

مقایسه دوازده هفته تمرین تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط بر بیان پروتئین‌های میتوکندریایی PGC1 α و Tfam در عضله دوقلوی رت‌های سالمند

علی بختیاری^۱، عباسعلی گائینی^{۱*}، سیروس چوبینه^۱، محمدرضا کردی^۱، مهدی هدایتی^۲

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات درمان و پیشگیری از چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: aagaeni@ut.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۶/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۲۰

چکیده

تمرین استقامتی به افزایش پروتئین‌ها، آنزیم‌ها و عملکرد میتوکندریایی در نمونه‌های انسانی و حیوانی منجر می‌شود. هدف پژوهش حاضر مقایسه ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تداومی با شدت متوسط (MICT) بر بیان پروتئین‌های میتوکندریایی PGC-1 α و TFAM در عضله دوقلوی رت‌های سالمند بود. در این مطالعه تعداد ۴۵ رت نژاد ویستار سالمند ۲۲ ماهه (۳۲۵-۳۷۵ گرم) تصادفی به سه گروه HIIT، تمرین تداومی با MICT و گروه کنترل تقسیم شدند. تمرین ورزشی در گروه HIIT در هفته اول ۲۰ دقیقه (۲ دقیقه با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه بازافت با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد VO_{2max}) آغاز شد و در هفته دوازدهم به ۴۸ دقیقه رسید. برنامه تمرینی در گروه MICT با ۲۰ دقیقه (با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد VO_{2max}) آغاز و در هفته دوازدهم به ۴۸ دقیقه رسید. مقادیر بیان پروتئین‌های PGC-1 α و Tfam در عضله دوقلوی به روش وسترن بلات سنجیده شد. از روش آماری تحلیل واریانس-یک راه برای تجزیه تحلیل داده‌ها استفاده شد. بیان پروتئین PGC-1 α در دو گروه HIIT ($p < 0/001$) و MICT ($p < 0/01$) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت. همچنین، مقادیر پروتئین PGC-1 α در گروه HIIT در مقایسه با گروه MICT افزایش معناداری داشت ($p < 0/01$). بیان پروتئین Tfam در گروه HIIT ($p < 0/01$) و MICT ($p < 0/05$) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت. HIIT در مقایسه با MICT به افزایش بیشتر بیان پروتئین‌های PGC-1 α و Tfam در عضله دوقلوی رت‌های سالمند شده منجر است.

کلمات کلیدی: زیست‌زایی میتوکندریایی، سالمندی، تمرین تناوبی خیلی شدید، تمرین تداومی با شدت متوسط.

مقدمه

میتوکندریایی همراه است (۱۹، ۲۰). بسیاری براین باورند که حفظ ظرفیت زیست‌زایی میتوکندریایی در دوران سالمندی یک عامل کلیدی در جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های وابسته به سالمندی است (۲۵، ۲۷).

پروتئین فعال‌کننده گیرنده تکثیر گامای پراکسیزوم (PGC-1 α) یک پروتئین نسخه برداری چند عملکردی

سالمندی دوره حساسی از زندگی است که با انباشته شدن تدریجی آسیب‌های گوناگون در گذر زمان همراه است (۶، ۲۶). کاهش عملکرد میتوکندری یکی از مهم‌ترین عوامل در فرایند سالمندی به شمار می‌رود که با تغییرات مورفولوژیکی میتوکندریایی مانند کاهش DNA میتوکندریایی، افزایش موتاسیون، کاهش فعالیت زنجیره تنفسی و اختلال در زیست‌زایی



۲۲). تمرین ورزشی استقامتی کوتاه مدت با شدت کم و زیاد -هر دو- باعث افزایش پروتئین PGC-1 α در عضله نعلی شده است (۱۷).

دوازده هفته MICT، ۳ جلسه در هفته باعث افزایش ۱/۸ و ۲/۸ برابری mRNA و پروتئین PGC-1 α عضله نعلی رت‌های سالمند در مقایسه با رت‌های سالمند غیرفعال و جوان غیر فعال شده است (۵).

تنها ۶ جلسه تمرین شدید (در دو هفته) ظرفیت اکسایشی و عملکرد استقامتی عضله را افزایش داده است و باعث بهتر شدن کنترل متابولیکی شده است (۳).

از طرفی نشان داده شده است که بیان پروتئین‌های زیست‌زایی میتوکندریایی به ویژه MAPK, NRF1- SIRT1, Tfam و PGC1 α در افراد جوان به دنبال HIIT در مقایسه با MICT افزایش بیشتری به همراه داشته است (۳، ۱۷).

اگرچه نقش شدت تمرینی بسیار مهم است اما مدت و فرکانس تمرینی نیز به همان نسبت تاثیر گذارند. به گونه‌ای که HIIT با دوره زمانی کوتاه در مقایسه با MICT با مدت زمان بیشتر آثار یکسانی در زیست‌زایی میتوکندریایی دارند (۱۶).

با وجود این، مطالعه‌ای مقایسه همزمان HIIT و MICT را در افراد سالمند بررسی نکرده‌اند، اگرچه MICT نقش مهمی در سلامتی و بهتر شدن عوامل سوخت و سازی در سالمندان دارد. با وجود این، یکی از چالش‌های اصلی قرن اخیر، کوتاه بودن مدت زمانی است که به فعالیت ورزشی اختصاص داده می‌شود. در این راستا، هنوز مشخص نیست آیا شدت زیاد و مدت کوتاه می‌تواند سازگاری‌های تمرینی شدت متوسط و طولانی مدت را به همراه داشته باشد یا خیر. این پژوهش بر آن است که این سوال پاسخ دهد که آیا ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید و تدامی با شدت

است که به عنوان یک مولکول سوئیچ عمل می‌کند. گزارش شده است پروتئین PGC-1 α از راه داستیلاسیون مستقیم بر فعالیت پروتئین Tfam تاثیر می‌گذارد (۱، ۲۸).

خانواده PGC با فعال کردن عوامل رونویسی مثل عوامل تنفسی هسته‌ای ۱ و ۲ (NRF-1/2) و گیرنده آلفای وابسته به استروژن (ERR- α) زیست‌زایی میتوکندریایی را تنظیم می‌کند. فعال شدن این عوامل رونویسی باعث افزایش بیان بسیاری از پروتئین‌های میتوکندریایی همانند Tfam و عوامل رونویسی میتوکندری B1 و B2 (TFB1/2M) می‌شود. fam برای تکثیر، رونویسی و نگهداری mtDNA ضروری است (۲۰). مقادیر پروتئین PGC-1 α در رت‌های سالمند در مقایسه با رت‌های جوان کاهش می‌یابد (۴).

اختلال در عملکرد میتوکندری رت‌های مبتلا به اختلال تلومر با مقادیر سرکوب PGC-1 α و PGC-1 β همراه بوده است (۲۱). بین سالمندی در هسته و میتوکندری رابطه وجود دارد و از این فرضیه حمایت می‌کند که کاهش زیست‌زایی میتوکندریایی و عملکرد آن، نقشی کلیدی در سالمندی دارد (۲۶).

فعالیت‌های ورزشی منظم می‌تواند به بهتر شدن بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، جلوگیری از کاهش توده عضلانی، افزایش ظرفیت اکسایشی میتوکندریایی کمک کند (۱۲، ۱۵).

شدت تمرینی یکی از عوامل مهم و موثر در افزایش زیست‌زایی میتوکندریایی است (۱۶). شدت تمرین ورزشی از راه افزایش ADP و AMP نسبت به ATP باعث فعال شدن و افزایش بیان ژن و پروتئین آدنوزین منوفسفات کیناز (AMPK) می‌شود.

به علاوه، گزارش‌ها نشان می‌دهند نوع تمرین ورزشی، شدت و مدت فعالیت ورزشی بر بیان پروتئین‌های زیست‌زایی میتوکندریایی تاثیر دارد (۱۶)،

متوسط آثار یکسانی بر مقادیر $Tfam$ ، $PGC1\alpha$ عضله دوقلو در رت‌های سالمند دارد؟

مواد و روش‌ها

این مطالعه آزمایشی تجربی که نوع آن توسعه‌ای است در کمیته اخلاق دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران تصویب شد (IR.UT.SPORT.REC. 1397.021) و با توجه به راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این پژوهش، ۴۵ سر رت نر نژاد ویستار موش‌های صحرایی نر ۲۲ ماهه (۳۷۵-۳۲۵ گرم، انستیتو پاستور ایران) تصادفی به ۳ گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT)، تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و کنترل (CTR) تقسیم شدند. حیوانات در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی و میانگین درجه حرارت 23 ± 2 درجه سلسیوس و رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد) با دسترسی آزاد به آب و غذا در حیوان خانه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران نگهداری شدند.

آزمون فعالیت ورزشی: رت‌ها به مدت ۵ روز با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند. حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) رت‌ها با استفاده از نوارگردان شیب‌دار (شش لاینه، شرکت دانش سالار ایرانیان) ارزیابی شد. VO_{2max} با استفاده از پروتکل فزاینده مطالعات گذشته انجام شد. در این آزمون فعالیت ورزشی ابتدا رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه گرم کردن را اجرا کردند. سپس وارد مرحله اجرای آزمون شدند و به ازای هر دقیقه سرعت تردمیل به میزان 0.03 متر در ثانیه افزایش می‌یافت تا جایی که رت‌ها قادر به ادامه آزمون نبودند (عدم توانایی دویدن روی نوارگردان و رفتن به فضای انتهایی نوارگردان). بعد از آن که آزمون ورزشی به انتها رسید سرعتی که رت در آن دوید (آخرین سرعت در مرحله واماندگی) ثبت

شد و با استفاده از معادله $y = 162x - 1$ میزان VO_{2max} اندازه‌گیری شد (y، نمایانگر اکسیژن مصرفی میلی‌لیتر در دقیقه به ازای کیلوگرم وزن بدن، x، نمایانگر سرعت دویدن متر در ثانیه) (۱۱).

پروتکل تمرینی: پروتکل HIIT شامل سه قسمت گرم کردن، بدنه اصلی متشکل از تکرارهای تناوبی و سرد کردن و پروتکل MICT نیز مطابق جدول ۱ بود. شیب در همه هفته‌ها ۱۰ درجه ثابت بود. برای یکسان‌سازی شدت و بار تمرینی از فرمول‌های زیر استفاده شد.

زمان کل تمرین \div {دقیقه \times شدت تناوب استرات فعال} +
{دقیقه \times شدت تمرین تناوبی خیلی شدید}

کل زمان تمرین \div {دقیقه \times شدت تمرین تداومی}

وسترن بلات: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی رت‌ها با استفاده از اتر بی‌هوش شدند و در محیط کاملاً استریل با استفاده از تیغ جراحی و ایجاد برش؛ عضله دوقلو سمت چپ آنها استخراج شد و بلافاصله در ازت مایع منجمد و برای انجام آزمایشات سلولی مولکولی در یخچال 80^- نگهداری شدند.

به منظور مطالعه بیان پروتئین‌های $Tfam$ و $PGC-1\alpha$ از روش وسترن بلات استفاده شد. در ابتدا ۱۰۰ میلی-گرم بافت عضله دوقلو با ۲۰۰ میکرولیتر Rippa lysis buffer ترکیب و هموژن شدند. سپس، نمونه ۲۰ دقیقه با ۱۳۰۰ دور در دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. سوپرناتانت بدست آمده به یک میکروتیوپ ۱ سی‌سی دیگر منتقل شد و 0.5 میکرولیتر آن برای تعیین غلظت پروتئین با استفاده از نانودراپ در یک میکروتیوپ دیگر ریخته شد. غلظت پروتئین در همه نمونه‌ها با یک نسبت مشخص رقیق سازی شد. ژل‌های آگارز مورد نیاز وسترن بلات (stacking gel و separating gel) با مواد مورد نیاز تهیه شدند. سپس، چاهک‌هایی برای ریختن نمونه ایجاد شد. نمونه‌ها در درون چاهک‌ها ریخته شد و در



بلافاصله فیلم ظهور به محلول‌های ثبوت و ظهور منتقل شدند. پس از اینکه باندهای پروتئینی مورد نظر روی نوارهای فیلمی ظهور کردند، از فیلم‌ها عکس تهیه شده و با استفاده از نرم‌افزار Image J اندازه هر باند محاسبه شد (شکل ۱).

تجزیه و تحلیل آماری: طبیعی بودن داده‌ها با آزمون شاپیروویلک مشخص شد. برای بررسی اختلاف معناداری مقادیر Tfam و PGC1 α سه گروه از آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد. برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون‌های تعقیبی بونفرونی استفاده شد. سطح معناداری نیز کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

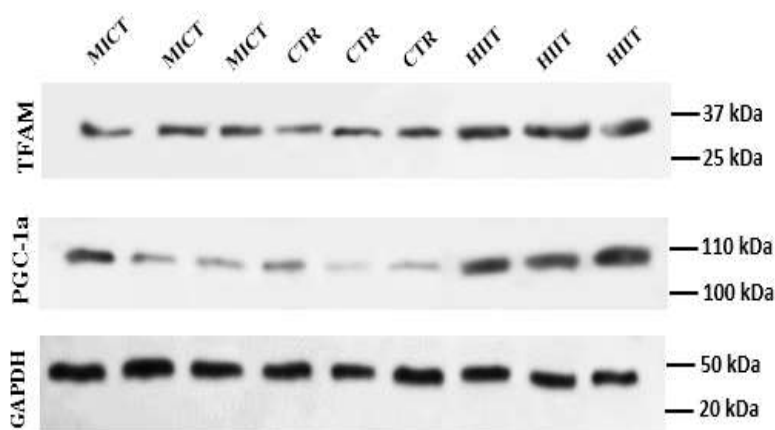
درون بافر الکتروفورز 1X قرار داده شد. پس از اتمام این مرحله، پروتئین از ژل به کاغذ PVDF منتقل شد. در ادامه آنتی‌بادی اولیه PGC-1 α (Ab191838, Cambridge Science Park, Cambridge, UK) و Tfam (Ab131607, Cambridge Science Park, Cambridge, UK) به نسبت ۱ به ۱۰۰۰ رقیق و استفاده شد. پس از اتمام ۲۴ ساعت شیک شدن کاغذ PVDF، آنتی‌بادی ثانویه رقیق شده به نسبت ۱ به ۱۰۰۰ استفاده شد (برای رقیق سازی از محلول بافر بلاکینگ استفاده شد). از GAPDH به عنوان پروتئین کنترل استفاده شد. در انتها در اتاق تاریک سوبسترای رنگی (ECL) به کاغذ PVDF اضافه شد. پس از چند ثانیه، فیلم‌های ظهور روی کاغذ قرار داده شد.

جدول ۱- برنامه تمرینی تناوبی شدید و تداومی با شدت متوسط

پروتکل تمرینی تناوبی شدید				
هفته‌های تمرینی	گرم کردن	تمرین شدید	استراحت فعال	سرد کردن
هفته ۱ تا ۴	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۵ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۸۵-۹۰ درصد $VO_2 \max$	۵ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$
هفته ۵ و ۶	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۷ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۸۵-۹۰ درصد $VO_2 \max$	۷ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$
هفته ۷ و ۸	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۹ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۸۵-۹۰ درصد $VO_2 \max$	۹ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$
هفته ۹ تا ۱۲	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۱۲ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۸۵-۹۰ درصد $VO_2 \max$	۱۲ تکرار ۲ دقیقه‌ای، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$

پروتکل تمرینی تداومی با شدت متوسط

پروتکل تمرینی تداومی با شدت متوسط			
هفته‌های تمرینی	گرم کردن	بدنه تمرینی	سرد کردن
هفته ۱ تا ۴	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۲۰ دقیقه، ۶۵-۷۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$
هفته ۵ و ۶	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۲۸ دقیقه، ۶۵-۷۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$
هفته ۷ و ۸	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۳۶ دقیقه، ۶۵-۷۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$
هفته ۹ تا ۱۲	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$	۴۸ دقیقه، ۶۵-۷۰ درصد $VO_2 \max$	۳ دقیقه، ۴۵-۵۰ درصد $VO_2 \max$

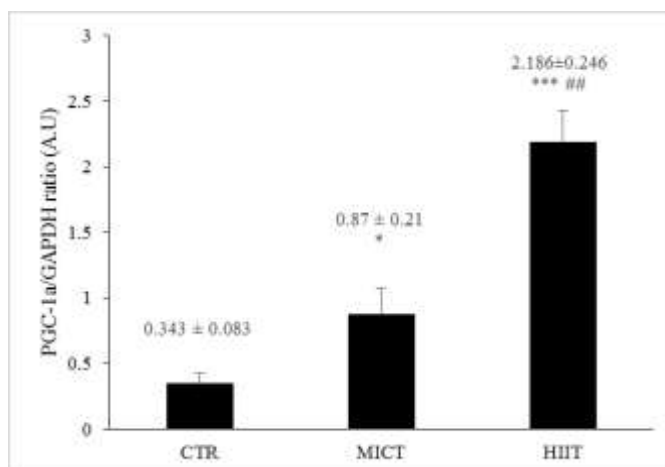


شکل ۱- باند وسترن بلات عضله دوقلو

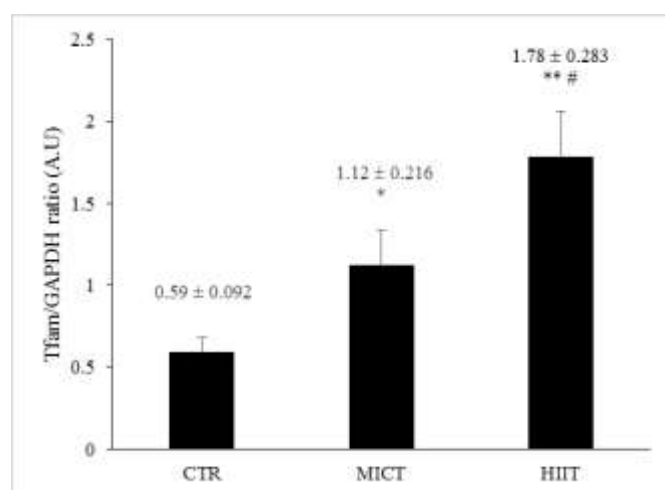
نتایج

در انتهای مطالعه وزن حیوانات در همه گروه‌ها در مقایسه با آغاز مطالعه افزایش معناداری یافته بود ($p < 0/05$). این افزایش در گروه تناوبی در مقایسه با سایر گروه‌ها اختلاف معناداری داشت. نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد مقادیر پروتئین Tfam در بافت عضله دوقلوی رت‌های سالمند افزایش معنادار داشت ($p = 0/0013$). برای تعیین این که کدام گروه ورزشی افزایش یافته است از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد هشت هفته MICT در مقایسه با گروه CTR باعث افزایش معنادار شده است ($p = 0/028$). از طرف دیگر، مشخص شد مقادیر پروتئین Tfam در گروه HIIT در مقایسه با گروه CTR ($p = 0/006$) و MICT ($p = 0/014$) افزایش معناداری داشت (شکل ۳).

در انتهای مطالعه وزن حیوانات در همه گروه‌ها در مقایسه با آغاز مطالعه افزایش معناداری یافته بود ($p < 0/05$). این افزایش در گروه تناوبی در مقایسه با سایر گروه‌ها اختلاف معناداری داشت. نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد مقادیر پروتئین PGC-1α در بافت عضله دوقلوی رت‌های سالمند افزایش یافت ($p = 0/014$). برای تعیین این که کدام مدل تمرینی تاثیر گذاری داشته است از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون تعقیبی توکی نشان داد هشت هفته MICT در مقایسه با گروه CTR باعث افزایش معنادار PGC-1α شده است ($p = 0/032$). از طرف دیگر، مشخص شد مقادیر پروتئین PGC-1α در گروه HIIT در مقایسه با گروه CTR



شکل ۲- مقادیر بیان نسبت پروتئین PGC-1α/GAPDH. * $p < 0/05$ در مقایسه با گروه CTR, *** $p < 0/001$ در مقایسه با گروه CTR, ## $p < 0/01$ در مقایسه با گروه MICT



شکل ۳- مقادیر بیان نسبت پروتئین Tfam/GAPDH. * $p < 0/05$ در مقایسه با گروه CTR, ** $p < 0/01$ در مقایسه با گروه CTR, # $p < 0/05$ در مقایسه با گروه MICT

بحث

در پروتئین‌های درگیر در انتقال و اکسایش سوپستراهای سوخت و سازی و افزایش محتوای میتوکندریایی دارد. پژوهش حاضر نشان داد هر دو مدل HIIT و MICT باعث افزایش بیان پروتئین‌های درگیر در زیست‌زایی میتوکندری شده است. بنابراین، به نظر می‌رسد تمرین ورزشی بتواند باعث بهتر شدن متابولیسم سلولی شود. به نظر می‌رسد عوامل زیادی در افزایش پروتئین‌های درگیر در زیست‌زایی

در این مطالعه، HIIT و MICT بر بیان پروتئین Tfam و PGC-1α عضله دو قلو رت‌های سالمند مقایسه شد. یافته اصلی پژوهش حاضر نشان می‌دهد، HIIT در مقایسه با MICT باعث افزایش زیادتر مقادیر پروتئین‌های Tfam و PGC-1α عضله دو قلو رت‌های سالمند شده است. تمرین ورزشی ظرفیت اکسایشی و کارایی عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد. این پاسخ سازشی، در بخشی ریشه در افزایش ناشی از تمرین

دارد. مشخص شده است که افزایش حجم تمرین از راه افزایش مدت زمان و فرکانس تمرین ورزشی باعث سازگاری‌های میتوکندریایی ناشی از تمرین هوازی می‌شود (۱۶).

به نظر می‌رسد تاثیرگذاری حجم تمرین به شدت تمرین تاثیر دارد. در این راستا گرین و همکاران (۲۰۱۳) تنشی متابولیکی هنگام تمرین ورزشی در حالت پایدار به دنبال ۱۰ روز تمرین دوچرخه سواری ۳۰ یا ۶۰ دقیقه در شدت کم، متوسط و زیاد (۶۰، ۷۰ و ۸۶ درصد VO_{2max}) را بررسی کرد. به دنبال تمرین ورزشی با شدت بالاتر مقادیر تجمعی AMP و ADP و تخلیه فسفوکراتین و گلیکوژن در تمرین ۶۰ دقیقه کمتر از ۳۰ دقیقه بود. این نتایج نشان می‌دهد محتوای بیشتر میتوکندری یکی از عواملی است که باعث کاهش کمتر فسفوکراتین و گلیکوژن شده است (۱۰). بنابراین، اثر دوره تمرینی در شدت بالاتر تقویت می‌شود. فرکانس تمرینی نیز یکی از عوامل موثر در افزایش زیست‌زایی میتوکندریایی است. در پژوهشی نشان داده شد که فعالیت سترات سنتاز در افراد تمرین کرده ۲ جلسه در روز در مقابل یک جلسه در روز با شدت بالا بیشتر بوده است (۲۴).

در پژوهشی دیگر هاتل و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند هنگامی که آزمودنی‌ها در دو فرکانس بالا (۷-۸ جلسه در هفته) و متوسط (۲-۳ جلسه در هفته) تمرین کردند، فعالیت سترات سنتاز یکسان بوده است (۹). اخیراً در طی یک مطالعه‌ای نشان داده شد که افزایش حجم تمرین HIIT (با افزایش فرکانس و مدت زمان تمرین) محتوای میتوکندریایی عضلات افزایش می‌یابد. این مساله از این مطلب حمایت می‌کند که افزایش حجم تمرین می‌تواند باعث افزایش محتوای میتوکندری شود (۱۶). در پژوهش حاضر در گروه تمرین تداومی نیز افزایش پروتئین‌های میتوکندریایی رخ داد.

میتوکندری موثر باشند. شدت تمرینی یکی از مهم‌ترین سازوکارهای موثر در افزایش پروتئین‌های PGC-1 α و Tfam عضلانی باشد. میکنس و همکاران ۲۰۱۶ نشان دادند ۶ جلسه تمرین ورزشی HIIT و MICT را اجرا کردند. نتایج آن‌ها نشان داد شدت تمرینی در افزایش بیان پروتئین‌های میتوکندری تاثیر زیادی دارد (۱۶). در این راستا گراناتا و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند تمرین سرعتی تناوبی (Sprint interval training) در مقایسه با تمرین HIIT تاثیر بیشتری در زنجیره تنفس میتوکندریایی داشته است. به نظر می‌رسد SIT با حجم پائین می‌تواند باعث افزایش آستانه لاکتات شود. آستانه لاکتات یکی از متغیرهای محکم و قوی مرتبط با محتوای میتوکندری عضله اسکلتی باشد (۸).

بیان پروتئین‌های میتوکندریایی به دنبال HIIT در مقایسه با تمرین‌های با شدت کم افزایش زیادتری داشته است (۲۸). نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد HIIT در مقایسه با MICT باعث بیان بیشتر پروتئین‌های میتوکندریایی PGC-1 α و Tfam عضله دوقلو رت‌های سالمند شد. در همین راستا، شرهی و همکاران (۱۳۹۶) نشان داده‌اند ۳ هفته تمرین ۴ وهله-ای با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO_{2max} باعث افزایش بیان ژن و سرمی PGC-1 α و Tfam عضله بازکننده طویل انگشتان و عضله نعلی رت‌های ویستار سالمند شده است (۲۳). شدت تمرین یکی از عوامل موثر در بهتر شدن وضعیت زیست‌زایی میتوکندریایی سالمندان است. تمرین شدید از جمله HIIT باعث افزایش زیادتر نسبت AMP/ADP/ATP می‌شود و بنابراین با افزایش بیشتر AMPK همراه است. به نظر می‌رسد این عامل بتواند باعث افزایش بیشتر PGC-1 α (به عنوان یک عامل بالا دستی) شود (۸).

یکی دیگر از مکانیسم‌های موثر در زیست‌زایی میتوکندری به مدت تمرین و فرکانس تمرین اشاره



افزایش بیشتر ظرفیت قلبی تنفسی (VO_2max) همراه است (۱۴). به نظر می‌رسد افزایش ظرفیت قلبی تنفسی به افزایش حجم ضربه‌ای و برون‌ده قلبی وابسته است. افزایش بیشتر حجم ضربه‌ای و برون‌ده قلبی به دلیل وجود تناوب‌های برنامه تمرین HIIT با چالش بزرگتر قلبی همراه است. به گونه‌ای که باعث تغییرات بیشتر در حجم ضربه‌ای و در نهایت VO_2max بزرگتری را به همراه دارد (۱۴). افزایش VO_2max به معنای افزایش بیشتر ظرفیت اکسایشی و در نهایت محتوای بیشتر میتوکندری است. بنابراین، به نظر می‌رسد یکی از علل افزایش بیشتر بیان پروتئین‌های $Tfam$ و $PGC-1\alpha$ ریشه در افزایش بیشتر VO_2max ناشی از تمرین HIIT است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد عوامل دیگری در افزایش بیان $PGC-1\alpha$ درگیرند. به تازگی معلوم شده است شاخص‌هایی مانند $SIRT1$ و $p53$ به عنوان عوامل بالا دستی می‌توانند بر فعالیت و بیان $PGC-1\alpha$ تاثیر گذارند. $PGC-1\alpha$ ، نقطه اتصالی در ناحیه پیش برنده ژنی دارد که تمایل به پیوند به $p53$ را دارد (۲۲). معلوم شده است فعالیت عضلانی کوتاه مدت از راه افزایش $AMPK$ و $p38MAPK$ باعث افزایش فسفوریلاسیون $p53$ می‌شود (۲۸). با وجود این، معلوم شده است شدت فعالیت ورزشی عامل مهمی در افزایش بیان $p53$ در جهت افزایش بیان $PGC-1\alpha$ است. به گونه‌ای که تنها تمرین تناوبی سرعتی باعث افزایش $p53$ شده است (۲۷). به نظر می‌رسد شدت زیاد گروه HIIT عامل مهمی در افزایش بیان $p53$ باشد که البته در این پژوهش سنجدیده نشده است تا از این راه مقادیر بیان بیشتر $PGC-1\alpha$ در مقایسه با MICT را توجیه کند. به نظر می‌رسد HIIT از راه افزایش زیادتر مقادیر $PGC-1\alpha$ و $Tfam$ به بهتر شدن عملکرد میتوکندری‌ها منجر

در این راستا، کانگ و همکارانش (۲۰۱۳) نشان داده‌اند ۱۲ هفته تمرین هوازی (پنج روز در هفته، ۴۵ دقیقه، شیب ۱۰ درصد و ۱۷/۵ متر در دقیقه) باعث افزایش ۲/۳ برابر مقدار پروتئین $PGC-1\alpha$ در عضلات نعلی رت‌های سالمند نر در مقایسه با گروه کنترل شده است (۱۳). در حالی که مطالعه کونوپکا و همکارانش (۲۰۱۳) نشان می‌دهند ۱۲ هفته تمرین استقامتی چرخ کارسنج منجر به کاهش حدود ۲۰ درصد محتوای پروتئین $PGC-1\alpha$ در زنان سالمند شده است (۱۵). بنابراین، افزایش حجم و فرکانس تمرین یکی از سازوکارهای موثر در افزایش محتوای میتوکندریایی و پروتئین‌های درگیر می‌باشد. با این حال، به نظر می‌رسد افزایش بیشتر پروتئین $PGC-1\alpha$ و $Tfam$ به دنبال تمرین HIIT ریشه در افزایش تعداد جلسات و افزایش شدت تمرین دارد.

وضعیت آزمودنی و نوع تار عضلانی از جمله دلایل ناهمسو بودن نتایج پژوهش حاضر با نتایج آنها است. در پژوهش حاضر از عضله دوقلو استفاده شده است که ترکیبی از تارهای تند انقباض و کند انقباض دارد. واکنش تارهای تند انقباض در مقایسه با تارهای کند انقباض به افزایش محتوای پروتئین فرق می‌کند. هرچند ممکن است به دنبال تمرین ورزشی مقادیر $PGC-1\alpha$ در تارهای کند انقباض افزایش یابد ولی به اندازه افزایش تارهای تند انقباض نبوده است. یکی از دلایل افزایش $PGC-1\alpha$ ریشه در افزایش نسبت $AMP/ADP/ATP$ دارد که باعث فعال شدن $AMPK$ می‌شود (۱۶). با جود این، معلوم شده است HIIT در مدل‌های جوان باعث افزایش زیادتر $PGC-1\alpha$ شده است (۲).

یکی دیگر از مکانیسم‌های موثر در تاثیرگذاری بهتر تمرین HIIT در مقایسه با MICT ریشه در افزایش بیشتر ظرفیت قلبی تنفسی است. مدل‌های تمرینی HIIT با حجم بالا در مقایسه با HIIT کم حجم با

skeletal muscle: Role of PGC-1 α . *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501(12): 79-90.

6. Dae Yun Seo., Sung Ryul Lee., Nari Kim., Kyung S.K. 2016. Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: the role of exercise., *Integral Medical Research*, 30(5): 182-189.

7. Erika K., Zsofia S., Mustafa A., Istvan B., Hisashi N., Sataro G., 2017. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *The Journals of Gerontology*, 40(22): 76-83.

8. Granata C., Oliveira R., 2016. Mitochondrial adaptations to high-volume exercise training are rapidly reversed after a reduction in training volume in human skeletal muscle. *FASEB Journal*, 40(6): 100-125.

9. Hatle H., Stobakk P.K., Molmen H.E., Bronstad E., Tjonna A.E., Steinshamn S., 2014. Effect of 24 sessions of high-intensity aerobic interval training carried out at either high or moderate frequency, a randomized trial. *PLoS One*, 9, 88-75.

10. Holloszy J.O., Coyle E.F., 1984. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 120(56): 831-838.

11. Hoydal M.A., Wisloff U., Kemi O.J., Ellingsen O., 2007. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 14(6): 753-60.

12. Johnson ML., Irving B.A., Lanza I.R., Vendelbo M.H., Konopka A.R., Robinson M.M., 2014. Differential effect of endurance training on mitochondrial protein damage, degradation, and acetylation in the context of aging. *The Journals of Gerontology Series*. 70(11). 359-365.

می‌شود. احتمالاً یکی از دلایل افزایش زیادتر پروتئین‌های میتوکندریایی در عضله دو قلو ریشه در ماهیت تمرینی HIIT (وهله‌های کوتاه مدت و شدید) دارد. بنابراین، با توجه به ویژگی‌های خاص و سازوکار تاثیر متفاوت HIIT بر بهترشدن و تنظیم پروتئین‌های درگیر در زیست‌زایی میتوکندریایی و نیز کم بودن زمان اجرای این نوع تمرین در مقایسه با پروتکل‌های تمرین تداومی، شاید بتوان اجرای این نوع تمرین را به عنوان یک مدل تمرینی در افراد سالمند پیشنهاد داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری می‌باشد و از همه کسانی که به ما در انجام این پژوهش یاری رساندند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم.

منابع

1. Bækkerud F.H., Solberg F., Leinan I.M., Wisloff U., Karlsen T., 2016. Comparison of three popular exercise modalities on VO₂max in overweight and obese *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 100(48): 491-498.

2. Bai P., Canto C., Oudart H., Brunyanszki A., Cen Y.N., Thomas C., Yamamoto A., Kiss B., Houtkooper R.H., Schoonjans K., Schreiber V., Sauve A.A., 2011. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation. *Cell Metabolism*, 20(4): 461-468.

3. Billat L.V., 2001. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. *Sports Medicine*, 40(31): 13-31.

4. Brenmoehl J., Hoeflich A., 2013. Dual control of mitochondrial biogenesis by sirtuin 1 and sirtuin 3. *Mitochondrion*, 13(6): 755-761.

5. Chounghun K., Eunhee C., 2010. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat



Development, 146(4): 28-41.

21. Sahin E., Colla S., Liesa M., Moslehi J., Muller F.L., 2011. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470(7334): 359-365.

22. Seldeen K.L., Lasky G., Leiker M.M., Pang M., Personius K.E., Troen B.R., 2017. High Intensity Interval Training (HIIT) improves physical performance and frailty in aged mice. *The Journals of Gerontology*, 36 (16): 112-120.

23. Sharafi D., Soori R., Rastegar Mansouri., 2017. The Effect of High Intensity Interval Training on Muscular Biomarkers of Mitochondrial Biogenesis in Male Rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 120(9): 57-63 (In Persian).

24. Thomas R., Robergs R.A., Pascoe D., Lambert C., 1991. Adaptations to swimming training: influence of training volume. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 78(23): 371-377.

25. Ungvari Z., Sonntag W.E., Csiszar A., 2010. Mitochondria and aging in the vascular system. *Journal of Molecular Medicine*, 25(5): 1021-1027.

26. Yoho K., Matthew T., 2017. Hood Impact of Aging and Exercise on Mitochondrial Quality Control in Skeletal Muscle. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 66(5): 21-27.

27. Yujia Y., Philip N., Younan L., 2016. Regulation of SIRT1 in aging: Roles in mitochondrial function and biogenesis. *Mechanisms of Ageing and Development*. 155(4): 10-21.

28. Zoltan B., Zhongfu Z., Erika I., 2012. The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Experimental Gerontology*, 47(6): 417-424.

13. Kang T., 2013. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1 α . *Experimental Gerontology*, 78(48): 1343-1350.

14. Khosravan S.H., Alaviani M., Alami A., Tavakolizadeh J., 2014. Epidemiology of loneliness in elderly women. *Journal of Research and Health.*, 80(4): 871-733.

15. Lanza I.R., Nair K.S., 2009. Muscle mitochondrial changes with aging and exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 89(1): 467S-71S.

16. Martin J., MacInnis T., Gibala K., 2017 Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *Journal of Physiology*, 100(9) 2915-2930.

17. Masataka S., Hiroshi N., Zsolt R., Shuzo K., 2008. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism Clinical and Experimental Journal*, 112(56): 986-998.

18. Morris B.J., 2013. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 120(56): 133-171.

19. O'Hagan K.A., Cocchiglia S., Zhdanov A.V., Tambawala M., Cummins E.P., Monfared M., Agbor T.A., Garvey J.F., Papkovsky D.B., Taylor C.T., Allan B.B., 2009. PGC-1 α is coupled to HIF-1 α -dependent gene expression by increasing mitochondrial oxygen consumption in skeletal muscle cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 22(13): 755-761.

20. Ramis R., Esteban S., Miralles A., Reiter R.J., 2015. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related diseases. *Mechanisms of Ageing and*