# تأثیر تمرینات تداومی و تناوبی بر بیوژنز میتوکندری بافت هیپوکامپ رت های دیابتی القاء شده با *STZ*

**نیما نجمی[۱]، پروین فرزانگی *[۲]، لیدا مرادی[۳]**

**۱ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران**

**۲ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی ، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران (* نویسنده مسئول)**

**۳ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران**

***نویسنده مسئول: دکتر پروین فرزانگی؛ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری.**

**تلفن همراه: ۰۹۱۱۲۲۳۰۲۳۳** ایمیل: parvin.farzanegi@gmail.com

# The Effect of Continuous and Interval Training on Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampal Tissue of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Nima najmi[1], Parvin farzanegi *[2], Lida moradi [3]

[1] Department of physical Eduation and Sports Science, NT.C., , Islamic Azad University, Tehran, Iran

[2] Department of physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

[3] Department of physical Eduation and Sports Science, NT.C., , Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Corresponding Authors: Dr parvin farzanegi; Department of physical Eduation and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran. Mobile: 09002230233, email: parvin.farzanegi@gmail.com

**عنوان کوتاه: تأثیر تمرین بر بیوژنز میتوکندری بافت هیپوکامپ رت های دیابتی**

**Short title: Effect of Exercise on Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampal Tissue of Diabetic Rats**

# چکیده

**زمینه و هدف:** هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرین ورزشی تداومی و تناوبی بر بیان ژن PGC-1α و TFAM بافت هیپوکمپ در رت‌های دیابتی القاء شده با STZ بود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۰ موش نر نژاد ویستار (با سن ۸ تا ۱۲ هفته) به طور تصادفی به دو گروه کنترل (n=۵) و دیابت (n=۱۵) تقسیم شدند. القاء دیابت در موش های گروه بیمار توسط تجویز داخل وریدی Streptozotocin با غلظت mg/kg 50 صورت گرفت. موش های دیابتی به ۳ گروه (۱) کنترل دیابتی (۲) تمرین تداومی- دیابت (۳) تمرین تناوبی- دیابت تقسیم شدند.گروه‌های تمرین تداومی و تناوبی به مدت هشت هفته و هفته ای ۵ جلسه تمرینات موردنظر را انجام دادند. سطوح بیان ژن PGC1-α ا و TFAM با استفاده از روش Real Time PCR انحام شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ >p انجام شد.

**نتایج:** یافته های تحقیق نشان داد که سطوح بیان ژن PGC1-α و TFAM در موش های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معناداری داشت. تمرینات تداومی و تناوبی موجب افزایش در سطوح بیان ژن PGC1-α و TFAM در گروه های تمرین در مقایسه با گروه کنترل بیمار شدند که این روند تغییرات در گروه تمرین تناوبی به سطح معناداری رسید.

**نتیجه‌گیری:** در تحقیق حاضر، تمرینات تداومی و تناوبی موجب افزایش بیان ژن‌های PGC1-α و TFAM در بافت هیپوکامپ شدند. با این‌حال، تمرینات تناوبی تأثیر معنادارتری نسبت به تمرینات تداومی بر بیان این ژن‌ها در گروه دیابتی داشتند. نتایج حاکی از آن است که تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات تناوبی شدید، می‌توانند راهکاری مؤثر برای تحریک بیوژنز میتوکندریایی و بهبود شاخص‌های متابولیکی در شرایط پاتولوژیک باشند.



**کلمات کلیدی:** شدت تمرین، بیوژنز میتوکندریایی، بیماری متابولیک، هیپوکامپ.

# Abstract

**background and purpose:**

This study aimed to investigate the impact of continuous and interval exercise training on the expression of *PGC-1α* and *TFAM* genes in the hippocampal tissue of rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes.

**Material and Methods:**

In this experimental study, twenty male Wistar rats (8–12 weeks old, weighing 180–220 grams) were obtained from the Pasteur Institute's animal facility. After a one-week acclimation period, the rats were randomly assigned into two initial groups: healthy controls (n=5) and diabetic (n=15). Diabetes was induced in the diabetic group via intravenous administration of STZ at a dosage of 50 mg/kg. Diabetic rats were subsequently allocated into three subgroups: (1) diabetic control, (2) diabetic with continuous exercise, and (3) diabetic with interval exercise. Exercise protocols were conducted over eight weeks, five sessions per week, incorporating aerobic and resistance modalities. Gene expression levels of *PGC-1α* and *TFAM* in hippocampal tissue were measured using Real-Time PCR. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test at a significance level of $p<0.05$.

**Results:**
Gene expression levels of *PGC-1α* and *TFAM* were significantly reduced in diabetic rats compared to healthy controls. Both continuous and interval exercise training led to increased expression of these genes in the trained diabetic groups relative to the diabetic control group, with interval training resulting in a statistically significant improvement.

**Conclusion:**
Findings suggest that both continuous and interval training can enhance the expression of *PGC-1α* and *TFAM* in the hippocampus of diabetic rats. However, interval training demonstrated a more pronounced effect. These results indicate that structured physical activity, particularly high-intensity interval training, may serve as an effective strategy to stimulate mitochondrial biogenesis and improve metabolic parameters under pathological conditions such as diabetes.



**Keywords:** Training intensity, mitochondrial biogenesis, metabolic disease, hippocampus.

## مقدمه

دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes Mellitus) یک اختلال متابولیک مزمن است که با هیپرگلیسمی در زمینه مقاومت به انسولین (Insulin Resistance) و کمبود ترشح انسولین به دلیل اختلال عملکرد سلول های β مشخص می شود. شیوع جهانی T2DM به طور مداوم در حال افزایش است و مسئول حدود ۹۰ درصد از کل ۳۴۷ میلیون مورد دیابت در سراسر جهان است(۱). نوروپاتی، شایع ترین عارضه عصبی ناشی از دیابت است که علاوه بر تحت تاثیر قرار دادن سیستم عصبی محیطی، منجر به تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی نیز می شود که اختلال میتوکندری یکی از مهم‌ترین مکانیسم های نوروپاتی می‌باشد. آسیب بافتی ناشی از دیابت در نتیجه ی تعامل فرآیندهای پیچیده پاتوفیزیولوژیک مانند التهاب و استرس اکسیداتیو ایجاد می شود (۲). آسیب اکسیداتیو ناشی از دیابت در نورون‌ها، آکسون‌ها و سلول‌های شوان به عنوان یک مکانیسم متحد کننده برای نوروپاتی دیابتی پیشنهاد شده است. یکی از مکانیسم‌های ایجاد استرس اکسیداتیو این است که افزایش هجوم متابولیک به میتوکندری تنفس را افزایش می‌دهد و منجر به شیب پروتون بالا می‌شود که منجر به افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species) می‌شود(۳). مطالعات اخیر ثابت کرده اند که استرس اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن (ROS) با افزایش سطح التهاب و بیماریهای تخریب گر عصبی وابسته به آن مانند آلزایمر، هانتینگتون، پارکینسون و ... همراه است(۴). گیرنده گاما ۱α فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم ( Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha) یک فعال کننده رونویسی و یک تنظیم کننده اصلی برای بیوژنز Mt در بسیاری از بافت ها از جمله سیستم عصبی است. PGC-1α یک هدف امیدوارکننده برای درمان بیماری های عصبی است. به عنوان مثال، آگونیست pan-PPAR ( eroxisome Proliferator-Activated Receptors) ، PGC-1α را تنظیم می کند و اثرات مفیدی را در مدل موش تراریخته بیماری هانتینگتون اعمال می کند(۵). PGC-1α فاکتورهای رونویسی مانند فاکتور تنفسی هسته ای ۱ (NRF1) و فاکتور رونویسی Mt A (TFAM) را فعال می کند، که به نوبه خود پروتئین های تنفسی میتوکندری را القا می کند و منجر به تکثیر ژنوم میتوکندری می شود(۶). PGC-1α به کروموزوم P15.14 نگاشت شده است، منطقه ای مرتبط با سطوح انسولین پایه که در معرض خطر بالای ابتلا به دیابت و عوارض مرتبط با دیابت هستند. باشند(۷). از طرفی عملکرد بیوانرژتیک میتوکندری به طور پیچیده ای به فرآیندهای بیوژنز محلی وابسته است که توسط پروتئین های کدگذاری شده توسط ژنوم های هسته ای و میتوکندریایی تنظیم می شود. یکی از برجسته‌ترین نمونه‌ها فاکتور رونویسی میتوکندری A با کدگذاری هسته‌ای (TFAM) است که رونویسی و تکثیر ژنوم میتوکندری را هدایت می‌کند(۸) . مشخص شد که TFAM در بیماران و همچنین مدل های حیوانی بیماری آلزایمر و پیری کاهش می یابد(۹). بدیهی است که کاهش تولید ATP به دلیل اختلال عملکرد میتوکندری به طور قابل توجهی منجر به آسیب می شود. تولید ATP وابسته به فعالیت های پروتئین های زنجیره انتقال الکترون است که توسط ژنوم های هسته ای و میتوکندریایی کدگذاری شده اند. بنابراین تنظیم بیوژنز میتوکندری توسط TFAM برای عملکرد میتوکندری حیاتی است(۹). PGC-1α به فاکتورهای رونویسی متصل می شود و بیان ژن های میتوکندری که در هسته واقع شده اند را تنظیم کرده و در تولید TFAM متسقیما دخالت دارد(۱۰). محور پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK)/ گیرنده فعال کننده پراکسی زوم فعال کننده فعال کننده γ فعال کننده (PGC-1 α) γ نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم انرژی میتوکندری ایفا می کند. شواهد بالینی فزاینده نشان داده است که مهار مسیر AMPK/PGC-1 α که منجر به اختلال عملکرد میتوکندری در سلول‌های عصبی یا شوان می‌شود، به آپوپتوز نورون، آکسونوپاتی دیستال و دمیلینه شدن عصب در DPN کمک می‌کند(۱۰).

افزایش بیان ژن AMPK ، موجب افزایش بیان PGC-1α شده که به نوبه خود افزایش NRF-1 و NRF-2 را به همراه دارد و موجب افزایش بیان MTFA میشود(۱۱).

میتوکندری در پاسخ به شرایط محیطی مختلف از جمله ورزش می تواند دچار تغییرات عملکردی و ساختاری شود. فعالیت ورزشی می تواند موجب تحریک بیوژنز میتوکندری در بافت های بدن شود. مطالعه توسط Steiner و همکاران نشان داد که ورزش، بیوژنز میتوکندری را از طریق گیرنده فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم- هم فعال کننده گاما-۱ (Pgc-1α) α افزایش می دهد. در بیماری های مرتبط با سیستم عصبی مرکزی، که اختلال عملکرد میتوکندری اغلب وجود دارد، افزایش بیوژنز ممکن است برای بهبود وضعیت بیماران مفید باشد (۱۲). همچنین مطالعات قبلی نشان داده اند که بیان TFAM در عضلات اسکلتی متعاقب تمرینات هوازی افزایش می یابد. گراناتا و همکاران (۲۰۱۶) اثر تمرینات تناوبی سرعتی را به مدت ۴ هفته بر سطح بیوژنز میتوکندریایی عضلات اسکلتی بیان کردند که احتمال دارد شدت تمرین در تنظیم تغییرات میتوکندریایی موثر باشد. با این حال مطالعاتی که به بررسی همزمان تاثیر تمرینات تداومی و تناوبی در بافت هیپوکامپ مغز موش های دیابتی بررسی کرده باشند نادر می باشد. با این حال، با وجود این یافته ها در CNS و سایر بافت ها، نقش PGC-1α در بیوژنز میتوکندری در بافت هیپوکامپ ناشناخته است. با توجه به اهمیت PGC-1α در تنظیم عملکرد میتوکندری نورون های CNS و شواهدی دال بر کاهش PGC-1α در دیابت، ما به دنبال تعیین اینکه آیا از دست دادن PGC-1α توسط فرسایش ژنتیکی یا استرس دیابتی باعث اختلال در عملکرد سیستم عصبی محیطی می شود و آیا بیان بیش از حد PGC-1α ناشی از انواع فعالیت های ورزشی می تواند از آسیب اکسیداتیو جلوگیری کند؟ بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرین ورزشی تداومی و تناوبی بر بیان ژن PGC-1α و TFAM بافت هیپوکمپ در رت‌های دیابتی القاء شده با STZ بود.

## مواد و روش ها

### جامعه و نمونه آماری

در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۰ موش نر نژاد ویستار (با سن ۸تا ۱۲ هفته) با میانگین وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور انتخاب و وارد مطالعه شدند. پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش ها به طور تصادفی به دو گروه کنترل (n=۵) و دیابت (n=۱۵) تقسیم شدند. القاء دیابت در موش های گروه بیمار توسط تجویز داخل وریدی Streptozotocin با غلظت 50 mg/kg صورت گرفت. دیابت در موشها پس از ۴۸ ساعت بعد از تزریق این ترکیب (با افزایش قند خون بالای 250 mg/dl) مورد ارزیابی قرار گرفت. موش های دیابتی به ۳ گروه (۱) کنترل دیابتی (۲) تمرین تداومی- دیابت (۳) تمرین تناوبی- دیابت تقسیم شدند. موش ها در قفس از جنس پلی کربنات (۳۰ × ۱۵ ×۱۵سانتی متر)، در یک شرایط کنترل شده (دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵ ± ۵۰ درصد، و یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش ها بر اساس ضوابط کمیته اخلاقی کار با حیوانات تایید شد. همچنین این پژوهش با تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با کد IR.IAU.SARI.REC.1402.226 به تصویب رسیده است.

### پروتکل تمرین

قبل از شروع تمرین اصلی ورزشی، موشها در گروه تمرین به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، در یک هفته طی ۵ جلسه، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرینی اصلی به مدت ۸ هفته بود. موشها در گروه ورزشی تناوبی به مدت ۳ بار در هر هفته و به مدت ۸ هفته ورزش داده شدند. سرعت و زمان تمرین ورزشی به طور تدریجی با ۲ متر در هر دقیقه و ۲ دقیقه به ترتیب در هر هفته افزایش می یافت. نهایتا سرعت و زمان تمرین ورزشی تناوبی در هفته آخر به ۲۸ متر در دقیقه رسید. پروتکل تمرین تداومی نیز بدین صورت انجام شد که در هفته آغازین با سرعت ۱۵متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۲-۱متر بر دقیقه و به زمان نیز ۲-۱ دقیقه افزوده شد به طوریکه در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان ۶۰ دقیقه شد. تعداد جلسات ۵ جلسه در هفته بود.

### نمونه گیری و اندازه گیری بیان ژن

پس از اتمام دوره تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریقات، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن) با نسبت ۵ به ۲ بی هوش شدند. نمونه های هیپوکامپ در دمای ۸۰- سانتیگراد ذخیره شد تا برای بررسی های بعدی جهت اندازه گیری بیان ژن های بیومارکرهای مورد مطالعه قرار گرفت. تمامی بافت فریزشده پس از پودر شدن (ساییده شدن) در نیتروژن مایع، در بافر پروتئاز ( PBS، pH 4.7) هموژنیزه شد؛ سپس به مدت۲۰ دقیقه با سرعت ۱۲هزار دور در دقیقه در دمای C4° سانتریفوژ شد. در فرآیند اندازه گیری mRNA، مقدار ثابتی از محلول هموژنیزه شده بافتی در داخل میکروتیوب RNase free منتقل شده و روی آن یک سی سی ترایزول(شرکت THERMO) اضافه شد. برای جداسازی RNA از فاز پروتئین و DNA حدود ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به داخل هر میکروتیوب اضافه و برای رسوب RNA از ایزوپروپانول استفاده شد. برای تعیین غلظت RNA استخراج شده و اطمینان از عدم آلودگی به DNA و پروتئین از دستگاه نانودراپ(شرکت THERMO FISHER) استفاده شد. غلظتRNA بدست آمده بین ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰ نانوگرم بر میکرولیتر بوده که برای اطمینان از خلوص آن، محصول بدست آمده روی آگارز ۱/۲ درصد الکتروفورز شد. همچنین جهت اطمینان از عدم آلودگی RNA تام، نمونه ها با آنزیم DNase تیمار شدند. در روش RT- PCR، با استفاده از دستورالعمل کیت ساخت کشور امریکا ، ابتدا cDNA از mRNA استخراج شد و فرایند محصول تکمیل شد. توالی پرایمرها در جدول شماره ۱ ارائه شده است. سطوح mRNA متناسب با ژن مرجع و GAPDH، و برآورد سطوح بیان ژن با فرمول $\Delta - Ct2$ درنظر گرفته خواهد شد. اندازه گیری مولکولی بیان ژن برای بررسی در هر گروه بررسی بافت ها با تکنیک Time Real PCR استفاده شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

توصیف کمی داده ها با استفاده از شاخص های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد. جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و بررسی تجانس واریانس ها از آزمون لوین استفاده شد. هم چنین برای بررسی تغییرات معنی داری هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک طرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی توکی در برنامه ANOVA جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

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

| نام ژن | توالی پرایمرها |
|---|---|
| **PGC-1α** | Fwd: CCAAAGGATGCGCTCTCGTTCA<br>Rev: CGGTGTCTGTAGTGGCTTGACT |
| **TFAM** | Fwd: AGAGATTCGGCTCAGGTTTGA<br>Rev: TCTGAAAGTTTTGCATCTGGGT |

## یافته های تحقیق

میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در جدول ۲ نشان داده شده است. در خصوص بیان ژن PGC1-α بیشترین سطح آن متعلق به گروه کنترل بیمار و کمترین آن مربوط به کنترل سالم بود. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تغییرات بیان ژن PGC1-α در گروه های پژوهش تفاوت معناداری دارد($F$=۶/۹۷۷ و $P$=۰/۰۰۳). استفاده از آزمون تعقیبی نشان داد بیان ژن PGC1-α در گروه کنترل بیمار نسبت به گروه سالم به‌طور معناداری افزایش یافت ($P$=۰/۰۰۲). همچنین بیان ژن PGC1-α در گروه های تمرین تداومی و تناوبی در مقایسه با گروه کنترل بیمار کاهش یافت؛ ولی به سطح معناداری نرسید (P=۰/۲۰۶ و P=۰/۱۸۵). در مورد بیان ژن TFAM بیشترین سطح آن متعلق به گروه کنترل سالم و کمترین آن مربوط به تمرین تداومی بود. همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد بین گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری در مورد بیان ژن TFAM وجود دارد ($F$=۸/۲۰۳ و $P$=۰/۰۰۲). استفاده از آزمون تعقیبی نشان داد بیان ژن TFAM در گروه بیمار به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل سالم کمتر بود ($P$=۰/۰۰۴). همچنین بیان ژن TFAM در گروه‌های تمرین تداومی و تناوبی در مقایسه با گروه کنترل بیمار تفاوت معناداری وجود نداشت ($P$>۰/۰۵).

**جدول ۲. نتایج توصیفی متغیرهای پژوهش به‌صورت میانگین و انحراف معیار**

| گروه/متغیر | کنترل سالم | کنترل دیابت | تمرین تداومی دیابت | تمرین تناوبی دیابت |
|---|---|---|---|---|
| **PGC1-α** | ۰/۶۱۲۸ ± ۰/۳۲۴۸ | ۰/۱۰۸۶ ± ۰/۰۷۸۱ | ۰/۳۸۴۶ ± ۰/۰۶۴۶ | ۰/۳۷۷۴ ± ۰/۰۷۷۸ |
| **TFAM** | ۰/۲۹۵۲ ± ۰/۱۶۸۶ | ۰/۰۶۱۳ ± ۰/۰۲۵۷ | ۰/۰۶ ± ۰/۰۴۸۹ | ۰/۰۸۰۱ ± ۰/۰۲۰۲ |

**نمودار ۱. تغییرات بیان ژن PGC1-α در گروه های مختلف تحقیق**

| | متغیر | مجموع مجذورات | درجات آزادی | میانگین مجذورات | نسبت $F$ | سطح معناداری |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *PGC1-α* | بین گروه ها | ۰/۶۳۸ | ۳ | ۰/۲۱۳ | ۶/۹۷۷ | ۰/۰۰۳ * |
| | **درون گروه** | ۰/۴۸۷ | **۱۶** | **۰/۰۳** | | |
| | **مجموع** | ۱/۱۲۵ | **۱۹** | | | |

**نمودار ۲. تغییرات بیان ژن TFAM در گروه های مختلف تحقیق**

| متغیر | | مجموع مجذورات | درجات آزادی | میانگین مجذورات | نسبت F | سطح معناداری |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TFAM | بین گروه ها | ۰/۱۹۶ | ۳ | ۰/۰۶۵ | ۸/۲۰۳ | ۰/۰۰۲ * |
| | **درون گروه** | ۰/۱۲۸ | **۱۶** | **۰/۰۰۸** | | |
| | **مجموع** | ۰/۳۲۴ | **۱۹** | | | |

## بحث و نتیجه گیری

بیوژنز میتوکندریایی به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای پیشگیری و کنترل دیابت در نظر گرفته می شود(۱۴). اختلالات در عملکرد اکسیداتیو میتوکندریایی با شروع دیابت نوع ۲ مرتبط است و تقویت بیوژنز میتوکندریایی می تواند هموستاز گلوکز را بهبود بخشد. میتوکندری ها برای متابولیسم گلوکز ضروری هستند و اختلال عملکرد آنها در ایجاد مقاومت به انسولین و نارسایی سلول های β نقش دارد که هر دو از ویژگی های برجسته دیابت هستند. هدف قرار دادن میتوکندری ها ممکن است از عملکرد میتوکندری محافظت کند و یک رویکرد منحصر به فرد برای درمان مقاومت به انسولین ارائه دهد(۱۵). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح بیان ژن PGC1-α و TFAM در موش های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم معناداری داشت. دیابت، به‌ویژه دیابت نوع ۲، به عنوان یکی از بیماری‌های متابولیک رایج با اختلال در عملکرد و ساختار میتوکندری مرتبط دانسته می‌شود. در شرایط دیابتی، به‌دلیل مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی مزمن، مکانیسم‌های تنظیم‌کننده بیوژنز میتوکندریایی دچار اختلال می‌شوند که این وضعیت می‌تواند منجر به کاهش ظرفیت تولید انرژی و افزایش آسیب‌های اکسیداتیو شود. یکی از پیامدهای کلیدی دیابت، کاهش بیان ژن **PGC-1α** به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری است.-PGC 1αبا فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی نظیر NRF1 ، NRF2 و TFAM ، در تکثیر، رونویسی و نگهداری mtDNA نقش حیاتی دارد. در دیابت نوع ۲، کاهش فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی از جمله **AMPK** و **SIRT1** مشاهده می‌شود؛ دو مولفه‌ای که با فعال‌سازی PGC-1α ، بیوژنز میتوکندریایی را تحریک می‌کنند(۱۶). اختلال در این مسیرها موجب کاهش بیان TFAM و در نهایت افت عملکرد میتوکندریایی خواهد شد. افزون بر آن، شرایط دیابتی با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن **(ROS)** و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول همراه است. این وضعیت سبب آسیب به غشاهای میتوکندری، تخریب اجزای زنجیره انتقال الکترون و القای آپوپتوز می‌شود؛ فرایندهایی که در بافت‌هایی با نیاز انرژی بالا مانند قلب و عضله اسکلتی، منجر به افت شدید عملکرد میتوکندریایی و کاهش تحمل فیزیکی خواهد شد(۱۷). در تحقیق حاضر نیز بیان ژن PGC1-α و TFAM در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار داشت که با نتایج تحقیقات قبلی همسو می باشد.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات تداومی و تناوبی موجب افزایش بیان ژن PGC1-α و TFAM در گروه های تجربی شدند؛ البته قابل ذکر است که تمرینات تناوبی موجب افزایش بشتر بیان ژن PGC1-α و TFAM در مقایسه با تمرینات تداومی نسبت به گروه بیمار شد. همراستا با پژوهش حاضر احمدی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که تمرین مقاومتی باعث بهبود بیوژنز میتوکندری از طریق افزایش در بیان PGC1-α و TFAM بافت قلب موش های صحرایی نر می شود(۱۸). باقدم و همکاران نیز در پژوهشی که به بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر بیان PGC1-α عضله قلبی موش

های دیابتی انجام دادند، بیان کردند که تمرین مقاومتی باعث افـزایش معنـی دارPGC1-α می شـود(۱۹). همچنـین بختیـاری و همکـاران نشـان دادند که ۱۲ هفته تمرین تناوبی شـدید و تـداومی بـا شدت متوسط باعث افـزایش معنـی داری بیـان PGC1-αو TFAM عضـله دوقلـوی مـوش هـای صـحرایی سالمند شد(۲۰). خدابنـده و همکـاران (۱۴۰۰) نشان دادند که تمرین مقاومتی تاثیری بر بیان PGC1-α بافت کبد موشهای صحرایی سالمند ندارد(۲۱). همچنـین شـعبانی و همکـاران بیـان کردنـد کـه تمرین مقاومتی بر PGC1-α عضله قلبی موش های نر سالم تـاثیر معنـی داری نـدارد(۲۲). احتمال دارد تفـاوت در بافت بررسی شده (بافت هیپوکامپ در مقابل بافت کبـد) و همچنین نوع حیوانات مورد بررسی (دیابت در مقابل سـالم)، و همچنـین تفـاوت در پروتکـل هـای تمـرین باعث تفاوت در نتایج شده است. تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات تداومی و تناوبی، از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ درون‌سلولی، موجب تحریک بیانPGC1-α و TFAM می‌شوند. تمرینات تداومی با شدت متوسط و مدت طولانی، عمدتاً مسیر **AMPK-SIRT1** را فعال کرده و با افزایش AMP و کاهش نسبت ATP/ADP، موجب تحریک رونویسی PGC-1α می‌گردند(۱۶). این مسیر با افزایش بیانTFAM ، موجب بهبود عملکرد میتوکندریایی و افزایش ظرفیت اکسایشی سلول می‌شود. در مقابل، تمرینات تناوبی شدید با شدت بالا و دوره‌های کوتاه، مسیرهای **CaMK** و **p38 MAPK** را به‌طور سریع و مؤثر فعال می‌کنند. این مسیرها با افزایش کلسیم داخل‌سلولی و تولید ROS، موجب تحریک فوری بیان PGC-1α می‌شوند. با این حال، شدت بالای تمرین ممکن است در برخی موارد منجر به عدم تنظیم بهینه TFAM شود، به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک مانند دیابت یا سالمندی، که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول کاهش یافته است. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که تمرینات تداومی در مدل‌های دیابتی موجب افزایش معنی‌دار بیان PGC-1α و TFAM در بافت‌های قلبی و عضلانی شده‌اند، در حالی‌که تمرینات تناوبی شدید، بیان PGC-1α را به‌طور چشمگیری افزایش داده‌اند، اما در برخی موارد اثر کمتری بر TFAM داشته‌اند(۱۷). البته در تحقیق حاضر تمرینات تداومی موجب افزایش بیان PGC-1α در گروه تمرین در مقایسه با گروه دیابت شد؛ ولی تاثیر معناداری بر بیان ژن TFAM نداشت. این در حالی است که تمرینات تناوبی موجب افزایش معنادار بیان ژن PGC-1αو TFAM بافت هیپوکامپ در گروه تمرین تناوبی در مقایسه با گروه کنترل شدند. این تفاوت ممکن است ناشی از نوع بافت، شدت تمرین، مدت و وضعیت فیزیولوژیکی نمونه‌ها باشد. در مجموع، تمرینات تداومی و تناوبی هر دو از طریق مسیرهای متفاوت اما هم‌راستا، موجب تحریک بیوژنز میتوکندریایی می‌شوند. انتخاب نوع تمرین باید بر اساس هدف درمانی، وضعیت متابولیکی فرد و ظرفیت تطابق سلولی صورت گیرد. تمرینات تداومی با تحریک پایدار مسیرهای AMPK وSIRT1 ، مناسب برای شرایط مزمن مانند دیابت و سالمندی هستند، در حالی‌که تمرینات تناوبی شدید با تحریک سریع مسیرهای CaMK وMAPK ، در شرایطی با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالا می‌توانند اثربخشی بیشتری داشته باشند. بنابراین بهره‌گیری هدفمند از تمرینات ورزشی با در نظر گرفتن مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با PGC-1α وTFAM ، می‌تواند راهبردی مؤثر در ارتقاء عملکرد میتوکندریایی، بهبود ظرفیت اکسایشی و کاهش آثار مخرب بیماری‌های متابولیکی باشد.

## نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اختلال در مسیرهای مولکولی مرتبط با بیوژنز میتوکندری، به‌ویژه کاهش بیان PGC1-α **و** TFAM ، در بیماران دیابتی منجر به افت شدید عملکرد میتوکندریایی، کاهش ظرفیت اکسایشی سلول و بروز آسیب‌های متابولیکی می‌شود. این وضعیت با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول تشدید می‌گردد و می‌تواند به تخریب اجزای زنجیره انتقال الکترون و القای آپوپتوز منجر شود. در تحقیق حاضر، تمرینات تداومی و تناوبی هر دو موفق به افزایش بیان ژن‌های PGC1-α **و** TFAM در بافت هیپوکامپ شدند. با این‌حال، تمرینات تناوبی شدید

تأثیر معنادارتری نسبت به تمرینات تداومی بر بیان این ژن‌ها در گروه دیابتی داشتند. این تفاوت می‌تواند ناشی از ویژگی‌های بافتی، شدت تمرین و وضعیت فیزیولوژیکی نمونه‌ها باشد. تطابق یافته‌های تحقیق با مطالعات پیشین حاکی از آن است که تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات تناوبی شدید، می‌توانند راهکاری مؤثر برای تحریک بیوژنز میتوکندریایی و بهبود شاخص‌های متابولیکی در شرایط پاتولوژیک باشند.

## منابع


1. Tao LC, Wang TT, Zheng L, Hua F, Li JJ. The Role of Mitochondrial Biogenesis Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy. Biomol Ther (Seoul). 2022;30(5):399-408. doi:10.4062/biomolther.2021.192
2. Xue H, Li P, Luo Y, et al. Salidroside stimulates the Sirt1/PGC-1α axis and ameliorates diabetic nephropathy in mice. Phytomedicine. 2019;54:240-247. doi:10.1016/j.phymed.2018.10.031
3. Choi J, Chandrasekaran K, Inoue T, Muragundla A, Russell JW. PGC-1α regulation of mitochondrial degeneration in experimental diabetic neuropathy. Neurobiol Dis. 2014;64:118-130. doi:10.1016/j.nbd.2014.01.001
4. She Y, Yu M, Wang L, Wang Y, Fang P, Zhang Z. Emerging Protective Actions of PGC-1α in Diabetic Nephropathy. Oxid Med Cell Longev. 2022 Oct 10;2022:6580195. doi: 10.1155/2022/6580195.
5. Yuan CX, Wang X, Yu Z, Lian XY, Xu B. Electroacupuncture improves peripheral neuropathy by up-regulating Sirt1/PGC-1α/TFAM pathway in type 2 diabetes rats with peripheral neuropathy. Zhen ci yan jiu= Acupuncture research. 2024 Apr 1;49(4):349-57. doi: 10.13702/j.1000-0607.20221318.
6. Zhang Q, Song W, Zhao B, Xie J, Sun Q, Shi X, Yan B, Tian G, Liang X. Quercetin attenuates diabetic peripheral neuropathy by correcting mitochondrial abnormality via activation of AMPK/PGC-1α pathway in vivo and in vitro. Frontiers in Neuroscience. 2021 Mar 3;15:636172.. doi: 10.3389/fnins.2021.636172.
7. Yerra VG, Kumar A. Adenosine monophosphate-activated protein kinase abates hyperglycaemia-induced neuronal injury in experimental models of diabetic neuropathy: effects on mitochondrial biogenesis, autophagy and neuroinflammation. Molecular neurobiology. 2017 Apr;54(3):2301-12. doi: 10.1007/s12035-016-9824-3
8. Sagarkar S, Balasubramanian N, Mishra S, Choudhary AG, Kokare DM, Sakharkar AJ. Repeated mild traumatic brain injury causes persistent changes in histone deacetylase function in hippocampus: Implications in learning and memory deficits in rats. Brain research. 2019 May 15;1711:183-92. doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.022. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30664848.
9. Balasubramanian N, Jadhav G, Sakharkar AJ. Repeated mild traumatic brain injuries perturb the mitochondrial biogenesis via DNA methylation in the hippocampus of rat. Mitochondrion. 2021 Nov 1;61:11-24. doi: 10.1016/j.mito.2021.09.001.
10. Zhang Q, Liang XC. Effects of mitochondrial dysfunction via AMPK/PGC-1 α signal pathway on pathogenic mechanism of diabetic peripheral neuropathy and the protective effects of Chinese medicine. Chinese Journal of Integrative Medicine. 2019 May;25(5):386-94. doi.org/10.1007/s11655-018-2579-0
11. Gureev AP, Shaforostova EA, Popov VN. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1α signaling pathways. Frontiers in genetics. 2019 May 14;10:435.. doi: 10.3389/fgene.2019.00435.
12. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1α. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2020 Feb;25(1):17-24. doi: 10.1007/s40519-018-0491-4.

13. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1α. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2020 Feb;25(1):17-24. doi: 10.1007/s40519-018-0491-4.
14. Peng C yan, Xie Q yuan, Xie X, Tang L yi, Ma T xin, Ke D wei, et al. Extraction, phytochemicals characterization, in vivo and in vitro anti-diabetic ability of non-extractable polyphenols from Undaria pinnatifida. Food Research International [Internet]. 2024 Nov;196:115021. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115021
15. Burke JA, Chen AR, Chansky J. Long-term storage, cryopreservation, and culture of isolated human islets: a systematic review. Frontiers in Transplantation.;4:1614849.
16. Mohsenzadeh M, Aghaei F, Nameni F. The effect of high intensity interval training on SIRT1 and PGC1-α gene expression in soleus muscle of type 2 diabetes in male rat. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2020 Oct 28;42(4):447-55. [In Persian]
17. Ebrahimnezhad N, Nayebifar S, Soltani Z, Khoramipour K. High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: The role of the PGC1α-Keap1-Nrf2 signaling pathway. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2023;26(11):1313. [In Persian]
18. 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. [In Persian]
19. Baghadam M, Mohammadzadeh Salamat K, Azizbeigi K, Baesi K. The effect of resistance training on IRISIN and gene expression of PGC1α in the cardiac muscle in STZ-Induced diabetic rats. Community Health Journal. 2018 Sep 23;12(3):58-64. [In Persian]
20. Bakhtiyari A, GAEINI A, Choobineh S, KORDI M, Hedayati M. The comparison of the influence of 12-week high-intensity interval training and continuous moderate intensity training on PGC-1α and Tfam mitochondrial proteins expressions in gastrocnemius muscle of elderly rats. [In Persian]
21. Khodabandeh M, Peeri M, Azarbayjani MA, Matinhomaee H. Effect of resistance exercise and liposomal vitamin C on some factors of mitochondrial dynamics and biogenesis. Complementary Medicine Journal. 2021 Jun 10;11(1):82-97. [In Persian]
22. Shabani M, Choobineh S, Kordi MR, Afghan M. The effect of 8 weeks of high intensity interval training on the expression of PGC-1α and VEGF genes in myocardial muscle of male healthy rats. Journal of sport biosciences. 2016 Aug 22;8(2):169-76. [In Persian]