

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر مقادیر بیان ژن‌های AMPK و PGC-1 α در عضله سولئوس رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد

*مهران قهرمانی^۱، سارا کربلایی فر^۲

چکیده

مقدمه: آنفارکتوس میوکارد، انهدام و مرگ سلولی دائم و غیرقابل برگشت بخشی از عضله قلب است که علاوه بر سیستم قلب و عروق بر سایر بافت‌های بدن از جمله عضله اسکلتی و به‌ویژه عملکرد میتوکندری‌ها تأثیر می‌گذارد. به نظر می‌رسد افزایش بیوژنز میتوکندری در کاهش این عوارض کمک کننده است. مطالعات حاکی از این است که تمرینات ورزشی منظم سبب افزایش بیوژنز میتوکندری می‌شود. اما مکانسیم مولکولی آن و نوع و شدت تمرینات مورد نیاز دقیقاً مشخص نشده است. این مطالعه در نظر دارد تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر مقادیر بیان ژن‌های AMPK و PGC-1 α در عضله کند انقباض (سولئوس) رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد را بررسی کند.

روش بررسی: به این منظور ۱۲ رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای مبتلا به آنفارکتوس میوکارد در دو گروه تجربی (۳۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل و هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰٪ VO₂max و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰-۶۰٪ VO₂max سه روز در هفته به مدت هشت هفته) و کنترل (بدون تمرین) قرار گرفتند. بیان ژن‌های AMPK و PGC-1 α به‌عنوان عوامل مؤثر بالا دستی بیوژنز میتوکندریایی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان دادند که بیان ژن‌های AMPK و PGC-1 α به‌طور معناداری افزایش یافت (به ترتیب $p < 0/001$ و $p = 0/012$).

بحث و نتیجه‌گیری: هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید با تأثیر بر ژن‌های AMPK و PGC-1 α بیوژنز میتوکندریایی را در عضلات سولئوس رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد افزایش می‌دهد.

کلمات کلیدی: آنفارکتوس میوکارد، بیوژنز میتوکندریایی، رت، برنامه تمرین

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود و آمار مبتلایان به این بیماری روز به روز در حال افزایش است [۱]. به‌طور کلی انسداد رگ‌ها و اختلال در عملکرد خون‌رسانی و انتقال اکسیژن، در نتیجه سکته قلبی (MI)^۱، بافت‌های گوناگونی از جمله عضله اسکلتی را تحت تأثیر قرار داده و با تنظیم منفی PPAR^۲ تکثیر DNA میتوکندری را کاهش داده و باعث تغییر فنوتیپ عضلات کند انقباض به سمت تند انقباض و همچنین آتروفی تار عضله در اثر افزایش میوگستاتین می‌شود [۲]. بیوژنز میتوکندریایی^۳ با توانایی خود در ایجاد میتوکندی جدید و افزایش تراکم میتوکندری باعث مهار میوگستاتین شده و با جلوگیری از آتروفی عضلانی می‌تواند این عوارض را به حداقل برساند [۳].

بیوژنز میتوکندری به فرایندی افزایش توده میتوکندریایی سلول گفته می‌شود [۳]. تحریک الکتریکی عضله، هورمون‌های تیروئیدی، رشد و نمو و فعالیت بدنی از عوامل مؤثر بر بیوژنز میتوکندری هستند [۴]. به‌طور کلی در بیوژنز میتوکندریایی دو دسته فاکتور رونویسی درگیر می‌شوند. یکی فاکتورهای رونویسی درگیر در فرایند بیوژنز میتوکندریایی که رونویسی و تکثیر DNA میتوکندری را تنظیم می‌کنند و دیگری فاکتورهای رونویسی که ژن‌های میتوکندری کد گذاری شده در DNA هسته را تنظیم می‌کنند که عبارتند از: NRF-1 و 2^۴، گیرنده‌های مربوط به استروژن (ERR)^۵، گیرنده‌های PPAR، پروتئین YY-1^۶ و PGC-1^۷ [۴].

PGC-1^۸ فعال‌کننده نسخه برداری و فاکتور اصلی در

بیوژنز میتوکندریایی است و در بافت‌های غنی از میتوکندری موجود است. به خودی خود فاکتور رونویسی نیست بلکه به فاکتور رونویسی متصل می‌شود و بیان ژن‌های میتوکندری که در هسته واقع شده‌اند را تنظیم می‌کند و همچنین در تولید NRF-1,2 و mtTFA^۹ مستقیماً دخالت دارد. بیان آن توسط AMPK^{۱۰} (پروتئین کیناز فعال شده با AMPK) و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم-کالمودولین (CamK)^{۱۱} افزایش می‌یابد [۵] و توسط P38MAPK^{۱۲} فسفوریله می‌شود [۶]. به‌طور کلی افزایش بیان ژن‌های AMPK، CamK و P38 باعث افزایش بیان PGC-1^۸ می‌شود. افزایش بیان PGC-1^۸، NRF-1 و NRF-2 را افزایش می‌دهد که به نوبه خود باعث افزایش بیان mtTFA می‌شود. mtTFA به هسته میتوکندری وارد شده و باعث تنظیم DNA میتوکندری و ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده در هسته و در نهایت بیوژنز میتوکندریایی می‌شود [۷].

نقش فعالیت بدنی منظم در سلامتی به خوبی اثبات شده است؛ با وجود این، اغلب مردم از راه کار مشارکت در فعالیت بدنی منظم پیروی نمی‌کنند که در واقع به نظر می‌رسد دلیل اصلی برای عدم شرکت منظم در فعالیت بدنی، کمبود وقت باشد. به تازگی، تمرینات تناوبی خیلی شدید (HIIT)^{۱۳} به‌عنوان محرکی قوی با حداکثر سازگاری سلولی در افزایش فعالیت بدنی و میزان سلامت افراد توصیه شده‌اند. در رابطه با HIIT گزارش شده است، هنگام HIIT، هایپوکسی ایجاد می‌شود [۸]. همچنین، ترویج^{۱۳} نیز در پژوهش خود ایجاد هایپوکسی را هنگام HIIT گزارش کرده است [۹]. هایپوکسی از عوامل مؤثر در افزایش بیان مقادیر PGC-1^۸ است [۱۰]. از

1. Myocardial infraction
2. Peroxisome proliferator-activated receptors
3. Mitochondrial biogenesis
4. Nuclear respiratory factor 1/2
5. Estrogen receptor
6. Yin Yang1
7. Peroxisome-proliferator activated receptor γ coactivator

8. Mitochondrial transcription factor A or TFAM
9. AMPK or 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase
10. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase
11. P38 mitogen-activated protein kinases
12. High intensity interval training
13. Truijens

روش بررسی

در این پژوهش کاربردی، تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر مارکرهای بیوژنز میتوکندریایی در رت‌های نژاد ویستار مبتلا به MI مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. ۱۲ رت نر نژاد ویستار با سن ۱۰ هفته به‌عنوان نمونه آماری از مؤسسه واکسن‌سازی رازی خریداری شدند. رت‌ها در قفس‌های مجزا با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. در ادامه رت‌ها تحت عمل جراحی قرار گرفته و شریان کرونری نزولی سمت چپ آنها مسدود شد و به این ترتیب رت‌ها به آنفارکتوس میوکارد شدید مبتلا شدند. برای اطمینان از ابتلا به MI، رت در حال بی‌هوشی با دستگاه اکوکاردیوگرافی (با مارک جی ای هلس کر^۱ ساخت کشور آمریکا) اکوکاردیوگرافی داپلر شدند. طی این فرایند کسر کوتاه شدگی بطن چپ (FS)^۲ و کسر تخلیه (EF)^۳ به‌صورت نسبی اندازه‌گیری گردید. رت‌هایی که میزان $FS \leq 35\%$ بود به‌عنوان رت‌های مبتلا به MI، برای این مطالعه انتخاب شدند. سپس رت‌ها به مدت دو هفته دوره نقاهت بعد از جراحی باز قلب را طی کردند. در هفته سوم و چهارم رت‌ها با تردمیل (با مارک دانش سالار ایرانیان ساخت کشور ایران) با راه رفتن آرام با سرعت پنج متر در دقیقه و به مدت پنج دقیقه و چهار روز در هفته آشنا شدند. در این مرحله تمامی رت‌ها قادر به انجام فعالیت بودند و هیچ‌گونه تلفاتی نداشتند. VO_2max رت‌ها توسط آزمون فعالیت ورزشی پیشینه، مطابق با فرمول و جدول مندرج در پژوهش مورتن و همکارانش [۱۹] ویسلوف و همکارانش [۲۰] و جهت برآورد سرعت اولیه دویدن رت‌ها، اندازه‌گیری شد [۱۹، ۲۰]. سرعت دویدن هر رت روی تردمیل با توجه به حداکثر اکسیژن مصرفی

طرفی نقش HIIT بر هایپرتروفی عضله که از عوامل اصلی افزایش بیان PGC-1 α محسوب می‌شود نیز اثبات شده است [۱۱]. این نوع تمرین محرکی قوی برای سازگاری‌های قلبی-عروقی و عضلانی هستند و باعث افزایش VO_2max ، متابولیسم بالا، افزایش عملکرد ورزشی، کاهش استفاده از کربوهیدرات و افزایش متابولیسم چربی، بهبود عملکرد انسولین، کاهش فشار خون و در بیماران قلبی و فشار خون بالا باعث بهتر شدن آمادگی قلبی-عروقی می‌شوند [۱۲]. با توجه به تأثیر این شیوه تمرینی بر افزایش توده عضله اسکلتی و هایپرتروفی عضلانی [۱۱] و مطالب ارائه شده در خصوص عوامل مؤثر بر فرایند بیوژنز میتوکندریایی هنگام فعالیت ورزشی و نتایج تحقیقات گذشته مبنی بر ارتباط مثبت و معنادار بین HIIT و این عوامل، می‌توان امیدوار بود این شیوه تمرینی بر بیوژنز میتوکندریایی مؤثر باشد.

در ارتباط با تأثیر فعالیت‌های هوازی بر فرایند بیوژنز میتوکندریایی، مطالعات گسترده‌ای انجام شده که اغلب آنها به تأثیر مثبت فعالیت‌های هوازی بر این فرایند اشاره دارند [۱۳، ۱۴]. در ارتباط با تأثیر فعالیت‌های شدید نیز مطالعات پراکنده‌ای صورت گرفته که افزایش PGC-1 α را در آزمودنی‌های سالم گزارش کرده‌اند [۱۵-۱۸]. در این بین، تأثیر HIIT با توجه به ماهیت این شیوه تمرینی بر فرایند بیوژنز میتوکندریایی در عضله کند انقباض و به‌طور خاص در مبتلایان به آنفارکتوس میوکارد پژوهشی انجام نشده است. لذا با توجه به محدود بودن اطلاعات در مورد تغییرات عوامل محرک بیوژنز میتوکندریایی در اثر آنفارکتوس میوکارد در عضله اسکلتی و همچنین مبهم بودن سازوکار احتمالی تأثیرگذاری تمرین‌های HIIT بر این فرایند، ضرورت انجام این‌گونه پژوهش‌های بیشتر آشکار می‌شود.

بنابراین هدف از این پژوهش بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید رت‌های مبتلا به MI، بر بیوژنز میتوکندریایی عضله سولئوس و برخی و مؤثر بر آن مانند، AMPK و PGC-1 α بود.

1. GE Healthcare
2. Fractional shortening
3. Ejection fraction

نسخه ۱۸ تجزیه و تحلیل شد. برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده و در صورت طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری تی مستقل در سطح معناداری ۰/۰۵ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

توالی پرایمری مورد بررسی عبارت بود از:

AMPK

Forward: 5'-CTCGCCCAATTATGCTGCAC-3'

Reverse: 5'-GGGAGAGTTCCACACAGCAA-3'

PGC-1 α

Forward: 5'-ACCCACAGGATCAGAACAACC-3'

Reverse: 5'-GACAAATGCTCTTTGCTTTATTGC-3'

یافته‌ها

همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است کسر تخلیه و کسر کوتاه شدگی در گروه تجربی ده هفته پس از جراحی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود.

آمار توصیفی نمونه‌های پژوهش در شاخص PGC-1 α و AMPK در جدول ۲ نشان می‌دهد که میانگین شاخص PGC-1 α در گروه تجربی ۱/۳۲ برابر بیشتر از گروه کنترل بود. همچنین میانگین شاخص AMPK در گروه تجربی ۶/۴۶ برابر بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۲).

نتایج آزمون تی مستقل نشان داد بین دو گروه کنترل و تجربی در شاخص PGC-1 α اختلاف معناداری وجود دارد ($p=0/012$) و با توجه به جدول ۲، مقادیر PGC-1 α در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل است (جدول ۲).

بین دو گروه کنترل و HIIT در شاخص AMPK نیز تفاوت معناداری وجود دارد ($p\leq 0/001$). با توجه به جدول ۲ مقادیر شاخص AMPK در گروه تجربی HIIT بیشتر از گروه کنترل است (جدول ۲).

جدول ۲- آمار توصیفی و نتایج آزمون تی برای مقایسه گروه کنترل و HIIT در

شاخص AMPK و PGC-1 α

مقدار p	انحراف معیار \pm میانگین	تعداد	گروه	شاخص
۰/۰۱۲	۳/۶۱۵ \pm ۱/۶۱۰	۶	کنترل	PGC-1 α
	۴/۷۷۵ \pm ۲/۰۶۲	۶	HIIT	
۰/۰۰۱	۱/۳۸۰ \pm ۰/۵۶۰	۶	کنترل	AMPK
	۸/۹۲۷ \pm ۱/۸۶۳	۶	HIIT	

آن به صورت انفرادی محاسبه شد. در نهایت رت‌ها تصادفی به دو گروه تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) گروه کنترل تقسیم شدند و هشت هفته پروتکل‌های تمرینی اجرا شد.

در هر دو گروه تمرینی، رت‌ها قبل از شروع مرحله اصلی تمرین، به مدت پنج دقیقه با سرعت پنج متر در دقیقه گرم کردند. سرعت دویدن رت‌ها به تدریج به میزان ۰/۰۲ متر در ثانیه در هر هفته افزایش یافت و شیب تردمیل در کل دوره تمرینی صفر درجه بود [۲۰]. در مقابل، رت‌های گروه کنترل (مبتلا به انفارکتوس میوکارد) هیچ تمرینی انجام ندادند.

پروتکل تمرین تناوبی خیلی شدید شامل ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل بود که هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵٪ VO₂max و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰-۵۰٪ VO₂max بود. تمرین سه روز در هفته و به مدت هشت هفته [۱۹] به همین شیوه اجرا شد و رت‌ها قبل از شروع فاز اصلی تمرین به مدت ۵ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰٪ VO₂max گرم می‌کردند.

در پایان پس از هشت هفته تمرین رت‌ها تحت عمل جراحی قرار گرفته و نمونه برداری بافت عضله سولئوس برای اندازه‌گیری مقادیر RNA ژن‌های AMPK و PGC-1 α توسط روش qRT-PCR انجام شد.

نمونه‌ها پس از فریز به آزمایشگاه ژنتیک انتقال داده شدند و در آن جا اندازه‌گیری عوامل مذکور به روش Real Time PCR انجام گرفت (کیت آزمایشگاهی با مارک بیونر ساخت کشور کره و دستگاه ریل تایم پی سی آر با مارک استپ وان آ بی آی ساخت کشور آمریکا و پرایمر با مارک ممرت ساخت کشور آلمان).

داده‌های آماری جمع‌آوری شده به کمک آماری SPSS

جدول ۱- کسر تخلیه و کسر کوتاه‌شدگی در گروه‌های تجربی و کنترل

گروه	زمان اکوکاردیوگرافی	کسر تخلیه (%)	کسر کوتاه‌شدگی (%)
HIIT	یک هفته پس از جراحی	۵۹/۵۶۸ \pm ۵/۰۹۵	۲۷/۴۲۱ \pm ۳/۱۲۰
	ده هفته پس از جراحی	۷۷/۴۶۱ \pm ۷/۰۲۲	۴۱/۶۲۵ \pm ۶/۸۴۷
کنترل	یک هفته پس از جراحی	۵۵/۸۵۰ \pm ۱۳/۷۵۸	۲۵/۶۴۳ \pm ۷/۹۶۶
	ده هفته پس از جراحی	۶۴/۴۸۳ \pm ۳/۶۹۵	۳۱/۳۲۰ \pm ۳/۴۶۰

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش حاکی از تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر افزایش بیوژنز میتوکندریایی بود که با نتایج پژوهش‌های پیشین همخوانی داشت. گرچه پژوهشی که مستقیماً به بررسی تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیوژنز میتوکندریایی در عضله کند انقباض بیماران مبتلا به آنفراکتوس میوکارد پرداخته باشد، یافت نشد و همچنین آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین در پژوهش‌های پیشین با پژوهش حاضر متفاوت بود. هوشینو و همکارانش به بررسی اثر چهار هفته HIIT بر تغییرات آنزیم‌های میتوکندریایی در عضلات قرمز و سفید رت‌ها پرداختند. پروتکل تمرینی شامل پنج روز در هفته دویدن با شدت ۳۰ تا ۵۵ متر در دقیقه در ۱۰ است تناوبی به مدت یک دقیقه و دو دقیقه استراحت به مدت چهار هفته بود. نتایج بیانگر افزایش بیشتر PGC-1 α در عضله قرمز (۲۲٪) به نسبت عضله سفید (۶۶٪) بود [۱۵]. لیتل نیز در پژوهش خود بیان کرد یک جلسه HIIT در قالب آزمون دوچرخه وینگیت (چهار ست ۳۰ ثانیه‌ای با چهار دقیقه استراحت بین هر ست) بیان ژن PGC-1 α را در عضله سولئوس بیوپسی شده آزمودنی‌های مرد سالم تا ۲۵٪ افزایش می‌دهد [۱۶]. بیان PGC-1 α در پاسخ به کلسیم و سیگنالینگ ناشی از تحریک عصبی است که از طریق فعال سازی CaMKIV و کلسی نورین A (cnA) صورت می‌گیرد [۱۶].

عزیزی در پژوهش خود بیان داشت که دو ماه تمرین تناوبی شدید (سه روز در هفته) با شدت ۱۲۰٪ سرعت بیشینه موجب افزایش معنی‌دار PGC-1 α در سطح سرمی آزمودنی‌های زن دارای اضافه وزن می‌شود [۱۷]. شرفی دهرحم در پژوهشی با عنوان اثر تمرین ورزشی تناوبی شدید بر بایومارکرهای بیوژنز میتوکندریایی عضلانی در رت‌های نر تأثیر سه هفته HIIT بر بیان ژن‌های PGC-1 α و mtTFA را مورد بررسی قرار داد. نتایج حاکی از افزایش معنادار PGC1- α و mtTFA در رت‌ها به‌طور بود [۱۸].

همان‌طور که گفته شد PGC-1 α کانون توجه در بیوژنز

میتوکندریایی بوده که تحت تأثیر عوامل بالادستی از قبیل NRF-1 و NRF-2 و AMPK افزایش و با تأثیر بر عوامل فرو دست‌ی از قبیل mtTFA بیوژنز میتوکندریایی را القا می‌کند.

به‌نظر می‌رسد در پژوهش حاضر سازگاری با شش هفته تمرین تناوبی خیلی شدید باعث القای عوامل مؤثر در افزایش بیان ژن‌های AMPK و PGC-1 α از جمله هایپوکسی و افزایش ROS شده و بدین وسیله بیوژنز میتوکندریایی را تحریک کرده است.

احتمالاً تنش ناشی از تمرین تناوبی خیلی شدید به‌عنوان محرکی قوی باعث اتساع عروق و افزایش جریان خون در عضلات می‌شود و با تأثیر بر بهتر شدن رهایش کلسیم (Ca^{2+}) در اثر کاهش غلظت ATP میتوکندری، علاوه بر افزایش کلسیم سیتوزولی غلظت کلسیم ماتریکس میتوکندری را نیز سبب شده که سطح کلسیم را به حد کافی افزایش داده و دهیدروژنازهای ماتریکس را فعال می‌کند. یک کیناز اثرگذار فرودست بر مسیر پیام‌رسانی کلسیم یعنی پروتئین کیناز وابسته به کلسیم - کالمودولین نسخه برداری از DNA میتوکندری و تولید میتوکندری به همراه بیش تنظیمی آنزیم‌های میتوکندری را افزایش می‌دهد. این اثر به‌وسیله بیان ژنی PGC-1 α انجام می‌گیرد. به‌طور کلی افزایش مقادیر CaMK و سطوح کلسیم شبکه رتیкулوم اندوسارکوپلاسمی با تأثیر بر عوامل بالادستی بیوژنز میتوکندریایی، میتوزن فعال شده با پروتئین کینازهایی از قبیل PGC-1 α را توسط AMPK افزایش می‌دهد [۵].

احتمالاً در اثر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید سطوح eNOS افزایش یافته است که موجب افزایش cGMP شده و افزایش میزان P38 در نتیجه افزایش ROS [۲۱] را در پی داشته است. تغییر مقادیر داخل سلولی ATP/ADP/AMP به‌دنبال تمرین [۲۲] P38 را افزایش داده که باعث فعال شدن MAPK شده و در نتیجه آن بیان PGC-1 α افزایش یافته [۲۳، ۱۶].

افزایش بیان PGC-1 α در نتیجه افزایش AMPK در

نهایت باعث افزایش بیان mtTFA خواهد شد و باعث تنظیم DNA میتوکندری و ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده در هسته می‌شود [۷].

به‌طور کلی تمامی فاکتورهای رونویسی به‌ویژه PGC-1 α به هم متصل شده و بیان ژن‌های میتوکندری که در هسته کدگذاری شده‌اند را تنظیم و در نهایت باعث القای بیوژنز میتوکندریایی شده است [۷] و با افزایش میتوکندری همراه بوده و عملکرد هوازی را در عضلات کند انقباض رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد افزایش می‌دهند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه مستخرج از طرح پژوهشی با عنوان «تأثیر

هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر عوامل منتخب بیوژنز میتوکندریایی در عضلات کند و تند انقباض رت‌های نر نژاد ویستار مبتلا به آنفارکتوس میوکارد» است که اعتبار آن توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه تأمین شده است و در کمیته اخلاق با کد IR.KUMS.REC.1398.934 مورد تأیید قرار گرفت. از تمام افرادی که در انجام پژوهش حاضر همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

تعارض در منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارضی در منافع انتشار این مقاله

وجود ندارد.

References

1. Shahsavari S, Nazari F, Karimyar Jahromi M, Sadeghi M. Epidemiologic study of hospitalized cardiovascular patients in Jahrom hospitals in 2012- 2013. Iranian journal of cardiovascular nursing. 2013; 2(2):14-21. [Persian]
2. Zoll J, Monassier L, Garnier A, N'Guessan B, Mettauer B, Veksler V, et al. ACE inhibition prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction. Journal of applied physiology. 2006; 101(2):385-391.
3. Dominy JE, Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2013; 5(1-16).
4. Garesse R, Vallejo CG. Animal mitochondrial biogenesis and function: a regulatory cross-talk between two genomes. Gene. 2001; 263(1-2):1-16.
5. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. Nature reviews. Molecular cell biology. 2007; 8(10):774-785.
6. Meirhaeghe A, Crowley V, Lenaghan C, Lelliott C, Green K, Stewart A, et al. Characterization of the human, mouse and rat PGC1 beta (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 beta) gene in vitro and in vivo. The biochemical journal. 2003; 373(Pt 1):155-165.
7. Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. Essays in biochemistry. 2010; 47:69-84.
8. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. Sports medicine. 2002; 32(1):53-73.
9. Truijens MJ, Toussaint HM, Dow J, Levine BD. Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances. Journal of applied physiology. 2003; 94(2):733-743.
10. Fabregat-Andrés Ó, Tierrez A, Mata M, Estornell-Erill J, Ridocci-Soriano F, Monsalve M. Induction of PGC-1 α expression can be detected in blood samples of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. PloS one. 2011; 6(11):1-11.
11. Rimbaud S, Garnier A, Ventura-Clapier R. Mitochondrial biogenesis in cardiac pathophysiology. Pharmacological reports. 2009; 61(1):131-138.
12. Khodai K, Badri N, Rastegar Moghadam Mansori, S. M. The effect of short-term high intensity interval training (HIIT) on some cardiovascular indices, anaerobic power output, jump and sprint performances in active female Students. Journal of sport in biomotor sciences. 2012; 4(8):25-34. [Persian]
13. Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, et al. Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. Cellular physiology and biochemistry. 2015; 37(1):162-175.
14. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. Journal of applied physiology. 2011; 111(4):1066-1071.
15. 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. Applied physiology, nutrition, and metabolism. 2013; 38(3):326-333.

16. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2011; 300(6):R1303-R1310.
17. Azizi G, Ghochannezhad Z. Effect of high intensity interval training (HIIT) on PGC-1 α serum level and lipid profile of overweight women (PhD thesis). Tehran. Pardis Daneshgahi. 2013. [Persian]
18. Sharafi Dehrhm F, Soori R, Rastegar M, Sadegh A. The effect of high intensity interval training on muscular biomarkers of mitochondrial biogenesis in male rats. *The Journal of Babol University of Medical Sciences.* 2017; 19(6):57-63.
19. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation.* 2007; 14(6):753-760.
20. Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂ max and cardiac hypertrophy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* 2001; 280(3):H1301-H1310.
21. Kang C, O'Moore KM, Dickman JR, Ji LL. Exercise activation of muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling is redox sensitive. *Free radical biology & medicine.* 2009; 47(10):1394-1400.
22. Chen ZP, McConell GK, Michell BJ, Snow RJ, Canny BJ, Kemp BE. AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.* 2000; 279(5):E1202-E1206.
23. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology.* 2009; 106(3):929-934.

Effect of eight weeks of high intensity interval training on AMPK and PGC-1 α gene expression levels in the Soleus muscles in rats with myocardial infarction

*Mehran Ghahramani¹, Sara Karbalaefar

Abstract

Background: Myocardial infarction (MI) is the irreversible cell death in parts of myocardium which affects not only cardiovascular system but also other tissues of the body, including skeletal muscle, and in particular the function of mitochondria. It seems that increasing mitochondrial biogenesis is helpful in reducing these complications. Studies have shown that regular exercise increases mitochondrial biogenesis. But its molecular mechanism and the type and intensity of the exercise are not exactly specified. This study intends to examine the effect of eight weeks of high intensity interval training on the gene expression levels of AMPK and PGC-1 α in slow-twitch muscles (Soleus) in rats with myocardial infarction.

Materials and methods: For this purpose, 12 male Wistar rats with myocardial infarction were divided into two experimental groups (30 minutes regular running, each interval including 4 minutes running with a severity of 90-85% VO_2 max and two minutes of active recovery with 50%-60% VO_2 max intensity for three days a week for eight weeks) and control (no exercise). The expression of AMPK and PGC-1 α genes was studied as an effective factor in upstream mitochondrial biogenesis.

Results: The results showed that the expression of AMPK and PGC-1 α genes increased significantly ($p < 0.001$ and $p = 0.012$, respectively).

Conclusion: Eight weeks of high intensity interval training increase mitochondrial biogenesis by affecting AMPK and PGC-1 α genes in the soleus muscles of rats with myocardial infarction.

Keywords: Myocardial Infarction, Mitochondrial Biogenesis, Rats, Training Programs

1. Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.
(*Corresponding Author)
m.ghahramani@iaugh.ac.ir
Mehran.physiology@gmail.com

2. PhD of Exercise physiology, Faculty of physical education, Kish International Campus, University of Tehran, Kish, Iran