علوم زیستی ورزشی – پاییز ۱۳۹۹
دورهٔ ۱۲، شمارهٔ ۳، ص: ۲۶۱ – ۲۴۹
تاریخ دریافت : ۱۳ / ۱۲ / ۹۳
تاریخ پذیرش : ۲۰ / ۰۸ / ۹۴

تأثیر حاد تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن‌های FNDC5 و PGC-1α در رت‌های نر دیابتی

موسی خلفی [*۱] – علی‌اصغر رواسی [۲] – رحمان سوری [۳] – محمد مرادی [۴] – مسعود سلیمانی [۵]

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران ۲و۳. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۴. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۵. دانشیار دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

بیان PGC-1α ناشی از فعالیت ورزشی به افزایش بیان FNDC5 در عضله منجر می‌شود، این پروتئین غشایی هورمون تازه شناسایی‌شدهٔ ایرزین را ترشح می‌کند که سبب افزایش انرژی مصرفی، بهبود حساسیت انسولینی و تحمل گلوکز می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر حاد تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن‌های FNDC5 و PGC-1α رت‌های نر دیابتی است. در این مطالعه ۱۸ سر رت نر دیابتی (۱۲ هفته سن و با وزن ۲۴۰-۲۲۰ گرم) به سه گروه تقسیم شدند: تمرین تناوبی با شدت بالا بلافاصله ($HIIT_0$)(۶سر)، تمرین تناوبی با شدت بالا ۲ ساعت بعد ($HIIT_2$) (۶سر) و کنترل (C) (۵سر). هر دو گروه HIIT با سرعت ۹۰vo_{2max}-۹۵٪ در ۱۲ تناوب ۱ دقیقه‌ای با فواصل استراحتی ۱ دقیقه‌ای به فعالیت روی نوار گردان پرداختند. برای بررسی بیان نسبی mRNA ژن‌های FNDC5 و PGC-1α بافت عضلانی از روش Real time PCR استفاده شد. از آزمون ANOVA و تست تعقیبی توکی برای تحلیل داده‌ها استفاده و سطح معناداری ۰/۰۵ درنظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها نشان داد که بین گروه‌های تحقیق در بیان ژن‌های FNDC5 و PGC-1α تفاوت معناداری وجود دارد (P≤۰/۰۱). نتایج آزمون توکی نشان داد، بیان ژن‌های FNDC5 و PGC-1α در هر دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا ($HIIT_0$-$HIIT_2$) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشتند (P≤۰/۰۱). بنابراین، نتایج این تحقیق نشان داد که یک جلسه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIIT) با القای PGC-1α به تحریک بیان ژن FNDC5 در رت‌های دیابتی منجر می‌شود.

واژه‌های کلیدی

بیان ژن FNDC5 ، بیان ژن PGC-1α، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)،رت‌های دیابتی.

* نویسندهٔ مسئول: تلفن: ۰۹۱۴۵۸۳۹۹۶ Email: mousa.khalafi@yahoo.com

مقدمه

گسترش دیابت نوع۲[1] در جهان موجب شده است که این بیماری به یکی از مسائل و مشکلات مهم در امر سلامتی تبدیل شود (۱). مقاومت به انسولین و دیابت نوع۲، با دامنهٔ وسیعی از اختلالات متابولیکی مانند هیپرانسولینمی، اختلال در برداشت گلوکز و اختلال میتوکندریای مشخص می‌شود که اغلب با نداشتن فعالیت ورزشی منظم و سبک زندگی غیرفعال مرتبط شده‌اند (۲). بررسی اطلاعات نشان می‌دهد که نداشتن فعا لیت ورزشی به‌خودی‌خود از عوامل اصلی اختلالات متابولیکی است. در سال‌های اخیر اثر متقابل بین بافت چربی و عضلانی به‌طور فزاینده‌ای به رسمیت شناخته شده است. هر دو بافت چربی و عضلانی سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که در ارتباطات بافتی برای حفظ همئوستاز متابولیکی ضروری است. با پذیرش بافت چربی به‌عنوان اندام اندوکراین، یافته‌ها در دههٔ گذشته نشان داده‌اند که عضلهٔ اسکلتی هم به‌عنوان ارگانی اندوکراین فعال، مایوکاین‌ها[2] را ترشح می‌کند، که ممکن است در بخشی از تأثیرات مفید فعالیت ورزشی مؤثر باشد (۳). یکی از شناخته‌شده‌ترین تأثیرات تمرین، تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای است. بدین‌معنا که تمرین میزان نسبی بافت چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد (۴). بافت چربی قهوه‌ای به‌علت بیان پروتئین جفت‌نشده (UCP-1)[3] و افزایش حجم میتوکندریای نقش گرمازایی را ایفا می‌کند (۵). به‌علاوه سطوح بالای بافت چربی قهوه‌ای با مقاومت در مقابل بیماری‌های متابولیکی مرتبط است. در همین زمینه، مطالعات بالینی نشان داده است که مقدار بافت چربی قهوه‌ای در افراد چاق نسبت به افراد سالم کمتر است (۶)، به‌طوری‌که ارتباط منفی بین بافت چربی قهوه‌ای و شاخص تودهٔ بدنی و درصد چربی در افراد غیرفعال وجود دارد. در سال‌های اخیر تئوری جدیدی مبنی بر نقش مایوکاین جدید در تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای و افزایش گرمازایی و در نهایت کاهش وزن مطرح شده است (۴). براساس این تئوری، بستروم[4] و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که تمرین استقامتی سبب افزایش بیان ژن PGC-1α[5] و القای FNDC5[6] در عضلهٔ اسکلتی می‌شود که می‌تواند تا حدودی نقش مفید فعالیت ورزشی را در گسترش سلامتی نشان دهد (۱). پروتئین غشایی FNDC5

1 . Type 2 Diabetes
2 . Myokines
3 . Uncoupling Protein 1
4 . Bostrom P
5 . Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha
6 . Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5

پس از شکست پروتئولیکی، موجب ترشح مایوکاین تازه شناسایی‌شده می‌شود، که هورمون ایرزین[1]نام دارد. ایرزین به‌صورت اندوکراین بر بافت چربی تأثیر می‌گذارد و موجب بیان ژن UCP1 می‌شود (۳). بستروم و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که ارتباط معناداری بین بیان ژن FNDC5 و سطوح ایرزین و نیز بیان ژن UCP1 وجود دارد (۵). با این حال ساتوؤ همکاران (۲۰۱۳) در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که تمرینات ورزشی تأثیری بر بیان ژن FNDC5 و ایرزین سرمی ندارد. همچنین عوامل دیگری به‌غیر از PGC-1α در تنظیم FNDC5 درگیر است (۷). ایرزین، گیرنده‌های سطح سلولی دارد و سبب قهوه‌ای شدن چربی زیرپوستی و همچنین بافت چربی احشایی می‌شود و در نتیجه به گرمازایی در بدن منجر می‌شود، بنابراین انرژی مصرفی کل بدن را افزایش می‌دهد (۸). مطالعات بالینی نشان می‌دهد که ایرزین بین دو گروه افراد دیابتی نوع ۲ و افراد با سطح گلوکز طبیعی متفاوت است (۹). براساس نتایج این مطالعه، سطوح ایرزین در افراد دیابتی پایین‌تر است و ایرزین نقش مهمی در تحمل گلوکز و بیماری دیابت نوع۲ دارد (۹). همچنین بیان FNDC5 در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب منتج به بهبود در تحمل گلوکز، کاهش انسولین ناشتا، افزایش UCP1 و کاهش چاقی می‌شود (۴). این یافته‌ها دربارهٔ انسان نیز صادق است و مفهوم مهمی در محافظت و درمان بسیاری از اختلالات متابولیکی مانند دیابت نوع۲ است. با وجود نقش مفید و مهم تمرینات هوازی در زمینهٔ توسعهٔ سلامتی و ایجاد سازگاری‌های متابولیکی مختلف، اخیراً نظر بسیاری از پژوهشگران به سازگاری‌های تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) [3]در زمینهٔ توسعهٔ سلامتی و آمادگی جلب شده است (۱۰-۱۲). با علم به فواید تمرینات هوازی منظم برای سلامتی و نتایج دیابت، زمان تمرینات اجرای آن را به چالش کشیده و شایع‌ترین مانع برای آن کمبود وقت و خسته‌کننده بودن این نوع تمرینات است. در دههٔ اخیر اطلاعاتی منتشر شد که تمرینات اینتروال با حجم کم و شدت بالا سازگاری‌های متابولیکی مشابه (۱۳) و حتی بیشتر نسبت به تمرینات استقامتی سنتی (۱۴) را دارند. نتایج پژوهش‌های قبلی هم نشان می‌دهد، اجرای HIIT سبب کاهش چربی زیرپوستی و تودهٔ کل بدن می‌شود و مقدار اکسیژن مصرفی و حساسیت انسولین را بهبود می‌بخشد (۱۴-۱۷). همچنین براساس برخی شواهد اجرای حاد HIIT می‌تواند به افزایش بیان mRNA PGC-1α منجر شود (۱۸). این یافته‌ها حاکی از آن است که PGC-1α می‌تواند

1 . Irisin
2 . Satu.p
3 . High-intensity Interval Training

در پاسخ به اجرای HIIT درگیر باشد (۲۰، ۱۹). شاید بخشی از این پاسخ با بیان ژن FNDC5 مرتبط باشد. از طرفی، مطالعات بالینی انجام‌گرفته نشان می‌دهد که PGC-1α در پاتوژنز بیماری دیابت نوع۲ نقش دارد (۲۱) و شایان توجه است که بیان ژن و فعالیت PGC-1α در افراد دیابتی نوع ۲ دچار تنظیم کاهشی می‌شود (۲۲). با توجه به نقش بارز تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) در زمینهٔ کاهش وزن و ارتقای سطح سلامت و همچنین نقش بارز این نوع فعالیت در فعال‌سازی PGC-1α، به‌نظر می‌رسد یک جلسه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) نیز بر تغییرات FNDC5 در نمونه‌های دیابتی، تأثیر بارزی داشته باشد که هنوز مطالعه‌ای در این زمینه صورت نگرفته است. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر حاد تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن‌های FNDC5 و PGC-1α عضلهٔ نعلی رت‌های نر دیابتی است.

روش تحقیق

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل بود. ۱۸ سر رت نر نژاد ویستار، با سن ۸ هفته و با محدودهٔ وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و به حیوان‌خانهٔ دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران منتقل شد که مطابق با خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی نگهداری شدند. تمامی رت‌ها در شرایط کنترل‌شدهٔ محیطی با میانگین دمای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، چرخهٔ روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژهٔ موش، در قفس‌های ۴ تایی نگهداری شدند. پس از ۲ هفته آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، ۴ سر رت با دامنهٔ وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم به‌عنوان گروه پایلوت انتخاب شده و دیابت با تزریق تک‌دوز استرپتوزوتوسین (STZ)[1] در آنها القا شد و از آنها برای بررسی‌های مقدماتی و بررسی قابلیت انجام پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) استفاده شد. پس از انجام مطالعهٔ آزمایشی، تمامی رت‌های مورد استفاده در پژوهش حاضر با تزریق تک‌دوز STZ دیابتی شدند، سپس نمونه‌ها به ۳ گروه تمرین تناوبی باشدت بالا بلافاصله ($HIIT_0$)، تمرین تناوبی با شدت بالا ۲ ساعت بعد ($HIIT_2$) و گروه کنترل (C) تقسیم شدند.

1 . Strptozotosin

القای دیابت. دیابتی کردن حیوانات، پس از ۸ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق تک‌دوز STZ حل‌شده در بافر سدیم سیترات با ph=4.5 به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به روش درون‌صفاقی (IP) انجام گرفت. ۴۸ ساعت بعد از تزریق، رت‌ها مبتلا می‌شوند. برای تأیید دیابت، ۴ روز پس از تزریق استرپتوزتوسین با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفت و توسط دستگاه گلوکومتر نوار خوانده شد و قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن درنظر گرفته شد (۲۳).

پروتکل حاد تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT). یک هفته بعد از القای دیابت، رت‌ها با پروتکل فعالیت ورزشی آشنا شدند و در انتهای هفته، حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها اندازه‌گیری شد و رت‌ها با توجه به درصدی از حداکثر اکسیژن مصرفی (که به متر بر دقیقه تبدیل) فعالیت کردند. هر دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا ($HIIT_0$ و $HIIT_2$)، یک جلسه فعالیت ورزشی را اجرا کردند. فعالیت مربوط به این گروه شامل ۵ دقیقه گرم کردن با شدت پایین و سپس تمرین اصلی دویدن روی نوار گردان مخصوص جوندگان شامل ۱۲ تکرار تمرینی با شدت ۹۵-۹۰ درصد VO_{2max} و دوره‌های استراحتی فعال با شدت ۵۰ درصد VO_{2max} بود. پس از اتمام تمرین اصلی ۵ دقیقه سرد کردن با شدت پایین اجرا شد. شایان ذکر است که تمام شرایط زیستی برای گروه کنترل به‌جز پروتکل اصلی فعالیت ورزشی در روز آزمایش، شبیه گروه‌های تمرین بود.

جدول ۱. طرح تمرین تناوبی شدید (HIIT)

تمرین تناوبی شدید (HIIT)						
گرم کردن	تعداد تکرار	نسبت کار به استراحت	شدت اجرای فعالیت	نوع استراحت	سرد کردن	زمان کل فعالیت
۵ دقیقه	۱۲ تکرار	۱ به ۱	٪ ۹۵-۹۰ VO2max	فعال	۵ دقیقه	۳۴ دقیقه

به‌دلیل دسترسی نداشتن به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه‌وتحلیل‌گر گازهای تنفسی با توجه به پژوهش‌های انجام‌گرفته (هویدال و همکاران، ۲۰۰۷) پروتکل غیرمستقیم ولی با دقت زیاد به‌کار رفت (پایلوت‌ها انجام گرفته است). بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون با دویدن رت‌ها با سرعت m/min ۱۵به مدت ۲ دقیقه شروع شد. سپس سرعت نوار گردان هر ۲ دقیقه یک بار به مقدار m/s ۰/۰۳ (m/min ۱/۸تا ۲) افزایش یافت تا حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. پژوهش‌ها نشان

می‌دهند ارتباط بالایی بین سرعت نوار گردان و VO_{2max} رت‌ها وجود دارد (r=۰/۹۴-۰/۹۸، P < ۰/۰۰۵). ازاین‌رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن مقدار VO_{2max} رت‌ها را برآورد کرد (۲۴). همچنین، شایان ذکر است که در این پژوهش از صدا برای ایجاد تحریک جهت انجام فعالیت استفاده شد و از هیچ‌گونه شوک بادی یا تحریک الکتریکی استفاده نشد.

جمع‌آوری نمونه‌ها: برای جمع‌آوری نمونه‌ها، گروه $HIIT_0$ بلافاصله پس از فعالیت ورزشی و گروه $HIIT_2$ ۲ ساعت پس از فعالیت ورزشی با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون‌صفاقی بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی حیوانات، قفسهٔ سینهٔ حیوان شکافته شده و خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس، عضلهٔ نعلی با دقت برداشته شده و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شد و بلافاصله به میکروتیوب منتقل و در ازت مایع قرار داده شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد انتقال یافت.

اندازه‌گیری بیان ژن: استخراج RNA با استفاده از ۵۰ میلی‌گرم عضلهٔ نعلی انجام گرفت. بافت با تیغ جراحی به قطعات ریز تبدیل شده و در ۱ میلی‌لیتر محلول ترایزول حل شد و با دستگاه همگن‌کنندهٔ بافت هموژن شد. برای جداسازی فاز آبی از ۲۰۰ میکروگرم کلروفرم استفاده شد. در ادامه مایع رویی برداشته شده و به حجم آن ایزوپروپانول سرد به هدف خالص‌سازی RNA اضافه شد و بعد از سانتریفیوژ، رسوب شفاف انتهای تیوپ با اتانول ۷۰٪ استریل شسته شد و در ۲۰ میکرولیتر آب تزریقی حل شد. برای سنجش کمی RNA از دستگاه بیوفتومتر با طول موج ۲۶۰ نانومتر استفاده شد. میانگین OD خوانده‌شده ۱/۷۷ بود که بیانگر کارایی مناسب RNA استخراج‌شده بود. سنتز cDNA هم با استفاده از کیت Thermo و براساس دستور شرکت سازنده انجام گرفت. به‌منظور ارزیابی کمی بیان ژن‌های PGC-1α و FNDC5 واکنش Real time-PCR بر روی cDNA های سنتزشده از Ampilicon 2x master mix و از دستگاه ترموسایکلر step one و برنامهٔ زیر استفاده شد:

۱۵ دقیقه در ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد، ۲۰ ثانیه در ۶۹ درجهٔ سانتی‌گراد و ۶۰ ثانیه در ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد که واکنش از مرحلهٔ دوم به بعد ۴۰ بار تکرار شد. توالی پرایمرها مورد استفاده در جدول ۲ آمده است. میزان بیان ژن‌های مورد نیاز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد (۲۵).

جدول ۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تحقیق

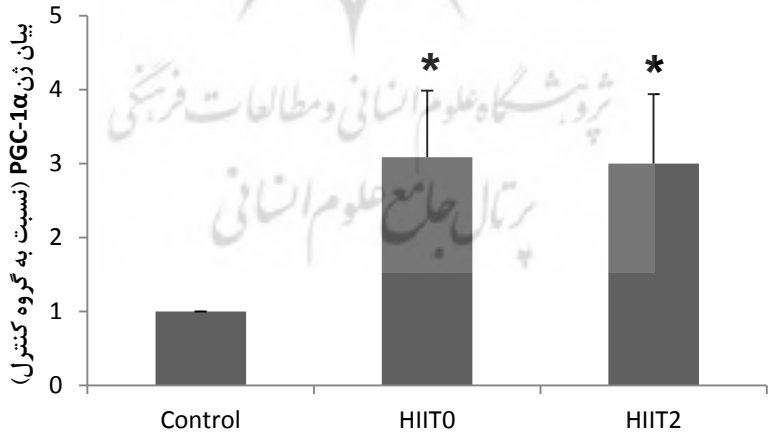
Name		Sequence
FNDC5	F	5-GTCTCCCACCACCATCTT-3
FNDC5	R	5-TCTGTCTCTGAGTGTAGCCTTAGC-3
PGC-1α	F	5-CACAACCGCAGTAACAT-3
PGC-1α	R	5-GGAGGAGTCGTGGGAGGAGTTA-3

تجزیه‌وتحلیل آماری

اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، به‌وسیلهٔ نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۰ در سطح معناداری P≤۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شد. پس از تأیید نرمال بودن داده‌ها، به‌منظور تعیین معنادار بودن تفاوت متغیرها بین ۳ گروه تحقیق، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

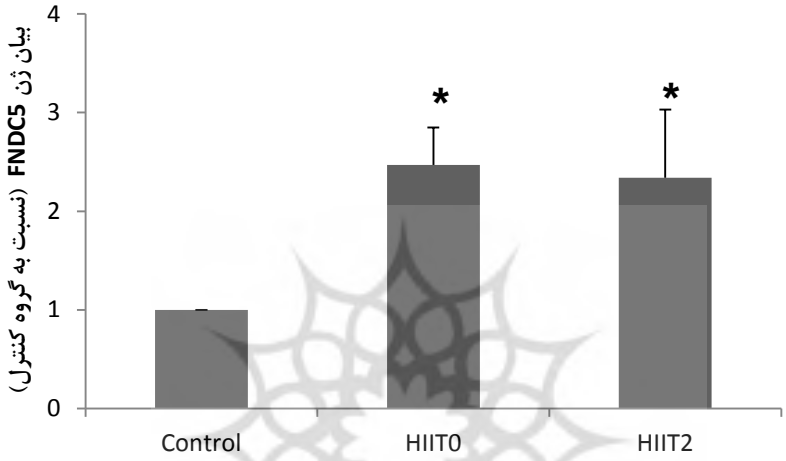
نتایج و یافته‌های تحقیق

تحلیل داده‌ها مربوط به بیان ژن PGC-1α در عضلهٔ نعلی نشان داد که بین گروه‌های تحقیق، تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۰۱ وF=۱۲/۱۴). سطوح بیان ژن PGC-1α در هر ۲ گروه تمرین تناوبی با شدت بالا بلافاصله (HIIT0) و گروه تمرین تناوبی با شدت بالا ۲ ساعت بعد (HIIT2) نبست به گروه کنترل افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۲). میزان بیان آنها در نمودار ۱ ارائه شده است.



نمودار۱. نمودار تغییرات بیان ژن PGC-1α؛ *تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، بیان ژن FNDC5 عضلهٔ نعلی نیز، بین گروه‌های تحقیق تفاوت معنادار داشت (P=۰/۰۰۱ وF=۱۵/۷۷). نتایج آزمون توکی نشان داد که در هر دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا بلافاصله (HIIT0) (P=۰/۰۰۱) و گروه تمرین تناوبی با شدت بالا ۲ ساعت بعد (HIIT2) (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری در بیان ژن FNDC5 وجود داشت. میزان بیان آن در نمودار ۲ ارائه شده است.



شکل۲. نمودار تغییرات بیان ژن FNDC5؛ *تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، یک جلسه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) سبب افزایش معناداری در بیان ژن‌های PGC-1α و FNDC5 هم بلافاصله و هم ۲ ساعت بعد از فعالیت ورزشی می‌شود. چاقی و دیابت به‌عنوان یک مشکل بهداشتی در سراسر جهان شناخته شده است. اگرچه فعالیت ورزشی موجب کاهش بهبود چاقی و دیابت نوع ۲ از طریق افزایش انرژی مصرفی می‌شود (۲۶، ۱۶)، مکانیسم‌های دقیق افزایش انرژی مصرفی ناشی از فعالیت ورزشی، به‌وضوح مشخص نشده است. PGC-1α فاکتور عامل فعال‌کنندهٔ عامل رونویس فعال‌کنندهٔ PPAR-γ[1]است، کوفاکتور رونویسی متابولیکی است، که در بسیاری از فرایندهای درون‌سلولی نقش دارد (۲۷). از طرفی، فعالیت ورزشی به افزایش تقاضای سوخت‌وساز عضلهٔ

1 . Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma

اسکلتی منجر می‌شود. تحریک PGC-1α احتمالاً مکانیسمی برای افزایش تقاضای سوخت‌وسازی عضلهٔ اسکلتی است که از چند طریق می‌تواند پاسخ دهد. از جملهٔ آنها بایوژنز میتوکندری، در نتیجه به افزایش ظرفیت تولید ATP، یا افزایش آنژیوژنز، در نتیجه سبب فراهم کردن مواد غذایی بیشتر برای عضله، یا افزایش برداشت گلوکز، از طریق افزایش بیان GLUT4، می‌شوند (۲۹، ۲۸). پژوهش حاضر افزایش بیان ژن PGC-1α در پاسخ به تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) را نشان داد. همسو با مطالعهٔ حاضر، لیتل[1] و همکاران (۲۰۱۰) نیز افزایش PGC-1α را در پاسخ به ۴×۳۰ ثانیه فعالیت دوچرخه‌سواری با حداکثر شدت و با وهله‌های استراحتی ۴ دقیقه گزارش کردند (۳۰).

علاوه‌بر این، نقش مفید القای PGC-1α در پاسخ به فعالیت ورزشی به عضلهٔ اسکلتی منحصر نمی‌شود و می‌تواند تأثیرات مفیدی در اندام‌های دیگر داشته باشد (۴). بستروم و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند، موش‌ها به‌طور ترانسژنیک با PGC-1α افزایش‌یافته، به چاقی و دیابت مرتبط با سن مقاوم بودند (۱) که نشان می‌دهد این حیوانات تغییر اساسی در تعادل انرژی سیستمیک داشتند. احتمالاً بخشی از نقش مفید فعالیت ورزشی از طریق ترشح مایوکاین‌ها از عضله صورت می‌گیرد (۳۱، ۱۰). در همین زمینه، بستروم و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که اجرای تمرین استقامتی می‌تواند به‌واسطهٔ افزایش PGC-1α باعث تحریک FNDC5 در عضلهٔ اسکلتی شود. FNDC5 پروتئین غشایی است که پس از شکست پروتئولیکی، هورمون ایرزین را ترشح می‌کند که می‌تواند عملکرد اندوکراینی داشته باشد و به تغییر فنوتیپ بافتی چربی سفید به قهوه‌ای، افزایش بیان UCP-1 چربی زیرپوستی و در نتیجه افزایش انرژی مصرفی در موش‌ها منجر شود (۴). با این حال مطالعات دیگر افزایشی در بیان mRNA FNDC5 (۳۲) یا سطوح ایرزین پلاسما (۳۴، ۳۳) بعد از تمرین استقامتی مشاهده نکردند. احتمالاً عدم القای PGC-1α در برخی مطالعات دلیلی بر نتایج متناقض باشد (۳۴). بر این اساس تیمونس[2] و همکاران (۲۰۱۲) ارتباطی بین PGC-1α و FNDC5 شناسایی نکردند. به این ترتیب، به‌نظر می‌آید ژن‌های تنظیمی با ورزش، به نوع فعالیت ورزشی وابسته است و تنها تنظیم بیان ژن FNDC5 برای نشان دادن تأثیرات مفید ورزش برای سلامتی کافی نیست. همچنین، این محققان نشان دادند که تغییرات در بیان ژن FNDC5 با تغییرات ایرزین سرم همسو نبود و به‌نظر می‌رسد عوامل دیگری می‌توانند در انتشار ایرزین از عضله درگیر باشند (۳۴). ناهمخوانی نتایج مطالعات قبلی با پژوهش حاضر احتمالاً به تفاوت بین نوع، شدت و مدت

1 . Little
2 . Timmons

فعالیت‌های ورزشی مربوط می‌شود. به‌نظر می‌رسد که تحریک بیان FNDC5 در نتیجهٔ فعالیت ورزشی به شدت فعالیت ورزشی وابسته است، به‌نحوی که در مطالعهٔ حاضر نیز اجرای فعالیت ورزشی با شدت بالا به تحریک بیان FNDC5 منجر شد. همسو با نتایج تحقیق پژوهش حاضر، هویانگ[1] و همکاران (۲۰۱۲) در بخشی از مطالعهٔ خود نشان دادند که فعالیت ورزشی حاد دویدن سریع موجب افزایش سطوح ایرزین در افراد جوان سالم، ۳۰ دقیقه بعد از فعالیت ورزشی می‌شود (۳۴). همچنین سطوح ایرزین اغلب با سطوح ATP[2] و در درجهٔ دوم با متابولیت‌های مربوط به گلیکولیز و لیپولیز در عضلهٔ اسکلتی در ارتباط بود. این محققان بیان کردند که کاهش در ATP سلولی سیگنالی قوی برای ترشح ایرزین از عضله است (۳۴).

در پژوهش حاضر، به‌نظر می‌رسد که افزایش در بیان ژن PGC-1α باعث تحریک افزایش بیان FNDC5 شده است. سیگنال‌های بالادست برای فعال‌سازی PGC-1α به‌وضوح مشخص نیست، اما احتمالاً به تغییرات درون‌سلولی ADP/AMP:ATP مربوط می‌شود (۳۵). اجرای حاد HIIT فعالیت AMPK[3] و p38MAPK[4] را افزایش می‌دهد، ۲ کینازی که به‌طور مستقیم موجب فسفوریله شدن و فعال‌سازی PGC-1α می‌شوند (۳۷، ۳۶). احتمالاً اجرای حاد (HIIT) (۹۵-۹۰ درصدVO_{2max}) با کاهش ATP و افزایش AMP باعث تحریک فعالیت AMPK شده و در نتیجه تحریک AMPK سبب افزایش بیان ژن PGC-1α در عضلهٔ نعلی رت‌های دیابتی شده است. همسو با نتایج مطالعهٔ حاضر، هویانگ[5] و همکاران (۲۰۱۴) در بررسی پاسخ دو نوع تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط بر سطوح ایرزین مردان و زنان، به نتایجی مشابهی دست یافتند (۳۸). براساس نتایج مطالعهٔ این پژوهشگران، با وجود تفاوت در سطوح پایهٔ ایرزین، تمرین تناوبی شنا با شدت بالا سبب افزایش معناداری در ایرزین گردشی می‌شود و این افزایش مستقل از سن و سطح آمادگی افراد بود. سوچیا[6] و همکاران (۲۰۱۴) نیز به نتایجی مشابه دست یافتند که سطوح ایرزین پلاسما در پاسخ به فعالیت ورزشی با شدت بالا نسبت به فعالیت ورزشی با شدت پایین افزایش بیشتری داشت که این پاسخ ایرزین مستقل از مصرف انرژی بود (۳۹). بنابراین می‌توان گفت یک جلسه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIIT) با القای PGC-1α به تحریک FNDC5

1 . Huh JY
2 . Adenosine Triphosphate
3 . AMP-activated Protein Kinase
4 . p38 Mitogen-activated Protein Kinases
5 . Huh JY
6 . Tsuchiay

عضلانی در رت‌های دیابتی منجر شده است و احتمالاً افزایش فعالیت AMPK عامل مؤثر بر تحریک PGC-1α عضلانی باشد.

منابع و مآخذ

1. Gulcelik, N.E., A. Usman, and A. Gürlek, Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications. Endocrine, 2009. 36(3): p. 397-403.
2. Eckardt, K., et al., Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetologia, 2014. 57(6): p. 1087-1099.
3. Raschke, S. and J. Eckel, Adipo-myokines: two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. Mediators of inflammation, 2013. 2013.
4. Boström, P., et al., A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature, 2012. 481(7382): p. 463-468.
5. Handschin, C. and B.M. Spiegelman, The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. Nature, 2008. 454(7203): p. 463-469.
6. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. New England Journal of Medicine, 2009. 360(15): p. 1500-1508.
7. Pekkala, S., et al., Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? The Journal of physiology, 2013. 591(21): p. 5393-5400.
8. Mahajan, R.D. and S.K. Patra, Irisin, a novel myokine responsible for exercise induced browning of white adipose tissue. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2013. 28(1): p. 102.
9. Choi, Y.-K., et al., Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice, 2013. 100(1): p. 96-101.
10. Moholdt, T.T., et al., Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. American heart journal, 2009. 158(6): p. 1031-1037.
11. Laursen, P.B. and D.G. Jenkins, The scientific basis for high-intensity interval training. Sports medicine, 2002. 32(1): p. 53-73.
12. Gibala, M.J., et al., Physiological adaptations to low-volume, high- intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology, 2012. 590(5): p. 1077-1084.
13. Burgomaster, K.A., et al., Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. The Journal of physiology, 2008. 586(1): p. 151-160.
14. Gibala, M.J. and S.L. McGee, Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? Exercise and sport sciences reviews, 2008. 36(2): p. 58-63.
15. Helgerud, J., et al., Aerobic high-intensity intervals improve V˙ O2max more than moderate training. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2007. 39(4): p. 665-671.

16. Perry, C.G., et al., High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2008. 33(6): p. 1112-1123.
17. Boutcher, S.H., High-intensity intermittent exercise and fat loss. Journal of obesity, 2011. 2011.
18. Gibala, M.J., et al., Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1α in human skeletal muscle. Journal of applied physiology, 2009. 106(3): p. 929-934.
19. Khalafi, M., et al., The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. Nutrients, 2020. 12(4): p. 925.
20. Khalafi, M., H. Mohebbi, and P. Karimi, High-intensity interval training increases mitochondria biogenesis in adipose tissue and improves insulin resistance in high fat diet-induced obese rat. International Journal of Applied Exercise Physiology, 2019. 8(1): p. 43-50.
21. Soyal, S., et al., PGC-1α: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetologia, 2006. 49(7): p. 1477-1488.
22. Liang, H. and W.F. Ward, PGC-1α: a key regulator of energy metabolism. Advances in physiology education, 2006.
23. Calcutt, N.A., Modeling diabetic sensory neuropathy in rats, in Pain Research. 2004, Springer. p. 55-65.
24. Høydal, M.A., et al., Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2007. 14(6): p. 753-760.
25. Huh, J.Y., 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): p. 1725-1738.
26. Shaban, N., K. Kenno, and K. Milne, The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. The Journal of sports medicine and physical fitness, 2014. 54(2): p. 203-209.
27. Wenz, T., et al., Increased muscle PGC-1α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. 106(48): p. 20405-20410.
28. Wende, A.R., et al., A role for the transcriptional coactivator PGC-1α in muscle refueling. Journal of Biological Chemistry, 2007. 282(50): p. 36642-36651.
29. Lin, J., et al., Defects in Adaptive Energy Metabolism with CNS-Linked Hyperactivity in PGC-1α Null Mice. Cell, 2004. 119(1): p. 121-135.
30. Little, J.P., et al., An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle.

American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2011. 300(6): p. R1303-R1310.

31. Raschke, S. and J. Eckel, Adipo-Myokines: Two Sides of the Same Coin—Mediators of Inflammation and Mediators of Exercise. Mediators of Inflammation, 2013. 2013: p. 320724.
32. Tjønna, A.E., et al., Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome. Circulation, 2008. 118(4): p. 346-354.
33. Pekkala, S., et al., Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? J Physiol, 2013. 591(21): p. 5393-400.
34. Huh, J.Y., 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): p. 1725-38.
35. Chen, Z.-P., et al., AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2000. 279(5): p. E1202-E1206.
36. Jäger, S., et al., AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1α. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. 104(29): p. 12017-12022.
37. Knutti, D., D. Kressler, and A. Kralli, Regulation of the transcriptional coactivator PGC-1 via MAPK-sensitive interaction with a repressor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. 98(17): p. 9713-9718.
38. Huh, J.Y., et al., Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. 99(11): p. E2154-E2161.
39. Tsuchiya, Y., et al., High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. The Tohoku journal of experimental medicine, 2014. 233(2): p. 135-140.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

The acute effects of high intensity interval training (HIIIT) on PGC-1α and FNDC5 genes expression in diabetic rats

Mousa Khalafi*[1] - Ali Asghar Ravasi[2] - Rahman Soori[3] - Mohammad Moradi[4] - Massoud Soleimani[5]

1.Phd, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Guilan, Rasht, Iran 2,3.Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran, 4.Phd student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran 5. Associate Professor, Associate Professor Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

(Received: 2015/03/04 ; Accepted: 2015/11/11)

Abstract

PGC1-α expression of induced exercise leads to an increase expression of FNDC5 in muscle. This membrane protein secreted as a newly identified hormone, irisin, that causes increase energy expenditure, improve insulin sensitivity and glucose tolerance. The aim of the present study is to investigate the acute effects of high intensity interval training (HIIT) on PGC-1α and FNDC5 genes expression of diabetic rats. In this study, 18 diabetic wistar rats(12 week- age, 220-240 gr- weight) were assigned to three groups: high intensity interval training Immediately ($HIIE_0$)(n=6), high intensity interval training 2hours later ($HIIE_2$)(n=6) and control(C)(n=5). Both HIIT groups activated on the treadmill with 90-95% vo_{2max} in the 12 interval-one minute period and 1 minute rest intervals. Real time PCR method was used for the relative expression of mRNA FNDC5 and PGC-1α. One-way ANOVA and Tukey Post hoc test has used to data analysis, the level of significance has been consider at 0/05. Data Analysis showed significant differences Research groups in expression of mRNA FNDC5 and PGC-1α ($p\leq0/01$.) Tukey test showed, FNDC5 and PGC-1α gene expression In the 2 groups high intensity interval training ($HIIT_0$-$HIIT_2$) compared to the control group significantly increased ($p\leq0/01$). Therefore, the results of this study showed that a single bout of high-intensity interval training (HIIIT) with the induction of PGC-1α leads to stimulation of FNDC5 gene expression Diabetic rats.

Keyword

Diabetic rats, High intensity interval training (HIIIT), FNDC5 genes expression, PGC-1α genes expression.

* Corresponding Author: Email: mousa.khalafi@ut.ac.ir; Tel: +989145843996