مجله پلاسما و نشانگرهای زیستی
شماره پیاپی ۷۰، دوره ۱۸، شماره۲،بهار ۱۴۰۴، صفحه ۶۲ تا ۷۵
sanad.iau.ir/journal/qjaphd **ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵**

اثر تمرین تناوبی بر بیان عامل رونویسی میتوکندری A (TFAM) در بافت عضله دوقلوی موش‌های نر ویستار تحت عصاره دود سیگار

مهدی بخشی[۱] ، **عبدالعلی بنائی فر**[۲] ، سجاد ارشدی[۳] ، بهزاد بازگیر[۴]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران.
۲- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران.نویسنده مسئول: A.banaeifar@iau.ir
۳- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران.
۴- دانشیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۷ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۱۰**

چکیده

زمینه و هدف: قرار گرفتن در معرض دود سیگار می تواند با افزایش پروتئولیز بافت عضلانی سنتز پروتئین را مهار نموده و باعث اختلال در عوامل موثر بر عملکرد میتوکندری گردد. هدف از پژوهش حاضر مطالعه تاثیر تمرینات تناوبی بر بیان ژن عامل رونویسی میتوکندری (TFAM) در موش‌های صحرایی تحت عصاره دود سیگار می‌باشد.

مواد و روش‌ها:

در این پژوهش، ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۸ هفته ای) با میانگین وزنی ۱۰/۸۰ ± ۲۲۰/۱۲ گرم در چهار گروه کنترل ، عصاره دود سیگار، تمرین و تمرین + عصاره دود سیگار قرار گرفتند. عصاره دود سیگار(CSE) حاوی ۱۲ میلی گرم قطران و ۰.۹میلی گرم نیکوتین بود. به گروه کنترل سالین و به گروه (CSE، عصاره دود سیگار یک روز در هفته برای ۶ هفته تزریق گردید. پروتکل تمرینات تناوبی هر جلسه ۴۹ دقیقه، بصورت ۵ بار در هفته طی ۶ هفته انجام شد. پس از آخرین جلسه تمرین، موشها بیهوش و بافت عضلانی آنها جدا و به آزمایشگاه منتقل گردید. سپس بیان ژن مورد نظر اندازه گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد ($p \geq ۰/۰۵$).

نتایج: داده های بدست آمده نشان داد بیان TFAM درگروه عصاره دود سیگار کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم دارد ($P=۰/۰۴۶$). اما در گروه تمرین و گروه تمرین + عصاره دود سیگار نسبت به دیگر گروه‌ها تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P\geq ۰/۰۵$).

نتیجه گیری : عصاره دود سیگار سبب کاهش معنی دار بیان TFAM در عضله دوقلوگردید. همچنین به نظر می رسد تمرین تناوبی در کنار دود سیگار، با افزایش عملکرد TFAM می تواند اثرات استرس اکسیداتیو ناشی از عصاره دود سیگار را کاهش دهد و از mtDNA در برابر تخریب ROS محافظت نموده و به بهبود بیوژنز میتوکندری کمک نماید.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی بافت عضله دو قلو، عصاره دود سیگار، بیان ژن، TFAM

مقدمه

یکی از رفتارهای مربوط به سبک زندگی و عادات اجتماعی غلط که سلامت و عملکرد افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد کشیدن سیگار است. به نقل از WHO سیگار کشیدن باعث مرگ ۱۰۰ میلیون نفر در قرن بیستم در سراسر جهان شده است و تصور می شود در قرن بیست و یکم یک میلیارد نفر را در سراسر جهان از بین ببرد. سیگار کشیدن با اثرات نامطلوب روی بدن مشخص شده است. دود سیگار یک آئروسل پیچیده و پویا است که به طور متوسط حاوی ۵۶۰۰ جزء منفرد است که ۱۵۸ جزء آن دارای خواص سمی هستند (۱). استعمال دخانیات با افزایش خطر ابتلا به بیماری های مزمن ریوی، التهاب و ، کاهش عملکرد دستگاه های بدن از جمله عملکرد عضلانی همراه است(۲).

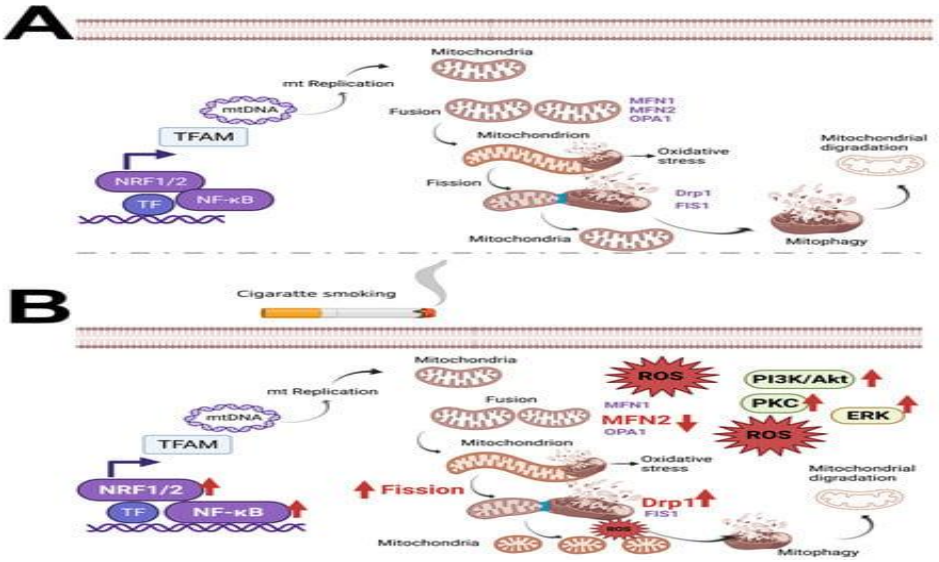
مطالعات نشان می دهد، قرار گرفتن در معرض دود سیگار پروتئولیز بافت عضلانی را افزایش می دهد و سنتز پروتئین را مهار می کند و در نتیجه باعث کاهش توده عضلانی می شود (۳). در یک مطالعه افراد سیگاری سالم و جوان (۱۸ تا ۴۵ ساله) در مقایسه با افراد غیر سیگاری، سطوح بالاتری از استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد عضلات اسکلتی در پای غالب خود نشان دادند(۴). قرار گرفتن در معرض دود سیگار یک عامل مهم خطر در ایجاد ضعف، سارکوپنی ،افزایش خستگی عضلانی (۵) و تحمل کمتر در فعالیت ورزشی می باشد. ضعف و خستگی عضلانی، در بیشتر افراد سیگاری مزمن گزارش شده است که می‌تواند به اختلال در کیفیت زندگی منجر شود، این امر می‌تواند ناشی از اختلال در انتقال اکسیژن (۷)، نقص در عملکرد انقباضی میوفیبریل ها و اختلال در عملکرد میتوکندری باشد(۸).

یکی از عوامل مهم در تنظیم عملکرد میتوکندری و ظرفیت اکسیداتیو، عامل فعال کننده تکثیر پراکسی زوم آلفا (PGC-۱α) به عنوان یک عامل رونویسی است که از طریق تقویت بیان پروتئینهای مسئول رونویسی ژنها و DNA میتوکندری نقش مهمی در بیوژنز میتوکندری ایفا می کند (۹) اگر چه PGC-۱α با کنترل رونویسی ژنها تاثیر زیادی بر بیوژنز میتوکندریایی دارد لیکن به تنهایی نمی تواند این نقش را ایفا نماید. بیوژنز میتوکندریایی با افزایش رونویسی DNA میتوکندری آغاز می‌شود این فرآیند عمدتا توسط بیان ژن عامل نسخه برداری A میتوکندری (TFAM) تنظیم می شود که بیان ژن‌های میتوکندری را از طریق تعامل مستقیم با ژنوم میتوکندری همراه با عوامل اختصاصی رونویسی میتوکندری TFBM و TFB2 تنظیم می‌کند (۱۰). فاکتور رونویسی میتوکندری (TFAM) یک پروتئین ضروری برای رونویسی و تکثیر mtDNA است. به طور معمول، TFAM، همراه با mtDNA و سایر پروتئین‌ها، توالی نوکلئوتیدی شبه هسته ای را تشکیل می‌دهند و ساختار، فراوانی و تفکیک mtDNAرا تنظیم می‌کنند(۱۱). فاکتور رونویسی میتوکندری A پس از وارد شدن به میتوکندری روی mtDNA عمل می کند و به عنوان یک فاکتور رونویسی ضروری رمزگذاری پروتئین های میتوکندری را کد گذاری می کند. اولین مورد از این پروتئین های رونویسی شده شامل زیر واحدهای زنجیره انتقال الکترون برای افزایش و حفظ تعداد مناسب میتوکندری برای حفظ مصرف اکسیژن و سنتز ATP است(۱۲).

وست و همکاران نشان دادند که اختلال در عملکرد TFAMمی‌تواند استرس میتوکندری را افزایش دهد و منجر به رونویسی غیرطبیعی mtDNA شود که می تواند در سیتوزول آزاد شده و باعث فعال شدن مسیرNF-kB و بروز التهاب گردد(۱۳). اختلال در عملکرد میتوکندری می تواند ناشی از اختلال در مورفولوژی، عدم تعادل فیوژن (ادغام) وفیژن (شکافت)، افزایش استرس اکسیداتیو یا حتی جهش در DNA میتوکندری (mtDNA) باشد. TFAM به

عنوان یک فاکتور رونویسی میتوکندریایی، نقش اساسی در تکثیر و پایداری DNA میتوکندری دارد. این ژن که یک فعال‌کننده برای تکثیر mtDNA است، برای حفظ عملکرد بهینه میتوکندری ضروری بوده و کاهش بیان آن می‌تواند در تنظیم انرژی سلولی و عملکرد میتوکندریایی نقش داشته باشد(۱۰و۱۱).

در یک مطالعه که به بررسی نقش نیکوتین در ناکارآمدی میتوکندری پرداخته است، نشان داده شد، نیکوتین با کاهش Mfn2 سبب کاهش فیوژن میتوکندری و با بالا بردن Drp1 سبب افزایش شکافت و تکه تکه شدن میتوکندری می شود(۱۴). عدم تعادل همجوشی و شکافت میتوکندریایی، ROS سلولی را بالا می برد. استرس اکسیداتیو می تواند با افزایش فعالیت NFk-B سبب ایجاد التهاب و اثر منفی بر عملکرد (TFAM) و mtDNA گردد. این مسئله در شکل ۱ نشان داده شده است. نیکوتین ، بدون توجه به سیگار کشیدن یا دودثانویه با هدف قرار دادن میتوکندری باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و همچنین آپوپتوز سلولی در میتوکندری شود(۱۵).



شکل ۱. مسیرهای کنترل کیفیت میتوکندری در سلول های سالم (A) و سلول های مواجه با دود سیگار(B) در موش

در بخش A ، بیوژنز میتوکندری و شبکه تنظیم فاکتورهای اساسی نسخه برداری و پروتئین های مختلف برای حفظ فرایندهای مورد نیاز جهت هموستاز ارگانل ها نشان داده شده است. فاکتور نسخه برداری میتوکندری A (TFAM) پس از ورود به میتوکندری روی mtDNA اثر گذاشته و به عنوان یک عامل ضروری و مورد نیاز جهت رمز گذاری پروتئینهای میتوکندری عمل می کند. این پروتئین های رونویسی شده شامل زیر واحدهای زنجیره انتقال الکترون برای افزایش و حفظ تعداد مناسب میتوکندری برای حفظ مصرف اکسیژن و سنتز ATP، همچنین پروتئین‌های همجوشی (MFN, MFN2, and OPA1) و شکافت (Drp1 and FIS1) جهت حفظ شکل ظاهر میتوکندری و حذف کردن بخش‌های آسیب‌دیده اندامک‌ها می‌باشد. میتوفاژی، یک مسیر اتوفاژیک تخصصی است که در نهایت اجزای میتوکندری دور ریخته شده را بازیافت می کند(۱۳). بخش B: در عضلات صاف راه هوایی انسان، دود سیگار با

ایجاد تغییرات مورفولوژیکی و اختلال در هموستاز میتوکندریایی سبب تکه تکه شدن میتوکندری و آسیب به شکل ظاهری میتوکندری‌ها به شکلی وابسته به غلظت دود سیگار رخ می دهد. دود سیگار سبب افزایش بیان Drp1 و کاهش بیان Mfn2 همچنین افزایش ROS می‌گردد. علاوه بر این، NF-kB وNRF2 منجر به افزایش فعالیت رونویسی و فعال سازی عوامل(ERK) ، (PI3K)، (Akt)و پروتئین کینازC (pkc) می گردد(۱۵).

مطالعات نشان می‌دهد قرار گرفتن موش ها در معرض نیکوتین سیگار منجر به کاهش بیان TFAM در موش های تحت دریافت نیکوتین نسبت به گروه کنترل سالم می-گردد(۱۴). از سوی دیگر، گزارش شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند این وضعیت را تغییر دهد و اثرات نیکوتین را تقلیل دهد(۱۶). همچنین در یک مطالعه با توجه به افزایش استرس اکسیدتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری در موش-های سالمند، تأثیر مثبت تمرینات تناوبی و مقاومتی بر افزایش بیان ژن‌های مرتبط با بیوژنز میتوکندری(TFAM، PGC-1α و AMPK) در بافت قلب موشهای صحرائی سالمند نشان داده شده است (۱۷)، این امر در شرایطی مانند کشیدن سیگار که تخریب میتوکندری و استرس اکسیداتیو ناشی از دود سیگار شایع است، می‌تواند به عنوان روشی برای حفاظت و تقویت عملکرد میتوکندری مطرح شود.

وضعیت copd که یک بیماری تنفسی رایج شناخته شده است و با محدودیت جریان هوای بازدمی مداوم و پیشرونده مشخص می شود، می تواند پیامد مصرف مدام سیگار باشد. همچنین علاوه بر علائم تنفسی اغلب با حداقل یک عارضه خارج ریوی مانند پوکی استخوان، اختلال عملکرد ماهیچه های اسکلتی ناشی از تخریب عملکرد میتوکندری و ظرفیت اکسیداتیو عضلات اسکلتی همراه می شود که منجر به ایجاد COPD بدخیم می‌گردد (۱۸). مطالعات نشان می دهند، فعالیت ورزشی می تواند بر شاخص های مرتبط با بیوژنز میتوکندریایی در بیماران copd موثر باشد(۱۹).

با توجه اثرات دود سیگار بر عملکرد و رونویسی میتوکندریایی همچنین نقش تمرینات ورزشی بر ژنهای موثر در بیوژنز میتوکندری از جمله فاکتور رونویسی میتوکندری و با توجه به محدودیت مطالعات بویژه در ارتباط با نقش ورزش بر عملکرد میتوکندری در عضله اسکلتی در مواجهه با دود سیگار، به نظر می رسد مطالعه اثر تمرینات تناوبی بر بیان TFAM در بافت عضله دو قلوی موشهای تحت عصاره دود سیگار بتواند اطلاعات مفیدی در اختیار قرار دهد.

روش ها:

نوع مطالعه و انتخاب نمونه: مطالعه حاضر یک پژوهش تجربی است که در آن ۲۴ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار ۸ هفته ای با میانگین وزنی ۱۵± ۲۲۰گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری گردید و به آزمایشگاه منتقل شدند. حیوانات در قفسهای پلی کربنات با قابلیت شستشو و در شرایط استاندارد با رطوبت ۴۵تا۵۵ درصد ، چرخه تاریکی روشنائی ۱۲:۱۲ و دمای ۲۳ درجه سانتی گراد نگهداری شدند، همچنین بطور آزاد به آب وغذا دسترسی داشتند. برای اطمینان ا ز کنترل شرایط محیطی مناسب و پایش تغییرات دما ورطوبت از دستگاه تهویه هوا ، دماسنج و رطوبت سنج استفاده شد.

پس از ۲ هفته آشنایی حیوانات به صورت تصادفی در ۴ گروه تقسیم شدند (هر گروه ۶ سر) : گروه کنترل، گروه عصاره دود سیگار(CSE)، (cigarette smoke extract) ، گروه تمرین تناوبی و گروه تمرین + عصاره دود سیگار. کلیه مراحل بر اساس موازین اخلاقی کار با حیوانات انجام پذیرفت.

عصاره دود سیگار (CSE)

CSE با استفاده از تحقیقات قبلی مرتبط انجام گردید (۲۰). مراحل بدین شکل انجام پذیرفت: سه سیگار وینستون با یک پمپ خلاء دود شد تا دود را به ظرفی حاوی ۱۰ میلی

لیتر PBS منتقل کند. سیگارها ۱۲ میلی گرم قطران و ۰.۹ میلی گرم نیکوتین داشتند. قبل از هر مجموعه آزمایش، محلول CSE-PBS تازه ساخته شد و با استفاده از فیلتر ۰.۲۲ میلی‌متری میلی‌پور فیلتر شد تا میکروب‌ها یا ذرات را حذف کند. رت های گروه کنترل ۱۵۰ میکرولیتر نرمال سالین به صورت داخل صفاقی در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱، ۲۸، ۳۵ و ۴۲ دریافت کردند. از سوی دیگر، رت های گروه CSE ۱۵۰ میکرولیتر CSE-PBS دریافت کردند. محلول به صورت داخل صفاقی در همان روزها تزریق گردید.

پروتکل ورزشی : یک هفته پس از آشنائی با محیط آزمایشگاه، تمرینات آشناسازی جهت دویدن با سرعت ۸ تا ۱۰ متر در دقیقه بدون شیب به مدت ۵ دقیقه در پنج جلسه در طول یک هفته دویدن روی تردمیل مخصوص جوندگان انجام شد. پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن با ۵۰ تا ۵۵ درصد VO_2max، پروتکل تمرین تناوبی بصورت، هفت ست تمرین تناوبی با چهار دقیقه در ۸۰-۹۰ درصد VO_2max و سه دقیقه با ۶۵-۷۵ درصد VO_2max را انجام شد(۲۱).

آنالیز مولکولی متغیرها:

برای سنجش بیان ژن مورد نظر از روش PCR و از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده شد. برای تعیین کیفیت و کمیت RNA استخراج شده، OD همه نمونه با دستگاه نانو دراپ اندازه گیری شد. سپس سنتز cDNA توسط کیت (فرمنتاس، آلمان) و مطابق با دستور العمل شرکت سازنده انجام شد. برای استخراج RNA میزان ۵۰ میلی گرم بافت منجمد عضله دوقلوی موش هموزن شد و طبق دستور العمل شرکت سازنده کیت محلول RNA از آن استخراج گردیده و با آنزیم DNasel از هر گونه آلودگی به DNA و آنزیم های تخریب کننده RNA پاکسازی گردید. از نمونه ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA استفاده شد. مقدار نسبی بیان ژن مورد مطالعه در عضله دوقلو با کمک پرایمر اختصاصی آن اندازه گیری شد(جدول۱). پرایمرها با استفاده از نرم افزار الیگو ۷ طراحی شدند و برای اختصاصیت و دقت همه پرایمرها در وب سایت NCBI بلاست می شوند. نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانوگرم برای تمام نمونه های استخراج شده ۱/۸ تا ۲ بود. جهت بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفروز و ژل آگارز ۱ درصد استفاده شد. تجزیه وتحلیل کمی توسط دستگاه real time PCR مدل استپ وان پلاس Applied Biosystems, Fa\oster City, CA,) USA) انجام شد. میانگین نمرات مقادیر تکراری Ct برای هر نمونه اندازه گیری شد و از روش Ct مقایسه ای برای تعیین سطح بیان نسبی ژن های هدف استفاده شد

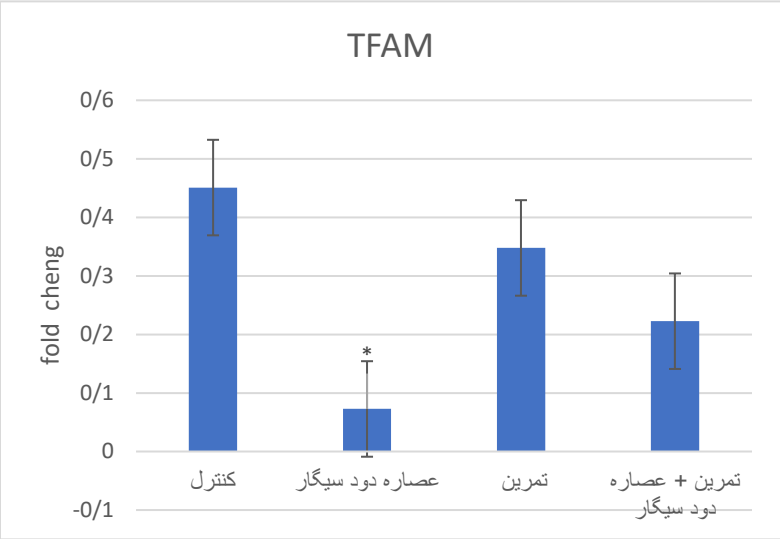
جدول ۱. مشخصات توالی پرایمرهای مربوط به هر یک از ژنها

Gene	Primer Sequence
TAFM	F: 5´-GATGAGTCAGCTCAGGGGAAA-3´
	R: 3´-AAAGGGGACTCGACTGAGTAG-5´
GAPDH	F: 5´-GATGAGTCAGCTCAGGGGAAA-3´
	R: 5' -TGGGAGTTGCTGTTGAAGTCAC- 3'

جهت تعیین نرمال بودن داده از آزمون شاپیروویلک استفاده گردید، برای تعیین معنی دار بودن تفاوت بین متغیر ها از مدل آماری تحلیل واریانس یک راهه و در صورت معنی دار بودن، جهت تعیین محل اختلاف از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. عملیات آماری در سطح معنی داری $P\leq ۰/۰۵$ و با استفاده از نرم افزار Spss نسخه۲۶ بررسی شدند.

نتایج :

نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد تزریق عصاره دود سیگار منجر به کاهش معنی دار بیان نسبی (P=۰/۰۴۷) TFAM در بافت عضله دوقلو در گروه عصاره دود سیگار نسبت به گروه کنترل سالم گردید (شکل ۲). همچنین بیان TFAM، بین گروه های تمرین + عصاره دود سیگار باگروه های کنترل سالم و گروه عصاره دود سیگار تفاوت معنی داری نشان نداد (P≥۰/۰۵). علاو بر این نتایج نشان داد بین گروه تمرین و گروههای عصاره دود سیگار و گروه تمرین + عصاره دود سیگارنیز تفاوت معنی داری مشاهده نشد(P≥۰/۰۵). هر چند میانگین بیان TFAM در گروه های تمرین نسبت به گروه عصاره دود سیگار بالاتر بود.



شکل ۲. میانگین بیان TFAM در گروه های پژوهش
***. تغییر معنی دار نسبت به گروه کنترل**

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تمرین تناوبی بر بیان عامل موثر در رونویسی میتوکندری (TFAM) در عضله دوقلوی موش های صحرائی تحت عصاره دود سیگار انجام گرفت. مواجه با عصاره دود سیگار سبب کاهش معنی دار بیان TFAM در گروه عصاره دود سیگار نسبت به گروه کنترل سالم گردید. درحالیکه در گروه های تمرین و تمرین + عصاره دود سیگار تغییر معنی داری دربیان TFAM نسبت به گروه های کنترل و عصاره دود سیگار مشاهده نشد. به نظر می رسد تمرین می تواند سطح TFAM را افزایش دهد هرچند در این مطالعه تفاوت معنی دار نبود .

مطالعات مرتبط با بررسی اثر تمرین و دود سیگار بر شاخص های بیوژنز میتوکندری بویژه عامل رونویسی میتوکندری در عضله اسکلتی بسیار محدود می باشد. با این وجود برخی مطالعات در این زمینه انجام شده است. از جمله همسوبا مطالعه حاضر به

پژوهش لشکری و همکاران (۲۰۲۱) می توان اشاره کرد که به مطالعه تاثیر ورزش روی تردمیل بر بیان TFAM در بافت قلب موش های حساس به نیکوتین، پرداخته است. وی نشان داد، قرار گرفتن موش ها برای ۴ روز متوالی در معرض نیکوتین (به میزان ۰/۲۱ mg/kg) منجر به کاهش بیان TFAM در موش های تحت دریافت نیکوتین نسبت به گروه کنترل سالم گردید (۱۶). نتایج این پژوهش نشان داد، ۱۴ روز تمرین دویدن روی تردمیل، بیان TFAM را در موشهای گروه کنترل سالم افزایش داد، بعلاوه ۱۴روز برنامه تمرینی دویدن در موشهای دریافت کننده نیکوتین سبب افزایش معنی داربیان TFAM نسبت به گروه نیکوتین گردید. به عبارتی انجام تمرین دویدن توانست اثر نیکوتین را در بافت قلب تعدیل نماید. هر چند در این مطالعه بافت قلب مورد بررسی قرار گرفته است لیکن نقش فعالیت در کاهش اثرات نیکوتین و جلوگیری از اختلال در عملکرد میتوکندری با تاکید بر عملکرد TFAM بسیار حائز اهمیت است. همچنین با توجه به گزارشات ناکا و همکاران(۲۰۱۴) نشان داده شده است، افزایش فعالیت گیرنده های HSP-70 بیوژنز میتوکندری را از طریق تنظیم مثبت TFAM، افزایش می دهد که این امر از طریق تنظیم کلسیم، کاهش فعالیت پروتئاز و سیگنالینگ آپوپتوتیک و القای یک اثر محافظتی صورت می گیرد(۲۲).

نتایج مطالعه حاضر در خصوص مقایسه گروه های تمرین و تمرین + عصاره دود سیگار تفاوت معنی داری نشان از عدم تفاوت معنی دار بین این دو گروه بود لیکن مقایسه میانگین های دو گروه نشان می دهد که مقادیر TFAM در گروه تمرین + عصاره دود سیگار به مراتب پائین تر از گروه تمرین بود. این مسئله نشان دهنده اثرمنفی دود سیگار برکاهش بیان TFAM در این گروه می باشد. برخی مطالعات مشابه نیز جهت مطالعه عملکرد میتوکندری، فسفوریلاسیون هوازی را در کنار مصرف نیکوتین مورد بررسی قرار داده اند، از جمله می توان به مطالعه مورانو و همکاران (۲۰۲۲) اشاره کرد. تیاگو در یک مطالعه به بررسی تجزیه و تحلیل میزان پروتئین‌های زنجیره تنفسی میتوکندری درگیر در فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) و مصرف اکسیژن در عضله دوقلوی موش‌هایی که در معرض دود سیگار و یا تمرین مقاومتی قرار گرفتند، پرداختند. در این مطالعه، موش‌های صحرایی به مدت ۱۶ هفته، هر روز در معرض دود ۴عدد سیگار قرار گرفتند، گروه های ورزشی نیز به مدت ۱۶هفته تمرین مقاومتی انجام دادند. نتایج نشان داد محتوای پروتئین های فسفوریلاسیون برای پروتئین‌های سیتوکروم های CI ، CII، CIVو CV در گروه سیگاری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. این داده ها نشان می دهد که دود سیگار به مدت ۱۶ هفته عملکرد فسفوریلاسیون و میتوکندری را مختل می کند. محقق بیان می کند با توجه به اندازه گیری تولید ROS و اکسیژن مصرفی در عضله دوقلو ، به نظر می رسد افزایش مصرف O_2 در گروه سیگاری

به دلیل افزایش تولید ROS است، زیرا محتوای پروتئین به شکل قابل توجهی در حیوانات سیگاری کاهش یافته است. این امر نشان دهنده انحراف اکسیژن برای تولید ROS بالا و تشکیل ATP پایین است که باعث اختلال در عملکرد میتوکندری در ماهیچه های اسکلتی حیواناتی می شود که در معرض دود سیگار قرار دارند علاوه بر این، نشان داده شد،تمرین مقاومتی از آسیب به عملکرد میتوکندری عضله اسکلتی موش‌های در معرض دود ثانویه سیگار جلوگیری می‌کنند(۲۳).

مطالعات نشان می دهد، دود سیگار تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)را در داخل و خارج زنجیره تنفسی میتوکندری افزایش می‌دهد(۲۴). همچنین اشاره شده است که مطالعه عضله اسکلتی افراد سیگاری، افزایش تولیدROS ، آسیب اکسیداتیو، افزایش التهاب، بیان بیش از حد ژن های مرتبط با آتروفی و فعال شدن مسیرهای تخریب پروتئین (یوبکوئیتین) را نشان می دهد که بیانگر تخریب فرایند بیوژنز میتوکندری نیز می باشند(۲۵).

هر چند در مطالعه حاضر میزان ROS اندازه گیری نشده است، لیکن بر اساس شواهد به نظر می-رسد این احتمال وجود دارد که در مطالعه حاضر نیز براساس نقش ROS بر مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو و ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری در این پژوهش نیز افزایش ROS سبب اختلال در مسیربیوژنز میتوکندری و کاهش عوامل مرتبط با بیوژنز میتوکندری از جمله TFAM گردیده است. از طرفی هر چند مقادیر بیان TFAM در گروه تمرین + عصاره دود سیگار نسبت به گروه عصاره دود سیگار تنها افزایش غیرمعنی داری پیدا کرد، اما تا حد زیادی توانسته است مقادیر آنرا نسبت به گروه سیگاری افزایش دهد و با توجه به نقش آنتی اکسیدانی تمرین تناوبی، اثر ROS را تقلیل دهد. محققین گزارش کرده‌اند، عامل رونویسی میتوکندری A نقش مهمی درحفظ و نگهداری از mtDNA میتوکندری و محافظت از بیوژنز میتوکندری در برابر استرس اکسیداتیو دارد، به عبارتی TFAM سبب تنظیم بیوژنز میتوکندری می گردد، همچنین بیوژنز میتوکندریایی برای محافظت از mtDNA در برابر آسیب اکسیداتیو به TFAMنیازمند می باشد(۲۶).

در ارتباط با اثر تمرین بر بیان TFAM نیز برخی مطالعات انجام شده است. همسو با مطالعه حاضر در مطالعه تبری و همکاران (۱۴۰۱) به بررسی اثر۱۲ هفته تمرینات تناوبی با شدت های بالا و متوسط بر بیان TFAM, NRF1 به عنوان تنظیم کننده های کلیدی بیوزنز و فسفوریلاسیون اکسیداتیو در عضله اسکلتی در رت های نر دیابتی پرداخته شد. دراین مطالعه ۴۰ سر موش در گروه های مورد نظر قرار گرفتند. نتایج نشان داد تمرینات با شدت بالاسبب افزایش غیر معنی داری بر بیان TFAM گردید.

همچنین، در مطالعه طاهری و همکاران (۱۴۰۱)، اثر تمرین مقاومتی با شدت زیاد و متوسط بیان ژنpgc1، TFAM و سیتو کروم C میوسیتهای قلبی موش صحرائی سالمند مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد تمرینات مقاومتی با شدت زیاد و متوسط موجب افزایش بیان PGC1 گردید لیکن دو متغییر دیگر تغییر معنی داری نشان نداند. محقق بیان می کند علت عدم تغییر این دو متغییر می تواند ناشی از ماهیت تمرین مقاومتی باشد بطوریکه به نظر می رسد این نوع تمرین نتوانسته است بطور موثر بر شاخص های مسیر هوازی تاثیرگذار باشد(۲۷).

لشکری و همکاران نیز (۲۰۲۲)، در مطالعه خود نشان دادند، فعالیت ورزشی می تواند اثرات استرس اکسیداتیو و پروآپوپتیک نیکوتین را از طریق تنظیم مثبت TFAM تعدیل نماید(۱۶).

در مقابل، مطالعه احمدی و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی اثر یک دوره بی تمرینی متعاقب تمرین مقاومتی بر بیان ایمنوهیستوشیمیایی کانالهای پتاسیمی حساس به ATP و بیوژنز میتوکندریایی بافت قلب موشهای صحرایی نر پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد تمرین مقاومتی باعث افزایش بیان PGC-la و TFAM در بافت قلب موشهای صحرایی شده است که عامل افزایش دهنده بیوژنز میتوکندریایی می باشد(۲۸). فعالیت ورزش باعث ایجاد بیوژنز میتوکندری و میتوفاژی کارآمد می شود و توانایی تولید ATP و خنثی کردن ROS، کاهش آپوپتوز سلولی، افزایش رشد و سیگنالینگ سنتز پروتئین و کاهش مسیرهای تخریب پروتئین می گردد. این اثرات نشان دهنده نقش ورزش در پیشگیری از کاهش بیوژنز میتوکندری می باشد(۲۶).

همچنین در مطالعه دکر و همکاران (۲۰۱۵) اثر عصاره دود سیگار بر انتقال انرژی میتوکندری شامل زنجیره انتقال الکترون، انتقال ADP به داخل میتوکندری و کنترل تنفس توسط ADP در تارهای عضلات اسکلتی دوقلو نشان داد، قرار گرفتن در معرض حاد دود سیگار به طور قابل توجهی حداکثر تنفس تحریک شده با ADP در عضله اسکلتی را مهار می کند. بطور کلی مداخلات زیادی شامل استفاده از داروها، مکمل‌های غذایی و تجویز ورزش برای بهبود اختلال عملکرد میتوکندری و ارتقاء عملکرد طبیعی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. این مداخلات عموماً تلاش می‌کنند تا یک یا چند مسیر سیگنالینگ مختلف را که در ایجاد پروتئین‌های میتوکندریایی دخیل هستند، تعدیل کنند تا با اثرات ناکارآمد مقابله کنند(۲۹و۳۰) اثرات ورزش به طور خاص با افزایش فاکتورهای رونویسی میتوکندری در عضله اسکلتی مرتبط است(۲۹). در این زمینه، مطالعه‌ای که فعالیت انقباضی عضله قدامی تیبیالیس موش را با تحریک الکتریکی القا می‌کند، افزایش قابل‌توجهی در فاکتور رونویسی میتوکندری(TFAM) ، به عنوان یک پروتئین تنظیم‌کننده mtDNA را نشان داد. نتایج نشان داد که سطوح mRNA TFAM پس از چهار روز

تحریک افزایش می یابد در حالی که سطح پروتئین TFAMمیتوکندری و آنزیم اختصاصی میتوکندری را پس از ۵ روز افزایش می دهد (۳۰) . این امر نشان دهنده ارتباط TFAMبا ایجاد میتوکندری جدید با ورزش است. بنابراین، می توان گفت، مطالعه حاضر بر نقش تمرین در القای مسیرهای بیوژنز میتوکندریایی مرتبط با TFAM به عنوان مکانیزمی برای حفظ mtDNA و محافظت از عملکرد میتوکندریایی بافت عضله اسکلتی دوقلو تأکید می‌کند.

همانطور که اشاره شد قرار گرفتن در معرض دود سیگار مهم ترین عامل خطر برای ایجاد وضعیت COPDاست (۳۱)، از طرفی علاوه بر انسداد مداوم و معمولاً پیشرونده راههای هوایی ، افراد سیگاری و بیماران COPD با تظاهرات سیستمیک متعددی از جمله اختلال در عملکرد عضلات اسکلتی روبرو می شوند. وضعیت ضعیف عضلانی نشانگر یک پیش آگهی است که با پیش بینی عوارض، مرگ و میر و ناتوانی مربوط است(۳۲). هر چند در مطالعه حاضر وضعیت بافت ریه و علائم مربوط به بیماری انسدادی مورد بررسی قرار نگرفت لیکن بر اساس برخی منابع پروتکل مطالعه حاضر می تواند منجر به ایجاد وضعیت بیماری انسدادی مزمن گردد(۲۱و۳۳) . از طرفی با توجه به گزارشات موجود، مبنی بر اختلال در عملکرد میتوکندریایی عضلات اسکلتی در بیماران انسدادی ریه(۳۲)، درمطالعه حاضر نیز کاهش بیان TFAM در عضله دوقلو در گروه دود سیگار، بیانگر کاهش عملکرد میتوکندری عضله ناشی از دود سیگار می باشد. این امر می تواند تایید کننده این مطلب باشدکه موش‌های مطالعه حاضر نیز به وضعیت copd نزدیک شده باشند. از این رو پیشنهاد می شود جهت پیشگیری از ایجاد وضعیت copd در شرایط مصرف سیگار یا مواجه با آن، کاهش مصرف نیکوتین و انجام تمرینات ورزشی تناوبی می تواند موثرواقع شود تا از عوارض دیگر آن از جمله خطر افزایش آپوپتوز و استرس کسیداتیو که می تواند منجر به ناکارامدی میتوکندریایی در عضلات اسکلتی گردد پیشگیری نماید. دریک مطالعه در بیماران copd سه هفته تمرینات ورزشی سبب افزایش بیان پروتئین های سیگنالینگ میتوکندریایی PGC-1α و TFAM در عضلات اسکلتی این بیمارن شد(۱۹).

بر اساس یافته های مطالعه حاضردر بافت عضله دوقلوی رتهای سیگاری نسبت به گروه کنترل می توان گفت عصاره دود سیگار می تواند بر بیوژنز میتوکندری و عملکرد آن تاثیر گذار باشد علاوه بر این با توجه به تغییرات مثبت بیان TFAM در گروه های تمرین نسبت به گروه عصاره دود سیگار می توان به نقش تمرین از طریق مهار آپوپتوز و استرس اکسیداتیور ناشی از عصاره دود سیگار، بر حفظ و بهبود عملکرد میتوکندریایی اشاره کرد. با این وجود بررسی دیگر ژنهای مرتبط با بیوژنز میتوکندری از قبیل mtDNA , NRF1 از محدودیتهای این پژوهش به شمار می رود ، همچنین جهت اثر بخشی بهتر تمرین در کنار دود سیگار پیشنهاد می شود با

تغییر نوع پروتکل ، مدت زمان تمرین و شدت آن مطالعات بیشتری انجام شود. در مجموع می توان گفت تمرینات تناوبی می تواند به بهبود عملکرد میتوکندریایی عضله اسکلتی موش های صحرائی در معرض عصاره دود سیگار کمک نماید.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره دود سیگار بیان TFAM را کاهش داد ، در حالی که تمرین تناوبی از کاهش بیان TFAM در گروه تمرین + عصاره دود سیگار در مقایسه با گروه دود سیگار پیشگیری نمود . همچنین تمرین تناوبی نیز باعث تنظیم مثبت بیان TFAM گردید. این یافته های نشان می دهد تمرین تناوبی احتمالا می تواند اثرات استرس اکسیداتیو ناشی از عصاره دود سیگار را کاهش دهد و با افزایش عملکرد TFAM از mtDNA در برابر تخریب از طریق ROS محافظت نماید و همزمان با بهبود عملکرد میتوکندری، رونویسی پروتئین میتوکندری را آغاز می کند. این امر نشان می دهد که TFAM در جلوگیری از اختلال عملکرد میتوکندری عضله اسکلتی در برابر عصاره دود سیگار نقش مهمی ایفا می کند.

تشکر و قدر دانی

مقاله حاضر، برگرفته از رساله دکتری می باشد. ازکلیه عواملی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچگونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی

این تحقیق بدون حمایت مالی سازمان یا موسسه ای انجام شده است.

فهرست منابع

1. Thorne D, Adamson J. A review of in vitro cigarette smoke exposure systems. Experimental and Toxicologic Pathology. 2013 Nov 1;65(7-8):1183-93.

2. Abdelraoof RA, Abo-Bakr SM, Eltrawy HH, Ahmad IH. Assessment of the effects of cigarette smoking on lung functions and glucose metabolism in asymptomatic current cigarettes smokers. Journal of Recent Advances in Medicine. 2021 Jan 1;2(1):37-45.

3. Wang L, van Iersel LE, Pelgrim CE, Lu J, van Ark I, Leusink-Muis T, Gosker HR, Langen RC, Schols AM, Argilés JM, van Helvoort A. Effects of cigarette smoke on adipose and skeletal muscle tissue: in vivo and in vitro studies. Cells. 2022 Sep 16;11(18):2893.

4. Wiener RC, Findley PA, Shen C, Dwibedi N, Sambamoorthi U. Relationship between smoking status and muscle strength in the United States older adults. Epidemiology and health. 2020 Jul 28; 42:e2020055.

5. Wüst RC, Morse CI, De Haan A, Rittweger J, Jones DA, Degens H. Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history. European journal of applied physiology. 2008 Sep; 104:103-10.

6. Tang K, Wagner PD, Breen EC. TNF-α-mediated reduction in PGC-1α may impair skeletal muscle function after cigarette

smoke exposure. Journal of cellular physiology. 2010 Feb;222(2):320-7.

7. Nogueira L, Trisko BM, Lima-Rosa FL, Jackson J, Lund-Palau H, Yamaguchi M, Breen EC. Cigarette smoke directly impairs skeletal muscle function through capillary regression and altered myofibre calcium kinetics in mice. The Journal of physiology. 2018 Jul;596(14):2901-16.

8. Pérez-Rial S, Barreiro E, Fernández-Aceñero MJ, Fernández-Valle ME, González-Mangado N, Peces-Barba G. Early detection of skeletal muscle bioenergetic deficit by magnetic resonance spectroscopy in cigarette smoke-exposed mice. PloS one. 2020 Jun 22;15(6):e0234606.

9. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1α. Cardiovascular research. 2008 Jul 15;79(2):208-17.

10. Hillen HS, Morozov YI, Sarfallah A, Temiakov D, Cramer P. Structural basis of mitochondrial transcription initiation. Cell. 2017 Nov 16;171(5):1072-81.

11. Bi X, Wang J, Liu Y, Wang Y, Ding W. MnTBAP treatment ameliorates aldosterone-induced renal injury by regulating mitochondrial dysfunction and NLRP3 inflammasome signalling. American Journal of Translational Research. 2018 Nov 15;10(11):3504.

12. West P. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. Biophysical Journal. 2015 Jan 27;108(2):3a.

13. Picca A, Mankowski RT, Burman JL, Donisi L, Kim JS, Marzetti E, Leeuwenburgh C. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing. Nature Reviews Cardiology. 2018 Sep;15(9):543-54.

14. Decker ST, Alexandrou-Majaj N, Layec G. Effects of acute cigarette smoke concentrate exposure on mitochondrial energy transfer in fast-and slow-twitch skeletal muscle. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 2023 Aug 1;1864(3):148973.

15. Aravamudan B, Kiel A, Freeman M, Delmotte P, Thompson M, Vassallo R, Sieck GC, Pabelick CM, Prakash YS. Cigarette smoke-induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in human airway smooth muscle. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2014 May 1;306(9):L840-54.

16. Lashgari, A.A., Azarbayjani, M.A., Peeri, M. and Nasehi, M., 2020. The Effect of Short-Term Treadmill Exercise on the Expression Level of TFAM in the Heart of Nicotine-Sensitized Rats. *Archives of Advances in Biosciences*, *11*(1), pp.1-7.

17. Taheri R, Mirzaei B, Demirchi A. The effect of 8 weeks of interval and resistance training on expression PGC 1α, AMPK, TFAM Elderly rat heart cells. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 2021 Mar 21;64(1):2511-28. .[In percian].

18. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, Montes de Oca M, Papi A, Sin DD, Han MK, Agusti A. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. American journal of respiratory and critical care medicine. 2022 Dec 1;206(11):1317-25.

19. Jarosch I, Gehlert S, Jacko D, Koczulla RA, Wencker M, Welte T, Bloch W, Janciauskiene S, Kenn K. Different training-induced skeletal muscle adaptations in COPD patients with and without alpha-1 antitrypsin deficiency. Respiration. 2016 Sep 30;92(5):339-47.

20. Li A, Liu Y, Zhu X, Sun X, Feng X, Li D, Zhang J, Zhu M, Zhao Z. Protective effect of methylallyl sulfone in the development of cigarette smoke extract-induced apoptosis in rats and HFL-1 cells. Biochemical and biophysical research communications. 2018 Apr 6;498(3):627-32.

21. Qin F, Xu MX, Wang ZW, Han ZN, Dong YN, Zhao JX. Effect of aerobic exercise and different levels of fine particulate matter (PM2. 5) on pulmonary response in Wistar rats. Life sciences. 2020 Aug 1;254:117355.

22. Naka K, Vezyraki P, Kalaitzakis A, Zerikiotis S, Michalis L, Angelidis C. Hsp70 regulates the doxorubicin-mediated heart failure in Hsp70-transgenic mice. Cell Stress and Chaperones. 2014 Nov 1;19(6):853-64.

23. Moreno AC, Olean-Oliveira A, Olean-Oliveira T, Nunes MT, Teixeira MF, Seraphim PM. Resistance training prevents damage to the mitochondrial function of the skeletal muscle of rats exposed to secondary cigarette smoke. Life Sciences. 2022 Nov 15;309:121017.

24. Hosseini MJ, Naserzadeh P, Salimi A, Pourahmad J. Toxicity of cigarette smoke on isolated lung, heart, and brain mitochondria: induction of oxidative stress and cytochrome c release. Toxicological & Environmental Chemistry. 2013 Oct 1;95(9):1624-37.

25. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. Muscles, ligaments and tendons journal. 2013 Jul 9;3(2):63.

26. Theilen NT, Kunkel GH, Tyagi SC. The role of exercise and TFAM in preventing skeletal muscle atrophy. Journal of cellular physiology. 2017 Sep;232(9):2348-58.

27. Tabari E, Mohebbi H. The effects of high and moderate intensity interval training on skeletal muscle of TFAM and NRF1 in type 2 diabetic male rats. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2022 Mar 21;10(21):8-18. .[In percian].

28. Ahmadi F, Siahkouhian M, Mirdar S, Tapak L. The Effect of a Detraining After Resistance Training on the Histochemical Expression of Potassium Channels and Mitochondrial Biogenesis of Heart Tissue in Male Rats. Internal Medicine Today. 2021 Mar 10;27(2):230-45.

29. Kang C, Chung E, Diffee G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1α. Experimental gerontology. 2013 Nov 1;48(11):1343-50.

30. Gordon JW, Rungi AA, Inagaki H, Hood DA. Selected contribution: effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2001 Jan 1;90(1):389-96.

31. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013 Jul 1;144(1):266-73.

32. Njoku CM, Alqahtani JS, Wimmer BC, Peterson GM, Kinsman L, Hurst JR, Bereznicki BJ. Risk factors and associated outcomes of hospital readmission in COPD: a systematic review. Respiratory Medicine. 2020 Nov 1;173:105988.

33. Fathi Z, Raouf Sarshoori J, Masjedi MR, Mirdar S. Correlation between the muscle, blood and heart level of Irisin in exercise-trained rats with Nano selenium supplementation: A rat model of COPD. Journal of Exercise & Organ Cross Talk. 2023 Dec 1;3(4):183-90.

Journal of Plasma & Biomarkers
Volume18 , Issue 2, Number 70, Pages 62-75
sanad.iau.ir/journal/qjaphd **ISSN: 9880-1735**

The effect of interval training on the expression of mitochondrial transcription factor A (TFAM) in the gastrocnemius muscle tissue of male Wistar rats exposed to cigarette smoke extract

Mehdi Bakhshi[1], **Abdolali Banaifar**[2], Sajjad Arshadi[3], Behzad Bazgir[4]

1. .PhD student in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.
2. Associated Professor, Department of Physical Education of Physical Education, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.Corresponding Author : A.banaeifar@iau.ir
3- Associated Professor, Department of Physical Education of Physical Education, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.
4. Associated Professor, Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received:2025.03.07 **Accepted: 2025.04.30**

Abstract

Background & aim: Studies show that exposure to cigarette smoke can inhibit protein synthesis by increasing proteolysis of muscle tissue and disrupt factors affecting mitochondrial function. The aim of the present study was to study the effect of interval training on transcription factor A (TFAM) gene expression in male Wistar rats exposed to cigarette smoke extract.

Materials & Methods: In this study, 28 male Wistar rats (8 weeks old) with an average weight of 220.12 ± 10.80 g were divided into four groups: control, cigarette smoke extract, exercise, and exercise + cigarette smoke extract. Cigarette smoke extract (CSE) contained 12 mg of tar and 0.9 mg of nicotine. The control group was injected with saline and the CSE group was injected with cigarette smoke extract one day a week for 6 weeks. The interval training protocol was performed 5 times a week for 6 weeks, with each session lasting 49 minutes. After the last exercise session, the rats were anesthetized and their muscle tissue was removed and transferred to the laboratory. Then, the expression of the target gene was measured. ANOVA and LSD post hoc test were used to analyze the findings ($p \leq 0.05$).

Results: The results showed that TFAM expression in the cigarette smoke extract group showed a significant decrease compared to the healthy control group (P=0.046). However, there was no significant difference in the exercise group and the exercise + cigarette smoke extract group compared to the other groups (P≥0.05). However, TFAM expression in the exercise group showed a non-significant increase compared to the cigarette smoke extract group.

Conclusion: The results showed that cigarette smoke extract significantly reduced TFAM expression in the gastrocnemius muscle. It also seems that interval training with cigarette smoke, by increasing TFAM function, can reduce the effects of oxidative stress caused by cigarette smoke extract, protect mtDNA against ROS damage, and help improve mitochondrial biogenesis.

Keywords: Interval training, gastrocnemius muscle tissue, cigarette smoke extract, gene expression, TFAM