادی به نقش این سلول‌ها در حیطه بازسازی عضلانی و افزایش توده عضلانی معطوف گردیده است. بخاطر موقعیت قرارگیری این سلول‌ها که بین غشای پایه و غشای پلاسمایی سلول‌های عضلانی قرار دارند این سلول‌ها را سلول ماهواره‌ای نامگذاری کرده‌اند. در کنار سایر عوامل اثرگذار این سلول‌ها در رشد و بازسازی عضلات اسکلتی پس از تولد نقش مهمی را بر عهده دارند.

جمعیتی از سلول‌های تک هسته‌ای عضلانی ساکن عضله اسکلتی که ویژگی‌های بنیادی بودن یعنی قابلیت خودنوسازی^۳ و تمایز^۴ را دارند را سلول ماهواره‌ای می‌نامند [۳]. در حالت معمول و در عضلات افراد سالم، این سلول‌های بنیادی از نظر تقسیم میتوز^۵ خاموش بوده [۴] و در سطح فیبر عضلانی در زیر غشای پایه قرار می‌گیرند [۲]. در پاسخ به سیگنال‌های معمول هموستازی فیبر عضلانی، نیاز غیر معمول به رشد، ترمیم و بازسازی عضلانی سلول‌های ماهواره‌ای می‌تواند برای تولید مایوبلاست‌ها فعال شده و در ادامه با تکثیر و تمایز مایوژنیک،

1. satellite cell
2. Mauoro
3. self-renewal
4. differentiation
5. mitotically

6. myogenic regulator factor

HGF، bFGF و PDFGF-BB را ترشح می کنند که می تواند سبب تکثیر مضاعف SCها گردند. کاهش در فعالیت آنزیم سنتاز نیتریک اکساید اندوتلیالی (eNOS) هنگام سالمندی بر حوادث اولیه فعال شدن SCها اثر می گذارد.

عوامل عصبی: تراکم بالاتر SCها در اطراف اتصال عصبی عضلانی (nmj)^۱ گزارش شده است. جالب اینکه عنوان شده این SCها حالت فعال تری دارند. در کل اثرات عصب بر جمعیت SCهای اطراف nmj مستقیم می باشد، در حالیکه بر SCها در طول تار به صورت غیر مستقیم اثر می گذارد و نسبت به اثر عصب بر تارچه ها در حالت ثانویه قرار دارد [۱۵].

سلول های ایمنی: ماکروفاژها با برداشت بافتهای نکروز شده و ترشح آنزیم های مختلف و عوامل رشدی به عنوان پیش ساز مایوژنز مؤثر و طبیعی ایفای نقش می کنند. علاوه بر این سایتوکاینهای ترشح شده توسط لنفوسیت ها به عنوان تنظیم کننده ی مراحل مختلف مایوژنز شناسایی شده اند، که با سالمندی نیز تغییر می کنند.

عوامل سیستمیک: فاکتورهای سیستمیک مانند IGFها و پروتئین های متصل به IGF، تکثیر و تمایز SCها را تنظیم می کنند. پیشنهاد شده که سطوح هورمونهای تیروئیدی، آندروژن ها و wnt می توانند به عنوان عوامل سیستمیک بر فعالیت SCها اثر گذار باشند.

فعال شدن سلول های ماهواره ای با جراحات

و آسیب های عضلانی

بنظر می رسد آسیب عضلانی به شکل جراحی، پارگی، سوختگی و آسیب ریز ناشی از ورزش و فعالیت های سنگین که در صحنه نبرد اتفاق می افتند، با فراخوانی پاسخ بازسازی تطابقی در عضلات بر عملکرد و ساختار عضلات اسکلتی و فعال شدن سلول های ماهواره ای اثر گذار باشد. سالانه حدود یک میلیون نفر در آمریکا دچار سوختگی می شوند و ۱۰-۵٪

که سلول های ماهواره ای حاصل تکثیر طبیعی نداشته و دچار آپتوزیسم می گردند [۱۴]، که نشان می دهد Pax7 برای رفتار معمول سلول های ماهواره ای و بازسازی عضلات اسکلتی ضروری است [۹]. چنانچه در ادامه آورده شده است سلول های ماهواره ای می توانند در پاسخ به محرک های مختلف فعال شده و تحت کنترل گروهی از MRFها تکثیر و تمایز نهایی یافته و در بازسازی عضلانی شرکت نمایند، در حالی که نبود این عوامل سبب می شود مراحل مختلف تکثیر و تمایز سلول های ماهواره ای متوقف یا مهار گردد.

کنترل فعال شدن سلول های ماهواره ای

تارچه ها، غشای پایه، مویرگها، عوامل عصبی، سلول های سیستم ایمنی و عوامل سیستمیک می توانند به عنوان کنام (محیط ریز اطراف SCها) بر فعالیت این سلول ها اثر گذار باشند، که در زیر به صورت مختصر به آنها پرداخته شده است.

تارچه ها: سیگنال های خاموش شیمیایی یا فیزیکی به SCها می فرستند، که اثر ضد تکثیری بر SC دارد. سیگنالهای مولکولی تارچه ها که در کنترل فعالیت SCها درگیر می باشند هنوز بدرستی شناسایی نشده است، ولی عنوان شده که تارچه ها با اثر مهاری بر دلتا (لیگاند غشایی که به گیرنده های Notch متصل می گردد) سبب توقف مسیر سیگنال دهی آبشاری Notch در SCها و مهار تکثیر مضاعف آنها می گردند [۱۵].

غشاء پایه: اجزای غشاء پایه مانند لامینین، دکورین و فیبرونکتین در تکثیر SCها نقش حمایتی دارند. دکورین و بایگلیکان سبب محدودیت دسترسی به $TGF-\beta$ (عامل مهار کننده تمایز مایوژنیک SCها) می گردند [۱۵]. ضخیم شدن غشاء پایه با افزایش سن در اثر رسوب کلاژن، منجر به کاهش ظرفیت ماتریکس خارج سلولی (ECM) به عنوان جایگاه ذخیره سازی فاکتورهای رشد و در دسترس قرار گرفتن این فاکتورها هنگام فعال شدن SCها می گردد [۱۶].

مویرگها: SCها ارتباط نزدیکی با مویرگها دارند، سلول های اندوتلیال فاکتورهای رشدی مثل IGF-I، VEGF

1. neuromuscular junction

ورزش و فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای

سلول‌های ماهواره‌ای از نظر تقسیم میتوزی خاموش هستند ولی در پاسخ به محرک‌های مختلف از قبیل قطع عصب، کشش [۲۰، ۲۱]، ورزش‌های با تحمل وزن [۲۲، ۲۳]، ویبریشن و حتی سوختگی [۱۷] فعال می‌شوند. این اتفاقات منجر به فعال شدن مسیرهای سیگنال دهی ویژه‌ای می‌شوند. به عنوان مثال در اثر کشش، افزایش نیتریک اکساید [۲۱] سبب فعال شدن عامل رشد کبدی (HGF)^۴ شده که به عنوان یک از اصلی‌ترین عوامل آغازگر فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای به شمار می‌آید [۲۰، ۲۴، ۲۵]. به نظر می‌رسد ورزش به عنوان یک استرس فیزیولوژیک الگوی مناسبی برای شناسایی مکانیسم‌های درگیر در فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای باشد. پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای به الگوهای ورزشی مختلف چنانچه در ادامه آورده شده متفاوت می‌باشد.

در خصوص اثر ورزش بر سلول‌های ماهواره‌ای نوع ورزش و مؤلفه‌های تعیین کننده حجم تمرین مثل مدت، شدت و تعداد جلسات تمرینات مطرح می‌باشند. چنانچه در مقاله مروری کوتاه مارتین و لوئیس^۵ [۹] و در جدول ۱ آمده است اکثر مداخله‌های مختلف ورزش اثر مثبتی بر فعالیت سلول‌های ماهواره‌ای دارند. تاکنون جمع بندی و نتیجه گیری در خصوص آستانه و میزان مطلوب تمرین‌های ورزشی به دلیل تفاوت عضله مورد بررسی، سطح آمادگی متفاوت افراد، سن و جنس آزمودنی‌ها انجام نگرفته است و مطالعات جامع‌تری با در نظر گرفتن موارد اثرگذار بر سلول‌های ماهواره‌ای مثل سن، جنس و سطح آمادگی ضروری می‌باشد. در تمرینات استقامتی عامل تعیین کننده مدت و شدت تمرین می‌باشد، در حالی که در تمرینات مقاومتی تعداد تکرار هر حرکت و شدت تمرین شاخص برآورد حجم تمرین می‌باشند. لذا در مقاله مروری حاضر ابتدا به نوع مداخله ورزشی و سپس مدت و شدت فعالیت ورزشی اعمال شده پرداخته شده است و در پایان مطالعات

قربانیان عملیات‌های نظامی در آمریکا در اثر سوختگی می‌باشد [۱۷]. در تحقیقی اخیراً در انجمن جراحی ارتش آمریکا وی یو^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۲ مشاهده کردند ایجاد ۴۰٪ سوختگی سبب فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای فیبرهای تند انقباض می‌شود در حالی که این پاسخ در فیبرهای عضلانی کند انقباض دیده نشد. علاوه بر این سرم گرفته شده از حیوانات دچار سوختگی سبب فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای ایزوله گرفته شده از گروه کنترل و دچار سوختگی گردید [۱۷]. هنگام آسیب عضلانی ابتدا نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژها به ناحیه آسیب دیده هجوم می‌آورند. این پاسخ التهابی با ترمیم، بازسازی و رشد عضلانی همزمان بوده، با مشارکت فعال شدن و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای و در ادامه تمایز نهایی آنها صورت می‌گیرد. پیشنهاد شده است که این مسیر با ره‌ایش رادیکال‌های آزاد، سایتوکاین‌ها و نیتریک اکساید (NO)^۲ از بافت عضلانی ارتباط دارد [۱۸]. در مقاله مروری پائولسن^۳ و همکاران تعامل سلول‌های ماهواره‌ای با آسیب عضلانی و التهاب به صورت مبسوط پرداخته و عنوان کرده‌اند این سلول‌ها برای ترمیم عضلات آسیب دیده ضروری هستند و در صورت مهار مسیر التهاب با داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، با کاهش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای ظرفیت ترمیم و بازسازی عضلات آسیب دیده کاهش می‌یابد [۱۹].

امروزه به نقش ورزش به عنوان یک محرک فیزیولوژیک اثرگذار بر تنظیم این عوامل کنترلی توجه ویژه‌ای معطوف گردیده است. ورزش به عنوان یک استرس فیزیولوژیک که به آسانی قابلیت تکرار دارد و دستکاری مؤلفه‌های آن از قبیل مدت، شدت، نوع و تعداد جلسات به راحتی انجام می‌گیرد، در فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای و سازگاری و بازسازی بافت عضلانی به عنوان یک رویکرد و یا درمان غیر دارویی مد نظر محققان قرار گرفته است.

1. WU
2. nitric oxide
3. Paulsen

4. hepatocyte growth factor
5. Martin, Lewis

[۵۳]. بر خلاف این نتایج پریس^۲ و همکاران موش‌ها را روی تردمیل به مدت ۱۵۵ دقیقه ورزش با سرعت از ۱۷ متر در دقیقه تا ۴۰ m/min یا تا سر حد واماندگی تمرین دادند و افزایش معنی داری در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای (با استفاده از Myf-5) تا ۴۸ تا ۹۶ ساعت پس از ورزش استقامتی مشاهده کردند [۵۴]. تفاوت در یافته‌ها می‌تواند به شدت و مدت متفاوت ورزش بین این دو مطالعه مربوط باشد چرا که افزایش معنی دار تعداد سلول‌های ماهواره‌ای موش‌ها پس از ورزش با مدت طولانی و شدید مشاهده شد [۵۴]، در حالی که چنین افزایشی با ورزش با شدت سبک تر و مدت کمتر (سرعت ۱۵ m/min و به مدت ۳۰ دقیقه با شیب متوسط) [۵۳] در رت‌ها دیده نشد. علاوه بر این گروه و تارهای عضلانی مورد بررسی متفاوت نیز می‌تواند منشا تناقض یافته‌ها باشند. در مطالعه اول عضله نعلی (سولتوس) با درصد بیشتر تارهای کند انقباض و در مطالعه بعد عضله درشت نئی (تیبیلیس) قدامی که بیشتر از تارهای تند انقباض تشکیل شده است مورد آزمایش قرار گرفتند، اخیراً گزارش شده است که تفاوت در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای عضلات سریع و کند وجود دارد و پاسخ آنها به ورزش نیز می‌تواند متفاوت باشد [۹].

اکستین^۳ در سال ۲۰۰۶ نشان داد تعداد سلول‌های ماهواره‌ای اندازه‌گیری شده توسط شاخص‌های CD56 و M-Cadherin در پاسخ به ۴ هفته تمرینات تناوبی دویدن در سراسیبی (شیب منفی شش درجه) و سربالایی (شیب مثبت ۱۵ درجه) در ۱۲ مرد دوند زبده (گروه سراسیبی: ۶ نفر، گروه سربالایی: ۶ نفر) تنها در گروه سراسیبی پس از ۱۰ جلسه تمرین افزایش معنی دار (CD56: ۱۳۸٪ و MCadherin: ۱۲۳٪) و در گروه سربالایی افزایش غیر معنی داری (CD56: ۳۹٪ و MCadherin: ۴۵٪) دارد، در تمرین سراسیبی به علت شیب منفی فعالیت دارای جزء برون گرا بوده که سازگاری عضلانی متفاوتی را با القا مسیر

انجام گرفته در کشور ایران مرور و بررسی شده‌اند. در اکثر مطالعات انجام گرفته بر روی سلول‌های ماهواره‌ای اثر تمرینات ورزشی کوتاه مدت، با شدت بالا و از نوع مقاومتی بررسی شده است و یافته‌های اندکی به مطالعه مؤلفه‌های اثرگذار بر حجم تمرین از قبیل مدت، شدت و نوع متفاوت ورزش پرداخته اند. لذا در این مقاله، مدت و انواع فعالیت‌های ورزشی مطالعه شده در آزمودنی‌های انسانی تأکید و مرور شده‌اند. در این مقاله مروری مطالعات با مدت زمان ورزش کمتر از شش هفته به خاطر سازگاری‌های متفاوتی که در پی دارند، کوتاه مدت و دوره‌های تمرین بیشتر از شش هفته طولانی مدت در نظر گرفته شده‌اند.

جدول ۱- مطالعات اثر شکلهای فعالیت مکانیکی مختلف ورزش بر فعال سازی

مداخله	اثر روی سلول‌های ماهواره‌ای	منبع
تمرین مقاومتی کوتاه مدت	↑	[۲۶-۳۵]
تمرین مقاومتی طولانی مدت	↑	[۳۶-۴۲]
تمرین استقامتی کوتاه مدت	↑	[۴۳]
تمرین استقامتی طولانی مدت	↑	[۴۵، ۴۴]
ترکیب استقامتی- مقاومتی	↔/-	[۴۶، ۲۹]
مکمل و ورزش	↑/؟	[۴۸، ۴۷، ۳۶]
محدودیت جریان خون و ورزش	↑/؟	[۵۰، ۴۹]
تحریک الکتریکی	↑	[۵۱، ۴۴]
دارو و تمرین ورزشی	↑/-؟	[۵۲]

پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای به ورزش کوتاه

مدت استقامتی

در پژوهش‌های اندکی به بررسی اثر ورزش استقامتی بر سلول‌های ماهواره‌ای پرداخته شده است. برخی از این مطالعات نشان دادند که شدت تمرین استقامتی عامل مهم‌تری در فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای نسبت به مدت این الگوی تمرینی می‌باشد. اسمیت^۱ و همکاران (۲۰۰۱) پس از یک دوره هفت روزه تمرین دویدن روزانه ۳۰ دقیقه افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای را در رت‌ها مشاهده نکردند، آنها از MyoD به عنوان شاخص حالت فعال شدن استفاده کردند

2. Paris

3. Eksteen

1. Smith

داروهای کنترل قند خون و نوع تمرین متفاوت ارزیابی و مقایسه نتایج این پژوهش دشوار می‌باشد.

در تحقیقات حیوانی [۷، ۵۶] دوره‌های ۶ تا ۱۳ هفته‌ای تمرین استقامتی موجب فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای شده‌اند. شفر^۴ و همکاران افزایش سلول‌های ماهواره‌ای را پس از ۱۳ هفته تمرین با شدت پایین ($8/3 \text{ m/min}$) در رت‌های نر و ماده جوان و پیر گزارش کردند [۷]. با توجه به تحقیقات اندک می‌توان پیشنهاد شود تمرین استقامتی با شدت سبک تا متوسط و مدت زمان فعالیت بین ۲۰ تا ۹۰ دقیقه در هر جلسه می‌تواند سبب فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای گردد. مشخص کردن و اثبات حجم و آستانه مطلوب تمرینات استقامتی مورد نیاز جهت فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای تحقیقات بیشتری را می‌طلبد.

پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای به ورزش مقاومتی

کوتاه مدت

پاسخ کوتاه مدت (حاد) سلول‌های ماهواره‌ای به ورزش در آزمودنی‌های انسانی عمدتاً با انقباض برون‌گرایی با شدت حداکثر عضلات بازکننده زانو با استفاده از دینامومتر ایزوکتیک، که به نظر می‌رسد حداکثر آسیب عضلانی را ایجاد می‌کند و نمونه برداری از عضله پهن جانبی مورد مطالعه قرار گرفته است [۵۸]. چنانچه به اختصار در زیر آورده شده و به نظر می‌رسد این مداخله ورزشی تحریک کافی جهت فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای بوده است.

در مطالعه‌ای کرامری^۵ و همکاران افزایش در تعداد سلول‌های CD56 مثبت را ۴۸ ساعت پس از یک وهله تمرین انقباض برون‌گرا عضلات بازکننده پا (در مجموع ۲۱۰ تکرار) مشاهده کردند، افزایش تا ۸ روز ادامه داشت که این طولانی‌ترین مدت زمان مورد آزمایش تا آن زمان بود [۵۹]. آنها افزایش سلول‌های ماهواره‌ای را ۱۹۲-۱۴۶٪ در مردان

آسیب ریز عضلانی نسبت به تمرین سربالایی که بیشتر با تأکید بر بخش درون‌گرایی انقباض عضلانی انجام می‌گردد، در پی دارد. این در حالی بود که پس از دو جلسه تمرین تفاوت معنی‌داری در هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی دیده نشد [۵۵]. اخیراً در تحقیق مشابهی وی وایر و مایبورگ^۱ افزایش فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای را پس از یک جلسه تمرین شدید دویدن روی تردمیل با شیب منفی در ۱۰ مرد جوان گزارش کردند [۴۳].

این اطلاعات پیشنهادکننده‌ی این موضوع است که شدت ورزش استقامتی در فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای اثر گذار بوده، پس از یک جلسه تمرین استقامتی فعال سازی این سلول‌ها می‌تواند صورت بگیرد ولی به نظر می‌رسد تکثیر این سلول‌ها نیازمند دوره‌های طولانی‌تر تمرین استقامتی باشد. همچنین این یافته‌ها از این تئوری که سلول‌های ماهواره‌ای برای بازسازی و ترمیم عضلات مورد نیاز هستند حمایت می‌کند [۹]. این استدلال توسط کروسوکا^۲ و همکاران (۲۰۱۱) که نشان دادند در موش‌های تمرین کرده افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای وابسته به شدت است تا اینکه وابسته به مدت ورزش باشد نیز اثبات گردید [۵۶].

تمرین استقامتی طولانی مدت و سلول‌های

ماهواره‌ای

پیشینه محدودی در خصوص اثر تمرین استقامتی طولانی مدت بر سلول‌های ماهواره‌ای وجود دارد. مک کی^۳ و همکاران با مطالعه اثر ۱۰ هفته تمرین دوچرخه ارگومتر با شدت متوسط افزایش فعال سازی و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای تارهای نوع اول و دوم زنان مشاهده کردند. بر خلاف این یافته‌ها در پژوهش دیگر شش ماه تمرین استقامتی با شدت متوسط راه رفتن، دوچرخه و اسکی در افراد چاق دیابتی منجر به تغییر فاعیت سلول‌های ماهواره‌ی نگردید [۵۷]. به خاطر مصرف

1. Vyver and Myburgh
2. Kurosaka
3. Mackey

4. Shefer
5. Crameri

سوطح بالاتر از مقادیر پایه تکثیر می‌یابند [۶۳]. همچنین به نظر می‌رسد پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای در عرض ۹۶-۷۲ ساعت پس از ورزش کامل می‌گردد. چنانچه تعداد سلول‌های ماهواره‌ای در این دوره زمانی به حداکثر رسیده و پس از آن کاهش می‌یابد [۵۹، ۶۳-۶۱].

بورده^۵ و همکاران با مقایسه سه شدت تمرین مقاومتی (1RM تا ۹۰٪ تا سر حد خستگی، 1RM ۳۰٪ تا سر حد خستگی و ۳۰٪ با بار کاری برابر با ۹۰٪) شاهد افزایش Pax7 در هر سه گروه و افزایش myoD و میوژنین در گروه ۳۰٪ تا خستگی بودند. لذا پیشنهاد کردند که تمرین مقاومتی با حجم بالا و شدت پایین عامل آنابولسمی مهمتری در مقایسه با تمرین مقاومتی با حجم پایین و شدت بالا می‌باشد [۳۲]. یافته‌های این تحقیق از تئوری وجود آستانه حجم مناسب تمرین و تمرینات در آستانه خستگی به‌عنوان تحریک لازم جهت تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای حمایت می‌کند، مطالعات بیشتری برای تأیید این فرضیه‌ها ضروری می‌باشد.

از مجموع مطالعات انجام شده برداشت می‌شود که یک وهله تمرین مقاومتی می‌تواند موجب افزایش تعداد شاخص‌های فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای (CD56, PAX7, MyoD) در افراد جوان و سالمند گردد. این پاسخ در آزمودنی‌های جوان معنی دارتر بوده و همچنین محدوده‌ی زمانی مشاهده این افزایش از ۲۴ ساعت تا ۸ روز پس از تمرین مقاومتی گزارش گردیده و در خصوص دوره‌های زمانی کوتاه‌تر مطالعات اندک بوده و تغییر معنی داری گزارش نشده است. در اکثر پژوهش‌های انجام گرفته پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای در مردان پس از یک وهله تمرین مقاومتی برون‌گرا با هدف القاء آسیب عضلانی مورد آزمایش قرار گرفته و این موضوع که جنسیت در تفاوت این پاسخ‌ها نقش داشته باشد هنوز بررسی نشده است.

جوان در این دوره ۸-۲ روزه پس از ورزش گزارش کردند. با این وجود در این مطالعه بدلیل کم بودن اندازه نمونه‌ها زمان‌های کوتاه‌تر مورد مطالعه قرار نگرفته است. این مسئله توسط درایر^۱ و همکاران (۲۰۰۶) که تعداد سلول‌های CD56 مثبت را ۲۴ ساعت پس از انقباض برون‌گرای عضلات بازکننده پا (در مجموع ۹۲ تکرار) مورد آزمایش قرار دادند و افزایش معنی دار سلول‌های ماهواره‌ای در هر دو آزمودنی‌های جوان (۱۴۱٪ افزایش) و سالمند (۵۱٪) گزارش نمودند، مشاهده شد [۶۰].

مقایسه بین تمرین مقاومتی برون‌گرا با تحریک الکتریکی در ۸ مرد جوان نشان داد که تحریک الکتریکی سبب افزایش بیشتر میوژنین ۲۴ ساعت پس از فعالیت شده و در زمان‌های ۵، ۲۴ و ۹۶، ۱۹۲ ساعت پس از فعالیت، تحریک الکتریکی افزایش بیشتر NCAM و PAX-7 را نسبت به تمرین برون‌گرای حداکثر بدنبال دارد [۵۱].

به نظر می‌رسد که پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای به ورزش کوتاه مدت در انسان پس از ۲۴ ساعت اتفاق می‌افتد، چنانچه او-ریلی^۲ و همکاران (۲۰۰۸) هیچگونه افزایشی در تعداد سلول‌های CD56 مثبت ۴ ساعت پس از ورزش برون‌گرای باز کردن پا مشاهده نکردند [۶۱]، با این وجود ۱، ۳ و ۵ روز پس از ورزش افزایش معنی دار ۱۴۷٪، ۱۳۸٪ و ۱۱۸٪ نسبت به مقدار قبل ورزش در سلول‌های ماهواره‌ای دیده شد [۶۱]. این اطلاعات توسط مک کی^۳ و همکاران (۲۰۰۹) که افزایش معنی داری در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای ۲۴ ساعت پس از ورزش دیدند، تأیید گردید [۶۲]. پائولسن^۴ و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشان دادند که یک وهله ۷۰ تکراری فلکشن برون‌گرای بازو می‌تواند سبب افزایش تمایز سلول‌های ماهواره‌ای (اتصال میوبلاست‌ها) در افراد مختلف گردد. در ادامه، فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای ۲۴ ساعت پس از ورزش شروع شده و به

1. Dreyer
2. O'Reilly
3. Mackey
4. Paulsen

ورزش مقاومتی طولانی مدت و

سلول‌های ماهواره‌ای

پیشینه تحقیق در خصوص پیشنهاد افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای و حفظ این افزایش در پاسخ به تمرینات طولانی مدت در حال افزایش است. مطالعات نشان می‌دهد که تمرین مقاومتی هم در انسان [۴۰، ۶۴] و هم در حیوان [۶۵] در دوره‌های ۱۶-۶ هفتگی و با شدت متوسط تا شدید سبب افزایش ذخیره سلول‌های ماهواره‌ای در پاسخ به این ورزش‌ها شده است. با این وجود در مطالعات اندکی پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای به تمرین مقاومتی و استقامتی با هم مقایسه شده است.

ورنی^۱ و همکاران (۲۰۰۸) به صورت همزمان تمرین مقاومتی بالاتنه و تمرین استقامتی پایین تنه را برای ۱۴ هفته در افراد سالمند بکار بردند و افزایش مشابهی در نسبت سلول‌های ماهواره‌ای عضلات دلتوئید (تمرین مقاومتی) و عضله واستوس لترالیس (تمرین استقامتی) مشاهده نمودند [۶۶]. در حالی که این اطلاعات مقایسه مستقیم را بدلیل گروه‌های مختلف عضلانی تمرین داده شده و مورد بررسی، فراهم نمی‌آورد.

در یکی از محدود مطالعات حیوانی بررسی اثر تمرین مقاومتی بر سلول‌های ماهواره‌ای، اسمیت و مری^۲ (۲۰۱۲) موش‌ها را برای ۶ هفته با روش تمرین نوع استقامتی و مقاومتی ورزش دادند و تفاوتی بین میزان به دست آوری نسبی سلول‌های ماهواره‌ای بین گروه‌ها در گروه‌های عضلانی مشابه مشاهده نکردند [۶۵]. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که تمرین مقاومتی و استقامتی به یک میزان ذخیره سلول‌های ماهواره‌ای^۳ را تقویت می‌کند. با این وجود باید این نکته یادآوری شود در حالی که تمرین مقاومتی منجر به افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای می‌گردد و افزایش توده‌ی عضلانی

و هسته‌های عضلانی همراه آن دیده می‌شود [۳۹، ۴۰، ۶۷] ولی تمرین استقامتی علی‌رغم افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای عموماً نمی‌تواند توده عضلانی [۶۸، ۶۹] یا هسته‌های عضلانی [۳۹، ۴۰، ۶۵] را افزایش دهد. بنابراین باوجود اینکه که توان ترمیم و بازسازی با افزایش سلول‌های ماهواره‌ای به تارچه‌ها در هر دو نوع تمرین افزایش می‌یابد، به نظر می‌رسد تنظیم توده عضلانی از آنچه تمرین استقامتی و مقاومتی سبب افزایش در ذخیره سلول‌های ماهواره‌ای می‌گردند، مستقل (حداقل تا حدودی) باشد. این موضوع در تجویز ورزش افرادی که از شرایط کاهش توده عضلانی یا سارکوپنیا رنج می‌برند و بدست آوری توده‌ی عضلانی اهمیت ویژه‌ای برای آنها دارد، قابل ملاحظه می‌باشد. در آخر به نظر می‌رسد در پاسخ سلول‌های ماهواره‌ای به تمرین تفاوت بین فیبرهای عضلانی وجود داشته باشد. هرچند برخی مطالعات عدم وجود تفاوت بین تعداد سلول‌های ماهواره‌ای فیبرهای نوع I، II عضلات انسان را گزارش کرده‌اند [۳۴، ۷۰]، یافته‌هایی وجود دارد که پیشنهاد کرده‌اند که تارچه‌های عضلانی نوع I تعداد سلول‌های ماهواره‌ای بیشتری را نسبت به فیبرهای نوع II عضلات تمرین نکرده جوندگان دارند [۶۵، ۷۱]. باید یادآوری شود که این مطالعات روی جوندگان بوده که به صورت خاص عضلات تند و کند را مورد بررسی قرار داده‌اند تا اینکه عضلات ترکیبی را آزمایش کنند. با این وجود تفاوت در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای در انسان هنگام مطالعه فیبرهای عضلانی افراد جوان دیده نشده است [۴۵، ۷۲، ۷۳]. در پاسخ به تمرین فیبرهای نوع II افزایش در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای دارند، در حالی که فیبرهای نوع I افزایش از خود نشان ندادند [۳۸، ۶۵]. این موضوع قابل درک است چرا که این فیبرها هستند که بیشترین پاسخ هایپرتروفی را پس از تمرین مقاومتی دارند؛ این یافته‌ها هنوز در مطالعات انسانی با آزمودنی‌های جوان به اثبات نرسیده‌اند [۹]. چنانچه در تحقیقات زیادی مانند

1. Verney
2. Smith & Merry
3. satellite cell pool

هسته‌های عضلانی در انسان تنها همزمان با افزایش چشمگیری در هایپرتروفی مایوفیبرها دیده می‌شود [۴۰، ۶۲]. سلول‌های ماهواره‌ای افراد سالمند و جوان پاسخ دهی مشابهی به ورزش در افزایش تعداد و وضعیت فعال شدن [۳۸، ۵۹، ۶۲، ۶۴] و مشارکت در هایپرتروفی عضلانی دارند [۳۹]. جالب است که به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی پاسخ هایپرتروفی عضلانی متفاوتی در مردان و زنان جوان دارند [۴۱] و تعداد سلول‌های ماهواره‌ای فقط در مردان جوان در پاسخ به تمرین مقاومتی افزایش می‌یابد [۷۴]. عنوان شده که سلول‌های ماهواره‌ای برای هایپرتروفی ناشی از اضافه بار در عضلات اسکلتی موش‌ها و رت‌ها ضروری هستند [۲۳، ۵۷، ۷۵] و در مقابل دیده شده که مایواستاتین سبب آتروفی عضلانی و مهار مایواستاتین سبب هایپرتروفی می‌شود، ولی به نظر می‌رسد سلول‌های ماهواره‌ای در این هایپرتروفی عضلانی به واسطه مهار مایواستاتین نقش نداشته باشند [۷۶]. با توجه به یافته‌های موجود پیشنهاد می‌شود پاسخ هایپرتروفیک و بازسازی عضلانی وابسته به سلول‌های ماهواره‌ای متفاوتی، بسته به الگوهای ورزشی مختلف (استقامتی، مقاومتی، کشش و...) وجود داشته باشد که باید در مطالعات بعدی این موضوع روشن گردد.

مشارکت سلول‌های ماهواره‌ای در بازسازی

عضلانی

مدارک اندکی نشان می‌دهند برخی سلول‌های ماهواره‌ای معنی بنیادی را تکمیل می‌کنند- سلولی که قادر است به سلول جدید تمایز یافته یا خود نوسازی را انجام دهد- [۷۷]. برخی پژوهش‌ها نشان دادند سلول‌های ماهواره‌ای خاموش موش پیوند شده به عضلات دیستروفی موشها در هر دوی بازسازی فیبرهای عضلانی و به لحاظ عملکردی تبدیل به سلول ماهواره‌ای شدن شرکت دارند [۷۸]. حجم مطالعات حیوانی و انسانی اقتضا می‌کند که زودتر به سمت پژوهش‌های کاربردی انسانی توجه گردد. اما نقص کار این است که داده‌ها اکثراً از

وردجیک^۱ و همکاران (۲۰۰۹) گزارش شده که تارهای نوع II نسبت به تارهای نوع I سطوح پایه سلول‌های ماهواره‌ای کمتری دارند [۳۸].

سلول‌های ماهواره‌ای پس از ورزش استقامتی و مقاومتی کوتاه مدت فعال می‌شوند و تکثیر می‌یابند ولی افزایش در تعداد آنها با تمرین طولانی مدت استقامتی یا مقاومتی صورت می‌گیرد [۹]. عامل افزایش دهنده این فعال سازی می‌تواند عوامل رشدی و ایمنی باشند که از عضلات آسیب دیده آزاد شده و با الگوی پاراکراین بر سلول‌های ماهواره‌ای اثر می‌گذارند. به هر حال تاکنون این فرایند بطور کامل درک نشده و عنوان شده است که می‌تواند چند محوره باشد، تحت تأثیر عوامل رشد مثل IGF-1، TGF- β ، HGF، مایواستاتین، عوامل ایمنی از قبیل سایتوکاین‌های IL-6 و IL-15، عوامل پاراکراین مثل MGF، عوامل ساختاری مانند غشای پایه و هسته‌های عضلانی باشد. بحث در خصوص اثر ورزش بر این مکانسیم‌ها کنترلی در این مقاله مروری نمی‌گنجد. بهر حال نیاز به مطالعات انسانی بیشتری برای مشخص نمودن مکانسیم‌های دقیق پشت سر این فرایندها و اینکه چگونه این عوامل سازگاری عضلات اسکلتی با ورزش در شرایط بیماری، جمعیت سالمند و ورزشکاران را تحت تأثیر قرار می‌دهند، وجود دارد [۵۶]، چرا که افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای برای حفظ عملکرد معمول عضلانی ضروری است [۵۶].

شرکت سلول‌های ماهواره‌ای در هایپرتروفی

عضلانی

در سالهای اخیر مشارکت فعال شدن و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای در تسریع سیگنال دهی هایپرتروفی عضلات اسکلتی انسان پیشنهاد شده است. در حالی که عنوان شده هسته‌های عضلانی محدودیت یا سقفی^۲ را برای هایپرتروفی تارچه‌های عضلانی ایجاد می‌کنند [۴۰]. افزایش

1. Verdijk
2. ceiling

موش است و سلول‌های ماهواره‌ای موش‌ها هم متفاوت عمل می‌کنند. چنانچه ظرفیت بازسازی عضلانی سلول‌های ماهواره‌ای در موش‌ها به کنام وابسته نمی‌باشد و سلول‌های ماهواره‌ای خاموش جدا شده از فیبرهای عضلانی، توانایی بازسازی عضلانی و به صورت کاربردی افزایش ذخیره سلول‌های ماهواره‌ای موش‌های دچار نقص - دیستروفی را دارند [۷۸-۸۰] ولی امکان کار مشابه انسانی بدلیل مشکلات اخلاقی و برداشت سلول‌های ماهواره‌ای کافی برای پیوند و ردیابی اینکه سلول‌های اهدا شده به سلول ماهواره‌ای تبدیل می‌شوند، در بدن انسان وجود ندارد. پس باید چه کار کرد؟ زودتر به کارهای انسانی پرداخته شود و سلول‌های ماهواره‌ای انسان را بشناسیم و در اتاق عمل و قطع عضوها بگیریم و با کسب دانش و فن آوری نگهداری، آنها را در حالت خاموش نگه داشته در موارد نیاز فعال کرده و تکثیر داده و در درمان سلولی مورد استفاده قرار دهیم. علاوه براین به خاطر غیر عملی بودن گرفتن SCها از عضلات اهداکننده برای درمان بیماران، تکثیر این سلول‌ها در محیط آزمایشگاه ضروری به نظر می‌رسد.

محدودیت اصلی استفاده از سلول‌های پیش‌آهنگ عضله ساز^۲ (MPC) برای درمان دیستروفی عضلانی این است که این سلول‌ها ظرفیت بازسازی خودشان را پس از کشت بافتی از دست می‌دهند [۷۹]. مشابه موش‌ها، توانایی بازسازی MPCهای انسانی پس از تکثیر در آزمایشگاه کاهش می‌یابد [۸۱، ۸۲] که می‌تواند به خاطر افزایش سن این رده سلول‌ها در طول دوره‌ی کشت باشد [۸۳]. تکثیر MPCهای انسانی و موش در محیط آزمایشگاه می‌تواند سبب تقویت مؤلفه‌های بنیادی بودن (در پیش گرفتن سرنوشت تمایز) و در نتیجه از دست رفتن آنها شود. لذا شناسایی عواملی که سبب بازگشت سلول‌های ماهواره‌ای از حالت تکثیر یافته به حالت خاموش می‌شوند به همان اندازه شناسایی عوامل مؤثر در فعال سازی این سلول‌ها حائز اهمیت است.

قابلیت بنیادی بودن سلول‌های ماهواره‌ای می‌تواند از شرایط کشت بافت مثل سیگنال‌های رسیده از سوپستراها، اجزاء محیط کشت، عوامل رشد، و خود سلول‌ها، یا اتفاقات قبلی در پیشینه حیات این جمعیت سلول‌ها تأثیر بپذیرد. در حال حاضر راهبردهایی مثل حفظ زیررده‌ای سلول‌های بنیادی چند توان^۳ در شرایط اکسیژن پایین [۸۴]، استفاده از عوامل رشدی و سوپستراها برای بازسازی کنام [۳۵] تحت بررسی و پژوهش هستند. با مشخص شدن اینکه تنها تعداد کمی از MPCهای کشت شده موش‌ها در *in vivo* پس از پیوند درون عضلانی [۷۹] زنده می‌مانند و اینها سلول‌هایی هستند که در محیط آزمایشگاه تکثیر نمی‌یابند [۸۵] و همچنین مشکلات تکنیکی ردیابی حرکت MPCهای انسانی پیوند شده به عضلات موش‌ها [۵، ۸۶، ۸۷] سبب شده که بررسی نقش مشارکتی این سلول‌ها در بازسازی عضلانی دشوار باشد. با این وجود گزارش شده که MPCهای انسانی در بازسازی فیبرهای عضلانی موش‌ها شرکت دارند [۸۱، ۹۰-۸۸].

چنانچه مشاهده شده هنگام پیوند تعداد برابر MPCهای انسانی و موش به موش‌ها، MPCهای انسانی نسبت به MPCهای موش، جمعیت کناری (گروهی از سلول‌های بنیادی عضله ساز) بسیار کمتری را تشکیل می‌دهند [۸۱]. لذا پیشنهاد شده مایوبلاست‌های انسانی بازسازی با کارآمدی مایوبلاست‌های موش‌ها ندارند، شاید این تفاوت اثربخشی به غیر خودی بودن پیوند^۴ مربوط باشد.

علاوه بر این هر دوی MPCهای موش [۹۱] و انسانی [۹۲] قادر به مهاجرت به مکان دورتر از محل تزریق نیستند. این یک محدودیت دیگر استفاده از این سلول‌ها به عنوان ابزار درمان و بازسازی می‌باشد [۷۹]. به نظر می‌رسد MPCهای انسان و موش پاسخ متفاوت *in vivo* دارند؛ چرا که دیده شده MPCهای انسانی در عضله موش میزبان وارد مرحله تکثیر نشدند و نتوانستند منجر به بازسازی عضلات اسکلتی و

3. Pluripotent
4. xeongrafts

1. impractical
2. myogenic progenitor cell

بالا بوده و نتیجه به صورت یک مشاهده از سازه است. اخیراً ابعاد مولکولی و شاخص‌های مولکولی و ژنی این سلول‌ها اندازه‌گیری می‌شود، ولی مشکلاتی در خصوص این شاخص‌ها نیز وجود دارد چرا که اولاً این شاخص‌ها در گونه‌های مختلف جانداران ترجمه یکسانی ندارند [۷۹] و دوم اینکه گزارشات مختلفی در خصوص وجود تفاوت بین نحوه آرایش ذخایر سلول‌های ماهواره‌ای وجود دارد [۸۰]. با این وجود (Pax7) به عنوان شاخص استاندارد طلائی فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای بین گونه‌های مختلف شناسایی شده و به نظر می‌رسد بیان همزمان Pax3 و Pax7 ذخایر سلول‌های ماهواره‌ای جوندگان را مشخص می‌کند [۷۹].

تحقیقات روی سلول‌های ماهواره‌ای و بنیادی

عضله اسکلتی در ایران

در ایران تاکنون تحقیق انسانی بر روی سلول‌های ماهواره‌ای انجام نگرفته است. هر چند در چند مطالعه کاربرد سلول‌های بنیادی عضله اسکلتی در تمایز به کاردیومیوسیت‌های بالغ [۱۰۷-۱۰۵] بررسی شده است. برای اطلاعات بیشتر خواندن مقاله مروری جمال پور و همکاران (۱۳۹۱) با عنوان مهندسی بافت عضله اسکلتی [۱۰۸] پیشنهاد می‌شود.

در تحقیق دیگری بر روی عضله اسکلتی انسان شریفی اقدس و همکاران با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از عضله اسکلتی که از عضله رکتوس شکم بیماران گرفته شد موفق شدند طی کشت و چند مرحله پاساژ میوتیوب‌های چند هسته‌ای را تولید کنند و امیدوار باشند در آینده از آنها در ترمیم اسفکتر مئانه افراد مسن استفاده کنند [۱۰۹]. در این تحقیق سن بیماران گزارش نشده که با توجه به اینکه سن یکی از عوامل اصلی اثر گذار بر این رده سلول هاست می‌تواند در نتایج بدست آمده نقش مداخله‌ای داشته باشد. ثالی و همکاران (۱۳۸۹) برای نخستین بار در ایران به بررسی اثر فعالیت ورزشی

بازسازی اثربخش کنام سلول‌های ماهواره‌ای کردند [۹۰]. عوامل محیطی تعدیل کننده مایوبلاست‌ها و سلول‌های ماهواره‌ای پیوند داده شده انسان و موش که سبب پیش بردن بازسازی عضلانی و خودنوسازی می‌شوند هنوز بدرستی شناخته نشده‌اند [۷۹]. سلول‌های دیگر ساکن عضله مثل ماکروفاژها [۹۳، ۹۴]، عروق خونی کوچک [۹۵]، اعصاب [۹۶]، سلول‌های عضلات صاف، فیبروبلاست‌ها [۹۷] و خود فیبرهای عضلانی [۹۸، ۹۹] بر ظرفیت حیات، تکثیر، مهاجرت و بازسازی سلول‌های ماهواره‌ای اثر می‌گذارند. شواهدی وجود دارد که عوامل رشدی مثل عامل رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1) [۱۰۰]، HGF و عامل رشد فیبروبلاستی (FGF) درون زاد بدن [۱۰۱] موجب بازسازی ناشی از مایوبلاست‌های اهدا شده انسانی در موش‌ها می‌شوند [۸۱]. ایزوفورم‌های مختلف عوامل رشدی اثر یکسانی ندارند، چنانچه IGF-6 هیچگونه اثری [۱۰۲] یا حتی اثر اخلاص گری [۱۰۲] در بازسازی عضلانی دارد. ایزوفورم‌های FGF هم می‌توانند اثرات متفاوتی داشته باشند [۱۰۳]. حتی غلظت عامل رشدی خاص و تعامل آن با دیگر عوامل مثل تعامل HGF و مایواستاتین می‌تواند اثر حیاتی بر سلول‌های ماهواره‌ای داشته باشد [۱۰۴].

در مجموع عناصر ساختاری کنام (غشا پایه و تارچه) و عوامل ترشحی از سلول‌های موضعی (مثل عروق خونی، سلول‌های ایمنی، اتصال عصبی عضلانی و ...) و عوامل سیستمیک مثل IGF-1 بر رفتار (فعال سازی، تکثیر و تمایز نهایی) سلول‌های ماهواره‌ای اثرگذار هستند.

شاخص‌های مولکولی سلول‌های ماهواره‌ای

امروزه در تحقیقات شاخص‌های پروتئینی سرولوژیک سیستمیک (مثل IGF-1 و HGF)، ژنی (از قبیل MyoD و مایوژنین) و بافت شناسی (Pax7 و CD56) برای اندازه‌گیری سلول‌های ماهواره‌ای استفاده می‌شود. تشخیص سلول‌های ماهواره‌ای با میکروسکوپ الکترونی می‌تواند صورت گیرد. این روش هزینه بر بوده و نیازمند صرف زمان و مهارت

TGF- β را مشاهده کردند. محقق بدون اندازه‌گیری سلول‌های ماهواره‌ای در عنوان تحقیق متغیرهای مورد بررسی را فاکتورهای اثرگذار بر سلول‌های ماهواره‌ای عنوان نموده در حالی که در تحقیق هیچگونه شاخص مستقیمی از فعالیت، تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای اندازه‌گیری نشده است تا با استناد قوی اثر بخشی برنامه تمرین مقاومتی بکارگرفته شده بر سلول‌های ماهواره‌ای بررسی شود. گزارش وزن حیوانات در پایان پروتکل ۸ هفته‌ای تمرین مقاومتی و همچنین طبق اظهار نظر محقق اندازه‌گیری درصد چربی حیوانات می‌توانست موجب برطرف شدن ضعف‌های این تحقیق باشد [۱۱۲].

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی متون و مطالعات انجام شده نشان می‌دهد سلول‌های ماهواره‌ای به‌عنوان اصلی‌ترین سلول‌های بنیادی مشارکت‌کننده در فرآیندهای ترمیم، بازسازی و رشد عضلانی تحت تأثیر مداخله‌های ورزشی گوناگون قرار می‌گیرند، بدین معنی که فعال شدن، تکثیر و تمایز این سلول‌ها متأثر از ورزش تغییر می‌کند. با این وجود هنوز نمی‌توان در خصوص حجم و آستانه مشخص تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی لازم جهت فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای و مدت زمان ماندگاری پاسخ و سازگاری سلول‌های ماهواره‌ای با این الگوهای ورزشی به خاطر مطالعات اندک انجام شده و تناقض در یافته‌ها نتیجه‌گیری کرد. در اکثر مطالعات تمرینات شدید برون‌گرایی مقاومتی با هدف القاء آسیب عضلانی و فعال‌سازی و تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای بررسی شده است، در حالی که برخی مطالعات عنوان کرده‌اند شدت تمرین استقامتی از مدت این نوع تمرینات مهم‌تر است. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که حجم تمرین مقاومتی عامل اثر گذارتری نسبت به شدت تمرین مقاومتی در فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای و پاسخ هایپرتروفی به این نوع تمرینات می‌باشد.

از آنجا که مطالعات تفاوت وابسته به عضلات درگیر و تارهای فراخوانی شده هنگام فعالیت ورزشی در پاسخ دهی

استقامتی و مکمل استروژن بر سلول‌های ماهواره‌ای پرداختند. در این تحقیق که بر روی ۳۵ رت سه ماهه تخمدان برداری شده انجام گرفت، اجرای ۸ هفته تمرین ۳ روز در هفته با شدت تخمینی ۷۰-۸۰٪ VO_{2max} موجب افزایش ۱/۵ برابری تعداد سلول‌های ماهواره‌ای اندازه‌گیری شده با روش ایمنوهیستوشیمیایی و شاخص CD56 گردید و مصرف مکمل استروژن به تنهایی و به همراه فعالیت بدنی به ترتیب سبب کاهش ۷۳/۹ و ۶۸ درصدی این سلول‌ها شدند. الگوی فعالیت بدنی مورد استفاده این مطالعه از نوع استقامتی فزاینده بود به گونه‌ای که مدت از ۲۵ دقیقه در ابتدای تحقیق به ۵۰ دقیقه تا هفته هشتم افزایش و سرعت دویدن روی تردمیل از ۱۸ متر بر دقیقه به ۳۰ متر بر دقیقه رسید که معادل ۷۰-۸۰٪ VO_{2max} شدت آن تخمین خورده است [۱۱۰]. عضله مورد بررسی عضله نعلی بود که بیشتر از فیبرهای نوع I (نوع II) تشکیل شده که سطوح استراحتی بالاتری از سلول‌های ماهواره‌ای را دارا هستند ولی در پاسخ دهی به تمرین، نسبت به تارهای نوع II افزایش کمتری را نشان می‌دهند [۱۱۱]. لذا تفاوت در اعمال بار مکانیکی، عضلات مورد مطالعه متفاوت و نوع فیبرها بکارگرفته می‌تواند دلیل اختلاف در نتایج مشاهده شده باشد.

کاهش کمتر تعداد سلول‌های ماهواره‌ای در گروه فعالیت ورزشی و مصرف مکمل نسبت به گروه مکمل تنها می‌تواند نشاندهنده اثر مثبت فعالیت بدنی بر کاهش ناشی از استروژن سلول‌های ماهواره‌ای باشد. محقق نوع متفاوت فعالیت ورزشی، نوع تارهای عضلانی متفاوت و آزمودنی‌ها را از دلایل احتمالی تناقض در یافته‌های مشاهده شده با تحقیقات پیشین عنوان نموده است [۱۱۰].

بروجنی و همکاران (۱۳۹۱) با بررسی اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر مایواستاتین، TGF- β و FGF-2 در ۲۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار با تناوب ۵ بار در هفته و با حمل وزنه ۳۰ درصد وزن بدن در شروع و رسیدن به ۲۰۰٪ وزن بدن در پایان برنامه، کاهش مایواستاتین، افزایش FGF-2 و عدم تغییر

اسکلتی، بهبود عملکرد و هموستاز بافت عضله اسکلتی و رسیدن به شرایط ایده آل داشتن رزمندگان و ورزشکارانی با قدرت، استقامت، سرعت و توان عضلانی بالا، قلمرو پژوهشی- بالینی- کاربردی مورد توجه ویژه‌ای است. در این راستا نقش ورزش و فعالیت بدنی به عنوان یک رویکرد فیزیولوژیک فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای در کنار سایر روش‌های دارویی و پاتولوژیک مانند ایجاد آسیب عضلانی، سوختگی، پرتوافکنی و تحریک الکتریکی تحت بررسی و مطالعه می‌باشد.

سلول‌های ماهواره‌ای را پیشنهاد کرده اند، در مطالعه نقش تعاملی این سلول‌ها در هایپرتروفی و بازسازی عضلانی متعاقب ورزش، علاوه بر در نظر گرفتن نوع تمرین و عوامل تعیین کننده حجم تمرین، گروه‌های عضلانی و نوع تار عضلانی مورد بررسی نیز باید مورد ملاحظه قرار گیرد. چنانچه جمال پور و همکاران نیز در مقاله مروری خود نتیجه‌گیری کرده‌اند هنوز راه طولانی برای جایگزینی عضله اسکلتی [۱۰۸] پیش رو وجود دارد. استفاده از سلول‌های ماهواره‌ای در سلول-درمانی و به منظور بازسازی عضله

References

1. Moss FP, Leblond CP. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *The Anatomical record*. 1971;170(4):421-435.
2. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *The Journal of biophysical and biochemical cytology*. 1961;9:493-495.
3. Morgan JE, Zammit PS. Direct effects of the pathogenic mutation on satellite cell function in muscular dystrophy. *Experimental cell research*. 2010;316(18):3100-3108.
4. Schultz E, Gibson MC, Champion T. Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: an EM and radioautographic study. *The Journal of experimental zoology*. 1978;206(3):451-456.
5. Morgan JE, Gross JG, Pagel CN, Beauchamp JR, Fassati A, Thrasher AJ, et al. Myogenic cell proliferation and generation of a reversible tumorigenic phenotype are triggered by preirradiation of the recipient site. *The Journal of cell biology*. 2002;157(4):693-702.
6. Shefer G, Rauner G, Yablonka-Reuveni Z, Benayahu D. Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PloS one*. 2010;5(10):e13307.
7. Shefer G, Rauner G, Stuelsatz P, Benayahu D, Yablonka-Reuveni Z. Moderate-intensity treadmill running promotes expansion of the satellite cell pool in young and old mice. *The FEBS journal*. 2013;280(17):4063-4073.
8. Dhawan J, Rando TA. Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. *Trends in cell biology*. 2005;15(12):666-673.
9. Martin NR, Lewis MP. Satellite cell activation and number following acute and chronic exercise: a mini review. *Cellular and Molecular Exercise Physiology*. 2012;1(1):e3.
10. Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clinical genetics*. 2000;57(1):16-25.
11. Zammit PS, Heslop L, Hudon V, Rosenblatt JD, Tajbakhsh S, Buckingham ME, et al. Kinetics of myoblast proliferation show that resident satellite cells are competent to fully regenerate skeletal muscle fibers. *Experimental cell research*. 2002;281(1):39-49.
12. Cornelison DD, Wold BJ. Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells. *Developmental biology*. 1997;191(2):270-283.
13. Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, Hudon V, Partridge TA, Beauchamp JR. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? *The Journal of cell biology*. 2004;166(3):347-357.
14. Relaix F, Montarras D, Zaffran S, Gayraud-Morel B, Rocancourt D, Tajbakhsh S, et al. Pax3 and Pax7 have distinct and overlapping functions in adult muscle progenitor cells. *The Journal of cell biology*. 2006;172(1):91-102.
15. Gopinath SD, Rando TA. Stem cell review series: aging of the skeletal muscle stem cell niche. *Aging cell*. 2008;7(4):590-598.
16. Alexakis C, Partridge T, Bou-Gharios G. Implication of the satellite cell in dystrophic muscle fibrosis: a self-perpetuating mechanism of collagen overproduction. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2007;293(2):C661-669.
17. Wu X, Walters TJ, Rathbone CR. Skeletal muscle satellite cell activation following cutaneous burn in rats. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2013;39(4):736-744.
18. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2005;288(2):R345-353.
19. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exercise immunology review*. 2012;18:42-97.

20. Tatsumi R, Hattori A, Ikeuchi Y, Anderson JE, Allen RE. Release of hepatocyte growth factor from mechanically stretched skeletal muscle satellite cells and role of pH and nitric oxide. *Molecular biology of the cell*. 2002;13(8):2909-2918.
21. Wozniak AC, Pilipowicz O, Yablonka-Reuveni Z, Greenway S, Craven S, Scott E, et al. C-Met expression and mechanical activation of satellite cells on cultured muscle fibers. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2003;51(11):1437-1445.
22. Appell HJ, Forsberg S, Hollmann W. Satellite cell activation in human skeletal muscle after training: evidence for muscle fiber neof ormation. *Int J Sports Med*. 1988;9(4):297-299.
23. Rosenblatt JD, Yong D, Parry DJ. Satellite cell activity is required for hypertrophy of overloaded adult rat muscle. *Muscle & nerve*. 1994;17(6):608-613.
24. Anderson J, Pilipowicz O. Activation of muscle satellite cells in single-fiber cultures. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. 2002;7(1):36-41.
25. Tatsumi R, Anderson JE, Nevoret CJ, Halevy O, Allen RE. HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Developmental biology*. 1998;194(1):114-128.
26. Farup J, Rahbek SK, Riis S, Vendelbo MH, Paoli F, Vissing K. Influence of exercise contraction mode and protein supplementation on human skeletal muscle satellite cell content and muscle fiber growth. *Journal of applied physiology*. 2014;117(8):898-909.
27. Snijders T, Verdijk LB, Smeets JS, McKay BR, Senden JM, Hartgens F, et al. The skeletal muscle satellite cell response to a single bout of resistance-type exercise is delayed with aging in men. *Age*. 2014;36(4):9699.
28. Valero MC, Huntsman HD, Liu J, Zou K, Boppart MD. Eccentric exercise facilitates mesenchymal stem cell appearance in skeletal muscle. *PloS one*. 2012;7(1):e29760.
29. Babcock L, Escano M, D'Lugos A, Todd K, Murach K, Luden N. Concurrent aerobic exercise interferes with the satellite cell response to acute resistance exercise. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2012;302(12):R1458-1465.
30. Cermak NM, Snijders T, McKay BR, Parise G, Verdijk LB, Tarnopolsky MA, et al. Eccentric exercise increases satellite cell content in type II muscle fibers. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(2):230-237.
31. Bellamy LM. Temporal pattern of type ii fibre-specific satellite cell expansion to exercise correlates with human muscle hypertrophy: Potential role for myostatin. 2012.
32. Burd NA, West DW, Staples AW, Atherton PJ, Baker JM, Moore DR, et al. Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men. *PloS one*. 2010;5(8):e12033.
33. Roberts MD, Dalbo VJ, Kerksick CM. Postexercise myogenic gene expression: are human findings lost during translation? *Exercise and sport sciences reviews*. 2011;39(4):206-211.
34. Walker DK, Fry CS, Drummond MJ, Dickinson JM, Timmerman KL, Gundersmann DM, et al. PAX7+ satellite cells in young and older adults following resistance exercise. *Muscle & nerve*. 2012;46(1):51-59.
35. McKay BR, Toth KG, Tarnopolsky MA, Parise G. Satellite cell number and cell cycle kinetics in response to acute myotrauma in humans: immunohistochemistry versus flow cytometry. *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 17):3307-3320.
36. Hulmi JJ, Kovanen V, Lisko I, Selanne H, Mero AA. The effects of whey protein on myostatin and cell cycle-related gene expression responses to a single heavy resistance exercise bout in trained older men. *European journal of applied physiology*. 2008;102(2):205-213.
37. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, van Loon LJ. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age*. 2014;36(2):545-547.
38. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RA, Meijer K, Savelberg HH, Dendale P, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(3):332-339.
39. Kadi F, Thörnell LE. Concomitant increases in myonuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training. *Histochemistry and cell biology*. 2000;113(2):99-103.
40. Petrella JK, Kim JS, Mayhew DL, Cross JM, Bamman MM. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. *Journal of applied physiology*. 2008;104(6):1736-1742.
41. Kosek DJ, Kim JS, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *Journal of applied physiology*. 2006;101(2):531-544.
42. Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *The Journal of physiology*. 2004;558(Pt 3):1005-1012.
43. van de Vyver M, Myburgh KH. Cytokine and satellite cell responses to muscle damage: interpretation and possible confounding factors in human studies. *Journal of muscle research and cell motility*. 2012;33(3-4):177-185.

44. Mackey AL, Brandstetter S, Schjerling P, Bojsen-Moller J, Qvortrup K, Pedersen MM, et al. Sequenced response of extracellular matrix deadhesion and fibrotic regulators after muscle damage is involved in protection against future injury in human skeletal muscle. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2011;25(6):1943-1959.
45. Snijders T, Verdijk LB, Hansen D, Dendale P, van Loon LJ. Continuous endurance-type exercise training does not modulate satellite cell content in obese type 2 diabetes patients. *Muscle & nerve*. 2011;43(3):393-401.
46. Snijders T, Verdijk LB, Beelen M, McKay BR, Parise G, Kadi F, et al. A single bout of exercise activates skeletal muscle satellite cells during subsequent overnight recovery. *Experimental physiology*. 2012;97(6):762-773.
47. Olsen S, Aagaard P, Kadi F, Tufekovic G, Verney J, Olesen JL, et al. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *The Journal of physiology*. 2006;573(Pt 2):525-534.
48. Shelmadine B, Cooke M, Buford T, Hudson G, Redd L, Leutholtz B, et al. Effects of 28 days of resistance exercise and consuming a commercially available pre-workout supplement, NO-Shotgun(R), on body composition, muscle strength and mass, markers of satellite cell activation, and clinical safety markers in males. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2009;6:16.
49. Wernbom M, Apro W, Paulsen G, Nilsen TS, Blomstrand E, Raastad T. Acute low-load resistance exercise with and without blood flow restriction increased protein signalling and number of satellite cells in human skeletal muscle. *European journal of applied physiology*. 2013;113(12):2953-2965.
50. Nielsen JL, Aagaard P, Bech RD, Nygaard T, Hvid LG, Wernbom M, et al. Proliferation of myogenic stem cells in human skeletal muscle in response to low-load resistance training with blood flow restriction. *The Journal of physiology*. 2012;590(Pt 17):4351-4361.
51. Crameri RM, Aagaard P, Qvortrup K, Langberg H, Olesen J, Kjaer M. Myofibre damage in human skeletal muscle: effects of electrical stimulation versus voluntary contraction. *The Journal of physiology*. 2007;583(Pt 1):365-380.
52. Mikkelsen UR, Langberg H, Helmark IC, Skovgaard D, Andersen LL, Kjaer M, et al. Local NSAID infusion inhibits satellite cell proliferation in human skeletal muscle after eccentric exercise. *Journal of applied physiology*. 2009;107(5):1600-1611.
53. Smith HK, Maxwell L, Rodgers CD, McKee NH, Plyley MJ. Exercise-enhanced satellite cell proliferation and new myonuclear accretion in rat skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2001;90(4):1407-1414.
54. Parise G, McKinnell IW, Rudnicki MA. Muscle satellite cell and atypical myogenic progenitor response following exercise. *Muscle & nerve*. 2008;37(5):611-619.
55. Eksteen GJ. Satellite cell proliferation in response to a chronic laboratory-controlled uphill vs. downhill interval training intervention, Stellenbosch: University of Stellenbosch; 2006.
56. Kurosaka M, Naito H, Ogura Y, Machida S, Katamoto S. Satellite cell pool enhancement in rat plantaris muscle by endurance training depends on intensity rather than duration. *Acta physiologica*. 2012;205(1):159-166.
57. Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJ. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing research reviews*. 2009;8(4):328-338.
58. Gibala MJ, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Stauber WT, Elorriaga A. Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *Journal of applied physiology*. 1995;78(2):702-708.
59. Crameri RM, Langberg H, Magnusson P, Jensen CH, Schroder HD, Olesen JL, et al. Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise. *The Journal of physiology*. 2004;558(Pt 1):333-340.
60. Dreyer HC, Blanco CE, Sattler FR, Schroeder ET, Wiswell RA. Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise. *Muscle & nerve*. 2006;33(2):242-253.
61. O'Reilly C, McKay B, Phillips S, Tarnopolsky M, Parise G. Hepatocyte growth factor (HGF) and the satellite cell response following muscle lengthening contractions in humans. *Muscle & nerve*. 2008;38(5):1434-1442.
62. Mackey AL, Kjaer M, Charifi N, Henriksson J, Bojsen-Moller J, Holm L, et al. Assessment of satellite cell number and activity status in human skeletal muscle biopsies. *Muscle & nerve*. 2009;40(3):455-465.
63. Paulsen G, Egnér IM, Drange M, Langberg H, Benestad HB, Fjeld JG, et al. A COX-2 inhibitor reduces muscle soreness, but does not influence recovery and adaptation after eccentric exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20(1):e195-207.
64. Kadi F, Charifi N, Denis C, Lexell J, Andersen JL, Schjerling P, et al. The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2005;451(2):319-327.
65. Smith HK, Merry TL. Voluntary resistance wheel exercise during post-natal growth in rats enhances skeletal muscle satellite cell and myonuclear content at adulthood. *Acta physiologica*. 2012;204(3):393-402.

66. Verney J, Kadi F, Charifi N, Feasson L, Saafi MA, Castells J, et al. Effects of combined lower body endurance and upper body resistance training on the satellite cell pool in elderly subjects. *Muscle & nerve*. 2008;38(3):1147-1154.
67. Bruusgaard JC, Johansen IB, Egner IM, Rana ZA, Gundersen K. Myonuclei acquired by overload exercise precede hypertrophy and are not lost on detraining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(34):15111-15116.
68. Hoppeler H, Howald H, Conley K, Lindstedt SL, Claassen H, Vock P, et al. Endurance training in humans: aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 1985;59(2):320-327.
69. Ingjer F. Effects of endurance training on muscle fibre ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. *The Journal of physiology*. 1979;294:419-432.
70. Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Thornell LE. Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999;31(11):1528-1534.
71. Shefer G, Van de Mark DP, Richardson JB, Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Developmental biology*. 2006;294(1):50-66.
72. Kadi F, Charifi N, Henriksson J. The number of satellite cells in slow and fast fibres from human vastus lateralis muscle. *Histochemistry and cell biology*. 2006;126(1):83-87.
73. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, Meijer K, Savelberg HH, van Loon LJ. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *American journal of physiology*. *Endocrinology and metabolism*. 2007;292(1):E151-157.
74. Petrella JK, Kim JS, Cross JM, Kosek DJ, Bamman MM. Efficacy of myonuclear addition may explain differential myofiber growth among resistance-trained young and older men and women. *American journal of physiology*. *Endocrinology and metabolism*. 2006;291(5):E937-946.
75. Rosenblatt JD, Parry DJ. Gamma irradiation prevents compensatory hypertrophy of overloaded mouse extensor digitorum longus muscle. *Journal of applied physiology*. 1992;73(6):2538-2543.
76. Amthor H, Otto A, Vulin A, Rochat A, Dumonceaux J, Garcia L, et al. Muscle hypertrophy driven by myostatin blockade does not require stem/precursor-cell activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(18):7479-7484.
77. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "stem cell". *Cell stem cell*. 2007;1(1):35-38.
78. Collins CA, Gnocchi VF, White RB, Boldrin L, Perez-Ruiz A, Relaix F, et al. Integrated functions of Pax3 and Pax7 in the regulation of proliferation, cell size and myogenic differentiation. *PloS one*. 2009;4(2):e4475.
79. Boldrin L, Muntoni F, Morgan JE. Are human and mouse satellite cells really the same? *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2010;58(11):941-955.
80. Ono Y, Boldrin L, Knopp P, Morgan JE, Zammit PS. Muscle satellite cells are a functionally heterogeneous population in both somite-derived and branchiomeric muscles. *Developmental biology*. 2010;337(1):29-41.
81. Brimah K, Ehrhardt J, Mouly V, Butler-Browne GS, Partridge TA, Morgan JE. Human muscle precursor cell regeneration in the mouse host is enhanced by growth factors. *Human gene therapy*. 2004;15(11):1109-1124.
82. Cooper RN, Thiesson D, Furling D, Di Santo JP, Butler-Browne GS, Mouly V. Extended amplification in vitro and replicative senescence: key factors implicated in the success of human myoblast transplantation. *Human gene therapy*. 2003;14(12):1169-1179.
83. Decary S, Mouly V, Butler-Browne GS. Telomere length as a tool to monitor satellite cell amplification for cell-mediated gene therapy. *Human gene therapy*. 1996;7(11):1347-1350.
84. Millman JR, Tan JH, Colton CK. The effects of low oxygen on self-renewal and differentiation of embryonic stem cells. *Current opinion in organ transplantation*. 2009;14(6):694-700.
85. Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN, Partridge TA. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *The Journal of cell biology*. 1999;144(6):1113-1122.
86. Watt DJ, Morgan JE, Partridge TA. Allografts of muscle precursor cells persist in the non-tolerized host. *Neuromuscular disorders : NMD*. 1991;1(5):345-355.
87. Gross JG, Morgan JE. Muscle precursor cells injected into irradiated mdx mouse muscle persist after serial injury. *Muscle & nerve*. 1999;22(2):174-185.
88. Huard J, Acsadi G, Jani A, Massie B, Karpati G. Gene transfer into skeletal muscles by isogenic myoblasts. *Human gene therapy*. 1994;5(8):949-958.
89. Silva-Barbosa SD, Butler-Browne GS, Di Santo JP, Mouly V. Comparative analysis of genetically engineered immunodeficient mouse strains as recipients for human myoblast transplantation. *Cell transplantation*. 2005;14(7):457-467.
90. Ehrhardt J, Brimah K, Adkin C, Partridge T, Morgan J. Human muscle precursor cells give rise to functional satellite cells in vivo. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2007;17(8):631-638.
91. El Fahime E, Torrente Y, Caron NJ, Bresolin MD, Tremblay JP. In vivo migration of transplanted myoblasts requires matrix metalloproteinase activity. *Experimental cell research*. 2000;258(2):279-287.

92. Skuk D, Goulet M, Roy B, Chapdelaine P, Bouchard JP, Roy R, et al. Dystrophin expression in muscles of duchenne muscular dystrophy patients after high-density injections of normal myogenic cells. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2006;65(4):371-386.
93. Malerba A, Vitiello L, Segat D, Dazzo E, Frigo M, Scambi I, et al. Selection of multipotent cells and enhanced muscle reconstruction by myogenic macrophage-secreted factors. *Experimental cell research*. 2009;315(6):915-927.
94. Chazaud B, Sonnet C, Lafuste P, Bassez G, Rimaniol AC, Poron F, et al. Satellite cells attract monocytes and use macrophages as a support to escape apoptosis and enhance muscle growth. *The Journal of cell biology*. 2003;163(5):1133-1143.
95. Rhoads RP, Johnson RM, Rathbone CR, Liu X, Temm-Grove C, Sheehan SM, et al. Satellite cell-mediated angiogenesis in vitro coincides with a functional hypoxia-inducible factor pathway. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2009;296(6):C1321-1328.
96. Tatsumi R, Wuollet AL, Tabata K, Nishimura S, Tabata S, Mizunoya W, et al. A role for calcium-calmodulin in regulating nitric oxide production during skeletal muscle satellite cell activation. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2009;296(4):C922-929.
97. Abou-Khalil R, Le Grand F, Pallafacchina G, Valable S, Authier FJ, Rudnicki MA, et al. Autocrine and paracrine angiopoietin 1/Tie-2 signaling promotes muscle satellite cell self-renewal. *Cell stem cell*. 2009;5(3):298-309.
98. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science*. 2007;317(5839):807-810.
99. Brack AS, Rando TA. Intrinsic changes and extrinsic influences of myogenic stem cell function during aging. *Stem cell reviews*. 2007;3(3):226-237.
100. Mourkioti F, Rosenthal N. IGF-1, inflammation and stem cells: interactions during muscle regeneration. *Trends in immunology*. 2005;26(10):535-542.
101. Miller KJ, Thaloer D, Matteson S, Pavlath GK. Hepatocyte growth factor affects satellite cell activation and differentiation in regenerating skeletal muscle. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2000;278(1):C174-181.
102. Fiore F, Sebillé A, Birnbaum D. Skeletal muscle regeneration is not impaired in Fgf6 ^{-/-} mutant mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;272(1):138-143.
103. Neuhaus P, Oustanina S, Loch T, Kruger M, Bober E, Dono R, et al. Reduced mobility of fibroblast growth factor (FGF)-deficient myoblasts might contribute to dystrophic changes in the musculature of FGF2/FGF6/mdx triple-mutant mice. *Molecular and cellular biology*. 2003;23(17):6037-6048.
104. Yamada M, Tatsumi R, Yamanouchi K, Hosoyama T, Shiratsuchi S, Sato A, et al. High concentrations of HGF inhibit skeletal muscle satellite cell proliferation in vitro by inducing expression of myostatin: a possible mechanism for reestablishing satellite cell quiescence in vivo. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2010;298(3):C465-476.
105. Baharvand H, Piryaei A, Rohani R, Taei A, Heidari MH, Hosseini A. Ultrastructural comparison of developing mouse embryonic stem cell- and in vivo-derived cardiomyocytes. *Cell biology international*. 2006;30(10):800-807.
106. Taha MF, Valojerdi MR. Effect of bone morphogenetic protein-4 on cardiac differentiation from mouse embryonic stem cells in serum-free and low-serum media. *International journal of cardiology*. 2008;127(1):78-87.
107. Hatami L, Valojerdi MR, Mowla SJ. Effects of oxytocin on cardiomyocyte differentiation from mouse embryonic stem cells. *International journal of cardiology*. 2007;117(1):80-89.
108. Jamalpoor Z, Asgari AR, Nourani MR. Skeletal muscle tissue engineering: Present and future. *Iranian Journal of Military Medicine* 2012;14(2):1-6. [Persian]
109. Sharifiaghdas F, Taheri M, Moghadasali R. Isolation of human adult stem cells from muscle biopsy for future treatment of urinary incontinence. *Urology journal*. 2011;8(1):54-59.
110. Salesi M, Sheikhaani H, Geramizade B, Tanide N. The effect of 8 weeks of selective exercise activity and estrogen supplement on satellite cells in ovariectomized rats. *Journal of sport biosciences*. 2010;2(7):137-152. [Persian]
111. Bankole LC, Feasson L, Ponsot E, Kadi F. Fibre type-specific satellite cell content in two models of muscle disease. *Histopathology*. 2013;63(6):826-832.
112. Khadivi Borujeny AR, Marandi M, Javanmard SH, Rajabi H, Burojeny ZK, Behzadi MK. Effect of eight weeks of resistance training on some signaling factors affecting on the satellite cells in wistar rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;30(207):1500-1511. [Persian]

The Interactive role of exercise and satellite cells in skeletal muscle regeneration and hypertrophy

*Behzad B¹, Asgari AR^{1,2}

Abstract

Satellite cells (SCs) are skeletal muscle stem cells and due to their stemness properties capable of self-renewal and differentiating into mature muscle fibers. They therefore have the capacity to contribute to the maintenance, regeneration, and hypertrophy of muscle mass, and be a potential player in the growing field of interventions, the so-called cell therapy, when it comes to restore function in traumatic injuries, debilitating diseases such as myopathies and even age-related attenuation of muscle force. Essentially, physiologic activation of SCs residing in skeletal muscle happens through stretch, exercise, injury and even electrical stimulation. Once activated, SCs undertake two fates: either self-renewal to prevent its own depletion or progress through proliferation, differentiation and terminally playing a major role in muscle regeneration and hypertrophy. This review attempts to focus upon different modalities of exercise (e.g., endurance, resistance, etc.), as natural and normal routes of muscle regeneration and hypertrophy. Moreover, potential application of SCs in cell therapy and skeletal muscle substitute is another domain where this review will shed light into. Finally, published relevant researches carried out in Iran will be spotlighted aiming to depict the current national status in this very discipline of thought.

Keywords: Skeletal Muscle Satellite Cells, Exercise, Muscle, Regeneration, Hypertrophy

1. Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Science, Tehran, Iran (*Corresponding author)

2. Professor, Aerospace and Subaquatic Medicine Faculty, Aerospace Medicine Research Center, AJA Medical Sciences University, Tehran, Iran