



## Open Access

## مقاله پژوهشی

## اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در صفحه حرکتی انتهایی عضله چهار سر ران موش ویستاریائسه شده

طاهره شادپور علیزاده<sup>۱</sup>، محمدعلی آذربایجانی<sup>۲\*</sup>، سیروان آتشک<sup>۳</sup>، مقصود پیری<sup>۴</sup>، صالح رحمتی احمدآباد<sup>۵</sup>

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۹/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۸

## چکیده

**هدف:** یائسگی با عدم تعادل در بیان ژن‌های آتروژنیک در پایانه عصب حرکتی همراه است؛ اما اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن‌های اثرگذار بر مهار سارکوپنی در صفحه محرک عصبی به‌خوبی مشخص نیست. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در صفحه حرکتی انتهایی عضله چهار سر ران موش ویستاریائسه شده می‌باشد.

**روش:** در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار ۸ تا ۱۲ هفته‌ای، با میانگین وزن ۲۳۵ تا ۲۶۵ گرم، به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین مقاومتی (RT) و کنترل (C) (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم شدند. اوارکتومی پس از بیهوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین - زایلازین با یک برش دوطرفه از ناحیه کمر انجام شد. تمرین مقاومتی فزاینده ۸ هفته، ۵ روز در هفته بر نردبان شیب ۸۵ درجه انجام شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و ریکآوری پس از آن حیوانات قربانی و عصب عضله چهار سر ران آن‌ها استخراج شد. تعیین بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 با روش Real time-PCR و اختلاف بین گروهی توسط آزمون t مستقل و در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  انجام شد.

**یافته‌ها:** بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشتند (به ترتیب  $P=0.003$  و  $P=0.001$ ). تفاوت معناداری در میانگین وزن گروه‌ها مشاهده نشد ( $P=0.151$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی فزاینده از طریق افزایش بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در صفحه حرکتی انتهایی عضله، سارکوپنی ناشی از یائسگی را کاهش می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین مقاومتی، یائسگی، AKT، mTORC-1، سارکوپنی

۱. دکترای فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مهاباد، دانشگاه آزاد اسلامی، مهاباد، ایران. ۴. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ۵. استادیار گروه تربیت‌بدنی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران.  
 \* نشانی نویسنده مسئول: محمدعلی آذربایجانی آدرس: تهران - انتهای بزرگراه امام علی (ع) شمال - بلوار ارتش شرق - محله سوهانک - بلوار شهید سوهانی - مجتمع دانشگاهی سرباز ولایت سردار حاج قاسم سلیمانی  
 E-mail: [m\\_azarbayjani@iauctb.ac.ir](mailto:m_azarbayjani@iauctb.ac.ir)

## مقدمه

تولید و عملکرد پروتئین راپامایسین است (۶). هم‌زمان با کاهش در ارسال پیام عصبی، تولید نیرو را در عضله محدود می‌کند (۹). این روند به‌صورت تدریجی آتروفی ایجاد می‌کند و در عضلات سنتر پروتئین را کاهش داده، سارکوپنی حادث می‌شود (۱۰). یکی از مسیرهای اصلی در تولید پروتئین، مسیر راه‌اندازی هدف راپامایسین<sup>۱</sup> (m TOR-C) است که به‌وسیله کمپلکس کیناز  $\beta$  (AKT)<sup>۲</sup> فعال می‌شود (۱۱). پروتئین هدف راپامایسین یک سرین ترئونین کیناز بزرگ در وزن ۲۸۹ کیلودالتون است (۱۲) و به شکل دو کمپلکس (m TORC-1,2) مجزا می‌باشد که mTORC-1 ترجمه m RNA را تنظیم می‌کند (۱۳) و در فرآیندهای متعدد سلولی، مانند رشد و بقاء سلول و تنظیم متابولیسم انرژی در همکاری با (AKT) (۱۱) و اینوزیتول کیناز<sup>۳</sup> (PI3K)، از تحلیل توده عضله پیشگیری می‌کند (۱۴). بر طبق مطالعات مختلف، انجام تمرین ورزشی با شدت مناسب می‌تواند به‌عنوان مکانیسم محافظتی در جلوگیری از انواع بیماری‌ها (۱۵) و بهبود عملکرد سیناپس عصبی، باعث پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی-عضلانی گردد (۱۶). در ارتباط با اثر تمرین توجه به دو فاکتور اساسی آن (شدت و مدت) و نیز حجم عضلات درگیر در انقباض، نتایج متفاوت و متناقضی وجود دارد (۱۷). با انجام تمرین از نوع مقاومتی به دلیل برانگیختگی بیشتر در عصب حرکتی موجود در عضلات تند تنش و بکارگیری بیشتر این نوع تارها در برابر احتمال مقاومت، تسهیل بیشتری در اتصال عصبی عضلانی

فرآیند یائسگی در زنان به دلیل کاهش در تولید هورمون استروژن، با مشکلات متابولیکی مختلف از جمله دیس لیپیدی و هایپرگلیسمی همراه می‌شود (۱). به دلیل کاهش در تولید استروژن و نقص در عملکرد گیرنده‌های استروژنی، تولید نیرو در پاسخ به محرک‌های آنابولیک کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد که عملکرد عصبی - عضلانی تحت تاثیر کاهش سنتر و کاهش عملکرد استروژن قرار می‌گیرد و با کاهش نیرو از قدرت عضله نیز کاسته می‌شود (۲). لازم به ذکر است که تحریک عصبی نیرومند در رونویسی و ترجمه از ژن‌های مرتبط با تنظیم عملکرد عصبی - عضلانی، برای تولید و انتقال نیرو از عضله به تاندون و سپس به استخوان برای انجام حرکت ضروری است (۳). هنگام یائسگی، مهارکننده‌های تولید نیرو با تاثیر بر پایانه‌های عصبی در انتهای تار عضلات اسکلتی از تولید استیل کولین جلوگیری می‌کنند (۴). به دنبال آن سنتر زنجیره سنگین میوزین در تارهای نوع II کاهش می‌یابد (۵). سپس پروتئین فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) مسیر مرتبط با راه-اندازی پروتئین راپامایسین را غیرفعال می‌کند و از تولید کیناز فعال کننده اوتوفاژی جلوگیری می‌کند (۶). اوتوفاژی یا خود خواری به‌عنوان مکانیسم طبیعی دفاع سلول است و برای زدودن مواد زائد و کاهش مصرف انرژی سلول اهمیت بسزایی دارد (۷). طبق شواهد به‌دست آمده، همراه با افزایش سن (۶) و یائسگی عملکرد اوتوفاژی مختل می‌شود (۸)، که از دلایل آن کاهش در

1. Mammalian target of rapamycin complex

2. Protein kinase- $\beta$

اتفاق می‌افتد (۲). بعضی مطالعات حجم عضلات درگیر در تمرین را بر ایجاد هایپرتروفی مهم دانسته‌اند (۲۰). بعضی دیگر ترکیب تمرین استقامتی- قدرتی را نسبت به هر یک از تمرینات بر افزایش عملکرد استیل کولین مؤثرتر دانستند (۲۱). برخی مطالعات دیگر نیز چنین بیان داشتند که، احتمالاً شدت تمرین از طریق راه‌اندازی اوتوفاژی عامل مؤثری بر ایجاد هایپرپلازی باشد (۲۲). با این حال مطالعات محدودی در خصوص تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن در ناحیه صفحه محرکه عصبی - عضلانی در شرایط یائسگی وجود دارد و اکثر مطالعات در این زمینه به موارد بالینی پرداخته‌اند (۲۳). لذا مطالعه حاضر در ادامه سایر مطالعات به بررسی اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در صفحه حرکتی انتهایی عضله چهارسر ران موش ویستار یائسه شده پرداخت.

### روش پژوهش

مطالعه حاضر با تصویب کد اخلاق به شماره IR.IAU.CTB.REC.1400.120 در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی به تأیید رسید و انجام شد. بدین منظور در این کارآزمایی پیش بالینی ۲۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار، سن ۸ تا ۱۲ هفته با وزن حدود ۲۳۵ تا ۲۶۵ کیلوگرم از انستیتو رازی تهران خریداری و به آزمایشگاه مرکز تحقیقاتی علوم پایه پزشکی حیوانات انتقال داده شد. بعد از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه که در آن شرایط کاملاً کنترل شده با درجه حرارت  $22 \pm 2$  درجه سانتی-گراد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ با دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص حیوانات (پلت)، در قفس‌های پلی کربنات

ایجاد گردد (۲)، در حالی که تمرین استقامتی از مسیر فراخوانی بیوزنز میتوکندری و راه‌اندازی مسیر انتقال الکترون با افزایش در تولید عامل مرتبط با ژن کالسی تونین در جسم سلولی، نورون‌های عضلات فعال را افزایش داده و سرعت انتقال پیام عصبی در آکسون را تسریع می‌کند (۱۸). زیرا افزایش فشار مکانیکی بر عضلات باعث حرکت یون سدیم، تولید و رهایش یون کلسیم و رهاسازی بیشتر استیل کولین می‌شود و برانگیختگی عصبی بیشتری ایجاد می‌کند و راه‌اندازی مسیرهای مرتبط به هایپرتروفی را هموار می‌سازد (۲). تمرین تداومی نیز با تولید استیل کولین و رهایش بالاتر استیل کولین استراز از ناحیه صفحه محرکه، سطح مقطع تار عضلات فعال در تمرین را افزایش می‌دهد (۱۸). تمرین مقاومتی در مقایسه با تمرین استقامتی به دلیل به‌کارگیری تارهای نوع ۲ در راه‌اندازی ایوزفورم زنجیره سنگین میوزین تأثیر بیشتری در افزایش محتوای کمی وزیکول‌ها دارد و خستگی سیناپسی را کاهش می‌دهد (۲). بر این اساس شدت تمرین به‌عنوان عامل مؤثرتر در بهبود و تنظیم رونویسی و ترجمه بیان ژن و سنتز پروتئین می‌باشد (۱۷). همچنین تحمل و تکرار اضافه‌بار مکانیکی نیز به دلیل ایجاد آسیب در ناحیه اتصال عصب به عضله فعال در تمرین با ایجاد محدودیت جریان خون و نیز هایپوکسی موقت باعث تولید پاسخ‌های آندوکراین و تجمع مواد متابولیکی مانند آدنوزین دی فسفات و اسیدلاکتیک می‌شود (۱۸). همچنین استراحت بعد از اجرای وهله‌های شدید در تمرین قدرتی باعث افزایش تولید نوتروفین‌ها، افزایش هایپرپلازی، هایپرتروفی (۲) و جلوگیری از آتروفی اثرگذار است (۱۹). بر این اساس در هفته-های اول انجام تمرین قدرتی سازگاری‌های عصبی بیشتری

بدن به دم آن‌ها آغاز شد، سپس ۳۰ گرم وزنه به هرست اضافه شد و تا زمانی که حیوانات قادر به بالا بردن وزنه نبودند ادامه یافت، بر این اساس آخرین وزنه‌ای که می‌توانست حمل کند به‌عنوان حداکثر یک تکرار بیشینه در نظر گرفته شد (۲۵). برنامه تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد و روز ششم در هر هفته جهت سنجش حداکثر یک تکرار بیشینه آن‌ها برای اضافه شدن تدریجی وزنه برای دفعه بعد در نظر گرفته شد. قبل از اجرای تمرین ابتدا برنامه گرم کردن را در ۳ تکرار بدون حمل وزنه انجام می‌دادند، سپس اجرای تمرین مقاومتی در هفته اول با ۳۰ درصد از وزن بدن موش‌ها انجام شد و برای جلسات بعد با ۱۰ درصد آخرین وزنه حمل شده تمرین آغاز می‌شد، به این ترتیب بار تمرین در هفته اول شامل ۳۰ درصد و هر هفته ۱۰ درصد به وزن وزنه‌ها اضافه می‌شد و به تدریج طی ۸ هفته به ۱۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها افزایش یافت. تعداد مجموعه‌ها در هر جلسه ۵ تکرار و در ۳ ست با زمان استراحت بین هر تکرار ۳۰ ثانیه و بین هرست ۳ دقیقه در نظر گرفته شد (۲۵). جدول ۱. در این مدت جهت یکسان‌سازی، گروه کنترل نیز ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه بر روی نردبان قرار داده می‌شدند. معیار ورود دارا بودن سلامت کامل و بدون آسیب‌دیدگی ظاهری، عدم مشکل آناتومیکی و عدم استفاده در تحقیقات گذشته بود. معیار خروج از مطالعه عبارت بود از: آسیب‌دیدگی یا مرگ در اجرای دوره تحقیق و عدم توانایی در انجام برنامه تمرین. لازم به ذکر است که قبل از انجام پروتکل اصلی در ابتدا پایلوت مطالعه روی ۵ سر موش انجام شد.

ساخت شرکت رازی راد در قالب ۲ گروه ۱۰ تایی: ۱- گروه کنترل (C) و ۲- گروه تمرین مقاومتی فزاینده (RT) تقسیم‌بندی شدند و نگهداری شدند.

### نحوه ایجاد اوارکتومی

تعداد ۲۰ سر موش صحرائی ماده نژاد ویستار بین سنین ۸ تا ۱۲ هفته و میانگین وزن  $25 \pm 265$  گرم از انستیتو رازی تهران تهیه شدند و به‌صورت تصادفی هدفمند بر اساس وزن به دو گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل و گروه دیگر تمرین مقاومتی فزاینده تقسیم‌بندی شدند. فرآیند اوارکتومی به هر دو گروه مذکور بدین‌صورت القاء شد: در ابتدا حیوانات به‌صورت داخل صفاقی با مخلوط کتامین - زایلازین  $7/6$  تا  $6/61$  میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن بی‌هوش شدند. سپس تخمدان‌ها با یک برش دوطرفه از طریق پوست کمری برداشته و خارج شد و محل جراحی بخیه زده شد (۲۴).

### برنامه تمرین مقاومتی فزاینده

جهت اجرای برنامه تمرین مقاومتی فزاینده، بعد از یک هفته آشنا سازی حیوانات با برنامه تمرین مقاومتی فزاینده (نردبان با ارتفاع ۱۱۰ سانتی‌متر، فاصله بین هر پله ۲ سانتی‌متر و شیب نردبان ۸۵ درجه) بدون حمل وزنه به کمک تمرین دهنده ۳ تا ۵ تکرار بالا رفتن از پله‌ها را انجام دادند. قبل از انجام تمرین مقاومتی فزاینده ابتدا حداکثر یک تکرار بیشینه (IRM) موش-ها با افزودن وزنه‌ای به قسمت بالایی دم به‌وسیله چسب لکوپلاست که قبل از آن حساسیت دم موش‌ها به این نوع چسب بررسی شد، اضافه‌بار در تمرین به این صورت انجام شد که: تمرین در جلسه اول با افزودن وزنه‌ای به مقدار ۵۰ درصد وزن

## جدول ۱. برنامه تمرین مقاومتی فزاینده

تمرین مقاومتی فزاینده (RT)								
هفته‌های تمرین	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
مقدار وزنه در هر جلسه	٪۳۰	٪۴۰	٪۵۰	٪۶۰	٪۷۰	٪۸۰	٪۹۰	٪۱۰۰
تعداد ست تمرین در هر جلسه	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
تعداد تکرار در هر ست تمرین در هر جلسه	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵
زمان استراحت بین هرست (دقیقه)	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
زمان استراحت بین هر تکرار (ثانیه)	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰

## نحوه بافت‌برداری و سنجش بیان ژن‌های AKT و mTORC-1

در پایان هفته هشتم بعد از گذشت ۲۴ ساعت از انجام آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار با اقدام غیر جراحی معمول به دلیل کاهش اضطراب و استرس توسط روش جابجا کردن مهره گردن بی‌هوش شدند. سپس عضله چهارسر ران نمونه‌برداری و در فیکساتیو فرمالدهید ۱۰ درصد برای برش گیری نگهداری شد. پس از آبیگری بافت در اتانول ۷۰ درصد، ۸۰ درصد، ۹۶ و ۱۰۰ درصد، نمونه‌ها در بلوک پارافینی تعبیه و برش‌های ۵ میکرومتری از بافت عضله با استفاده از میکروتوم تهیه گردید. برای سنجش بیان ژن‌های AKT، mTOR-1 از روش Realtime-PCR با Premix Extaqit و از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید و اندازه‌گیری مقدار بیان این ژن به‌صورت توأمان با هر یک از ژن‌ها به‌وسیله کیت 50 Mir nasy mini kit (qiagene ساخت آلمان) بر اساس دستورالعمل انجام شد. برای استخراج RNA میزان ۵۰ میلی‌گرم بافت منجمد عضله چهار سر ران موش هموزن کرده و طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت محلول RNA از آن

استخراج و به‌وسیله آنزیم DNaseI از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های تخریب‌کننده RNA پاک‌سازی گردید. از هر کدام از نمونه‌ها ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA استفاده شد. مقدار نسبی بیان ژن برای ژن‌های مورد مطالعه در عضله چهار سر با کمک پرایمرهای اختصاصی آن‌ها اندازه‌گیری شد. نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانوگرمی برای تمام نمونه‌های استخراج‌شده ۱/۸ تا ۲ بود. جهت بررسی کیفیت RNA استخراج‌شده از روش الکتروفوروز و ژل آگارز ۱ درصد استفاده شد. لازم به ذکر است که قبل از سنجش cDNA برای اطمینان از نبود DNA در نمونه استخراج‌شده DNAs treatment (thermos scientific، ساخت آلمان) انجام شد. سنتز cDNA به‌وسیله کیت transe criptor first strand cDNAsynthesis kit (roch ساخت آلمان) طبق دستورالعمل کیت‌ها انجام شد. برنامه Real time PCR با دستگاه "Rotrogene 6000, corbet" ساخت آلمان انجام شد. این برنامه بر طبق SYBER Green (ampligon ساخت دانمارک) با دور ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و بلافاصله ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و

۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه با پرایمر طراحی شده

(ساخت نیکا زیست ژن ایران) انجام گردید. جدول ۲.

### جدول ۲. توالی پرایمری ژن‌ها در مورد مطالعه حاضر

ژن	توالی پرایمر (3' → 5')
<b>AKT</b>	
Forward	TCACCTCTGAGACCGACACC
Reserve	ACTGGCTGAGTAGGAGAACTGG
<b>mTOR-c1</b>	
Forward	TGATTTTGGGAGAACAGAAGATGA
Reserve	GAGGTAACAGGATGGTGGAGTG

### تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

### یافته‌ها

نتایج آزمون t مستقل در جدول ۳ نشان می‌دهد که، ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در شاخص وزن موش‌های ویستار یائسه شده تفاوت معنی‌داری ایجاد نکرد ( $P=0/151$ )؛ اما بیان ژن‌های AKT ( $P=0/001$ ) و mTORC-1 ( $P=0/003$ ) تحت تاثیر تمرین مقاومتی فزاینده افزایش معنی‌داری یافت. شکل ۱ و ۲.

کمی سازی بیان ژن‌های مورد نظر به وسیله فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  ارزیابی شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلیک مشخص شد. تعیین اختلاف بین گروهی با آزمون t مستقل و توسط نرم افزار Graph pad prism نسخه ۸ و در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  انجام شد.

### جدول ۳. نتایج آزمون t مستقل شاخص وزن و بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 به تفکیک گروه‌ها

سطح معنی‌داری	آماره t	مقدار f	درجه آزادی	میانگین اختلاف	متغیر
0/151	1/586	2/877	8	37/23	وزن
0/001*	7/073	19/80	8	52/41	ژن AKT
0/003*	9/930	7/158	8	63/39	ژن mTORC-1



شکل ۱. نسبت بیان ژن AKT به میزان GAPDH برحسب گروه‌ها

\*نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل در سطح معناداری (۰/۰۵).



شکل ۲. نسبت بیان ژن mTORC-1 به میزان GAPDH برحسب گروه‌ها

\*نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل در سطح معناداری (۰/۰۵).

## بحث و نتیجه‌گیری

انجام تمرین مقاومتی به دلیل به‌کارگیری تارهای تند تنش باعث تولید نیروی عضلانی بیشتر و فراخوانی بالاتر واحدهای حرکتی می‌شود (۲۲). مطالعه حاضر در بررسی اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده بر بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در صفحه محرک عصبی عضله چهار سر ران موش صحرائی ماده نژاد ویستار یائسه شده، انجام شد. طبق یافته‌های به‌دست‌آمده تمرین مقاومتی فزاینده بر کاهش شاخص وزن تفاوت معنی‌داری ایجاد نکرد، اما در بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 افزایش معناداری ایجاد کرد. طبق مطالعات انجام‌شده یائسگی می‌تواند قدرت عضله را کاهش دهد (۲۶). که مهم‌ترین دلیل آن

نقص در روند اوتوفاژی همراه با کاهش در عملکرد mTORC-1 و محدودیت در تولید نیرو است (۲۷). سپس با کاهش در تولید پروتئین‌های کینازی مانند AKT و پروتئین اینوزیتول کیناز ۳ (PI3K) سنتز پروتئین را مختل می‌کند و سارکوپنی ایجاد می‌کند (۱۱). تمرین شدید با راه‌اندازی مسیرهای التهاب‌زا، از مسیر ایسکمی-ریپرفیوژن موقتی می‌شود و در زمان استراحت با تولید عوامل ضد اکسایشی از جمله پروکسی زوم آلفا (PGC-1α) اوتوفاژی را فعال و سارکوپنی را مهار می‌کند (۲۸). لذا می‌تواند متابولیسم سلولی را در فرآیند سالمندی تنظیم کند (۲۲). همچنین تمرین با شدت بالا به‌واسطه افزایش در مقادیر AMPK و هموار شدن مسیر سنتز اسیدهای آمینه مانند

1. Protein – inositol kinase-3

رسید، بیان ژن Semaphorine-a3 در عضلات طویل انگشتان پای موش پیر کاهش یافت که از دلایل آن به کارگیری هر دو نوع تار (کند و تند انقباض) و کنترل عصبی نیرومند با به کارگیری مکانیسم اصل اندازه و فراخوانی واحدهای حرکتی بیشتر و پیشگیری از کاهش توده عضله گزارش شد (۳۱). از طرفی بکارگیری توده عضلانی بزرگ در حین تمرین هزینه متابولیکی بالاتری نسبت به به کارگیری حجم عضلانی کوچکتر دارد و با راه اندازی مسیرهای متابولیکی ریز سلولی و مولکولی، پاسخهای عملکردی بالاتری را به همراه دارد (۱۷). در مقایسه شدت و مدت تمرین، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی، تمرین استقامتی و تمرین ترکیبی قدرتی - استقامتی، چنین بیان شد که تمرین ترکیبی نسبت به دو نوع تمرین دیگر، اثر بالاتری بر افزایش تعداد گیرندههای استیل کولین در تارهای تند و کند انقباض ایجاد می کند و موجب افزایش عملکرد گیرندههای کلسی تونین (CGPR)<sup>۴</sup> در انتهای صفحه محرکه در تار عضله منقبض می شود، به این دلیل بر بهبود عملکرد عصبی عضلانی اثرگذار است (۲۱). لاکیانو همکاران (۲۰۱۷) به بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین قدرتی روی نردبان دارای ۲۶ پله با شیب ۸۰ درجه، ۴ روز در هفته که در هفته اول با وزنه‌ای به مقدار ۵ درصد وزن آغاز شد و به تدریج تا هفته آخر به ۵۰ درصد وزن بدن رسید، طبق نتایج به دست آمده افزایش معناداری را در عضله چهار سر ران موش صحرایی پیر گزارش کردند، که از دلایل آن کاهش پروتئین آتروزن گر یوکاریوتی شماره ۴۵ و افزایش Mtor-c1 بود (۲۰). تمرین مقاومتی با اضافه بار

سیسترین ۱۲ می شود و همراه با افزایش در تعداد گیرنده های mTORC-1، تولید پروتئین AKT را افزایش می دهد (۲۹). نتایج مطالعه‌ای نشان داد، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی شدید با افزایش در سیسترین ۲ اتوفاژی را در سلول های عضلات اسکلتی موش های پیر افزایش می دهد و از ایجاد سارکوپنی جلوگیری می کند (۲۲). طبق نتایج مطالعه‌ای، تمرین حاد شنا با راه اندازی انسولین، افزایش گیرنده آن IRS-1 و پروتئین کیناز AKT اتوفاژی را در عضله اسکلتی موش های پیر افزایش می دهد (۳۰). مطالعه دیگر در بررسی اثر ۸ هفته تمرین HIIT با ۸۵ درصد VO2 max ایجاد هایپوکسی دوره - ای در اجزای تناوبی شدید را بر افزایش AMPK و در انجام استراحت فعال در بین دوره های تمرین تولید پروتئین کیناز تشکیل دهنده دوساختاری اتوفاگوزوم شماره یک (ULK-1)<sup>۳</sup> را عامل مهمی در شروع روند اتوفاژی و پیشگیری کننده از تحلیل توده عضله مؤثر دانستند (۲۲). همچنین تمرین با شدت بالا از طریق رهاسازی کلسیم درون سلولی و تغییر در حرکت یون سدیم به داخل سلول بیان ژن های مایوژنین را تنظیم می کند (۲۰) و در رهاسازی بیشتر استیل کولین از پایانه های عصبی در انتهای تار عضلانی، با افزایش در سطح مقطع تار عضله هایپر پلازی ایجاد کند (۳۱). نتایج مطالعه‌ای نشان داد که، ۴ هفته تمرین HIIT بر روی تردمیل مخصوص جوندگان که به مدت ۵ جلسه در هفته که در هفته اول با ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و سرعت ۶ متر بر دقیقه آغاز شد و تا پایان هفته چهارم به ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی با سرعت ۹ متر بر دقیقه

4. Calcitonin- Gene related peptide  
 5. Factor4-E-binding protein1

1. Sisterin-2  
 2. Insulin receptor substrate-1  
 3. Like autophagy activating kinase-1



واسطه‌های مولکولی مداخله‌گر در این زمینه به مطالعات بیشتری نیاز است تا نتایج گسترده‌تری در این زمینه به دست آید. از محدودیت مطالعه حاضر می‌توان به عدم استفاده از الکترومایوگرافی در بررسی عملکرد عصبی عضلانی و تعیین میزان عملکرد عضله اشاره نمود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد ۸ هفته تمرین مقاومتی فزاینده با افزایش در بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در صفحه حرکتی انتهایی عضله روند سارکوپنی ناشی از القای یائسگی را کاهش می‌دهد. باین حال جهت ارائه نتایج قطعی‌تر به مطالعات گسترده‌تری در این زمینه نیاز است.

### تشکر

با توجه به اینکه مقاله حاضر بخشی از رساله مقطع دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی است، بدین‌وسیله از حمایت‌های معنوی معاونت پژوهش و فناوری این واحد دانشگاهی قدردانی می‌شود.

تدریجی، سازگاری‌های بالاتری در بهبود قدرت ایجاد می‌کند. در خصوص مکانیسم اثر شدت تمرین بر بهبود عملکرد عصبی عضلانی، بهبود قدرت و پیشگیری از سارکوپنی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: تمرین مقاومتی با ایجاد استرس سلولی بالاتر محرک مسیره‌های آندروژنی بوده و با فراخوانی واحدهای حرکتی مناسب با شدت تمرین در انقباضات پی‌درپی متابولیسم سلولی را افزایش می‌دهد (۱۵). در ورزش قدرتی، واحدهای حرکتی بزرگی که ممکن بود قبلاً فعال نشده باشند وارد عملکرد می‌شوند و این موضوع می‌تواند پایه‌ای بر افزایش قدرت باشد (۲). از طرف دیگر در زمان انجام تمرین و تحمل اضافه‌بار مکانیکی، ایجاد هایپوکسی موقت در عضله فعال بیان ژن‌های محرک آنابولیک را تنظیم می‌کند (۲۲). طبق نتایج حاصل از مطالعه حاضر، تمرین مقاومتی فزاینده قادر به ایجاد پاسخ‌های مناسب متابولیکی عصبی عضلانی در بهبود بیان ژن‌های AKT و mTORC-1 در موش‌های یائسه از ایجاد سارکوپنی جلوگیری کرد. لذا این نتایج ممکن است تا حدودی بتواند به‌عنوان راهکار مؤثر کمک درمانی در پیشگیری از اختلال عصبی-عضلانی در دوران یائسگی توصیه شود. اما برای بررسی سایر مکانیسم‌ها و

### منابع

1. Ahtiainen, J.P., et al., Short vs. long rest period between the sets in hypertrophic resistance training: influence on muscle strength, size, and hormonal adaptations in trained men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 2005. 19(3): p. 572-582.
2. West, D.W., et al., Elevations in ostensibly anabolic hormones with resistance exercise enhance neither training-induced muscle hypertrophy nor strength of the elbow flexors. *Journal of applied physiology*, 2010. 108(1): p. 60-67.
3. McArdle, W.D., F.I. Katch, and V.L. Katch, *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance*. 1991, LWW.
4. Smith, G.D., et al., Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation*, 2005. 112(3): 332-340.

5. Becker, L., L. Semmlinger, and N. Rohleder, Resistance training as an acute stressor in healthy young men: associations with heart rate variability, alpha-amylase, and cortisol levels. *Stress*, 2021. 24(3): p. 318-330.
6. Hakkinen, K., et al., Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. *Journals of Gerontology-Biological Sciences and Medical Sciences*, 2000. 55(2): p. B95.
7. Fink, J., et al., Physiological Responses to Agonist–Antagonist Superset Resistance Training. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 2020: p. 1-9.
8. Merrigan, J.J., M.T. Jones, and J.B. White, A comparison of compound set and traditional set resistance training in women: Changes in muscle strength, endurance, quantity, and architecture. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 2019. 1(3): 264-272.
9. Kraemer, W.J. and H.G. Knuttgen, Strength training basics: Designing workouts to meet patients' goals. *The Physician and sportsmedicine*, 2003. 31(8): p. 39-45.
10. Esqard, E. and E. Colyl, Physical activity as a metabolic stressor. *American Journal of Chemical Nutrition*, 72,2000 .p. 512-520.
11. Toigo, M. and U. Boutellier, New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *European journal of applied physiology*, 2006. 97(6): p. 643-663.
12. Merrigan, J.J., M.T. Jones, and J.B. White, A comparison of compound set and traditional set resistance training in women: Changes in muscle strength, endurance, quantity, and architecture. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 2019. 1(3): p. 264-272.
13. Rooney, K.J., R.D. Herbert, and R.J. Balnave, Fatigue contributes to the strength training stimulus. *Medicine and science in sports and exercise*, 1994. 26(9): p. 1160-1164.
14. Baechle, T.R. and R.W. Earle, *Essentials of strength training and conditioning*. 2008: Human kinetics.
15. Weakley, J.J., et al., The effects of traditional, superset, and tri-set resistance training structures on perceived intensity and physiological responses. *European journal of applied physiology*, 2017. 117(9): p. 1877-1889.
16. Figueiredo, V.C., B.F. de Salles, and G.S. Trajano, Volume for muscle hypertrophy and health outcomes: the most effective variable in resistance training. *Sports Medicine*, 2018. 48(3): p. 499-505.
17. Coratella, G. and F. Schena, Eccentric resistance training increases and retains maximal strength, muscle endurance, and hypertrophy in trained men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2016. 41(11): p. 1184-1189.
18. Damas, F., C.A. Libardi, and C. Ugrinowitsch, The development of skeletal muscle hypertrophy through resistance training: the role of muscle damage and muscle protein synthesis. *European journal of applied physiology*, 2018. 118(3): p. 485-500.
19. Kraemer, W.J., et al., Growth hormone (s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: roles and integration for cellular development and growth with exercise. *Frontiers in endocrinology*, 2020. 11: p. 33
20. Nabilpour, M., The Manipulation Effect of Exercise Volume on Strength Increase in Untrained Individuals. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*, 2015. 7(13): p. 56-62.



**Metabolism and Exercise**  
**A biannual journal**

**Vol 13, Number 2, 2023**



## **The effect of 8 weeks of increasing resistance training on the gene expression of AKT and mTORC-1 in the motor end plate of the quadriceps muscle of post-menopausal wistar rat**

Shadpour Alizadeh T<sup>1</sup>, Azarbayjani M A<sup>2</sup>, Atashak S<sup>3</sup>, Peeri M<sup>4</sup>, Rahmati AhmadAbad S<sup>5</sup>

Received: 28/04/2023

Accepted: 09/09/2023

Published: 22/11/2023

### **Abstract:**

**Aim:** Menopause is associated with an imbalance in the expression of atherogenesis genes in the motor nerve terminal. However, the effect of resistance training on the gene expression affecting the inhibition of sarcopenia in the neurotransmitter plate is not well understood. The purpose of this study was to determine the effect of 8 weeks of increasing resistance training on the gene expression of AKT and mTORC-1 in the motor end plate of the quadriceps muscle of post-menopausal Wistar rat.

**Methods:** In this experimental study, 20 female Wistar rats (8 to 12 weeks old) with an average weight of 235 to 265 g, were randomly divided into 2 groups including Resistance Training (RT) and Control (C). Ovariectomy was performed after anesthesia with an intraperitoneal injection of Ketamine/Xylazine mixture with a bilateral incision in the lumbar region. incremental resistance training was performed for 8 weeks, 5 days a week on an 85-degree incline ladder. After 24 hours of the last training session and afterward recovery, animals were sacrificed and their quadriceps muscle was extracted. Real-time PCR was used to determine the expression of AKT and mTORC-1 genes. T-test was used at alpha level of 0.05 to compare the independent groups.

**Results:** Genes expression AKT and Mtorc-1 were increased in the training group compared to the control (P=0.001 and P=0.003 respectively). The rats body weight did not show significant change in any of the groups(P=0.151).

**Conclusion:** It seems that increasing resistance training reduces sarcopenia by increasing the genes expression of AKT and mTORC-1 in the motor end plate.

**Keywords:** Resistance training, menopause, AKT, mTORC-1, sarcopenia.

1. Phd Student of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. 2. Professor of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Islamic Azad University. 3. Associate Professor of Exercise Physiology, Mahabad Branch, Islamic Azad University, Mahabad, Iran. 4. Professor of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. 5. Associate Professor of Physical Education, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran.

\*Corresponding Author: [m\\_azarbayjani@iauctb.ac.ir](mailto:m_azarbayjani@iauctb.ac.ir)