Sport Physiology

Sport Sciences Research Institute of Iran

Fall 2023/ Vol. 15/ No. 59/ Pages 59-80

The Role of Myonuclear Destiny in Skeletal Muscle Memory and Adaptation

M. Rahmati[1*], H. Mehrabi Fard[2]

1. Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Human sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran
2. MSc. in Exercise Physiology, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

Received: 2023/04/03

Accepted: 2024/01/16

Rahmati, M; & Mehrabi Fard, H. (2023). The Role of Myonuclear Destiny in Skeletal Muscle Memory and Adaptation. *Sport Shysiology*, 15(59), 59-80. In Persian. DOI: 10.22089/SPJ.2024.14534.2240

Abstract

Skeletal muscle has a high plasticity in adapting to stressors such as contractive activity (strength training, endurance training, electrical and neuromuscular stimulation), loading conditions (unloading, diseases, lack of movement, and spaceflight), and interventions and environmental factors (hypoxia). Evidence shows that skeletal muscle fibers have a unique ability to remember their previous chronic contractile activity and in response to the training period, even after a prolonged lack of training, show faster growth. Scientists have called this phenomenon “muscle memory”. Primary studies attributed this phenomenon to motor learning through the central nervous system, but subsequent studies suggest that muscle memory be associated with the content of skeletal muscle nuclei. Although the biological basis of muscle theory is not established correctly, one of the possible mechanisms is that the primary period of exercise training leads to an increase in myonuclei and these nuclei remain stable even after a long period of detraining in skeletal muscle. Therefore, following the retraining period, a muscle whose nuclei have increased in the initial training period can grow more efficiently and show a faster hypertrophy response. However, later studies showed that myonuclei might not be stable and may be destroyed after periods of detraining. Therefore, recent studies investigated other mechanisms such as epigenetics in justifying the theory of muscle memory. In general, the available evidence does not support the stability of myonuclei in the theory of muscle memory, and it is suggested that other evidence such as epigenetics be examined by researchers to justify this theory.

Keywords: Skeletal Muscle, Muscle Core, Muscle Memory.

* Corresponding Author: Masoud Rahmati, Tel: 09124525538, E-mail: haniyeh.mahmoudi1374@gmail.com, https://orcid.org/ 0000-0003-4792-027X

Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Extended Abstract

Background and Purpose

Skeletal muscle possesses the remarkable ability to 'recall' a previous hypertrophic state upon resumption of training following a period of detraining, a phenomenon that has been called 'muscle memory' (1). One aspect of skeletal muscle memory is the ability of a previously trained muscle to hypertrophy more rapidly following a period of detraining. While the molecular basis of muscle memory remains to be fully elucidated, one potential mechanism thought to mediate muscle memory is the permanent retention of myonuclei acquired during the initial phase of hypertrophic growth. Scientists first attributed the phenomenon of muscle memory to motor learning via the central nervous system. The findings from more recent studies have proposed that muscle memory is related to the abundance of myonuclei, with the new myonuclei added during the initial hypertrophy being permanent, thereby providing enhanced transcriptional output in response to training following a bout of detraining (1-2). It has been hypothesized that the retention of the hyper-nucleated condition might be responsible for the accelerated regeneration and return of myofibre size and function even after a prolonged period of inactivity in previously trained skeletal muscle (3). Current available evidence regarding muscle memory is quite conflicting with some reports confirming myonuclear permanence, although other studies showing myonuclei could be lost during detraining. Some studies have reported that myonuclear content in skeletal muscle is not permanent and undergoes apoptosis with atrophy in response to hindlimb suspension, denervation, exposure to microgravity, and immobilization (1-5).

However, myonuclear permanence is debated and would benefit from a narrative review to clarify the current state of the field for this important aspect of skeletal muscle plasticity. The objective of this study was to perform a narrative review to assess the permanence of myonuclei associated with changes in physical activity and aging. When available, the abundance of satellite cells (SCs) was also considered given their potential influence on changes in myonuclear abundance. We included all studies involving human and animal models independent of sex, age, and intervention (except steroid administration) that evaluated satellite cell or myonuclear abundance. In the present review, we sought to answer the following questions: (i) Is hypertrophy-induced myonuclear accretion maintained after exercise cessation in either humans and/or rodents? (ii) Does myonuclear content and/or SC abundance change during atrophy in either humans or rodents? (iii) Is there any difference in myonuclear content and/or SC abundance between elderly and young adults?

Materials and Methods

A systematic literature search for relevant studies was carried out using the following databases: CINAHL, MEDLINE, CENTRAL, PEDro, ProQuest, and Scopus, from the earliest record of each database up to February 2023. Search terms included a combination of the following keywords related to muscle memory: 'muscle memory' and 'memory'; related to muscle CSA: 'muscle hypertrophy', 'muscle atrophy', 'myonuclei', 'myonuclear domain', 'satellite cell', and 'muscle stem cell'; related to training: 'resistance exercise', 'resistance training', 'strength training', 'power training', 'endurance exercise', and 'endurance training'; related to atrophy stimuli: 'loading', 'unloading', 'hindlimb suspension', 'suspension', 'leg immobilization', 'immobilization', 'step reduction', 'denervation', 'spinal cord injury' and 'spinal cord transaction'; and related to human ageing: 'sarcopenia', 'human aging', 'aging', and 'elderly'.

Conclusion

The findings of this study extend and add new information to the field's knowledge regarding the concept of 'muscle memory' based on the idea that, once myonuclei are acquired, they are permanent. In humans, myonuclear content is not stable as it was found to change in response to a bout of detraining or atrophy. This finding suggests that other mechanisms are operative in mediating muscle memory. In rodents, the stability of myonuclei is less clear because of the limited number of studies and differences in experimental design across studies.

Funding

This study received no funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

Authors' Contributions

All authors have participated in designing, implementing and writing all parts of the present study.

Article Message

The findings of this review extend and add new information to the field's knowledge regarding the concept of 'muscle memory' based on the idea that, once myonuclei are acquired, they are permanent. In humans, myonuclear content is not stable as it was found to change in response to a bout of detraining or atrophy. This finding suggests that other mechanisms are operative in mediating muscle memory. In rodents, the stability of myonuclei is less clear because of the limited number of studies and differences in experimental design across studies.

Conflicts of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgement

The authors would like to thank the Sports Sciences Research Institute of Iran and the Journal of Sport Physiology for providing the opportunity to publish this review article.

References

1. Rahmati M, McCarthy JJ, Malakoutinia F. Myonuclear permanence in skeletal muscle memory: a systematic review and meta-analysis of human and animal studies. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2022;13(5):2276-97.
2. Hansson K-A, Eftestøl E, Bruusgaard JC, et al. Myonuclear content regulates cell size with similar scaling properties in mice and humans. Nature communications. 2020;11(1):1-14.
3. Murach KA, Fry CS, Kirby TJ, et al. Starring or supporting role? Satellite cells and skeletal muscle fiber size regulation. *Physiology*. 2018;33(1):26-38.
4. Hall ZW, Ralston E. Nuclear domains in muscle cells. Cell (Cambridge). 1989;59(5):771-772.
5. Pavlath GK, Rich K, Webster SG, Blau HM. Localization of muscle gene products in nuclear domains. *Nature*. 1989

فیزیولوژی ورزشی

پژوهشگاه تربیت‌بدنی

پاییز ۱۴۰۲، دوره ۱۵، شماره ۵۹، صفحه‌های ۸۰-۵۹

نقش هسته‌های عضلانی در حافظه و سازگاری‌های عضلانی

مسعود رحمتی[۱*]، حدیث مهرابی فرد[۲]

۱. استاد، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران

Rahmati, M; & Mehrabi Fard, H. (2023). The Role of Myonuclear Destiny in Skeletal Muscle Memory and Adaptation. Sport Shysiology, 15(59), 59-80. In Persian. DOI: 10.22089/SPJ.2024.14534.2240

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۱۴

پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۶

چکیده

عضله اسکلتی شکل‌پذیری بسیار زیادی برای سازگاری با محرک‌هایی نظیر فعالیت انقباضی، شرایط بارگذاری (بی‌باری، بی‌تحرکی، بیماری و فضانوردی)، مداخلات تغذیه‌ای و عوامل محیطی دارد. عضله اسکلتی قابلیت منحصربه‌فردی دارد که به آن این امکان را می دهد که فعالیت انقباضی مزمن قبلی خود را به خاطر آورد و در پاسخ به دوره تمرینی مجدد، حتی بعد از یک دوره طولانی‌مدت بی تمرینی، رشد و سازگاری سریع‌تری را از خود نشان دهد. دانشمندان این پدیده را حافظه عضلانی نامیده‌اند. مطالعات اولیه این پدیده را به یادگیری حرکتی از طریق سیستم عصبی مرکزی نسبت دادند، اما مطالعات بعدی پیشنهاد کردند که حافظه عضلانی ممکن است با محتوای هسته‌های عضله اسکلتی ارتباط داشته باشد. یکی از سازوکارهای احتمالی این است که دوره اولیه تمرین ورزشی به افزایش هسته‌های عضلانی منجر می‌شود و این هسته‌ها حتی به دنبال یک دوره طولانی‌مدت بی‌تمرینی در عضله اسکلتی پایدار باقی می‌مانند. به دنبال دوره تمرین مجدد، عضله‌ای که هسته‌های آن در دوره تمرینی اولیه افزایش یافته‌اند، می‌تواند رشد کارآمدتری داشته باشد و پاسخ شکل‌پذیری سریع‌تری را از خود نشان دهد، اما مطالعات بعدی نشان دادند که هسته‌های عضلانی ممکن است پایدار نباشند و به دنبال دوره‌های بی‌تمرینی از بین بروند. مطالعات اخیر به بررسی سازوکارهای دیگری نظیر اپی‌ژنتیک در توجیه نظریه حافظه عضلانی پرداختند. به‌طورکلی، شواهد موجود از ثبات هسته‌های عضلانی در نظریه حافظه عضلانی حمایت نمی‌کند و پیشنهاد می‌شود که محققان برای توجیه این نظریه، شواهد دیگری نظیر اپی‌ژنتیک را بررسی کنند.

واژگان کلیدی: عضله اسکلتی، هسته عضلانی، حافظه عضلانی. تمرین ورزشی.

* Corresponding Author: Masoud Rahmati, Tel: 09124525538, E-mail: haniyeh.mahmoudi1374@gmail.com, https://orcid.org/ 0000-0003-4792-027X

Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

مقدمه

حافظه، فرایندی است که در آن اطلاعات رمزگذاری، ذخیره و بازیابی می‌شوند. برای مهره‌داران، دیدگاه مدرن این بود که این فرایند تنها در مغز رخ می‌دهد که احتمالاً به تغییرات طولانی‌مدت در کارایی سیناپسی مربوط است. این تصور وجود دارد که اندام‌های دیگر در بدن انسان نیز ممکن است از نوعی حافظه بدنی برخوردار باشند؛ به‌عنوان‌مثال، در فرهنگ عامه پیش‌بینی شده است که اندام‌های پیوندی ممکن است نوعی انتقال شخصیت را به وجودآورند (۱). مشخص نیست که این اصطلاح به معنای واقعی کلمه استفاده می‌شود یا استعاره‌ای، اما در هر صورت، حافظه بدن به‌عنوان مفهوم شبه‌علمی در نظر گرفته شده است (۲). اصطلاح حافظه حتی در سیستم ایمنی نیز به کار رفته و نشان داده شده است که در برخورد دوم با یک آنتی‌ژن، به دلیل ذخیره واکنش اول در حافظه سلول‌های سیستم ایمنی، پاسخ ایمنی ثانویه قوی‌تر و سریع‌تر است (۳).

اصطلاح حافظه سلولی برای توصیف برنامه‌ریزی برگشت‌ناپذیر سلول‌های بنیادی نیز استفاده می‌شود و به مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک مانند هیستون و تغییرات DNA نسبت داده شده است (۵، ۴). به‌علاوه، نشان داده شده‌است که فیبروبلاست‌ها یک الگوی بیان ژن خاص را بسته به اینکه از کجا در بدن گرفته می‌شوند، حفظ می‌کنند و این موضوع حافظه موقعیتی نامیده شده است (۶). اصطلاح سنتی‌تر برای چنین پدیده‌هایی، تمایز سلولی است. برخی از اشکال تمایز سلولی ممکن است معرف جامع‌تری برای چنین حافظه‌هایی در بدن انسان باشد، اما شاید بتوان این اصطلاح را برای تغییرات نهفته، پایدار و سازگار در نظر گرفت که ناشی از عوامل محیطی نیز هستند. درخصوص اهمیت عضله اسکلتی، رنه دکارت (۱۶۵۰-۱۵۹۶) نوشته است: «بازیکنان اختیار بخشی از حافظه خود را در دست دارند؛ زیرا امکان خم و راست کردن انگشتانشان به شیوه‌های مختلفی که برحسب عادت به دست آورده‌اند، دارند و به آن‌ها کمک می‌کند تا بخش‌هایی را که نیاز دارند به خاطر بسپارند (۱). در این بیان، به نظر می‌رسد دکارت بر این باور است که حافظه‌ای در خود انگشتان وجود دارد و چنین ایده‌هایی احتمالاً منجر به اصطلاح حافظه عضلانی[1] شده است. از نظریه دکارت درخصوص حافظه عضلانی استقبال نشد؛ چراکه شواهد کنونی حاکی از این است که یادگیری بازی و وظایف مشابه نوعی یادگیری حرکتی است که در سیستم عصبی مرکزی[2] رخ می‌دهد و ارتباطی با عضلات اسکلتی ندارد (۷).

به‌طورکلی، اصطلاح حافظه عضلانی برای توانایی بازسازی توده و قدرت عضلانی به دنبال یک دوره تمرین مجدد بعد از یک دوره بی‌تمرینی به کار می‌رود؛ چراکه به نظر می‌رسد تمرینات قدرتی قبلی، بازیابی توده عضلانی آسان‌تری را در ادامه زندگی حتی پس از دوره‌های طولانی‌مدت بی‌تحرکی به همراه دارند (۹، ۸). ابتدا دانشمندان پدیده حافظه عضلانی را تنها به یادگیری حرکتی در CNS نسبت دادند (۱۰)، اما مطالعات بعدی نشان دادند که نوعی حافظه سلولی در داخل خود سلول‌های عضلانی نهفته است که نشان می‌دهد توده عضله‌ای که قبلاً به دست آمده است، به‌راحتی بازیابی می‌شود و مکانیزم سلولی این حافظه به تعداد هسته‌های عضلانی[3] نسبت داده شده است (۱۳-۱۱)؛ اگرچه مطالعات هم‌زمان توسط تیم تحقیقاتی جان مک‌کارتی[4] و تیم تحقیقاتی کریستین گاندرسون[5] نتایج کاملاً متفاوتی را در این باره نشان دادند؛ به‌طوری‌که تیم تحقیقاتی گاندرسون

1. Muscle Memory
2. CNS
3. Myonuclei
4. John J McCarthy
5. Kristian Gundersen

معتقد است که هسته‌های عضلانی در عضله اسکلتی ثابت هستند و به‌هیچ‌عنوان از بین نمی‌روند و به دنبال افزایش هسته‌های عضلانی پس از یک دوره تمرین ورزشی، حتی پس از یک دوره طولانی‌مدت بی‌تمرینی، این هسته‌ها به‌رغم کاهش توده عضلانی ثابت باقی می‌مانند و به دنبال یک دوره تمرینی مجدد، عضله‌ای که دارای هسته‌های بیشتری در مقایسه با قبل است، می‌تواند رشد سریع‌تری را از خود نشان دهد؛ اما مطالعات تیم تحقیقاتی مک‌کارتی نشان می‌دهد که هسته‌های عضلانی به دنبال یک دوره تمرینی افزایش می‌یابند، اما به دنبال یک دوره بی‌تمرینی از بین می‌روند (۱۴)؛ بنابراین مطالعات بعدی تیم تحقیقاتی مک‌کارتی حاکی از وجود رویداد اپی‌ژنتیکی در داخل هسته‌های عضلانی است که نشان می‌دهد هسته‌هایی که قبلاً یک دوره هایپرتروفی را تجربه کرده‌اند، می‌توانند در پاسخ به یک دوره مجدد تمرینی، پاسخ قوی‌تری از خود داشته باشند که می‌تواند هایپرتروفی سریع‌تر عضله اسکلتی را به همراه داشته باشد؛ بنابراین در مطالعه مروری حاضر به دنبال بررسی شواهد موجود در راستای جمع‌بندی مطالعات گسترده در زمینه ثبات یا فقدان ثبات هسته‌های عضلانی هستیم؛ بر این اساس، ابتدا به بررسی مبانی فیزیولوژیک حافظه عضلانی خواهیم پرداخت و در ادامه مطالعات انسانی و حیوانی را بررسی خواهیم کرد که به‌طور مستقیم به بررسی نظریه حافظه عضلانی پرداخته‌اند. همچنین، در ادامه به بررسی پاسخ شمار هسته‌های عضلانی در مواجهه با یک دوره آتروفی عضلانی در مطالعات انسانی و حیوانی خواهیم پرداخت. درنهایت، شمار هسته‌های عضلانی در مطالعاتی که به مقایسه افراد جوان و سالمند پرداخته‌اند نیز بررسی خواهد شد.

مبانی فیزیولوژیک حافظه عضلانی

تارهای عضله اسکلتی سلول‌های چندهسته‌ای بزرگی هستند که هر تار عضله‌ای حاوی صدها تا هزاران هسته است؛ به‌عنوان‌مثال، یک رشته عضله دو سر انسان به طول ۱۰ سانتی‌متر حاوی حدود ۳۰۰۰ هسته است (۱۵). درون تارهای عضلانی به‌منظور به حداکثر رساندن فاصله بین هسته‌های مجاور، هسته‌ها به‌صورت محیطی در مجاورت غشای پلاسما قرار می‌گیرند. تنها در شرایط خاصی مانند رشد، ترمیم و بازسازی یا آسیب، هسته‌های خاصی را می‌توان یافت که به مرکز تار عضلانی مهاجرت می‌کنند (۱۶). هسته‌های عضله اسکلتی پس‌میتوزی هستند و شکل مسطح و کشیده‌ای دارند که معمولاً به موازات محور طولی تار عضلانی حرکت می‌کنند و همچنین هسته‌ها به‌طور تصادفی در تار عضلانی توزیع نمی‌شوند. درواقع به نظر می‌رسد که هسته‌ها در طول موقعیت‌یابی یکدیگر را دفع می‌کنند که منجر به پیکربندی توزیع‌شده یکنواخت در تار عضلانی می‌شود. جالب‌تر اینکه عضله اسکلتی یک بافت فوق‌العاده با توانایی پاسخ به محرک‌های درونی و بیرونی با تغییر اندازه آن است (۱۷). هسته‌های عضلانی نقش مهمی در سازگاری اندازه عضلات اسکلتی از طریق تولید رونوشت‌هایی دارند که از سنتز پروتئین‌ها در مجاورت نزدیک هر هسته پشتیبانی می‌کنند (۱۸). در پاسخ به ورزش، هسته عضلانی جدید را می‌توان در نتیجه هم‌جوشی توسط سلول‌های بنیادی عضله‌ای (سلول‌های ماهواره‌ای)[1] به دست آورد که به‌طور معمول در حالت خاموش قرار دارند و پس از قرار گرفتن در معرض محرک‌های خارجی مانند ورزش یا آسیب فعال می‌شوند. پس از فعال شدن، سلول‌های ماهواره‌ای تکثیر می‌شوند و به سلول‌های پیش ساز میوژنیک تمایز می‌یابند و پس از آن با میوفیبرهای موجود ترکیب می‌شوند و هسته‌های اضافی برای میوفیبرهای در حال رشد را فراهم می‌کنند (۲۱-۱۹). مطالعات شواهدی را فراهم کرده‌اند که نشان می‌دهد هر هسته در یک تار بر مقدار مشخصی سیتوپلاسم نظارت می‌کند که به آن قلمرو هسته‌ای[2] گفته

1. Satellite Cells (Scs)
2. myonuclear Domain

می‌شود (۱۸، ۱۷). قلمرو هسته‌ای براساس این مفهوم است که هر هسته ظرفیت محدودی برای کنترل ویژگی‌های رونویسی در حجم محدود سیتوپلاسم دارد و تنها پروتئین‌هایی را برای سنتز استفاده می‌کند که در مجاورت هسته قرار دارند (۲۲). براساس مفهوم نظریه قلمرو هسته‌ای، رابطه خطی تقریبی باید بین تعداد کل هسته و اندازه تار عضله اسکلتی و حجم تار عضله وجود داشته باشد. بسیاری از محققان نظریه قلمرو هسته‌ای را به‌سرعت پذیرفتند، اما همچنان به‌شدت در این باره بحث است (۲۴، ۲۳). علاوه بر این، فرض شده است، هسته عضلانی که برای پشتیبانی از هیپرتروفی تار عضلانی اضافه می‌شود، در طول بی‌تمرینی از دست نمی‌رود. چنین دوام هسته‌ای می‌تواند مکانیزمی را تشکیل دهد که به تار عضلانی اجازه می‌دهد در طول بازآموزی (تمرین مجدد) به‌طور مؤثرتری رشد کند و این پدیده بالقوه را حافظه عضلانی می‌نامند (۲۵). یافته‌های مطالعات اخیر نشان داده است که حافظه عضلانی با فراوانی هسته عضلانی مرتبط است و هسته جدید اضافه‌شده در طول هایپرتروفی اولیه دائمی است (۲۶). فرض شده است که حفظ حالت فوق هسته‌ای ممکن است مسئول بازسازی سریع و بازگشت اندازه و عملکرد تار حتی پس از یک دوره طولانی بی‌تحرکی در عضله اسکلتی آموزش‌دیده قبلی باشد. شواهد موجود درمورد حافظه عضلانی با برخی گزارش‌ها که تداوم هسته عضلانی را تأیید می‌کنند، کاملاً متناقض است (۲۷)؛ البته مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که هسته عضلانی ممکن است در حین بی‌تمرینی از بین برود (۲۸)؛ بااین‌حال، مطالعات حیوانی اخیر نشان دادند که به نظر نمی‌رسد هسته عضلانی در اثر مواجهه با مدل‌های آتروفی عضلانی مختلف از دست برود (۲۹، ۲۲).

آشنایی مختصر با ناهمگونی نوکلئوتیدی در عضله اسکلتی

محیط عضله اسکلتی شامل تعدادی هسته است که در سلول‌های تک هسته‌ای خارج از تارعضلانی چند هسته‌ای یافت می‌شوند. این سلول‌ها شامل پیش‌ساز فیبروئیدی (آدیپوژنیک)، سلول‌های ایمنی، سلول‌های اندوتلیال و تنوسیت‌ها هستند. در شرایط استراحت، میونوکلئوتیدها شامل ۵۰ تا ۷۰ درصد از تمام هسته‌های درون بافت عضلانی هستند (۳۱، ۳۰). هنگامی که عضله درمعرض اضافه‌بار مکانیکی حاد قرار می‌گیرد (محرک‌های سریع هایپرتروفیک)، نسبت میونوکلئاز می‌تواند تقریباً به ۳۰ درصد از تمام هسته‌ها کاهش یابد (۳۱). این تغییر نسبت، در درجه اول به دلیل نفوذ و تکثیر انواع سلول‌های غیر عضلانی مانند سلول‌های فیبروژنیک و ایمنی (مانند ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) است. نسبت نسبی میونوکلئوتیدی در حالت استراحت و همچنین تغییراتی که می‌تواند در شرایط بارگذاری پویای عضلانی رخ دهد، پیچیدگی نقش میونوکلئوتیدی در سازگاری را برجسته می‌کند. می‌توان به‌طور منطقی استنباط کرد که ژن‌های خاصی توسط میونوکلئوتیدها در بافت عضلانی بیان می‌شوند؛ زیرا آن‌ها فیبر عضلانی هستند؛ به‌عنوان‌مثال، میوزین، اکتین، میوگلوبین، کراتین کیناز عضلانی و... ، اما پیشرفت فناوری توالی‌یابی RNA های تک‌سلولی نشان‌دهنده تأثیر متنوع انواع سلول‌های تک‌هسته‌ای در پروفایل کلی بیان ژن در شرایط استرس عضلانی است (۳۲). علاوه بر این، میونوکلئوتید برای حفظ مناطق ویژه میوفیبر دارای ویژگی است که مثال‌هایی از آن شامل محل اتصال سلولی، محل اتصال عصبی عضلانی، و محل اتصال میونوکلئوتیدی است (۳۴، ۳۳)؛ زیرا جمعیت‌های هسته‌های عضلانی می‌توانند تفسیر سهم آن‌ها در ورزش را پیچیده کنند. تفاوت‌های واضحی در چگالی میونوکلئار با توجه به نوع تار میوزین وجود دارد که به تفاوت‌های نوع تار در رفتار هسته‌های عضلانی اشاره می‌کند. تأثیر خاص سلول ماهواره‌ای اکتسابی هسته‌های عضلانی در طول سازگاری با ورزش نیز به خوبی درک نشده است (۳۸-۳۵).

مقررات رونویسی براساس تعداد هسته‌های عضلانی در پاسخ به بارگذاری

یک مثال مشهود که هسته‌های عضلانی برای حمایت از سازگاری‌های ورزشی انجام می‌دهند، رونویسی ژن‌های خاص عضلانی کدگذاری‌شده برای عناصر انقباضی و همچنین دوگانه تحریک انقباض، ماتریکس خارج سلولی، متابولیسم و ژن‌های ریبوزومی است. مورد دوم به‌خصوص از آنجایی شایع است که تقریباً ۸۵ درصد RNA موجود در عضله، RNA ریبوزومی (rRNA) است (۳۹). یک روش بالقوه برای افزایش رونویسی ژن‌های کدکننده پروتئین و rRNA با سازگاری میوفیبرهای بالغ با ورزش، بیشتر میوکلئوتیدی است. به‌خوبی ثابت شده است که افزایش هسته‌های عضلانی از طریق اتصال SCs به میوفیبر (هم‌جوشی) پس از ورزش استقامتی، مقاومتی و ترکیبی در حضور یا نبود حضور هیپرتروفی میوفیبر رخ می‌دهد (۵۱-۴۰، ۳۵، ۳۳، ۱۱). صرف نظر از علت اضافه شدن هسته‌های عضلانی در پاسخ به ورزش، تشخیص چگونگی مشارکت هسته‌های عضلانی جدید در سازگاری میوفیبر در سطح مولکولی می‌تواند دشوار باشد (۵۲). ردیابی، جداسازی و بررسی میوکلئوتیدی در یک سلول یاخته در داخل بدن دشوار است (۵۳). با استفاده از مدل‌های مختلف موش اصلاح‌شده ژنتیکی، شواهد اخیر نشان می‌دهد که هسته‌های عضلانی تازه ترکیب‌شده، فاکتورهای رونویسی خاص و پروتئین‌های ریبوزومی را در رشد میوفیبرها به‌عنوان نتیجه‌ای از اضافه‌بار مکانیکی ناشی از هم‌افزایی (SA) یا افزایش وزن پیش‌رونده هایپرتروفیک مشارکت می‌دهند (۵۵، ۵۴). همچنین مطالعات اخیر نشان می‌دهند که افزایش تعداد هسته‌های عضلانی به‌طورکلی پتانسیل رونویسی را تقویت می‌کند که می‌تواند از سازگاری در میوفیبرها پشتیبانی کند (۵۶). جدا از نقش‌های احیاکننده سلول‌های ماهواره‌ای در پاسخ به ورزش، شواهد حداقلی درمورد نقش‌های هسته‌های عضلانی خاص در هیپرتروفی تار عضلانی بزرگسالان در زمینه ورزش وجود دارد (۵۶).

تحرک و مورفولوژی میان هسته‌ای با ورزش

هسته عضلانی ممکن است رونویسی را تعدیل کند تا سازگاری ورزشی عضله اسکلتی را تعدیل کند و به آن اجازه دهد تا به‌عنوان یک حسگر مکانیکی عمل کند (۵۹-۵۷). شواهد موجود حاکی از آن است که پس از آسیب شدید عضلانی ناشی از انقباض، سلول‌های ماهواره‌ای می‌توانند در امتداد میوفیبر به محل آسیب حرکت کنند تا به تحویل موضعی mRNA کمک کنند و سنتز پروتئین را برای ترمیم سارکومر عضلانی افزایش دهند (۶۰). هسته‌های عضلانی عموماً در حاشیه سلول در طول مسیر مویرگ‌ها قرار می‌گیرند و با شکل‌گیری مویرگ‌های جدید خود را دوباره تنظیم می‌کنند. فضای اطراف هسته‌های عضلانی همچنین ممکن است دامنه‌ها را بدون اختلال فیزیکی در تداوم شبکه میوفیبریل بهینه‌سازی کند (۶۲، ۶۱، ۵۹). هنگامی که هسته‌های عضلانی از یک مکان محیطی به محل آسیب پس از آسیب شدیدتر حرکت می‌کنند، ممکن است به مرکز تار نقل مکان کنند و به‌طور نامتناسبی به فعالیت رونویسی کمک کنند (۶۳). پس یک هفته تمرین استقامتی شدید در موش‌ها، هسته‌های عضلانی که قبل از ورزش از نظر ژنتیکی برچسب‌گذاری شده بودند، در مرکز میوفیبرها یافت می‌شوند (۲۸). شاید این جابه‌جایی هسته‌های عضلانی با حرکت به سمت محل‌های غشای تار عضلانی و ترمیم سارکومر برای تسهیل سازگاری با ورزش مرتبط باشد. همچنین شواهد اخیر نشان می‌دهد که هسته‌های عضلانی با انواع مختلف تمرینات ورزشی در جوندگان کمتر کشیده می‌شوند (۶۴). تغییر شکل هسته‌های عضلانی با ورزش می‌تواند به وضعیت رونویسی پس از تمرین و نقش آن‌ها به‌عنوان یک حسگر مکانیکی مربوط باشد (۵۸).

هسته‌های عضلانی ناشی از سازگاری‌های تمرینی گذشته

در زمینه عملکرد ورزشی، حافظه عضلانی معمولاً به بازیابی سریع قدرت عضلانی یا مهارت‌های ورزشی اشاره دارد. ابتدا مکانیسم‌های حافظه عضلانی به یادگیری حرکتی متقاطع، سازگاری عصبی‌عضلانی و تغییرات طولانی‌مدت در تارهای عضلانی اسکلتی پس از دوره‌های طولانی بی‌تمرینی نسبت داده شده بود (۸). شواهد بعدی، حافظه عضلانی را به سمت هسته عضلانی هدایت کرد. در سطح سلولی، یک مکانیسم پیشنهادی برای حافظه عضلانی، تداوم هسته‌های عضلانی به‌دست‌آمده توسط سلول‌های ماهواره‌ای در طول تمرین ورزشی است (۲۵). مطالعات اخیر با جزئیات بسیار کامل درمورد قابلیت دوام میوکلئوتیدی (پایداری) با بی‌تمرینی، آتروفی و پیری با جزئیات زیاد بحث کرده‌اند (۶۷-۶۵، ۱۴). به‌طور خلاصه، شواهد فعلی نشان می‌دهد که هسته‌های عضلانی به‌دست‌آمده در طول تمرینات ورزشی ممکن است حافظه عضلانی را در کوتاه‌مدت (هفته‌ها تا ماه‌ها) رقم بزنند، اما احتمالاً در بلندمدت دائمی نیستند؛ بنابراین حفظ هسته‌های به‌دست‌آمده در طول تمرینات ورزشی ممکن است توضیح قطعی برای حافظه عضلانی نباشد. از دست‌دادن هسته‌های عضلانی ممکن است پیش‌نیاز آتروفی عضلانی قابل‌توجه (بیشتر از سی درصد) باشد و وابسته به نوع تار یا حتی عضله خاص باشد (۷۰-۶۷، ۶۵، ۶۴، ۲۸، ۲۵، ۲۳، ۱۴). همچنین مشکلات تکنیکی ارزیابی هسته‌های عضلانی ممکن است منجر به وقوع اشتباه در این گونه اندازه‌گیری‌ها شود. همچنین ضروری است که مرز سلول‌های عضلانی به‌وضوح شناسایی شود تا اطمینان حاصل شود که سلول‌های غیرعضلانی به‌اشتباه شناسایی نمی‌شوند. پیچیدگی شناسایی هسته‌های عضلانی ممکن است چالش‌ها را هنگام تعیین کمیت هسته عضلانی از طریق سطح مقطع یا فیبرهای منفرد مجزا تشدید کند. برای حل این چالش‌ها، تحقیقات آینده باید از مدل‌های برچسب‌گذاری میونوکلئار ژنتیکی استفاده کنند تا اطمینان حاصل شود که صرفاً هسته‌های عضلانی شناسایی می‌شوند (۷۱)؛ اگرچه مطالعات اخیر پدیده حافظه عضلانی را به میکروRNA ها نسبت داده‌اند (۶۰). درمجموع، مفهوم حافظه عضلانی سلولی دارای پایه مبتنی بر شواهد است، اما مکانیسم‌های حافظه عضلانی به‌طور کامل مشخص نشده است.

شواهد فعلی از مطالعات حیوانی

براساس فرضیه اصلی یک قلمرو ثابت هسته عضلانی، در طول رشد تار عضلانی، هسته‌های جدید اضافه می‌شوند و در طول آتروفی عضلانی از دست می‌روند (۷۲). درمقابل، نظریه حافظه عضلانی ادعا می‌کند که هسته‌های عضلانی هرگز از تار عضلانی اسکلتی از دست نمی‌روند و به کاهش اندازه دامنه قلمرو هسته عضلانی در طول آتروفی فیبر عضلانی منجر می‌شود؛ بااین‌حال، تعداد زیادی از مطالعات حیوانی، کاهش تعداد هسته عضلانی را در مدل‌های آتروفی متعدد گزارش کرده‌اند (۸۵-۷۲). نکته مهم این است که بسیاری از این مطالعات از برش‌های عرضی عضلانی برای شمارش هسته عضلانی استفاده کرده‌اند و تعیین میزان هسته عضلانی و آپوپتوز در برش‌های عضلانی بدون تردید نیست (۸۶، ۲۲). با استفاده از بافت‌شناسی مرسوم که در آن هسته‌ها برای نور یا میکروسکوپ فلورسنت روی سطح مقطع عضلانی برچسب‌گذاری می‌شوند، ممکن است مشکلاتی برای تشخیص میونوکلئوتیدی واقعی از هسته‌های دیگر، به‌ویژه سلول‌های ماهواره‌ای عضلانی وجود داشته باشد. تا همین اواخر (۸۷)، آنتی‌بادی خاصی در دسترس نبود که به‌طور خاص میونوکلئوتیدها را رنگ‌آمیزی می‌کردند. در حال حاضر، اغلب برای تجسم مرزهای سلولی تار عضلانی از پروتئین لامینین یا دیستروفین استفاده می‌شود. برخی پیشنهاد کرده‌اند که رنگ‌آمیزی دیستروفین ممکن است در ارزیابی محتوای میونوکلئار دقیق‌تر از لامینین باشد. علاوه‌بر تعیین مرز تار عضلانی، حذف سلول-های ماهواره‌ای عضلانی از تعداد میونوکلئارها بسیار مهم است؛ زیرا این سلول‌ها نیز در داخل (بین سارکولما و لامینای پایه)

تار عضلانی قرار دارند (۸۸، ۲۵). اگرچه سلول‌های ماهواره‌ای عضلانی تنها ۲ تا ۴ درصد از کل میونوکلئوتیدهای درون تار عضلانی را تشکیل می‌دهند، پاسخ آن‌ها می‌تواند در شرایط آزمایشگاهی مختلف به‌طور چشمگیری متفاوت باشد. به‌علاوه، استفاده از میکروسکوپ نوری یا فلورسنت برای شناسایی هسته عضلانی نیز بسیار چالش برانگیز است؛ ازاین‌رو بهترین کار استفاده از آنتی‌بادی خاصی است که فقط هسته عضلانی را لکه‌دار می‌کند و نتایج امیدوارکننده‌ای با استفاده از برچسب گذاری PCM۱ نشان داده شده است (۸۷)؛ بااین‌حال، هنگامی که برچسب‌گذاری هسته‌ای، برای مثال DAPI یاHoechst استفاده می‌شود، باید برای تعیین مرز سلولی (مثلاً لمینیت، دیستروفین) و سلول‌های ماهواره‌ای (مثلاً NCAM یا Pax۷) انجام شود تا تخمین قابل‌اعتماد و معتبری از عدد میونوکلئار به دست آید (۹۰، ۸۹). در گذشته، برخی از مطالعات از این روش برای ارزیابی محتوای هسته عضلانی در پاسخ به مدل‌های مختلف آتروفی عضلات حیوانات استفاده کرده‌اند (۹۲، ۹۱). همچنین زمانی که عدد میونوکلئار به ازای هر طول تار از داده‌های مقطعی عضلانی استنباط می‌شود، باید احتیاط کرد؛ زیرا مشاهده شده است که شکل و اندازه میونوکلئار در مدل‌های مختلف تجربی تغییر می‌کند (۷۵). عدد میونوکلئار را می‌توان در تارهای عضلانی منفرد نیز تعیین کرد و این مزیت را دارد که هسته‌های غیرعضلانی حذف می‌شوند (۹۶-۹۳). اگرچه جداسازی فیبر اجازه می‌دهد که تعداد نسبتاً زیادی از میونوکلئوتیدی در هر تار گنجانده شود، تعداد کل تار ارزیابی‌شده اغلب کم است که ممکن است نمایش دقیق بافت عضلانی را محدود کند. آپوپتوزیس یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول، در حال حاضر تنها مکانیسم پیشنهادی است که از طریق آن هسته‌های عضلانی از تارهای عضله اسکلتی خارج می‌شوند؛ بااین‌حال، شواهدی برای آپوپتوز هسته‌های عضلانی در طول آتروفی عضلانی نسبتاً مبهم باقی مانده است؛ به‌عنوان‌مثال، افزایش مارکرهای آپوپتوز (مثلاً TUNEL، EndoG، Bcl، Caspase) مشاهده‌شده پس از مدل‌های آتروفی حیوانی تجربی با استفاده از سنجش‌های بیوشیمیایی (مثلاً وسترن بلات، الیزا، RT-Pcr) در هموژن‌های عضلانی که تا ۵۰ درصد هسته آن‌ها میونوکلئوتیدی نیستند، ارزیابی می‌شود (۹۹-۹۷). هنگامی که رنگ‌آمیزی مناسب برای مرز سلولی انجام می‌شود، تنها تعداد بسیار کمی آپوپتوز (۰/۰۱۵ درصد) میونوکلئوتیدی مشاهده شده است (۱۱)؛ بااین‌حال، تخریب هسته‌ای در طول آپوپتوز بسیار سریع است و تنها دو تا سه ساعت طول می‌کشد (۱۰۰)؛ بنابراین نمی‌توان فعالیت آپوپتوزی در تارهای عضلانی دست‌نخورده را به‌طور کامل رد کرد.

محدودیت مدل‌های حیوانی

چارچوب زمانی که در آن مدل‌های مختلف حیوانی باعث آتروفی شدید (کاهش ۴۰ تا ۵۰ درصد در توده بافت عضلانی در مدت دو تا سه هفته) و همچنین هیپرتروفی شدید عضلانی (افزایش ۴۰ تا ۵۰ درصد در توده بافت عضلانی در مدت دو تا سه هفته) می‌شوند، چیزی است که در واقعیت در انسان روی نمی‌دهد. در مطالعات انسانی نشان داده شده است که سطح مقطع عضله چهارسرران پس از دوازده هفته تمرین مقاومتی پیش‌رونده، تنها می‌تواند به میزان شش تا ده درصد افزایش یابد (۱۰۵-۱۰۱). علاوه بر این، روش جراحی موردنیاز برای القای محرک آتروفی/هیپرروفی در جوندگان، استرس‌زا است و می‌تواند پاسخ ایمنی قوی را القا کند یا باعث تخریب تارهای عضلانی شود. درنهایت، درحالی‌که اضافه‌بار ناشی از حذف عضله همکار در حیوانات محرک پایداری را ایجاد می‌کند، تمرین ورزشی در انسان‌ها با دوره‌های نسبتاً کوتاه از محرک‌های آنابولیک که با دوره‌های بازیابی متوالی همراه هستند، ویژگی می‌یابد. در تلاش برای پرداختن به برخی از این مسائل، مطالعات متعددی در حیوانات انجام شده است که هدف آن‌ها شبیه‌سازی وضعیت فیزیولوژیک تمرینات ورزشی به آنچه در وضعیت انسان روی می‌دهد، بوده است. در پژوهشی، لی و همکارانش از مدل تمرینی بالارفتن از نردبان جیکوبز به‌عنوان یک روش تمرینی برای

ارزیابی تغییر در اندازه توده عضلانی و محتوای میونوکلئار (فیبر و سطح مقطع عضلانی) پس از هشت هفته پیش از تمرین در حیوانات، استفاده کردند. پس از آن، بیست هفته دوره بی‌تمرینی و هشت هفته دوره بازتمرینی اعمال شد. تمرین به افزایش قابل‌توجه در توده عضلانی انعطاف‌پذیر هالوکسی لانگیس (FHL) اندازه تار و محتوای هسته‌های عضلانی منجر شد (۲۷). در طول دوره بی‌تمرینی، درحالی‌که اندازه توده عضلانی از دست رفته بود، محتوای هسته‌های عضلانی بدون تغییر باقی ماند. در طول دوره بازتمرینی، افزایش در توده عضلانی/اندازه تار (۱۴/۸) در مقایسه با دوره پیش از تمرین (۸/۹)، بدون افزایش بیشتر در محتوای هسته‌های عضلانی به‌طور درخورتوجهی بیشتر بود (۲۷)؛ بااین‌حال، دونگان و همکارانش نتایج متناقضی را ارائه کردند که موش‌ها را درمعرض هشت هفته دویدن با وزنه پیش‌رونده قرار دادند تا هیپرتروفی تار عضلانی را القا کنند و پس از آن، دوازده هفته بی‌تمرینی بعدی انجام شد. نویسندگان (۱۷ درصد) هیپرتروفی تار عضلانی و افزایش هسته‌های عضلانی (تقریباً ۳۰ درصد) در عضله پلانتاریس پس از هشت هفته تمرین ورزشی اولیه را گزارش کردند. در طول دوازده هفته بعد از بی‌تمرینی، هم اندازه فیبر عضلانی و هم محتوای هسته‌های عضلانی به سطوح پایه بازگشت. محتوای هسته‌های عضلانی هم روی تارهای عضلانی منفرد و هم روی سطح مقطع عضلانی که در آن سلول‌های ماهواره‌ای عضلانی از تعداد هسته‌های عضلانی حذف شدند، ارزیابی شد. متأسفانه هیچ بازتمرینی نهایی و هیچ‌گونه اندازه‌گیری آپوپتوزی در این مطالعه انجام نشده بود (۹۰).

شواهدی از مطالعات انسانی

این پدیده که عضله اسکلتی ممکن است نوعی حافظه را در خود نگه دارد، از مشاهداتی در انسان سرچشمه می‌گیرد که نشان می‌دهد افراد تمرین‌کرده قبلی با تمرین مجدد، توده و قدرت عضلانی را سریع‌تر به دست می‌آورند (۱۰۶، ۹، ۸). استارون و همکاران اولین کسانی بودند که نشان دادند زنان قدرت و اندازه تار عضلانی خود را در طول شش هفته تمرین مجدد در مقایسه با بیست هفته تمرین اولیه قدرتی به‌سرعت بازیابی کردند (۸). این مطالعه به این پیشنهاد منجر شد که ممکن است نوعی حافظه عضلانی موضعی مسئول بازیابی سریع عضله باشد (۸۶)؛ بااین‌حال، مدت‌ها بعد بود که اولین شواهد مطالعات حیوانی که نشان می‌داد هسته‌های عضلانی لزوماً در طول شرایط آتروفیک از دست نمی‌روند، نویسندگان را بر آن داشت تا با فرضیه ماندگاری هسته‌های عضلانی، درمورد حافظه عضلانی گمانه‌زنی کنند (۱۱). این فرضیه از آن زمان تاکنون تقریباً به‌طور انحصاری براساس مطالعات انجام‌شده در حیوانات بررسی و بحث شده است. اینکه آیا مکانیسم‌های فرضی در انسان‌ها نیز درست هستند یا خیر، تا حد زیادی مبهم باقی مانده است؛ بااین‌حال، مطالعات متعددی در انسان وجود دارد که شواهدی برای حمایت بالقوه یا مخالفت با فرضیه حافظه عضلانی فراهم می‌کنند؛ به‌عنوان‌مثال، مدل‌های کم‌تحرکی فیزیکی در انسان این بینش را فراهم می‌کنند که آیا هسته‌های عضلانی در طول آتروفی تار عضلانی از دست می‌روند یا خیر. درحالی‌که برخی از آن‌ها هیچ تغییری در محتوای هسته‌های عضلانی، هنگام آتروفی ناشی از بی‌حرکتی کوتاه‌مدت زانوی تک‌پا (۱۰۹-۱۰۷) یا استراحت در بستر (۱۱۱، ۱۱۰) گزارش نکرده‌اند، برخی دیگر نشان داده‌اند که آتروفی تار عضلانی با کاهش کوچک (۵ تا ۱۰ درصد) و درعین‌حال درخورتوجه در محتوای هسته‌های عضلانی پس از ۱۴ روز استراحت در بستر همراه بوده است (۱۱۲-۱۱۳). پیش از این، با وجود آتروفی شدید تار عضلانی (تقریباً ۲۰ درصد) در کمتر از هفت روز از بین رفتن محتوای هسته‌های عضلانی در بیماران بستری در بیمارستان ثابت نشده بود (۱۱۴). نبود اجماع عمومی بین مطالعات ممکن است تاحدی به تفاوت در شدت مدل نبود فعالیت فیزیکی اعمال‌شده مربوط باشد که به بروز میزان متفاوت آتروفی عضلانی منجر می‌شود. علاوه بر این، محتوای هسته‌های عضلانی در مطالعات انسانی تقریباً به‌طور انحصاری با استفاده از مقاطع عرضی

عضلانی ارزیابی می‌شود که ممکن است، همان‌طورکه بحث شد، توانایی محدودی برای تشخیص دقیق تغییرات کوچک در محتوای هسته‌های عضلانی در طول زمان داشته باشد (۱۱۴-۱۰۷). همچنین به نظر می‌رسد که هسته‌های عضلانی پس از آتروفی تار عضلانی ناشی از کم‌تحرکی فیزیکی کوتاه‌مدت، به مقدار زیاد از بین نمی‌روند (۱۱۳-۱۱۱).

تداوم طولانی‌مدت هسته‌های عضلانی در انسان با مقایسه عضلات افراد سالمند با افراد جوان

در چارچوب نظری حافظه عضلانی، فرض بر این است که هسته‌های عضلانی برای مدت طولانی یا شاید حتی به‌طور نامحدود حفظ می‌شود. این موضوع ممکن است زمانی که اندازه پایه تار عضلانی باید پس از یک دوره از دست دادن توده عضلانی ناشی از استفاده‌نشدن یا بی‌تمرینی مجدد احیا شود، مزیتی بیولوژیک را نشان دهد؛ به‌عنوان‌مثال، نشان داده شده است که اندازه تار عضلانی نوع I و نوع II و همچنین محتوای هسته‌های عضلانی در عضله به‌شدت تحلیل‌رفته بیماران آسیب‌دیده نخاعی (تقریباً نُه سال پس از آسیب) در مقایسه با گروه کنترل‌های سالم، به‌طور چشمگیری کمتر است (۱۱۵)؛ به همین ترتیب، اندازه تار عضلانی نوع II و محتوای هسته‌های عضلانی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده است(116) . تا کنون بیشتر مطالعات در انسان‌ها بر مقایسه افراد جوان و مسن نسبتاً سالم متمرکز بوده‌اند؛ درحالی‌که برخی مطالعات در مقایسه با شرکت‌کنندگان جوان (۱۸ تا ۲۹ ساله) میزان هسته‌های عضلانی کمتری را در افراد مسن (کمتر از شصت ساله) نشان دادند (۱۱۹-۱۱۷)، اما برخی دیگر هیچ تفاوتی را نشان ندادند (۱۲۲-۱۲۰). این اختلاف را می‌توان تاحدودی توسط رده‌های سنی مختلف و تعداد نسبتاً کم افراد موجود در برخی از مطالعات توضیح داد. ارزیابی اندازه فیبر عضلانی نوع I و نوع II، محتوای هسته‌های عضلانی و اندازه دامنه هسته‌های عضلانی در یک گروه بزرگ (۳۰۲ نفری) مردان سالم در رده‌های سنی مختلف نشان می‌دهد که تارهای عضلانی نوع II به‌طور درخورتوجهی در سالمندان کوچک‌تر هستند، که با محتوای هسته‌های عضلانی پایین‌تر و همچنین اندازه دامنه هسته‌های عضلانی کوچک‌تر همراه است. با اینکه این داده‌ها مقطعی‌اند، نشان می‌دهند که محتوای هسته‌های عضلانی به‌طور نامحدود در طول عمر انسان حفظ نمی‌شود. همچنین شواهد بیشتری برای این موضوع در یک مطالعه طولی ارائه شده است. در این مطالعه، سالمندان سالم درمعرض شش ماه تمرین ورزشی مقاومتی تحت‌نظارت قرار گرفتند که منجر به افزایش چشمگیر اندازه تار عضلانی و محتوای هسته‌های عضلانی شد. پس از یک سال، اندازه تار عضلانی و محتوای هسته‌های عضلانی به سطوح پایه بازگشت (۱۲۳). به نظر می‌رسد، این نتایج با مطالعه قبلی انجام‌شده روی حیوانات، همخوانی دارد و نشان‌دهنده کاهش محتوای هسته‌های عضلانی در طول بی‌تمرینی است (۹۰). به‌طورکلی، به نظر نمی‌رسد که بیشتر مطالعات در انسان‌ها از این ایده حمایت کنند که هسته‌های عضلانی به‌طور نامحدود در طول عمر حفظ می‌شوند. نتایج مطالعه مرور سیستماتیک و فراتحلیل اخیر درباره مقایسه عضلات افراد سالمند با افراد جوان در بیست و نه مطالعه به‌طور قطعی نشان می‌دهد که هسته‌های عضلانی در طول زندگی از دست می‌روند. این یافته با کاهش شدید توده عضلانی و از دست رفتن سلول‌های ماهواره‌ای نیز همراه بوده است. در این فراتحلیل نشان دادیم که هسته‌های عضلانی در تارهای نوع یک در مقایسه با تارهای نوع دو بسیار مقاوم‌تر هستند و حتی در سالمندی نیز هسته‌های عضلانی خود را حفظ می‌کنند، اما درنهایت نتایج ما نشان داد که سالمندی با کاهش شدید هسته‌های عضلانی در تارهای نوع دو همراه است (۱۴).

بحث و ایده‌پردازی

شواهد موجود حاکی از آن است که هسته‌های عضلانی به‌دست‌آمده در طول دوره اولیه هیپرتروفی با افزایش رشد سریع‌تر عضلات پس از از سرگیری مجدد تمرینات به دنبال یک دوره بی‌تمرینی همراه است (۲۴-۱۵). یک جنبه واضح، اما بحث‌برانگیز نظریه حافظه عضلانی این است که هسته‌های عضلانی باید در طول دوره بی‌تمرینی حفظ شوند (۱۱). در مطالعه فراتحلیل اخیرمان، محتوای هسته عضلانی و سلول های‌ماهواره‌ای عضله اسکلتی انسان و حیواناتی را که دچار هایپرتروفی، آتروفی یا سارکوپنیا شده بودند، به‌منظور بررسی ابعاد گوناگون نظریه حافظه عضلانی ارزیابی کردیم. در این فراتحلیل دریافتیم که هم محتوای هسته‌های عضلانی و هم محتوای سلول‌های ماهواره‌ای در عضله اسکلتی انسان با آتروفی، پیری و پس از یک دوره بی‌تمرینی کاهش می‌یابد. تجزیه و تحلیل‌های زیرگروه‌های طبقه‌بندی‌شده مطالعات براساس سن افراد نشان داد که پس از بی‌تمرینی، سطح مقطع تارهای نوع یک در بزرگسالان جوان به میزان بیشتری در مقایسه با بزرگسالان مسن کاهش می‌یابد. علاوه بر این، به دنبال آتروفی در مطالعات انسانی، دریافتیم که هم محتوای هسته‌های عضلانی و هم محتوای سلول‌های ماهواره‌ای در تار مخلوط، نوع I، و نوع II تنها در بزرگسالان جوان کاهش می‌یابد. در مطالعات حیوانی، محتوای هسته عضلانی پس از یک دوره هیپرتروفی ناشی از اضافه‌بار در طول دوره بی‌تمرینی کاهش می‌یابد. با آتروفی در جوندگان، محتوای هسته عضلانی به نوع عضله و مدل آتروفی حساس است؛ جالب‌تر اینکه در حیوانات، آتروفی تار با کاهش درخورتوجهی در هسته عضلانی همراه بود. جمع‌بندی مطالعات در مقاله فراتحلیل اخیرمان نشان می‌دهد که هسته‌های عضلانی به‌دست‌آمده ناشی از تمرین ورزشی در طول بی‌تمرینی در انسان‌ها حفظ نمی‌شود، اما ممکن است در جوندگان با مقاومت بیشتری همراه باشد و درنهایت به حفظ محتوای هسته‌های عضلانی در جوندگان بینجامد (۱۴). یافته‌های جوندگان را باید با کمی احتیاط در نظر گرفت؛ چراکه تنها پنج مطالعه در این تحلیل بررسی شده است. از دیگر نگرانی‌هایی که باید مدنظر قرار گیرد، بزرگی واکنش هایپرتروفیک و سن متفاوت حیواناتی است که در این فراتحلیل وارد شده است؛ بنابراین انجام‌دادن مطالعات حیوانی بیشتری لازم است تا به‌طور قطعی‌تر بتوان به این سؤال پاسخ داد که آیا هسته عضلانی به‌دست‌آمده در طول هیپرتروفی اولیه، در طول دوره‌های بی‌تمرینی ماندگار هستند یا خیر. علاوه بر این، در مطالعه فراتحلیل اخیرمان نشان دادیم که ارزیابی عضله‌های یکسان (عضله پهن جانبی) در مطالعات انسانی و عضله‌های متفاوت در مطالعات جوندگان (شامل EDL، FHL، گاستروکنمیوس، سولوس، و پلانتاریس) به ناهمگنی بسیار زیاد در تجزیه و تحلیل محتوای هسته عضلانی در جوندگان، اما همگنی مطلق در مطالعات انسانی منجر شده است (۱۴). به‌علاوه، در این فراتحلیل نشان دادیم که افراد جوان در مقایسه با بزرگسالان پیر به محرک‌های آتروفی نیز واکنش متفاوتی نشان می‌دهند (۱۴). همچنین در این فراتحلیل نشان دادیم که میزان هسته‌های عضلانی و محتوای سلول های‌ماهواره‌ای در تارهای مخلوط، نوع I و نوع II موش‌ها، تنها در بزرگسالان جوان در پاسخ به آتروفی کاهش می‌یابد. تأثیر سن بر شکل‌پذیری عضله اسکلتی نیز در مطالعات جوندگان مشاهده می‌شود که نشان می‌دهد موش‌های جوان (هشت هفته سن) پاسخ متفاوتی به هیپرتروفی ناشی از اضافه‌بار در مقایسه با موش‌های بالغ (شانزده هفته سن) نشان می‌دهند (۱۴). در توجیه این یافته نشان داده شده است که تخلیه سلول‌های ماهواره‌ای در موش‌های جوان از رشد هایپرتروفیک جلوگیری می‌کند؛ درحالی‌که تار عضله اسکلتی در موش‌های بالغ پس از تخلیه سلول‌های ماهواره-ای به‌رغم جذب‌نشدن هسته عضلانی می‌تواند به رشد خود ادامه دهد (۱۲۴). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که در بزرگسالان جوان، آتروفی عضله اسکلتی با کاهش میزان هسته عضلانی و سلول های‌ماهواره‌ای همراه است؛ اگرچه بررسی مطالعات جوندگان برای آتروفی عضلانی نشان می‌دهد که محتوای هسته‌های عضلانی به نوع عضله حساس است و فراوانی هسته‌های

عضلانی ممکن است در برخی عضلات تغییر نکند (۱۴). در همین راستا نشان داده شده است، درحالی‌که پس از یک دوره بی‌تمرینی، برخی عضله‌ها (مانند گاستروکنمیوس و پلانتاریس) هسته‌های عضلانی خود را از دست می‌دهند، سایر عضله‌ها (مانند سولئوس) با الگوهای فعال‌سازی متفاوت در برابر از دست دادن هسته عضلانی مقاوم هستند (۲۸). نکته بسیار حائز اهمیت این است که دامنه افزایش هسته‌های عضلانی در مطالعات جوندگان در حدود چند برابر بالاتر از مطالعات انسانی بوده است (افزایش حدود ۲۳ درصد در حیوانات در مقابل افزایش ۹ درصدی در انسان). این یافته نشان می‌دهد که حتی در جوندگان، افزایش میزان هسته‌های عضلانی ممکن است به‌طور نامحدود حفظ نشود، اما ممکن است در مقایسه با انسان به میزان کمتری کاهش یابد. علاوه بر این، دامنه بیشتر هایپرتروفی در جوندگان با محتوای هسته‌های عضلانی بالاتر (۱۸ درصدی) در مقایسه با انسان‌ها (۱۱ درصدی) نیز مرتبط است. این یافته حمایت بیشتری برای این نظریه فراهم می‌کند که تغییرات در محتوای هسته عضلانی بر بزرگی هایپرتروفی عضلانی تأثیر می‌گذارد. نتایج فراتحلیل آتروفی در انسان‌ها نشان داد که کاهش محتوای هسته عضلانی تنها با وقوع ۹ درصد آتروفی همراه است. درحالی‌که مطالعات جوندگان که به‌طور مستقیم حافظه عضلانی را ارزیابی می‌کردند، هیچ تغییری در تعداد هسته عضلانی با آتروفی ۱۰ درصدی نشان ندادند. به‌طور جالب، نتایج فراتحلیل‌مان نشان داد، هنگامی که دامنه آتروفی در جوندگان بیشتر از ۳۰ درصد باشد، میزان هسته عضلانی کاهش می‌یابد. این یافته نشان می‌دهد که در جوندگان، محتوای هسته عضلانی در شرایط آتروفیک در مقایسه با انسان بسیار پایدارتر است (۲۸). دیگر نتایج فراتحلیل اخیرمان حاکی از آن است که محتوای هسته‌های عضلانی و سلول‌های ماهواره‌ای تارهای نوع II انسان پس از آتروفی در دوران پیری کاهش می‌یابد (۱۴). این یافته‌ها نشان می‌دهد که محتوای هسته‌های عضلانی و سلول‌های ماهواره‌ای در انسان و جوندگان به‌طور نامحدود حفظ نمی‌شود و ممکن است با آتروفی عضلانی‌اسکلتی کاهش یابد. برای درک بهتر اینکه چگونه عضله اسکلتی دارای حافظه‌ای از فعالیت انقباضی مزمن قبلی است، مطالعات اخیر بر نقش بالقوه اپی‌ژنتیک تمرکز کرده‌اند. در این مطالعات نشان داده شده است که عضله اسکلتی ممکن است دارای هیپومتیلاسیون[1] DNA طولانی‌مدت باشد که می‌تواند پیامدهایی برای سازگاری آینده تارهای عضلانی در طول تمرین مجدد داشته باشد (۱۲۶، ۱۲۵، ۱۰۶)؛ بنابراین مطالعات آینده باید نقش ارتباط حافظه اپی‌ژنتیک را با اولین دوره تمرینی برای گسترش درک ما از پایه‌های مولکولی حافظه عضله‌ای ارزیابی کنند.

جهت‌گیری‌های تحقیقاتی آینده

به‌طورکلی، مطالعات بسیار بیشتری نیاز است تا بتوان با قطعیت درخصوص ثبات یا نبود ثبات هسته‌های عضلانی پس از یک دوره اولیه تمرین اظهارنظر کرد. علاوه بر این، بسیار مهم است که شدت، حجم و مدت‌زمان تمرین ورزشی در مطالعات آینده بسیار دقیق‌تر کنترل شود تا بتواند هیپرتروفی قابل‌توجه تارهای عضلانی و همچنین افزایش محتوای هسته‌های عضلانی را القا کند. مشکلات بسیار متعدد روش‌شناختی درباره بررسی تعداد هسته‌های عضلانی، یکی دیگر از عواملی است که به ناهمگنی نتایج موجود منجر می‌شود؛ بنابراین شناسایی روش بدیع ردیابی هسته‌های عضلانی می‌تواند به پاسخ‌گویی بسیار شفاف به نظریه حافظه عضلانی منجر شود.

1. Hypomethylation

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در پژوهش حاضر از مقالات پژوهشی که نکات اخلاقی و بهداشتی را رعایت کرده بودند، استفاده شد و تلاش شد که نتایج مطالعات پیشین، بدون هیچ تحریفی در نتایج به صورت واقعی گزارش شده و به دیدگاه‌های نویسندگان به‌طور دقیق اشاره شود. همچنین تلاش شد در انتقال نتایج مطالعات پیشین، شفافیت لازم برای مخاطبان ایجاد شود و در گزارش نتایج هیچ‌گونه سوگیری نباشد. صداقت و امانت‌داری نیز در تحلیل متون و استناددهی رعایت شد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از پژوهشگاه تربیت‌بدنی و نشریه فیزیولوژی ورزشی بابت فراهم‌کردن امکان انتشار این مقاله مروری، ابراز می‌کنند.

منابع

1. Koch SC, Müller C, Summa M, Fuchs T. Body memory, metaphor and movement. Body Memory, Metaphor and Movement. 2012:1-476.
2. Smith S. Body Memories: And Other Pseudo-Scientific Notions of «Survivor Psychology». Issues in Child Abuse Accusations. 1993;5(4):220-34.
3. Mackay CR. Dual personality of memory T cells. Nature. 1999;402(6763):3-4.
4. Alvarez RM, Margulies KB. Epigenetic memory and cardiac cell therapy. American College of Cardiology Foundation Washington, DC; 2014. p. 449-50.
5. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014;6(5):a019133.
6. Chang HY, Chi J-T, Dudoit S, Bondre C, van de Rijn M, Botstein D, et al. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(20):12877-82.
7. Diedrichsen J, Kornysheva K. Motor skill learning between selection and execution. Trends in Cognitive Sciences. 2015;19(4):227-33.
8. Staron RS, Leonardi MJ, Karapondo DL, Malicky ES, Falkel JE, Hagerman FC, et al. Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retraining. Journal of Applied Physiology. 1991;70(2):631-40.
9. Taaffe D, Marcus R. Dynamic muscle strength alterations to detraining and retraining in elderly men. Clinical Physiology. 1997;17(3):311-24.
10. Rutherford O, Jones D. The role of learning and coordination in strength training. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 1986;55(1):100-5.
11. Bruusgaard JC, Johansen I, Egner I, Rana Z, Gundersen K. Myonuclei acquired by overload exercise precede hypertrophy and are not lost on detraining. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(34):15111-6.
12. Egner IM, Bruusgaard JC, Eftestøl E, Gundersen K. A cellular memory mechanism aids overload hypertrophy in muscle long after an episodic exposure to anabolic steroids. The Journal of Physiology. 2013;591(24):6221-30.
13. Gregory TR. Coincidence, coevolution, or causation? DNA content, cell size, and the C-value enigma. Biological Reviews. 2001;76(1):65-101.
14. Rahmati M, McCarthy JJ, Malakoutinia F. Myonuclear permanence in skeletal muscle memory: a systematic review and meta-analysis of human and animal studies. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2022;13(5):2276-97.

15. Hansson K-A, Eftestøl E, Bruusgaard JC, Juvkam I, Cramer AW, Malthe-Sørenssen A, et al. Myonuclear content regulates cell size with similar scaling properties in mice and humans. Nature Communications. 2020;1(1):1-14.
16. Bruusgaard J, Liestøl K, Ekmark M, Kollstad K, Gundersen K. Number and spatial distribution of nuclei in the muscle fibres of normal mice studied in vivo. The Journal of Physiology. 2003;551(2):467-78.
17. Bruusgaard J, Liestøl K, Gundersen K. Distribution of myonuclei and microtubules in live muscle fibers of young, middle-aged, and old mice. Journal of Applied Physiology. 2006;100(6):2024-30.
18. Pavlath GK, Rich K, Webster SG, Blau HM. Localization of muscle gene products in nuclear domains. Nature. 1989;337(6207):570-3.
19. Enesco M, Puddy D. Increase in the number of nuclei and weight in skeletal muscle of rats of various ages. American Journal of Anatomy. 1964;114(2):235-44.
20. MacConnachie H, Enesco M, Leblond C. The mode of increase in the number of skeletal muscle nuclei in the postnatal rat. American Journal of Anatomy. 1964;114(2):245-53.
21. Reger JF, Craig AS. Studies on the fine structure of muscle fibers and associated satellite cells in hypertrophic human deltoid muscle. The Anatomical Record. 1968;162(4):483-99.
22. Gundersen K, Bruusgaard JC. Nuclear domains during muscle atrophy: nuclei lost or paradigm lost? The Journal of Physiology. 2008;586(11):2675-81.
23. Schwartz LM. Skeletal muscles do not undergo apoptosis during either atrophy or programmed cell death-revisiting the myonuclear domain hypothesis. Frontiers in Physiology. 2019:1887.
24. van der Meer SF, Jaspers RT, Jones DA, Degens H. The time course of myonuclear accretion during hypertrophy in young adult and older rat plantaris muscle. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2011;193(1):56-63.
25. Gundersen K. Muscle memory and a new cellular model for muscle atrophy and hypertrophy. Journal of Experimental Biology. 2016;219(2):235-42.
26. Bruusgaard JC, Egner IM, Larsen TK, Dupre-Aucouturier S, Desplanches D, Gundersen K. No change in myonuclear number during muscle unloading and reloading. Journal of Applied Physiology. 2012;113(2):290-6.
27. Lee H, Kim K, Kim B, Shin J, Rajan S, Wu J, et al. A cellular mechanism of muscle memory facilitates mitochondrial remodelling following resistance training. The Journal of Physiology. 2018;596(18):4413-26.
28. Murach KA, Mobley CB, Zdunek CJ, Frick KK, Jones SR, McCarthy JJ, et al. Muscle memory: myonuclear accretion, maintenance, morphology, and miRNA levels with training and detraining in adult mice. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2020;11(6):1705-22.
29. Guo B-S, Cheung K-K, Yeung SS, Zhang B-T, Yeung EW. Electrical stimulation influences satellite cell proliferation and apoptosis in unloading-induced muscle atrophy in mice. PloS One. 2012;7(1):e30348.
30. Dos Santos M, Backer S, Saintpierre B, Izac B, Andrieu M, Letourneur F, et al. Single-nucleus RNA-seq and FISH identify coordinated transcriptional activity in mammalian myofibers. Nature Communications. 2020;11(1):1-16.
31. Von Walden F, Rea M, Mobley CB, Fondufe-Mittendorf Y, McCarthy JJ, Peterson CA, et al. The myonuclear DNA methylome in response to an acute hypertrophic stimulus. Epigenetics. 2020;15(11):1151-62.
32. McKellar DW, Walter LD, Song LT, Mantri M, Wang MF, De Vlaminck I, et al. Large-scale integration of single-cell transcriptomic data captures transitional progenitor states in mouse skeletal muscle regeneration. Communications Biology. 2021;4(1):1-12.
33. Wen Y, Dungan CM, Mobley CB, Valentino T, von Walden F, Murach KA. Nucleus type-specific DNA methylomics reveals epigenetic "memory" of prior adaptation in skeletal muscle. Function. 2021;2(5):zqab038.
34. Kim M, Franke V, Brandt B, Lowenstein E. Single-nucleus transcriptomics reveals functional compartmentalization in syncytial skeletal muscle cells. Spuler, S, Akalin, A and Birchmeier, C. 2020.

35. Moro T, Brightwell CR, Volpi E, Rasmussen BB, Fry CS. Resistance exercise training promotes fiber type-specific myonuclear adaptations in older adults. Journal of Applied Physiology. 2020;128(4):795-804.
36. Tseng BS KC, Edgerton VR. Cytoplasm-to-myonucleus ratios and succinate dehydrogenase activities in adult rat slow and fast muscle fibers. Cell Tissue Res. 1994;275:39-49.
37. Burleigh I. Observations on the number of nuclei within the fibres of some red and white muscles. Journal of Cell Science. 1977;23(1):269-84.
38. Davey D, Wong S. Morphometric analysis of rat extensor digitorum longus and soleus muscles. Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science. 1980;58(3):213-30.
39. Zak R, Rabinowitz M, Platt C. Ribonucleic acids associated with myofibrils. Biochemistry. 1967;6(8):2493-500.
40. Frese S, Ruebner M, Suhr F ,Konou TM, Tappe KA, Toigo M, et al. Long-term endurance exercise in humans stimulates cell fusion of myoblasts along with fusogenic endogenous retroviral genes in vivo. PloS One. 2015;10(7):e0132099.
41. Fry CS, Noehren B, Mula J, Ubele MF, Westgate PM, Kern PA, et al. Fibre type-specific satellite cell response to aerobic training in sedentary adults. The Journal of Physiology. 2014;592(12):2625-35.
42. McKenzie AI, D'Lugos AC, Saunders MJ, Gworek KD, Luden ND. Fiber type-specific satellite cell content in cyclists following heavy training with carbohydrate and carbohydrate-protein supplementation. Frontiers in Physiology. 2016;7:550.
43. Goh Q, Song T, Petrany MJ, Cramer AA, Sun C, Sadayappan S, et al. Myonuclear accretion is a determinant of exercise-induced remodeling in skeletal muscle. Elife. 2019;8:e44876.
44. Kurosaka M, Naito H, Ogura Y, Kojima A, Goto K, Katamoto S. Effects of voluntary wheel running on satellite cells in the rat plantaris muscle. Journal of Sports Science and Medicine. 2009;8(1):51-7.
45. 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):1407-14.
46. Bjørnsen T, Wernbom M, Løvstad A ,Paulsen G, D'Souza RF, Cameron-Smith D, et al. Delayed myonuclear addition, myofiber hypertrophy, and increases in strength with high-frequency low-load blood flow restricted training to volitional failure. Journal of Applied Physiology. 2019;126(3):578-92.
47. Mobley C, Holland A, Kephart W, Mumford P, Lowery R, Kavazis A, et al. Progressive resistance-loaded voluntary wheel running increases hypertrophy and differentially affects muscle protein synthesis, ribosome biogenesis, and proteolytic markers in rat muscle. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2018;102(1):317-29.
48. Snijders T, Smeets JS, Van Kranenburg J, Kies A, van Loon L, Verdijk LB. Changes in myonuclear domain size do not precede muscle hypertrophy during prolonged resistance-type exercise training. Acta Physiologica. 2016;216(2):231-9.
49. Petrella JK, Kim J-s, 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):1736-42.
50. Snijders T, Holwerda AM, van Loon LJ, Verdijk LB. Myonuclear content and domain size in small versus larger muscle fibres in response to 12 weeks of resistance exercise training in older adults. Acta Physiologica. 2021;231(4):e13599.
51. Dungan CM, Brightwell CR, Wen Y, Zdunek CJ, Latham CM, Thomas NT, et al. Muscle-specific cellular and molecular adaptations to late-life voluntary concurrent exercise. Function. 2022;3(4):zqac027.
52. Murach KA, Fry CS, Dupont-Versteegden EE, McCarthy JJ, Peterson CA. Fusion and beyond: Satellite cell contributions to loading-induced skeletal muscle adaptation. The FASEB Journal. 2021;35(10):e21893.
53. Masschelein E, D'Hulst G, Zvick J, Hinte L, Soro-Arnaiz I, Gorski T, et al. Exercise promotes satellite cell contribution to myofibers in a load-dependent manner. Skeletal muscle. 2020;10(1):1-15.

54. Murach KA, Peck BD, Policastro RA, Vechetti IJ, Van Pelt DW, Dungan CM, et al. Early satellite cell communication creates a permissive environment for long-term muscle growth. IScience. 2021;24(4):102372.
55. Murach KA, Dungan CM, von Walden F, Wen Y. Epigenetic evidence for distinct contributions of resident and acquired myonuclei during long-term exercise adaptation using timed in vivo myonuclear labeling. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2022;322(1):C86-C93.
56. Hansson K-A, Solbrå AV, Gundersen K, Bruusgaard JC. Computational assessment of transport distances in living skeletal muscle fibers studied in situ. Biophysical Journal. 2020;119(11):2166-78.
57. Azevedo M, Baylies MK. Getting into position: nuclear movement in muscle cells. Trends in Cell Biology. 2020;30(4):303-16.
58. Kirby TJ, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. Nature Cell Biology. 2018;20(4):373-81.
59. Folker ES, Baylies MK. Nuclear positioning in muscle development and disease. Frontiers in Physiology. 2013;4:363.
60. Roman W, Pinheiro H, Pimentel MR, Segalés J, Oliveira LM, García-Domínguez E, et al. Muscle repair after physiological damage relies on nuclear migration for cellular reconstruction. Science. 2021;374(6565):355-9.
61. Glancy B, Hsu LY, Dao L, Bakalar M, French S, Chess DJ, et al. In vivo microscopy reveals extensive embedding of capillaries within the sarcolemma of skeletal muscle fibers. Microcirculation. 2014;21(2):131-47.
62. Willingham TB, Ajayi PT, Glancy B. Subcellular specialization of mitochondrial form and function in skeletal muscle cells. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9.
63. Buckley KH, Nestor-Kalinoski AL, Pizza FX. Positional Context of Myonuclear Transcription During Injury-Induced Muscle Regeneration. Frontiers in Physiology. 2022;13.
64. Rader EP, Baker BA. Elevated muscle mass accompanied by transcriptional and nuclear alterations several months following cessation of resistance-type training in rats. Physiological Reports. 2022;10(20):e15476.
65. Snijders T, Aussieker T, Holwerda A, Parise G, van Loon LJ, Verdijk LB. The concept of skeletal muscle memory: Evidence from animal and human studies. Acta Physiologica. 2020;229(3):e13465.
66. Schwartz L, Gundersen K. Cross Talk rebuttal: Schwartz and Gundersen. The Journal of Physiology. 2022;600(9):2087-8.
67. Kirby TJ, Dupont-Versteegden EE. Cross Talk rebuttal: Kirby and Dupont-Versteegden. The Journal of Physiology. 2022;600(9):2085-6.
68. Ross JA, Pearson A, Levy Y, Cardel B, Handschin C, Ochala J. Exploring the role of PGC-1α in defining nuclear organisation in skeletal muscle fibres. Journal of Cellular Physiology. 2017;232(6):1270-4.
69. SATRON R. Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retrainig. J Appl Physiol. 1991;70:631-40.
70. Schwartz LM, Gundersen K. Cross Talk opposing view: Myonuclei do not undergo apoptosis during skeletal muscle atrophy. The Journal of Physiology. 2022;600(9):2081-4.
71. Iwata M, Englund DA, Wen Y, Dungan CM, Murach KA, Vechetti IJ, et al. A novel tetracycline-responsive transgenic mouse strain for skeletal muscle-specific gene expression. Skeletal Muscle. 2018;8(1):1-8.
72. Aravamudan B, Mantilla CB, Zhan W-Z, Sieck GC. Denervation effects on myonuclear domain size of rat diaphragm fibers. Journal of Applied Physiology. 2006;100(5):1617-22.
73. Viguie CA, Lu DX ,Huang SK, Rengen H, Carlson BM. Quantitative study of the effects of long-term denervation on the extensor digitorum longus muscle of the rat. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists. 1997;248(3):346-54.
74. Borisov AB, Carlson BM. Cell death in denervated skeletal muscle is distinct from classical apoptosis. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists. 2000;258(3):305-18.

75. Schmalbruch H, Lewis D. Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2000;23(4):617-26.
76. Dupont-Versteegden EE, Murphy RJ, Houlé JD, Gurley CM, Peterson CA. Activated satellite cells fail to restore myonuclear number in spinal cord transected and exercised rats. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1999;277(3):C589-C97.
77. Dupont-Versteegden EE, Murphy RJ, Houlé JD, Gurley CM, Peterson CA. Mechanisms leading to restoration of muscle size with exercise and transplantation after spinal cord injury. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2000;279(6):C1677-C84.
78. Darr KC, Schultz E. Hindlimb suspension suppresses muscle growth and satellite cell proliferation. Journal of Applied Physiology. 1989;67(5):1827-34.
79. Allen D, Monke S, Talmadge R, Roy R, Edgerton V. Plasticity of myonuclear number in hypertrophied and atrophied mammalian skeletal muscle fibers. Journal of Applied Physiology. 1995;78(5):1969-76.
80. Allen DL, Linderman JK, Roy RR, Grindeland RE, Mukku V, Edgerton VR. Growth hormone/IGF-I and/or resistive exercise maintains myonuclear number in hindlimb unweighted muscles. Journal of Applied Physiology. 1997;8.٦١-١٨٥٧:(٦)٣
81. Leeuwenburgh C, Gurley CM, Strotman BA, Dupont-Versteegden EE. Age-related differences in apoptosis with disuse atrophy in soleus muscle. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2005;288(5):R96-R128.
82. Matsuba Y, Goto K, Morioka S, Naito T, Akema T, Hashimoto N, et al. Gravitational unloading inhibits the regenerative potential of atrophied soleus muscle in mice. Acta Physiologica. 2009;196(3):329-39.
83. Allen D, Yasui W, Tanaka T, Ohira Y, Nagaoka S, Sekiguchi C, et al. Myonuclear number and myosin heavy chain expression in rat soleus single muscle fibers after spaceflight. Journal of Applied Physiology. 1996;81(1):145-51.
84. Hikida RS, van Nostran S, Murray JD, Staron RS, Gordon SE, Kraemer WJ. Myonuclear loss in atrophied soleus muscle fibers. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists. 1997;247(3):350-4.
85. Sandonà D, Desaphy J-F, Camerino GM, Bianchini E, Ciciliot S, Danieli-Betto D, et al .Adaptation of mouse skeletal muscle to long-term microgravity in the MDS mission. PloS One. 2012;7(3):e33232.
86. Bruusgaard JC, Gundersen K. In vivo time-lapse microscopy reveals no loss of murine myonuclei during weeks of muscle atrophy. The Journal of Clinical Investigation. 2008;118(4):1450-7.
87. Winje I, Bengtsen M, Eftestøl E, Juvkam I, Bruusgaard JC, Gundersen K. Specific labelling of myonuclei by an antibody against pericentriolar material 1 on skeletal muscle tissue sections. Acta Physiologica. 2018;223(4):e13034.
88. Winje IM, Sheng X, Hansson KA, Solbrå A, Tennøe S, Saatcioglu F, et al. Cachexia does not induce loss of myonuclei or muscle fibres during xenografted prostate cancer in mice. Acta Physiologica. 2019;225(3):e13204.
89. Adhihetty PJ, O'Leary MF, Chabi B, Wicks KL, Hood DA. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2007;102(3):1143-51.
90. Dungan CM, Murach KA, Frick KK, Jones SR, Crow SE, Englund DA, et al. Elevated myonuclear density during skeletal muscle hypertrophy in response to training is reversed during detraining. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2019;316(5):C649-C54.
91. Jin H, Wu Z, Tian T, Gu Y. Apoptosis in atrophic skeletal muscle induced by brachial plexus injury in rats. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2001;50(1):31-5.
92. Jackson JR, Mula J, Kirby TJ, Fry CS, Lee JD, Ubele MF, et al. Satellite cell depletion does not inhibit adult skeletal muscle regrowth following unloading-induced atrophy. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2012;303(8):C854-C61.
93. Kasper CE, Xun L. Cytoplasm-to-myonucleus ratios in plantaris and soleus muscle fibres following hindlimb suspension. Journal of Muscle Research & Cell Motility. 1996;17(5):603-10.

94. Kasper CE, Xun L. Cytoplasm-to-myonucleus ratios following microgravity. Journal of Muscle Research & Cell Motility. 1996;17(5):595-602.
95. Mozdziak P, Pulvermacher P, Schultz E. Unloading of juvenile muscle results in a reduced muscle size 9 wk after reloading. Journal of Applied Physiology. 2000;88(1):158-64.
96. Zhong H, Roy RR, Siengthai B, Edgerton VR. Effects of inactivity on fiber size and myonuclear number in rat soleus muscle. Journal of Applied Physiology. 2005;99(4):14.
97. Lee G, Lim JY, Frontera WR. Apoptosis in young and old denervated rat skeletal muscle. Muscle & Nerve. 2017;55(2):262-9.
98. Hao Y, Jackson JR, Wang Y, Edens N, Pereira SL, Alway SE. β-Hydroxy-β-methylbutyrate reduces myonuclear apoptosis during recovery from hind limb suspension-induced muscle fiber atrophy in aged rats. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2011;301(3):R701-R15.
99. Lim JY, Han TR. Effect of electromyostimulation on apoptosis-related factors in denervation and reinnervation of rat skeletal muscles. Muscle & Nerve. 2010;42(3):422-30.
100. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. Cardiovascular Research. 2000;45(3):528-37.
101. Snijders T, Smeets JS, van Vliet S, van Kranenburg J, Maase K, Kies AK, et al. Protein ingestion before sleep increases muscle mass and strength gains during prolonged resistance-type exercise training in healthy young men. The Journal of Nutrition. 2015;145(6):1178-84.
102. Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG, Beelen M, Meijer K, Savelberg HH, et al. Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. The American Journal of Clinical Nutrition. 2009;89(2):608-16.
103. Holwerda AM, Overkamp M, Paulussen KJ, Smeets JS, Van Kranenburg J, Backx EM, et al. Protein supplementation after exercise and before sleep does not further augment muscle mass and strength gains during resistance exercise training in active older men. The Journal of Nutrition. 2018;148(11):1723-32.
104. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Van Kranenburg J, Nilwik R, van Loon LJ. Elderly men and women benefit equally from prolonged resistance-type exercise training. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2013;68(7):769-79.
105. Leenders M, Verdijk LB, Van der Hoeven L, Van Kranenburg J, Nilwik R, Wodzig WK, et al. Protein supplementation during resistance-type exercise training in the elderly. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2013;45(3):542-52.
106. Seaborne RA, Strauss J, Cocks M, Shepherd S, O'Brien TD, Van Someren KA, et al. Human skeletal muscle possesses an epigenetic memory of hypertrophy. Scientific reports. 2018;8(1):1-17.
107. Snijders T, Wall BT, Dirks ML, Senden JM, Hartgens F, Dolmans J, et al. Muscle disuse atrophy is not accompanied by changes in skeletal muscle satellite cell content. Clinical Science. 2014;126(8):557-66.
108. Dirks ML, Wall BT, Snijders T, Ottenbros CL, Verdijk LB, Van Loon LJ. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle disuse atrophy during leg immobilization in humans. Acta Physiologica. 2014;210(3):628-41.
109. Dirks ML, Wall BT, Nilwik R, Weerts DH, Verdijk LB, van Loon LJ. Skeletal muscle disuse atrophy is not attenuated by dietary protein supplementation in healthy older men. The Journal of Nutrition. 2014;144(8):1196-203.
110. Dirks ML, Wall BT, van de Valk B, Holloway TM, Holloway GP, Chabowski A, et al. One week of bed rest leads to substantial muscle atrophy and induces whole-body insulin resistance in the absence of skeletal muscle lipid accumulation. Diabetes. 2016;65(10):2862-75.
111. Moore DR, Kelly RP, Devries MC, Churchward-Venne TA, Phillips SM, Parise G, et al. Low-load resistance exercise during inactivity is associated with greater fibre area and satellite cell expression in older skeletal muscle. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2018;9(4):747-54.

112. Arentson-Lantz EJ, English KL, Paddon-Jones D, Fry CS. Fourteen days of bed rest induces a decline in satellite cell content and robust atrophy of skeletal muscle fibers in middle-aged adults. Journal of Applied Physiology. 2016;120(8):965-75.
113. Day MK, Allen DL, Mohajerani L, Greenisen MC, Roy RR, Edgerton VR. Adaptations of human skeletal muscle fibers to spaceflight. Journal of Gravitational Physiology: a Journal of the International Society for Gravitational Physiology. 1995;2(1):P47-50.
114. Dirks ML, Hansen D, Van Assche A, Dendale P, Van Loon LJ. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle wasting in critically ill comatose patients. Clinical Science. 2015;128(6):357-65.
115. Verdijk LB, Dirks ML, Snijders T, Prompers JJ, Beelen M, Jonkers R, et al. Reduced satellite cell numbers with spinal cord injury and aging in humans. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2012;44(12):2322-30.
116. Farup J, Dalgas U, Keytsman C, Eijnde BO, Wens I. High intensity training may reverse the fiber type specific decline in myogenic stem cells in multiple sclerosis patients. Frontiers in Physiology. 2016;7:193.
117. 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):545-57.
118. Karlsen A, Bechshøft RL, Malmgaard-Clausen NM, Andersen JL, Schjerling P, Kjaer M, et al. Lack of muscle fibre hypertrophy, myonuclear addition, and satellite cell pool expansion with resistance training in 83-94-year-old men and women. Acta Physiologica. 2019;227(1):e13271.
119. Verdijk LB, Snijders T, Holloway TM, LJ VL. Resistance training increases skeletal muscle capillarization in healthy older men. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2016;48(11):2157-64.
120. 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: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2006;33(2):242-53.
121. 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):E151-7.
122. Mackey A, Karlsen A, Couppe C, Mikkelsen U, Nielsen R, Magnusson S, et al. Differential satellite cell density of type I and II fibres with lifelong endurance running in old men. Acta Physiologica. 2014;210(3):612-27.
123. Snijders T, Leenders M, de Groot L, van Loon LJ, Verdijk LB. Muscle mass and strength gains following 6 months of resistance type exercise training are only partly preserved within one year with autonomous exercise continuation in older adults. Experimental Gerontology. 2019;121:71-8.
124. Murach KA, White SH, Wen Y, Ho A, Dupont-Versteegden EE, McCarthy JJ, et al. Differential requirement for satellite cells during overload-induced muscle hypertrophy in growing versus mature mice. Skeletal Muscle. 2017;7(1):1-13.
125. Sharples AP. Skeletal muscle possesses an epigenetic memory of exercise: role of nucleus type-specific DNA methylation. Function. 2021;2(5):zqab047.
126. Turner DC, Seaborne RA, Sharples AP. Comparative transcriptome and methylome analysis in human skeletal muscle anabolism, hypertrophy and epigenetic memory. Scientific Reports. 2019;9(1):1-12.