

## تاثیر دو مدل تمرین ورزشی تناوبی شدید و تداومی متوسط بر میزان آیریزین سرمی و بیان ژن PGC-1 $\alpha$ در عضله موش

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۶/۱۶ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۷/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۷/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۷/۳۰

حسین شیروانی\*

جلیل اصلانی

مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

**زمینه و هدف:** مشخص شده که مایوکالین آیریزین (Irisin) در تنظیم تعادل انرژی و وزن بدن نقش دارد. از این رو، هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر دو شیوه تمرین ورزشی بر میزان آیریزین سرمی و بیان ژن گیرنده فعال شده تکثیر پروکسی زومی PGC-1 $\alpha$  در بافت عضلانی رت‌های نر بود.

**روش بررسی:** این پژوهش تجربی در تابستان ۱۳۹۵ در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله انجام شد. به این ترتیب که ۳۲ سر رت نر ویستار (با سن هشت هفته و میانگین وزن  $250 \pm 55$  g) به طور تصادفی و مساوی در چهار گروه کنترل پایه (CO)، کنترل هشت هفته (CO8w)، تمرین تداومی متوسط (MICT) و تمرین تناوبی شدید (HIIT) تقسیم شدند. گروه CO در شروع مطالعه کشته و گروه CO8w همزمان با گروه‌های تجربی نگهداری شدند اما در هیچ تمرین ورزشی شرکت نکردند. گروه‌های MICT و HIIT نیز به مدت هشت هفته تحت فعالیت‌های تداومی متوسط (۶۰-۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰-۱۵ m/min) و تناوبی شدید (۸-۴ تناوب شدید یک دقیقه‌ای با سرعت ۵۵-۲۸ m/min به همراه ۷-۳ تناوب آهسته یک دقیقه‌ای با سرعت ۳۰-۱۲ m/min) قرار گرفتند. جهت اندازه‌گیری مقادیر آیریزین سرم از روش ELISA و برای بررسی بیان نسبی mRNA ژن PGC-1 $\alpha$  از روش Real-time PCR استفاده شد.

**یافته‌ها:** میزان بیان mRNA ژن PGC-1 $\alpha$  در هر دو گروه تناوبی شدید و تداومی متوسط نسبت به گروه‌های کنترل افزایش معنادار پیدا کرده است ( $P=0/001$ ). در حالی که سطوح سرمی آیریزین تفاوت معناداری نداشت ( $P=0/20$ ). **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که این دو شیوه تمرین ورزشی احتمالاً با فعال‌سازی مسیرهای بالا دستی توانستند رونویسی از ژن PGC-1 $\alpha$  (تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم انرژی) در عضله اسکلتی را افزایش دهند، اما تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطوح آیریزین سرمی ایجاد نکردند.

**کلمات کلیدی:** تمرین تناوبی شدید، آیریزین، PGC-1 $\alpha$

\* نویسنده مسئول: تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، خیابان شیخ بهایی، کوچه نصرتی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۸۲۴۸۳۹۱-۰۲۱

E-mail: shirvani.h2006@gmail.com

### مقدمه

بافت‌های عضلانی اسکلتی و چربی که بر اساس پژوهش‌های جدید هر دو به‌عنوان غدد درون‌ریز شناخته شده‌اند که تولیدات آن‌ها می‌توانند با اثرات پاراکراینی و اتوکراینی در تنظیم انرژی، ترکیب بدنی، مقاومت انسولینی و کنترل وزن نقش‌آفرین شوند.<sup>۱،۲</sup> عضله اسکلتی بزرگ‌ترین اندام بدن است و در تنظیم جنبه‌های بی‌شماری از بیولوژی ارگانیزم مشارکت دارد. اختلال عضلانی بیماری‌های

امروزه تجویز فعالیت ورزشی به‌عنوان یک نسخه اثربخش در پیشگیری و درمان بسیاری از اختلالات متابولیکی و چاقی پذیرفته شده است. مشخص شده که بخشی از اثرات مفید تمرین ورزشی به گفتگوی بین سلولی یا تعاملات بین بافتی بر می‌گردد.<sup>۱</sup> از جمله،

از فعالیت ورزشی حاد افزایشی در آیریزین سرمی دیده شده است.<sup>۸۷</sup> افزون بر این، Roca-Rivada گزارش دادند که بافت چربی نیز ممکن است با انجام فعالیت ورزشی آیریزین ترشح کند.<sup>۹</sup>

از طرفی، متخصصین تجویز ورزش همواره در تلاش برای یافتن مدل‌های کارآمدتر تمرین ورزشی می‌باشند. تمرینات تناوبی شدید (High Intensity Interval Training, HIIT) در سالیان اخیر نشان داده که می‌تواند بسیاری از سازگارهای متابولیکی تمرینات تداومی متوسط (Moderate Intensity Continuous Training, MICT) یا استقامتی را تحریک و ایجاد کند اما بسیاری از جنبه‌ها نیز نامشخص مانده و نیاز به پژوهش‌های آتی خواهد داشت.<sup>۱۰</sup>

Hoshino و همکاران نشان دادند که چهار هفته تمرین تناوبی شدید افزایش آنزیم‌های میتوکندریایی در عضله قرمز و سفید رت‌های سالم شد، همچنین حجم میتوکندریایی عضلانی افزایش یافت و میزان پروتئین عضلانی PGC-1 $\alpha$  نیز در عضله قرمز ۲۲٪ و در عضله سفید ۱۶٪ بیشتر شد. آن‌ها نتیجه گرفتند که افزایش اکسیداسیون اسید چرب در میتوکندری با تمرینات تناوبی شدید در ترکیب با PGC-1 $\alpha$  ایجاد می‌شود.<sup>۱۱</sup>

Bartlett و همکاران نیز دریافتند که تمارین حاد تناوبی شدید و فعالیت استقامتی با شدت و حجم متوسط، به‌طور مشابهی مسیرهای سیگنالینگ مولکولی با تنظیم بیوزنز میتوکندریایی را فعال می‌کنند.<sup>۱۱</sup> Norheim و همکاران به بررسی اثرات تمرین ورزشی حاد و مزمن بر روی PGC-1 $\alpha$ ، آیریزین و بافت چربی قهوه‌ای زیرجلدی در مردان غیرفعال با دامنه سنی ۴۰ تا ۶۵ سال (در دو گروه کنترل با شاخص گلایسیمی نرمال و گروه پیش‌دیابتی با شاخص گلایسیمی بالا و اضافه وزن) پرداختند. آن‌ها به مدت ۱۲ هفته و چهار جلسه در هفته تحت مداخله ترکیب تمرین استقامتی و مقاومتی قرار گرفتند که پیش و پس از این برنامه، به اجرای یک جلسه فعالیت استقامتی با شدت ۷۰٪ Vo2max و مدت ۴۵ پرداختند و بیوپسی عضلانی نیز پیش و پس از این مرحله انجام شد.

نتایج نشان داد که mRNA عضله اسکلتی برای PGC-1 $\alpha$  و FNDC5 همبسته است و سطوح هر دو پس از مداخله تمرینی در گروه‌های کنترل و پیش‌دیابتی افزایش یافته است. در حالی که آیریزین موجود در گردش خون در پاسخ به این برنامه تمرینی کاهش یافت و فقط حدود ۱/۲ برابر پس از فعالیت حاد استقامتی افزایش یافت.

متعددی از جمله دیابت، کاشکسی و سارکوپنیا را در پی دارد.<sup>۴</sup> عضله اسکلتی ماشین فعالیت ورزشی است و اغلب اثرات خود را به وسیله تغییرات ایجاد شده در مقادیر "گیرنده فعال‌شده تکثیری پروکسی‌زومی هم‌فعال‌کننده آلفا" (PGC-1 $\alpha$ ) و عوامل ترشحی خود یعنی مایوکاین‌ها ایجاد می‌کند.<sup>۳</sup> در این راستا، PGC-1 $\alpha$  نقش اصلی ایفا می‌کند و عملاً اغلب سازگاری‌های عضلانی مانند: سنتز گلیکوژن، انتقال و اکسیداسیون اسید چرب، بازجذب گلوکز، بیوزنز میتوکندریایی، تغییر شکل میتوکندری، لیپوژنز، آتوفاژی، ترشح سایتوکین‌های پیش‌آنژیوتنیک، کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و در نتیجه این تغییرات افزایش رگ‌زایی، افزایش ظرفیت اکسایشی، افزایش ظرفیت فعالیت ورزشی، کاهش دیستروپی، آتروفی و سارکوپنای عضلانی، کاهش اختلال میتوکندریایی و کاهش التهاب کم‌شدت را در پی دارد.<sup>۵</sup> مشخص شده که عضله اسکلتی بسیاری از این سازگاری‌هایی ناشی از تمرین ورزشی را در تعامل با بافت چربی ایجاد می‌کند.<sup>۴</sup>

مکانیسم‌هایی که به‌وسیله آن فعالیت ورزشی با افزایش PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی می‌تواند تأثیرات مفیدی در دیگر اندام‌ها داشته باشد هنوز به‌طور کامل مشخص نیست. یکی از فرضیات این است که عضلات درگیر در فعالیت ورزشی با رهایش مایوکاین‌ها، پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک در گردش خون، چه سیگنال‌هایی به دیگر سلول‌ها و یا اندام‌ها می‌فرستند؟<sup>۱۲،۱۳</sup>

در سال ۲۰۱۲ Boström و همکاران از یافتن مایوکاین جدیدی به نام آیریزین (Irisin) خبر دادند، پروتئینی که به‌وسیله فعالیت ورزشی استقامتی اجباری و PGC-1 $\alpha$  عضلانی ویژه موش‌های ترانسژنیک افزایش می‌یابد.<sup>۱۴</sup> آیریزین محصول جدا شده از پروتئین غشایی فیبرونکتین موسوم به FNDC5 است. افزایش سیستمیک مقادیر آیریزین، چاقی ناشی از رژیم غذایی پر چرب را کاهش می‌دهد و تحمل به گلوکز را در موش‌های تغذیه‌کننده با غذای پرچرب را افزایش می‌دهد. از آن مهم‌تر این‌که آیریزین موجب قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید به وسیله القای پروتئین جدا کننده یک (Uncoupling protein 1) می‌شود.<sup>۱۵</sup> بنابراین، آیریزین می‌تواند درمانی در مقابل بیماری‌های چاقی و دیابت باشد. با توجه به این موضوع تعدادی از پژوهش‌ها از این یافته تا حدی حمایت کرده‌اند. بیان FNDC5 و مقادیر خونی آیریزین در بیماران چاق کمتر است و پس

تقسیم شدند. گروه CO در شروع مطالعه کشته و بافت‌برداری شدند و گروه CO8w همزمان با گروه‌های فعالیت ورزشی به مدت هشت هفته نگهداری شدند، اما در هیچ برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکردند و برای ایجاد شرایط یکسان پنج بار به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط، بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار گرفتند. گروه فعالیت ورزشی به دو گروه تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین ورزشی تناوبی شدید (HIIT) تقسیم شدند. رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از حدود ۱۲ ساعت ناشتایی، با استفاده از داروی کتامین و زایلازین بیهوش و جراحی شدند. به این ترتیب مقدار ۵ ml خون از قلب هر رت توسط سرنگ گرفته شد و بلافاصله به لوله آزمایش منتقل شد. همچنین بافت عضلانی نعلی رت‌ها جدا و در نیتروژن مایع قرار گرفت. سپس بافت و سرم در فریزر با دمای منفی ۸۰ °C نگهداری شد.

حیوانات پس از دو هفته آشناسازی (شش جلسه)، به مدت هشت هفته تمرین کردند. شدت تمرین در این دوره دوییدن با سرعت‌های پنج، ۱۰، ۱۵ متر بر دقیقه و مدت زمان پنج، ۱۰، ۱۵ دقیقه بود. در دوره آشناسازی موش‌هایی که تمرین نمی‌کردند و در مقابل دوییدن مقاومت نشان می‌دادند از تمرین کنار گذاشته شدند. در گروه‌های تمرینی گرم‌کردن به مدت سه دقیقه با شدت‌های ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و سرد کردن به مدت دو دقیقه با شدت‌های ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه اعمال شد.

برنامه کامل پروتکل‌های تمرینی بر اساس جدول ۱ و ۲ صورت پذیرفت. شیب دستگاه تردمیل در کل مراحل تمرینی صفر درجه بود. مبنای شدت فعالیت ورزشی در این مطالعه بر اساس مطالعات پیشین طراحی شده است که ذکر کرده‌اند سرعت ۳۰ متر در دقیقه معادل ۷۰٪ بیشینه اکسیژن مصرفی رت‌ها می‌باشد.<sup>۱۳</sup>

برای سنجش آیریزین سرم، میزان ۵ ml خون گرفته شده در لوله‌های مخصوص ریخته شد. پس از ۲۰-۱۵ دقیقه با استفاده از دستگاه سانتریفوژ به ۱۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دقیقه سرم جدا شد و تا زمان سنجش در ویال‌های مخصوص در دمای ۲۰ °C- نگهداری شد. سطوح سرمی آیریزین با Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و با استفاده از کیت تجاری (Bioassay technology laboratory, China) با حساسیت ۰/۰۳ ng/ml اندازه‌گیری شد.

غلظت پلاسمایی آیریزین نیز در آزمودنی‌های پیش‌دیابتی در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. از طرفی، mRNA UCPI با بیان FNDC5 در بافت چربی زیر جلدی و عضله اسکلتی و نیز با سطوح آیریزین در پلازما همبسته نبود. در نهایت این محققین، تاثیر افزایشی تمرین ورزشی طولانی‌مدت را بر سطوح آیریزین پلاسمایی نشان ندادند و همچنین تاثیر کم یا ناچیز تمرین ورزشی روی بافت زیرجلدی چربی قهوه‌ای و چربی سفید را نشان دادند.<sup>۱۴</sup>

بنابراین با توجه به تناقض‌های موجود در اندک مطالعات پیشین، هدف از این پژوهش بررسی تاثیر دو شیوه تمرینی تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید بر مقادیر mRNA PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی و سطوح سرمی آیریزین در رت‌های نر سالم بود.

## روش بررسی

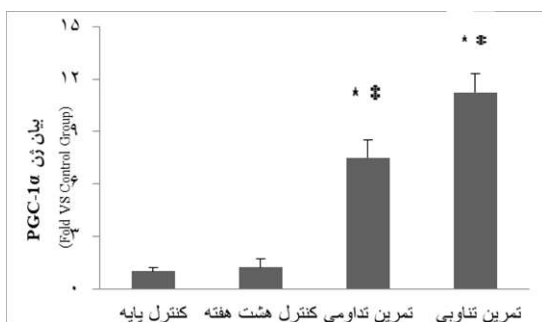
این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی در تابستان ۱۳۹۵ انجام شد و جامعه مورد مطالعه موش‌های صحرایی نر سالم نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم بودند و حجم نمونه شامل ۳۲ سر رت نر بود که به گروه‌های اصلی کنترل و تمرین تقسیم شدند. در این مطالعه از رت‌های نر نژاد ویستار در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) استفاده شد، حیوانات با سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته، دمای ۲۲±۲ °C، رطوبت نسبی ۵۵٪ و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌بندی شده و مداخلات لازم بر روی آن‌ها انجام گرفت.

نگهداری حیوانات بر اساس خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف آزمایشگاهی انجام شد. محل نگهداری و تمرین رت‌ها در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) بود. حیوانات در گروه‌های خود و در قفس‌های ساخته شده از جنس پلی‌اتیلن شفاف با درب فلزی و مشبک که به صورت مجزا نشانه‌گذاری شده بودند، قرار گرفتند. آب حیوانات از طریق ظروف پلاستیکی مخصوص که بر روی درب قفس قرار می‌گرفت، تامین شد و در طول انجام پژوهش دسترسی به آب و غذا برای رت‌ها آزاد بود. در هر قفس، چهار رت نگهداری شد. رت‌ها به دو گروه اصلی کنترل و فعالیت ورزشی تقسیم شدند. گروه کنترل به دو زیر گروه کنترل پایه (CO) و گروه کنترل هشت هفته (CO8w)

گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه‌های کنترل به‌طور معناداری افزایش یافت ( $P=0/001$ ). افزون بر این، نتایج آزمون Tukey نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل پایه، بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در گروه کنترل هشت هفته ( $P=0/90$ ) تغییر معناداری نکرد، اما تمرین ورزشی تداومی ( $P=0/009$ ) و تمرین ورزشی HIIT ( $P=0/001$ ) باعث افزایش معنادار این ژن شد.

همچنین در مقایسه با گروه کنترل هشت هفته، بیان این ژن در گروه‌های تداومی ( $P=0/008$ ) و HIIT ( $P=0/001$ ) به‌طور معناداری افزایش داشت. همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده این افزایش در گروه تمرین HIIT نسبت به گروه تمرین تداومی بیشتر بود، هر چند که این تفاوت معنادار نبود ( $P=0/098$ ).

همچنین نتایج آزمون آماری نشان داد که سطوح آیریزین سرمی در پاسخ به هشت هفته تمرین تداومی و HIIT تغییر معناداری نداشت ( $P=0/20$ ) (نمودار ۲).



نمودار ۱: تغییرات بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در گروه‌ها. \* تفاوت معنادار با گروه کنترل پایه. † تفاوت معنادار با گروه کنترل هشت هفته.

برای اندازه‌گیری mRNA ژن PGC-1 $\alpha$  کل RNA نمونه‌های بافت عضله با استفاده از ترايزول (Invitrogen cat no 15596-026, USA) استخراج شد. غلظت و خلوص RNA حاصل با دستگاه Spectrophotometer (Biophotometer, Eppendorff, Hamburg, Germany) ارزیابی شد. ساخت cDNA با استفاده از کیت مخصوص در دو مرحله انجام شد. واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) با استفاده از کیت SYBR $\text{®}$  Green I PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific; Waltham, MA, USA) هر واکنش دو بار انجام شد. طراحی پرایمرها از پایگاه داده‌های مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI) استخراج گردید. مشخصات پرایمرهای ژن PGC-1 $\alpha$  به این صورت بود: F: 5'-/CACCAAACCCACAGAGAACAG-3 R: 5'-/GGTGA CTCTGGGGTCAGAG-3

از روش  $\Delta\Delta CT$  2 نیز برای بررسی بیان کمی-نسبی ژن PGC-1 $\alpha$  استفاده شد. تمام تجزیه و تحلیل‌ها به‌طور مجزا برای گروه‌های نمونه انجام شد. از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌ها و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و مقایسه بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده گردید و در ادامه برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از Tukey's test و همچنین برای مقایسه بین گروهی در گروه‌های دوگانه از آزمون Independent samples t-test استفاده شد. برای محاسبه داده‌ها از SPSS software, version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) استفاده و اختلاف معناداری آماری در سطح  $P<0/05$  تعیین گردید.

## یافته‌ها

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در

جدول ۱: پروتکل تمرین تداومی با شدت متوسط

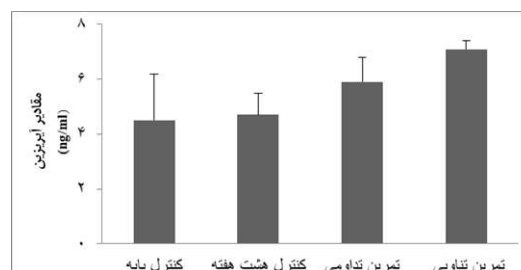
هفته‌های تمرین							
هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۰
۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۴۰	۴۵	۵۰	۶۰

جدول ۲: پروتکل تمرین تناوبی شدید

هفته‌های تمرین	تناوب شدید		تناوب آهسته	
	تعداد نوبت (یک دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	تعداد نوبت (یک دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
اول	۴	۲۸-۳۰	۳	۱۲-۱۵
دوم	۵	۳۰-۳۲	۴	۱۲-۱۵
سوم	۵	۳۲-۳۵	۴	۱۲-۱۵
چهارم	۶	۳۵-۴۰	۵	۱۵-۱۷
پنجم	۶	۴۱-۴۵	۵	۱۷-۲۰
ششم	۷	۴۶-۵۰	۶	۲۰-۲۵
هفتم	۷	۴۶-۵۰	۶	۲۰-۲۵
هشتم	۸	۵۰-۵۵	۷	۲۵-۳۰

در مجموع تغییرات این دو متغیر از نظر عددی در تمرین تناوبی شدید بیشتر از تمرین تداومی متوسط بوده است. نتایج ما با تحقیقات Boström, Hoshino و Bartlett همخوانی دارد<sup>۱۱،۱۰</sup> و تناقضاتی با تحقیقات Raschke, Hecksteden و Norheim دارد.<sup>۱۲،۱۴،۱۵</sup>

در پژوهش Daskalopoulou و همکاران پیرامون سطوح آیریزین در پاسخ به افزایش بار تمرین در افراد جوان فعال، یافته‌ها حاکی از افزایش سطوح آیریزین پلاسما پس از تمرین بود که این افزایش در بار تمرینی حداکثر افزایش بیشتری پیدا کرد.<sup>۱۶</sup> در مطالعه دیگری، Boström و همکاران نشان دادند که آیریزین پس از سه هفته تمرین هوازی در موش‌ها افزایش یافت و همچنین منجر به افزایش هزینه انرژی و بهبود تحمل گلوکز شد.<sup>۱۷</sup> همچنین در مطالعه Huh و همکاران روشن شد که پس از ۳۰ دقیقه از انجام یک جلسه فعالیت سرعتی میزان آیریزین در ۱۱۷ مرد به نسبت فعال به طور معناداری افزایش می‌یابد.<sup>۱۸</sup> مشخص شده که فعالیت ورزشی با سرعت و به طور چشمگیری بیان PGC-1 $\alpha$  را افزایش می‌دهد، اما این اثر گذرا است، زیرا هم mRNA و هم سطوح پروتئینی PGC-1 $\alpha$  به سرعت به مقادیر پیش از ورزش باز می‌گردد. از جمله مکانیسم‌های احتمالی این است که فعالیت ورزشی آنزیم پروتئین کیناز فعال شده با AMP یا AMPK (تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم سلولی) را فعال می‌کند. AMPK نیز به طور مستقیم PGC-1 $\alpha$  را فسفریله می‌کند و این عمل برای القاء PGC-1 $\alpha$  از پیش‌ساز آن ضروری است.<sup>۱۸</sup> فعالیت ورزشی



نمودار ۲: تغییرات میزان آیریزین در گروه‌ها

## بحث

نتایج مطالعه حاضر مبنی بر افزایش معنادار در بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی و افزایش غیر معنادار سطوح آیریزین سرمی در رت‌های نر سالم در پی انجام دو شیوه تمرینی تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید با بسیاری از بررسی‌ها همسو است. نتایج مطالعه کنونی نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی متوسط و تناوبی شدید میزان بیان mRNA ژن PGC-1 $\alpha$  را در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه‌های کنترل به طور معنادار افزایش داده است. همچنین پیرو اجرای این دو مدل تمرین ورزشی، مقادیر آیریزین سرمی نیز افزایش مختصری نسبت به گروه‌های کنترل داشته است و

داد. آشکار شده که این اثر توسط مسیر عضلانی اسکلتی AMPK-  
PGC1 $\alpha$ -FNDC5 میانجی‌گری می‌شود.<sup>۲۲</sup>

نتایج پژوهش‌های حاضر نیز نشان داد که تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) که ماهیتی مشابه با تمرین استقامتی کلاسیک دارند باعث تحریک PGC-1 $\alpha$  و آیریزین شده است که در واقع همسو با نتایج سایر پژوهش‌ها است و نتیجه جالب و جذاب اینکه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) هم می‌تواند حتی محرکی قوی‌تر در این زمینه باشد. از سویی متناقض با یافته‌های ما، در پژوهشی که توسط Norheim پیرامون اثرات تمرین حاد و مزمن بر آیریزین انجام شد، یافته‌ها بیان‌گر این بود که مقدار آیریزین بلافاصله پس از تمرین حاد افزایش و دو ساعت پس از تمرین کاهش می‌یابد، هم‌چنین پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی و قدرتی توسط مردان غیرفعال پیش‌دیابتی سطوح آیریزین سرمی کاهش پیدا می‌کند که این یافته با بررسی حاضر ناهمسو است.<sup>۱۲</sup>

همچنین Timmons نشان داد که شش هفته فعالیت استقامتی و قدرتی، تأثیری بر بیان FNDC5 و آیریزین ندارد.<sup>۲۳</sup> ازجمله دلایل ناهمسویی این نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در پروتکل‌های تمرین، شدت و مدت تمرینات، وضعیت متابولیک یا پیوسته بودن آن‌ها، جنسیت و نوع آزمودنی‌ها و روش‌ها و تکنیک‌های مختلف ارزیابی باشد. هم‌چنین کنترل عوامل ژنتیکی یا دیگر تغییرات اپی‌ژنتیکی که ممکن است بر نتایج اثرگذار باشند از عهده پژوهشگر خارج بوده است.

نتایج این پژوهش نشان داد که نخست هر دو برنامه تمرینی باعث افزایش معنادار بیان ژن PGC-1 $\alpha$  (به‌عنوان کلیدی‌ترین عامل تنظیمی متابولیسم و بیوژنز میتوکندریایی) در عضله اسکلتی شده است، هر چند جمع جبری آن به نفع تمرین تناوبی شدید بوده است و دوم آن‌که هر دو برنامه تمرینی باعث افزایش غیر معنادار سطوح آیریزین سرمی شده است که این افزایش از نظر عددی با تمرین تناوبی شدید بیشتر بوده است. بنابراین بر اساس نتایج فوق، می‌توان تمرینات ورزشی تناوبی شدید را به‌عنوان یک نوع مدالیته اثربخش در کنترل هومئوستاتیک تعادل انرژی و وزن بدن و بدنبال آن پیش‌آماده‌سازی (Preconditioning) بر علیه بسیاری از بیماری‌ها با خاستگاه اختلال متابولیکی به‌کار گرفت.

سپاسگزار می‌باشیم: این پژوهش حاصل طرح پژوهشی تحت عنوان

همچنین باعث تحریک فعال‌سازی گیرنده‌های  $\beta 2$  آدرنژیکی توسط کاتکولامین‌ها می‌شود که منجر به افزایش cAMP و در نتیجه فعال شدن فاکتورهای رونویسی CREB (پروتئین متصل به عناصر حساس به cAMP) می‌شود و در نهایت بیان PGC-1 $\alpha$  را افزایش می‌دهند. افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  شاید مکانیسمی برای تعدیل جریان‌های متابولیکی در عضله اسکلتی در پاسخ به کاهش سطوح ATP و دگرگونی نیازهای سوختی ناشی از فعالیت ورزشی یا محدودیت کالریک است.<sup>۱۹</sup> با وجود اینکه تمرین مختصر فقط افزایش گذرا در PGC-1 $\alpha$  ایجاد می‌کند اما تمرین استقامتی باعث افزایش پایدار آن می‌شود.<sup>۲۰</sup>

افزون‌بر این در موش‌های ترانسژنیک با مقادیر افزایش یافته PGC-1 $\alpha$  در عضله، نشان داده شد که پاسخ‌های متابولیکی ناشی از چاقی مرتبط با سن و عدم حساسیت انسولینی بهبود یافته است.<sup>۱۹</sup> در مجموع، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در اثر تمرین ورزشی میزان PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی افزایش می‌یابد و موجب افزایش پروتئین غشایی FNDC5 در عضله شده که منجر به تولید آیریزین می‌شود. بنابراین بر اساس یافته‌های پیشین، به نظر می‌رسد که آیریزین در پاسخ به فعالیت ورزشی افزایش پیدا کند و تمرین استقامتی محرکی برای آن است.<sup>۱۹، ۲۱</sup> احتمالاً باید دلایل افزایش آیریزین در اثر تمرین استقامتی را در سیگنال‌های فعال‌کننده PGC-1 $\alpha$  جستجو کرد، از این‌رو عواملی که می‌توانند موجب فعال‌سازی PGC-1 $\alpha$  گردند، احتمالاً باعث راه‌اندازی آبشار سیگنالی تغییر فنوتیپ بافت چربی نیز می‌شوند.<sup>۲۰، ۱۹</sup>

در این راستا، پیشنهاد شده است که تمرین ورزشی به‌طور منظم انجام گیرد، آیریزین ممکن است در طولانی‌مدت بر بافت چربی سفید اثر بگذارد و باعث افزایش بیان UCP1 شود که این امر نشان دهنده افزایش گرم‌زایی و هزینه انرژی از طریق تبدیل آن به گرما می‌باشد.<sup>۲۱</sup> به‌تازگی نیز تعاملی نزدیک بین آیریزین و میواستاتین (Myostatin) در بافت عضلانی اسکلتی پیدا شده است. میواستاتین یک بازدارنده اتوکراین/پاراکراینی اصلی در رشد عضله اسکلتی است که می‌تواند نقش مهمی در متابولیسم سلول نیز ایفا کند. این نقش با سرکوب ژن میواستاتین در موش‌ها نمایان شد که با افزایش توده عضلانی به‌همراه کاهش توده چربی همراه بود. افزون بر این‌که در این موش‌ها، بافت چربی سفید ویژگی‌های بافت چربی قهوه‌ای را نشان

شورای پژوهش این دانشگاه در سال ۱۳۹۳ به کد ۶۴ می‌باشد که با حمایت مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) اجرا شده است.

"تاثیر دو شیوه تمرینی تداومی و تناوبی شدید بر بیان ژنی PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی و آیریزین سرمی رت‌های نر سالم" مصوب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) در صورتجلسه شماره ۴۱۴

## References

- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(9): 607-15.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9(2):191-200.
- Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(4):270-5.
- Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017;35:200-21.
- Chan MC, Arany Z. The many roles of PGC-1 $\alpha$  in muscle: recent developments. *Metabolism* 2014;63(4):441-51.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-8.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):E769-78.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61(12):1725-38.
- Roca-Rivada A, Al-Massadi O, Castela C, Senín LL, Alonso J, Seoane LM, et al. Muscle tissue as an endocrine organ: comparative secretome profiling of slow-oxidative and fast-glycolytic rat muscle explants and its variation with exercise. *J Proteomics* 2012;75(17):5414-25.
- Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38(3):326-33.
- Bartlett JD, Hwa Joo C, Jeong TS, Louhelainen J, Cochran AJ, Gibala MJ, et al. Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1 $\alpha$  mRNA, AMPK, p38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2012;112(7):1135-43.
- Norheim F, Langlete TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014;281(3):739-49.
- Rahimi M, Shekarforoush S, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazgir B, et al. The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. *EXCLI J* 2015;14:237-46.
- Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans: results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013;11(1):235.
- Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013;8(9):e73680.
- Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfium ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol* 2014;171(3):343-52.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61(12):1725-38.
- Jäger S, Handschin C, Pierre JS, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(29):12017-22.
- Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013;2013:746281.
- Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in skeletal muscle. *Diabetes* 2003;52(12):2874-81.
- Reisi J, Rajabi H, Ghaedi K, Marandi SM, Dehkhoda MR. Effect of acute resistance training on plasma irisin protein level and expression of muscle FNDC5 and adipose tissue UCP1 genes in male rats. *J Isfahan Med Sch* 2013;31(256):1657-66.
- Shan T, Liang X, Bi P, Kuang S. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 $\alpha$ -Fndc5 pathway in muscle. *FASEB J* 2013;27(5):1981-9.
- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012;488(7413):E9-10.

## The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ gene in male rats

Hossein Shirvani Ph.D.\*  
Jalil Aslani M.Sc.

Exercise Physiology Research  
Center, Life Style Institute,  
Baqiyatallah University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Exercise  
Physiology Research Center,  
Baqiyatallah University of Medical  
Sciences, Nosrati Alley, Sheikh Bahaei  
St., Mollasadra Ave., Vanak Sq., Tehran,  
Iran.  
Tel: +98- 21- 82482391  
E-mail: Shirvani@bmsu.ac.ir

### Abstract

Received: 06 May 2017 Revised: 16 Oct. 2017 Accepted: 21 Oct. 2017 Available online: 22 Oct. 2017

**Background:** It is known that irisin plays a role in regulating energy balance and body weight. Hence, the aim of this study was to evaluate the effects two models of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on the irisin serum and peroxisome-proliferator-activated receptor co-activator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) gene expression in skeletal muscle tissue of male rats.

**Methods:** This experimental study was conducted in Baqiyatallah University of Medical Sciences during the summer months of 2016. In this study, 32 male Wistar rats (mean weight =250 $\pm$ 55 g, age: 8 weeks) were randomly and equally were divided in to 4 groups: basic control (CO), control of eight weeks (CO8w), moderate intensity continuous training (MICT) and high intensity interval training (HIIT). CO group rats at baseline were killed and CO8w group was held concurrently with the experimental group but did not participate in any exercise training. HIIT and MIET groups for 8 weeks also did moderate continuous training (15-60 minute at 15-30 m/min) and sever intensity continuous training (4-8 one-minute intense interval of 28-58 m/min, with a 3-7 one-minute slow interval of 28-58 m/min). The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for measuring serum irisin levels and real-time PCR method for the relative expression of mRNA of PGC-1 $\alpha$  gene were used. The data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post-hoc test at P<0.05 level. All analyzes were performed using SPSS software, version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Results:** The results showed that the relative expression of mRNA of PGC-1 $\alpha$  gene significantly increased in both exercise groups compared to the control groups (P=0.001). In contrast, in comparison of control groups, neither HIIT nor MICT had no significant effects on serum irisin levels (P=0.20).

**Conclusion:** The results show that the two methods of exercise training may be the upstream pathway's activation can increase transcription of the PGC-1 $\alpha$  gene (a key regulator of energy metabolism and mitochondrial biogenesis) in skeletal muscle, but doesn't make a significant change in the levels of serum irisin.

**Keywords:** high-intensity interval training, irisin, PGC-1 $\alpha$ .