



اثر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب

احمد خواجهوند عابدینی^۱، احمد عبدی^{۲*}، علیرضا براری^۲، قاسم ترابی پلت کله^۲،
مصطفی کاظمی^۳، معصومه السادات میرشفائی^۴

۱. کارشناس ارشد گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۲*. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
۳. دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
۴. کارشناس ارشد گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۴

چکیده

گزارش شده که PGC-1 α با همکاری Nrf2 نقش اساسی در بیوژنز میتوکندری عضلات اسکلتی دارد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب بود. در این مطالعه تجربی، ۲۴ موش صحرایی نر به طور تصادفی به سه گروه (n=۸): رژیم غذایی نرمال (ND)، رژیم غذایی پرچرب (HFD) و رژیم غذایی پرچرب+تمرین (HFDT) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوار گردان تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) را انجام دادند. برنامه MIIT شامل ۱۳ وهله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت ۱۶-۲۵ متر در دقیقه، و با دوره‌های استراحتی ۲ دقیقه‌ای بود. داده‌ها با استفاده از ANOVA در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ آزمون شد. میزان بیان نسبی PGC-1 α ($p=0.0001$) و Nrf2 ($p=0.0001$) در گروه‌های HFD نسبت به CN کاهش معنی‌داری داشت. همچنین میزان بیان نسبی PGC-1 α ($p=0.0001$) و Nrf2 ($p=0.0001$) در گروه‌های HFDT نسبت به HFD افزایش معنی‌داری داشت. به نظر MIIT با افزایش بیان PGC-1 α و Nrf2، یک روش مناسب برای بهبود عملکرد بیوژنز میتوکندری موش‌های تغذیه شده با HFD می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، PGC-1 α ، Nrf2، چاق

* نویسنده مسئول: احمد عبدی

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تلفن: ۰۱۱۴۳۳۲۱۷۱۲۶

پست الکترونیکی: a.abdi58@gmail.com

The Effect of Moderate Intensity Interval Training on Mitochondrial Biogenesis Markers of Rats Fed a High Fat Diet

Khajvand Abedini¹, Ahmad Abdi^{2*}, Alireza Barari², Ghasem Torabi Palat Kaleh³, Mostafa Kazemi³, Masoomeh Alsadat Mirshafaei³

1. Master of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

2*. Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran. Email: a.abdi58@gmail.com.

3. Ph.D. Candidate in Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

4. Master of sport physiology, Department of physical education & sport sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

Received: 2022-02-03

Accepted: 2022-06-11

Abstract

PGC-1 α has been reported to play an essential role in skeletal muscle mitochondrial biogenesis in collaboration with Nrf2. The aim of the present study was to investigate the effect of moderate intensity interval training on mitochondrial biogenesis markers in mice fed a high fat diet. In this experimental study, 24 male rats were randomly divided into three groups (n=9): Normal Diet (ND), High-Fat Diet (HFD) and High-Fat Diet +Training (HFDT). The training group performed moderate intensity interval training (MIIT) on the treadmill for 8 weeks and 5 sessions per week. The MIIT program includes 13 repetitions of 4-minute activity with an intensity of 16-25 meters per minute, with 2-minute rest periods. Data were analyzed using ANOVA at $p < 0.05$. There was a significant decrease in the relative expression of PGC-1 α ($p = 0.0001$) and Nrf2 ($p = 0.0001$) in HFD groups compared to CN. Also, the relative expression of PGC-1 α ($p = 0.0001$) and Nrf2 ($p = 0.0001$) increased significantly in HFDT groups compared to HFD. It seems that MIIT by increasing the expression of PGC-1 α and Nrf2 is a suitable method to improve the performance of mitochondrial biogenesis in HFD-fed rats.

Key words: Exercise, PGC-1 α , NRF2, Obese

*Corresponding author: Ahmad Abdi

Address Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Tell: +981143217126

Email: a.abdi58@gmail.com

مقدمه

اضافه وزن و چاقی از مشکلات عمده کشورهای صنعتی می باشد. اگر چه عوامل ژنتیکی در چاقی نقش دارند، در بیشتر موارد چاقی ناشی از عدم تعادل بین انرژی مصرفی در نتیجه مصرف زیاد مواد غذایی و یا کاهش سطح فعالیت بدنی می باشد. بافت چربی سفید محل ذخیره چربی های است که روزانه از طریق رژیم غذایی دریافت می شود (گویلهرمه^۱ و همکاران ۲۰۱۸). زمانی که سلول های چربی سفید بزرگ می شوند، التهاب، آسیب شبکه میتو کندری و اختلال در متابولیسم افزایش می یابد (دانکل^۲ و همکاران، ۲۰۱۱). به نظر اضافه وزن و چاقی بر بیوژنز میتو کندری نیز تاثیر دارد. بیوژنز میتو کندری فرایندی است که در آن میتو کندری جدید در سلول تشکیل می شود. پیدایش حیات میتو کندری توسط تعداد زیادی سیگنال های مختلف در زمان تحریک سلولی یا در پاسخ به محرک های محیطی فعال می شوند. بنابراین میتو کندری یک تنظیم کننده کلیدی فعالیت متابولیکی سلول و اندامکی مهم در تولید و تخریب رادیکال های آزاد می باشد که بیوژنز در آن باعث محافظت از سلول و افزایش طول عمر می شود (بولسیتی^۳ و همکاران، ۲۰۱۳؛ رافلو^۴ و همکاران، ۲۰۱۱). تنظیم سوخت و ساز سلولی و میتو کندری، توسط شبکه های رونویسی متعدد کنترل می شود. یکی از تنظیم کننده های اصلی بیوژنز میتو کندری، گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم گاما هم فعال ساز-۱ آلفا (PGC-1 α) می باشد که نقش حمایتی در برابر گونه های فعال اکسیژن (ROS) با افزایش آنزیم های میتو کندری و کاهش میزان ROS دارد (استاینچر^۵ و اکل، ۲۰۱۵). بیوژنز میتو کندری نیازمند هماهنگی بین هسته و DNA میتو کندری است. مسیرهای سیگنالینگ که رونویسی و تکثیر DNA ژنومی و میتو کندری را هماهنگ می کند، شناخته شده اند. گزارش شده که PGC-1 α نقش اساسی در بیوژنز میتو کندری در عضلات اسکلتی دارد و میزان بیان آن برای بیان ژن های میتو کندری نقش محوری دارد. PGC-1 α با عوامل تنفسی هسته ای (Nrf) از جمله Nrf1 و Nrf2 همکاری می کند و بیان ژن های متعددی را در هسته و فاکتور رونویسی میتو کندری A (mtTFA)^۹ افزایش می دهد. به نظر فعالیت ورزشی می تواند بر این مسیر تاثیر داشته باشد. فعالیت ورزشی منظم از بروز بسیاری از بیماری ها جلوگیری کرده و امید به زندگی را افزایش می دهد (واربرتون^{۱۰} و همکاران، ۲۰۱۶). تمرینات ورزشی باعث سازگاری های مختلفی از جمله افزایش ظرفیت آنتی اکسیدان، اندازه میتو کندری و بهبود سیگنالینگ انسولین شده و در نهایت عملکرد عضله را بهبود بخشیده و

1. Guilherme

2. Dankel

3. Bolisetty

4. Raffaello

5. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1alpha

6. Reactive oxygen species

7. Steinbacher & Eckl

8. Nuclear Factor Erythroid

9. Mitochondrial transcription factor A

10. Warburton

باعث محافظت از افزایش اختلالات متابولیکی می شود (اگن و زیرات، ۲۰۱۳). یکی از مکانیزم های که فعالیت ورزشی باعث سازگاری در عضلات اسکلتی می شود، تعدیل فشار اکسایشی می باشد (گومز^۲ و همکاران، ۲۰۱۵). PGC-1 α به عنوان تنظیم کننده اصلی بیوژنز میتوکندری ناشی از فعالیت ورزشی بوده و دارای اثرات ضد اکسیدانی است (لین^۳ و همکاران، ۲۰۱۵). PGC-1 α پس از فعالیت ورزشی افزایش یافته و Nrf1 و Nrf2 را فعال کرده، که به دنبال آن mtTFA فعال شده تا هماهنگی ها در میتوکندری انجام شود (بازل^۴ و همکاران، ۲۰۱۶). در واقع NO^۵ و ROS ناشی از فعالیت ورزشی می تواند باعث افزایش بیان Nrf1، PGC-1 α و mtTFA شود (گومز و همکاران، ۲۰۱۵؛ رستوف^۶ و همکاران، ۲۰۱۹). این نتایج نشان می دهد که ROS از طریق PGC-1 α باعث سازگاری در عضلات به دنبال تمرین ورزشی می شود. بوتتا و همکاران (۲۰۱۳) گزارش دادند که فعالیت ورزشی کوتاه مدت با شدت متوسط باعث تنظیم افزایش PGC-1 α می شود. در پژوهشی دیگر نشان داده شد که یک برنامه تمرینی پنج هفته ای با شدت بالا منجر به افزایش ۴۱٫۵٪ در میزان بیان mRNA PGC-1 α می شود (راموس^۸ و همکاران، ۲۰۱۳). علاوه بر این گومز و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که تمرین مقاومتی در موش های صحرایی جوان باعث تغییری در بیان Nrf2 نشد، در حالی که در موش های پیر Nrf2 کاهش یافت. با این وجود برخی پژوهش ها نشان داده که بیان PGC-1 α mRNA بعد از تمرین استقامتی تغییر نکرده و سطوح پروتئین Nrf1 و Nrf2 با میزان پروتئین و یا بیان PGC-1 α همبستگی ندارد (بوتتا و همکاران، ۲۰۱۳). با توجه به اهمیت این مسیر در حفظ ردوکس سلولی و نتایج متناقضی که در پژوهش ها مشاهده شده این پژوهش در نظر دارد تا به بررسی اثر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری موش های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب (HFD) بپردازد.

روش شناسی تحقیق

این پژوهش از نوع تجربی بوده و همه آزمایش های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط مشی های قرارداد هلسینگی) انجام شد و قوانین راهنمای مؤسسه ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. همچنین این پژوهش با تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با کد IR.IAU.M.REC.1400.028 به تصویب رسیده است. تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر ۵ هفته ای با نژاد ویستار و میانگین وزن $9/41 \pm 147/68$ گرم از مؤسسه پاستور تهیه شد و به آزمایشگاه حیوانی منتقل شدند. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معناداری

1. Egan & Zierath

2. Gomez

3. Lin

4. Bassel

5. Nitric oxide

6. Ristow

7. Botta et al

8. Ramos

۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۰.۹۵٪ (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم افزار Medcalc 18.2.1 (۸ سر در هر گروه) تعیین شد. حیوانات مورد آزمایش به صورت جداگانه در قفس‌های پلی کربنات نگهداری شدند. دمای محیط $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت $55/6 \pm 4$ درصد بود. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. بعد از سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها به دو گروه رژیم غذایی عادی (ND, n=۸) و رژیم غذایی پرچرب (HFD, n=۱۶) تقسیم شدند. موش‌های گروه ND به مدت هشت با غذایی استاندارد (۲۳ درصد پروتئین، ۶۵ درصد کربوهیدرات و ۱۲ درصد چربی) تغذیه شدند. در همین مدت موش‌های گروه HFD از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند. غذای پرچرب شامل ۱۷ درصد پروتئین، ۴۳ درصد کربوهیدرات و ۴۰ درصد چربی بود. غذای استاندارد و غذای پرچرب با هماهنگی مؤسسه پاستور تهیه شد. بعد از هشت هفته همه موش‌ها به سه گروه: رژیم غذایی نرمال (ND)، پرچرب (HFD)، پرچرب-تمرین (HFDT) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT)

قبل از شروع تمرین اصلی و به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوارگردان، موش‌ها در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. پروتکل MIIT مورد استفاده شده تعدیل شده مطالعه Hafstad و همکاران (۲۰۱۱) به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه شامل ۱۳ وهله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت ۶۵-۷۰ درصد VO_{2max} و با دوره‌های استراحتی ۲ دقیقه ای بود. سرعت نوارگردان در هفته اول ۱۶ متر در دقیقه به ۲۵ متر در دقیقه در هفته هشتم رسید. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره نوارگردان)، شد؛ بدین صورت که در جلسات اول، از محرک الکتریکی با ولتاژ کم، همراه با محرک صوتی استفاده شده و پس از شرطی نمودن موش‌ها به همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد.

روش نمونه‌گیری از بافت عضله دو قلو

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بی‌هوش شدند. بافت مورد نظر بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای -80 درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید.

روش اندازه‌گیری بیان ژن‌ها: طراحی و آماده‌سازی آغازگرها (پرایمر): جدول ۱، الگوی آغازگر را نمایش می‌دهد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱. توالی آغازگرهای (پرایمرهای) PGC-1 α و Nrf2 به همراه ژن کنترل

Genes	Primer Sequences
β -Actin	Forward: 5'- GTGTGACGTTGACATCCGTAAGAC-3' Reverse: 5'- TGCTAGGAGCCAGGGCAGTAAT-3'
PGC-1 α	Forward: 5'- GTGCAGCCAAGACTCTGTATGG-3' Reverse: 5'- GTCCAGGTCATTCACATCAAGTTC-3'
Nrf2	Forward: 5'- GCTGCCATTAGTCAGTCGCTCTC -3' Reverse: 5'- ACCGTGCCTTCAGTGTGCTTC -3'

انجام Real time-PCR

۲۰ میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس با استفاده از محلول تیازول، RNA کل سلول‌ها استخراج و با استفاده از کیت RNeasy (کیاژن، آلمان) خالص‌سازی شد. به منظور اطمینان از غلظت مناسب RNA استخراج شده، جذب نمونه‌ها با استفاده از دستگاه نانودراپ (ND-1000 NANODROP 385 spectrophotometer) خوانده شد. cDNA طبق شیوه‌نامه شرکت سازنده (Thermo Scientific, USA) سنتز شده و جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکر شده در جدول ۲ تکثیر شد. Real-time PCR با استفاده از دستگاه Roche LightCycler 480 Real Time PCR Detection System انجام شد. برای اندازه‌گیری mRNA، ۱ میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNase-free DNase-I (Promega) و retro-transcribed (RT) تیمار شد. واکنش Real-time PCR با استفاده از دستگاه SYBR Green qPCR Master Mix انجام شد. قرارداد چرخه‌های حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵ $^{\circ}$ به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۳۵ دور ۳۰ $^{\circ}$ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵ $^{\circ}$ ، ۳۰ ثانیه در ۶۰ $^{\circ}$ و ۵ ثانیه در دمای ۷۲ $^{\circ}$ بود. سپس در دمای ۷۲ $^{\circ}$ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه نگهداری شد. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Threshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای طبیعی سازی بیان ژن از

فرمول (کنترل) $ct - ct = \Delta ct$ (هدف) استفاده گردید. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن‌ها با Δct ، برای کمی کردن نتیجه حاصل از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول $2^{-\Delta ct}$ وارد و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه شد. پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

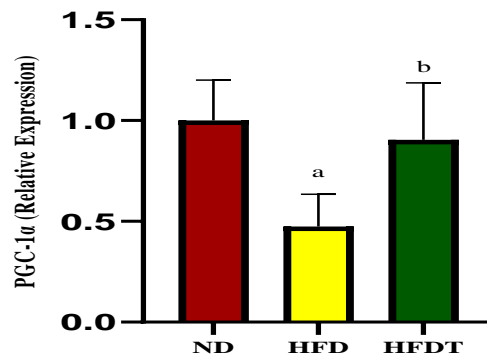
نتایج

میانگین وزن گروه‌ها قبل و در دوره القای چاقی و همچنین بعد از القای چاقی در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. میانگین وزن گروه‌ها قبل حین و بعد از القای چاقی

متغیر	وزن (گرم)		
گروه	پیش آزمون	بعد القای چاقی	پس آزمون
ND	۱۴۲/۳۷ ± ۱۰/۲۹	۲۴۵/۷۵ ± ۲۴/۸۹	۲۷۳ ± ۲۳/۸۲
HFD	۱۵۱/۲۵ ± ۱۱/۶۹	۴۷۱/۷۵ ± ۳۰/۸۳	۴۸۰ ± ۴۰/۲۷
HFDT	۱۵۰/۲۵ ± ۸/۷۳	۴۹۲/۲۵ ± ۴۸/۲۶	۴۰۰/۳۷ ± ۳۲/۷۶

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان $PGC-1\alpha$ عضله دوقلو بین گروه‌های مختلف وجود دارد (نمودار ۱). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های ND با HFD ($P=0.0001$) و همچنین بین گروه HFD با HFDT ($P=0.002$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد.

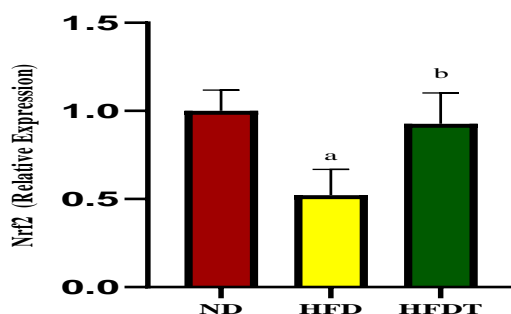


نمودار ۱. تغییرات بیان $PGC-1\alpha$ عضله دوقلو در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $P < 0.05$).

a تفاوت با گروه ND، b تفاوت با گروه HFD

ND: رژیم غذایی نرمال، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین.

همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان Nrf2 عضله دوقلو بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=0/0001$) ($F=23/991$) (نمودار ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های ND با HFD ($P=0/0001$) و همچنین بین گروه HFD با HFDT ($P=0/007$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد.



نمودار ۲. تغییرات بیان Nrf2 عضله دوقلو در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $P<0/05$).

a تفاوت با گروه ND، b تفاوت با گروه HFD

ND: رژیم غذایی نرمال، HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFDT: رژیم غذایی پرچرب-تمرین.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که HFD باعث کاهش بیان PGC-1 α در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی شده با این وجود فعالیت ورزشی هوازی این روند را معکوس کرد. هم‌راستا با پژوهش حاضر لی و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که HFD باعث کاهش PGC-1 α ، Irisin و UCP-1^۱ در بافت چربی عضلات اسکلتی شده و به دنبال آن هشت هفته تمرین ورزشی هوازی باعث افزایش فعالیت سیکنالینگ PGC-1 α -Irisin-UCP-1 شد. همچنین ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند تمرین روی تردمیل توانست کاهش بیان PGC-1 α ناشی از HFD را در عضلات اسکلتی موش‌ها معکوس کند. عامل اصلی سازگاری با تمرینات استقامتی، PGC-1 α است (هندسچین^۲ و همکاران، ۲۰۱۱). فعالیت ورزشی محرک قوی برای القای بیان پروتئین PGC-1 α و mRNA PGC-1 α در جوندگان و انسان‌ها است (ادج^۳ و همکاران، ۲۰۱۰؛ لیتل^۴ و همکاران، ۲۰۱۰). PGC-1 α طیف گسترده‌ای از اثرات مفید فعالیت ورزشی در عضله، مانند بیوژنز میتو کندری، رگ‌زایی، استفاده از اسیدهای چرب، و تغییر نوع تار و دفاع آنتی‌اکسیدانی (نارکر^۵ و همکاران، ۲۰۱۸)

¹. Uncoupling protein

². Handschin

³. Egan

⁴. Little

⁵. Narkar

را القا می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات استقامتی می‌توانند سطح PGC-1 α را در عضله اسکلتی از طریق پروتئین کیناز IV وابسته به کالمودولین (CaMK-IV) افزایش دهد (فرناندز^۲ و همکاران، ۲۰۱۱؛ ووه^۳ و همکاران، ۲۰۰۲). علاوه بر این، انقباض عضلانی سایر مسیرهای پیام‌رسان سلولی که سطوح mRNA PGC-1 α را افزایش می‌دهد، مانند پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) (ایرچر^۴ و همکاران، ۲۰۰۹)، پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن p38 (p38MAPK) (اکیموتو^۵ و همکاران، ۲۰۰۵) را نیز تحریک می‌کند.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنی‌داری Nrf2 عضله در موش‌های HFD بود. در پژوهشی نشان داده شد که HFD باعث افزایش عوامل التهابی (NF- κ B و TNF- α)^۶ و کاهش سطح Nrf2 و HO-1 در بافت کبد و چربی شکمی موش‌های ویستار شد (شاهین^۷ و همکاران، ۲۰۱۷). به نظر افزایش در سطح استرس اکسیداتیو ناشی از چاقی می‌تواند باعث کاهش سطح Nrf2 شود. در سلول‌های بتای موش‌های تغذیه شده با HFD، با افزایش 8-OHdG و 4HNE^۸ به عنوان نشانگرهای استرس اکسیداتیو، میزان Nrf2 تنظیم کاهشی داشته است (آبه‌به و همکاران، ۲۰۱۷). افزایش التهاب و فشار اکسایشی ناشی از چاقی (شاهین و همکاران، ۲۰۱۷) به طور بالقوه می‌تواند بر عملکرد مختلف فیزیولوژیکی بدن از جمله آپوپتوز، بیان ژن و حفظ هموستاز رودکس داخل سلول آسیب‌زا باشد (زاهو^۹ و همکاران، ۲۰۱۴). با این وجود در پژوهش حاضر تمرین ورزشی باعث افزایش بیان Nrf2 شد. عملکرد اصلی Nrf2 هماهنگی پاسخ‌های ضد اکسیدانی به استرس است. بر این اساس، نشان داده شد که افزایش Nrf2 باعث افزایش سطوح mRNA ژن‌های آنتی‌اکسیدانی در موش‌ها بعد از دو هفته تمرین روی تردمیل می‌شود (ناراسیم^{۱۰} و همکاران، ۲۰۱۴). علاوه بر این، Nrf2 برای بیوژنز میتوکندری ناشی از استرس منوکسید کربن در عضله قلبی (پیانداوسی^{۱۱} و همکاران، ۲۰۰۸) و التهاب در کبد (پیانداوسی و همکاران، ۲۰۱۱) مورد نیاز است. در پژوهشی که توسط Done همکاران (۲۰۱۶) در مدل حیوانی انجام شد نشان داده شد که فعالیت ورزشی باعث افزایش قابل توجهی در سیگنالینگ Nrf2 در موش‌های جوان می‌شود. همچنین

¹. Calcium/Calmodulin-dependent kinase IV

². Fernandez

³. Wu

⁴. AMP-activated protein kinas

⁵. Irrcher

⁶. Akimoto

⁷. Nuclear factor κ B

⁸. Tumour Necrosis Factor alpha

⁹. Sahin

¹⁰. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

¹¹. 4-hydroxynonenal

¹². Zhou

¹³. Narasimhan

¹⁴. Piantadosi

مری و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی نشان دادند فعالیت ورزشی باعث افزایش در Nrf2، به عنوان یکی از نشانگرهای بیوژنز میتوکندری و سازگاری های آنتی اکسیدانی در عضلات اسکلتی می شود. در این مطالعه نشان داده شد که مهار Nrf2 باعث کاهش انرژی مصرفی و بر هم خوردن عملکرد ورزشی می شود. به نظر می رسد فعالیت ورزشی با تاثیر بر NO و ROS باعث این سازگاری ها می شود. اختلال در بیان Nrf2 باعث اختلال در عملکرد ورزشی، NO و H2O2 شده و همچنین نشانگرهای آسیب میتوکندری (سیترات سنتاز و mtDNA) را افزایش می دهد (مری و همکاران، ۲۰۱۶). با این وجود جورج و همکاران (۲۰۰۹) در پژوهشی نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین به مدت ۶۰ دقیقه روی ترمیم باعث افزایش سطح پروتئین هسته ای بافت کلیه شده ولی بر بیان پروتئین Nrf2 تاثیری ندارد. یکی از نقش های اصل ROS فعال کردن Nrf2 بوده که تنظیم کننده اصلی آنتی اکسیدان ها و مقاومت در برابر فشار سلولی است (شی و همکاران، ۲۰۰۷). شواهد نشان می دهد که مسیر Nrf2 نقش کلیدی در اثرات مفید فشار اکسایشی ناشی از فعالیت ورزشی دارد. افزایش استرس ناشی از فعالیت های ورزشی باعث تحریک Nrf2 شده و با تنظیم دفاع آنتی اکسیدانی درون زا منجر به از خنثی کردن آسیب های ناشی از اکسیداسیون اسیدهای نوکلئیک، پروتئین ها و چربی ها می شود.

در پژوهش حاضر افزایش بیان PGC-1 α همراه با افزایش Nrf2 در موش های HFD بود. ROS تولید شده به دنبال فعالیت ورزشی باعث فعال شدن فاکتورهای رونویسی حساس به ردوکس می شود. ROS منجر به تغییرات پس از ترجمه ای شده و باعث افزایش فعالیت مسیرهای بالادستی (مانند P38MAPK, CaMK, AMPK) می شود که در نهایت باعث افزایش فعالیت PGC-1 α می گردد. همچنین کمپلکس Nrf2/Keap1 توسط ROS تحریک شده و از تخریب پروتئازومی ROS جلوگیری کرده و در نتیجه سیگنال دهی Nrf2 را حفظ می کند. علاوه بر این، ROS می تواند مستقیماً Nrf2 را از طریق تغییرات سیستئین فعال کند. اکسیداسیون سیستئین های NF-kB باعث فعال شدن I κ B α شده که I κ B α را فسفریله می کند و منجر به تجزیه آن و فعال شدن سیگنالینگ NF-kB می شود. این فاکتورهای رونویسی حساس به ردوکس، بیوژنز میتوکندری و دفاع آنتی اکسیدانی را در پاسخ به فعالیت ورزشی تنظیم می کنند (بویرو و همکاران، ۲۰۲۱). این نتایج نشان می دهد که فعالیت ورزشی از طریق Nrf2 و PGC-1 α باعث سازگاری عضلات ناشی از تمرین ورزشی در موش های HFD می شود. به نظر فعالیت ورزشی یک روش مناسب برای بهبود عملکرد بیوژنز میتوکندری موش های تغذیه شده با HFD می باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای HFD باعث کاهش بیان PGC-1 α و Nrf2 در عضله اسکلتی موش های صحرائی شد. با این وجود فعالیت ورزشی هوازی توانست باعث میزان بیان PGC-1 α و Nrf2 را در عضله اسکلتی موش های صحرائی HFD افزایش دهد.

1. Shih

2. Bouviere

به نظر فعالیت ورزشی هوازی راه کار مناسب برای بهبود فرآیند بیوژنز میتوکندری در حیوانات چاق می باشد. بنابراین توصیه می شود از این راه کار غیر دارویی برای بهتر شدن عملکرد متابولیکی در مدیریت چاقی استفاده کرد.

منابع

Abebe, T., Mahadevan, J., Bogachus, L., Hahn, S., Black, M., Oseid, E., Robertson, R. P. (2017). Nrf2/antioxidant pathway mediates β cell self-repair after damage by high-fat diet-induced oxidative stress. *JCI insight*, 2(24).

Akimoto, T., Pohnert, S. C., Li, P., Zhang, M., Gumbs, C., Rosenberg, P. B., Yan, Z. J. J. o. B. C. (2005). Exercise stimulates Pgc-1 α transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. 280(20), 19587-19593.

Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2016). Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu. Rev. Biochem.*, 75, 19-37.

Bolisetty, S., & Jaimes, E. A. (2013). Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 6306-6344.

Botta, A., Laher, I., Beam, J., DeCoffe, D., Brown, K., Halder, S., . . . Ghosh, S. (2013). Short term exercise induces PGC-1 α , ameliorates inflammation and increases mitochondrial membrane proteins but fails to increase respiratory enzymes in aging diabetic hearts. *PLoS One*, 8(8), e70248.

Bouviere, J., Fortunato, R. S., Dupuy, C., Werneck-de-Castro, J. P., Carvalho, D. P., & Louzada, R. A. J. A. (2021). Exercise-stimulated ROS sensitive signaling pathways in skeletal muscle. 10(4), 537.

Dankel, S. N., Staalesen, V., Bjørndal, B., Berge, R. K., Mellgren, G., & Burri, L. (2011). Tissue-specific effects of bariatric surgery including mitochondrial function. *Journal of obesity*, 2011.

Done, A. J., Gage, M. J., Nieto, N. C., & Traustadóttir, T. (2016). Exercise-induced Nrf2-signaling is impaired in aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 96, 130-138.

Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184.

Egan, B., Carson, B. P., Garcia-Roves, P. M., Chibalin, A. V., Sarsfield, F. M., Barron, N., . . . O'Gorman, D. J. J. T. J. o. p. (2010). Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. 588(10), 1779-1790.

Fernandez-Marcos, P. J., & Auwerx, J. J. T. A. j. o. c. n. (2011). Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. 93(4), 884S-890S.

George, L., Lokhandwala, M. F., & Asghar, M. (2009). Exercise activates redox-sensitive transcription factors and restores renal D1 receptor function in old rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297(5), F1174-F1180.

Gomes, F., Chuffa, L., Scarano, W., Pinheiro, P., Fávaro, W., & Domeniconi, R. F. (2016). Nandrolone decanoate and resistance exercise training favor the occurrence of lesions and activate the inflammatory response in the ventral prostate. *Andrology*, 4(3), 473-480.

- Gomez-Cabrera, M. C., Borrás, C., Pallardó, F. V., Sastre, J., Ji, L. L., & Viña, J. (2015). Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *The Journal of physiology*, 567(1), 113-120.
- Gomez-Cabrera, M. C., Salvador-Pascual, A., Cabo, H., Ferrando, B., & Viña, J. (2015). Redox modulation of mitochondriogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training? *Free radical biology and medicine*, 86, 37-46.
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., & Czech, M. P. (2018). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(5), 367.
- Hafstad, A. D., Boardman, N. T., Lund, J., Hagve, M., Khalid, A. M., Wisløff, U., . . . Aasum, E. (2011). High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1235-1241.
- Handschin, C., & Spiegelman, B. M. J. C. m. (2011). PGC-1 coactivators and the regulation of skeletal muscle fiber-type determination. 13, 351.
- Irrcher, I., Ljubcic, V., & Hood, D. A. J. A. J. o. P.-C. P. (2009). Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1 α transcription in skeletal muscle cells. 296(1), C116-C123.
- Li, J., Yi, X., Li, T., Yao, T., Li, D., Hu, G., . . . Cao, S. J. E. C. (2022). Effects of exercise and dietary intervention on muscle, adipose tissue, and blood IRISIN levels in obese male mice and their relationship with the beigeization of white adipose tissue. 11(3).
- Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2015). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell metabolism*, 1(6), 361-370.
- Little, J. P., Safdar, A., Cermak, N., Tarnopolsky, M. A., Gibala, M. J. J. A. j. o. p.-r., integrative, & physiology, c. (2010). Acute endurance exercise increases the nuclear abundance of PGC-1 α in trained human skeletal muscle. 298(4), R912-R917.
- Merry, T. L., & Ristow, M. (2016). Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *The Journal of physiology*, 594(18), 5195-5207.
- Narasimhan, M., Hong, J., Atieno, N., Muthusamy, V. R., Davidson, C. J., Abu-Rmaileh, N., . . . Rajasekaran, N. S. (2014). Nrf2 deficiency promotes apoptosis and impairs PAX7/MyoD expression in aging skeletal muscle cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 71, 402-414.
- Narkar, V. A., Downes, M., Yu, R. T., Emblar, E., Wang, Y.-X., Banayo, E., . . . Juguilon, H. J. C. (2018). AMPK and PPAR# 948 Agonists Are Exercise Mimetics. 135(1), 189.
- Piantadosi, C. A., Carraway, M. S., Babiker, A., & Suliman, H. B. (2008). Heme oxygenase-1 regulates cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2-mediated transcriptional control of nuclear respiratory factor-1. *Circulation research*, 103(11), 1232-1240.
- Piantadosi, C. A., Withers, C. M., Bartz, R. R., MacGarvey, N. C., Fu, P., Sweeney, T. E., . . . Suliman, H. B. (2011). Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. *Journal of Biological Chemistry*, 286(18), 16374-16385.
- Raffaello, A., & Rizzuto, R. (2011). Mitochondrial longevity pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1813(1), 260-268.

- Ramos, D., Martins, E. G., Viana-Gomes, D., Casimiro-Lopes, G., & Salerno, V. P. (2013). Biomarkers of oxidative stress and tissue damage released by muscle and liver after a single bout of swimming exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(5), 507-511.
- Ristow, M., Zarse, K., Oberbach, A., Klötting, N., Birringer, M., Kiehntopf, M., . . . Blüher, M. (2019). Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(21), 8665-8670.
- Sahin, K., Orhan, C., Akdemir, F., Tuzcu, M., Sahin, N., Yılmaz, I., & Juturu, V. (2017). β -Cryptoxanthin ameliorates metabolic risk factors by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways in insulin resistance induced by high-fat diet in rodents. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 270-279.
- Shih, P.-H., Yeh, C.-T., & Yen, G.-C. (2007). Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(23), 9427-9435.
- Steinbacher, P., & Eckl, P. (2015). Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*, 5(2), 356-377.
- Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2016). Health benefits of physical activity: the evidence. *Cmaj*, 174(6), 801-809.
- Wu, H., Kanatous, S. B., Thurmond, F. A., Gallardo, T., Isotani, E., Bassel-Duby, R., & Williams, R. S. J. S. (2002). Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CaMK. *296(5566)*, 349-352.
- Zhang, Y.-J., Li, J., Huang, W., Mo, G.-Y., Wang, L.-H., Zhuo, Y., & Zhou, Z.-Y. J. Z. c. y. j. A. R. (2019). Effect of electroacupuncture combined with treadmill exercise on body weight and expression of PGC-1 α , Irisin and AMPK in skeletal muscle of diet-induced obesity rats. *44(7)*, 476-480.
- Zhou, S., Sun, W., Zhang, Z., & Zheng, Y. (2014). The role of Nrf2-mediated pathway in cardiac remodeling and heart failure. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.