تأثیر دو نوع شدت تمرین تناوبی بر بیان ژن NRF1 و NRF2 میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی

دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۲ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۹

مژده نداف فهمیده[۱]، شهرام غلامرضایی[۲*]، رامین شعبانی[۳]

۱. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران ۲. استادیار، دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران ۳. استاد، دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: بیوژنز میتوکندری یک چرخه پیچیده است که شامل هماهنگی بین بیان ژن‌های میتوکندری و ژن‌های هسته‌ای، سپس ورود محصولات به اندامک و تداوم گردش این چرخه می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر دو نوع شدت تمرین تناوبی بر بیان ژن NRF1 و NRF2 میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش نر مدل سکته قلبی مواجهه با ایزوپروترنول به‌صورت تصادفی به سه گروه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) و کنترل (C) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۸ هفته تحت تأثیر تمرین تناوبی قرار گرفتند. تمرین در دو گروه شدت بالا و متوسط با مسافت طی شده همسان شامل اجرای ۱۰ مرحله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت ۹۰–۸۵ و ۷۰–۶۵ درصد VO_2max بود و در این زمان گروه کنترل برنامه تمرینی نداشت. بیان ژن NRF1 و NRF2 میتوکندریایی با استفاده از روش Real Time PCR به‌دست آمد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در بیان ژن NRF1 و NRF2 میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی در سه گروه تمرین و کنترل مشاهده شد ($p\leq۰/۰۰۱$). نتایج آزمون توکی بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن NRF1 و NRF2 در دو گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل بود ($p\leq۰/۰۰۱$). با این حال تمرینات HIIT اثرات بیشتری داشت.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی به نظر می‌رسد که تمرینات تناوبی با شدت بالا و متوسط، به افزایش بیوژنز میتوکندری عضله قلبی منجر می‌شوند.

کلیدواژه‌ها: انفارکتوس قلبی، بیوژنز میتوکندری، تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تناوبی با شدت متوسط

* **نویسنده مسئول:** استادیار، دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

ایمیل: gholamrezaei@iaurasht.ac.ir **تلفن:** ۰۹۱۱۱۸۱۸۳۸۰ **نمابر:** ۰۱۳۳۳۴۴۷۰۵۶

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

مقدمه

آنفارکتوس میوکارد[1] به علت از بین رفتن جریان خون و وقوع یک ایسکمی شدید در بخشی از عضله قلب و انسداد عروق تغذیه کننده عضله قلب، روی می‌دهد (۱). انسداد رگ‌ها و اختلال در عملکرد خون‌رسانی و انتقال اکسیژن، در نتیجه سکته قلبی، بافت‌های گوناگونی از جمله عضله اسکلتی را تحت تأثیر قرار داده و با کاهش حجم میتوکندری‌ها باعث آتروفی عضلانی می‌شود (۲). بیوژنز میتوکندریایی با توانایی خود در ایجاد میتوکندری جدید و افزایش تراکم میتوکندری می‌تواند این عوارض را به حداقل برساند (۳). مهمترین عاملی که به عنوان نشانه‌ای از بیوژنز میتوکندریایی سنجیده می‌شود PGC-1α[2] است که تنظیم‌کننده متابولیسم اکسیداتیو بوده و بیان آن در شرایط هیپوکسی افزایش می‌یابد (۴). این پروتئین در میوکارد بیماران مبتلا به آنفارکتوس، کمتر بیان می‌شود و فعال کننده نسخه‌برداری و فاکتور اصلی در بیوژنز میتوکندریایی است و رونویسی عامل تنفس هسته‌ای ۱ و ۲ (NRF1[4])، (NRF2[5]) را تحریک کرده و منجر به افزایش بیان عامل رونویسی میتوکندریایی A (TFAM)[6] و سایر زیر واحدهای میتوکندریایی زنجیره انتقال الکترون می شود. TFAM ژن هدف NRF1 است که نقش مهمی را در انسجام واکنش‌های متقابل بین میتوکندری و هسته ایفا می‌کند (۵، ۶). این ژن نیز یک فاکتور رونویسی میتوکندری است که فعال‌کننده کلیدی در رونویسی میتوکندری می‌باشد و تنظیم‌کننده اصلی در متابولیسم طبیعی بیوژنز میتوکندریایی و آنژیوژنز بوده و به‌عنوان یک میانجی پیام‌رسان در پاسخ به کمبود اکسیژن و مواد غذایی، عامل رشد اندوتلیال عروقی و سایر فاکتورهای آنژیوژنیک را به طور مؤثری فرا می‌خواند و از این طریق موجب رگ‌زایی می‌شود (۸).

با توجه به نقش کلیدی PGC-1α در بیوژنز میتوکندری، هرگونه تغییر در بیان و یا عملکرد این مولکول باعث نقص عملکرد یا پاتوژنز بیماری‌ها خواهد شد (۹). در بیماری‌های قلبی‌عروقی، دینامیک میتوکندری‌های بافت عضله قلبی دستخوش تغییر می‌شوند و به‌نظر می‌رسد که هر گونه تأثیر عوامل درمانی از قبیل داروها و آثار مفید فعالیت بدنی به واسطه مکانیسم‌های مربوط به بیوژنز میتوکندری اتفاق بیافتد (۱۰). همجوشی میتوکندریایی[7] به بهم پیوستن دو میتوکندری اشاره دارد، در حالی که شکافت میتوکندریایی[8] به تقسیم یک میتوکندری به دو میتوکندری جداگانه تعریف می‌شود. شکافت و همجوشی میتوکندریایی عمدتاً به عملکرد صحیح پروتئین مرتبط با داینامین GTP آز سیتوپلاسمی[9] (Drp1) پروتئین‌های تخصص یافته میتوفیوزین‌های GTP آز مرتبط با داینامین[10] (MFN) و پروتئین‌های آتروفی بصری[11] (OAP-1) بستگی دارد (۱۱). درمان غیر داروئی رایج بیماران پس از سکته قلبی، معمولا شامل انجام فعالیت‌های ورزشی برای بازتوانی قلبی است (۱۲) و نشان داده شده است که تمرین ورزشی دارای اثرات سودمندی بر تغییر شکل بطن چپ پس از انفارکتوس میوکارد می‌باشد (۱۳). وگا و همکاران نیز نشان دادند که تمرین ورزشی بعد از انفارکتوس میوکارد باعث کاهش فیبروز میوکارد و بازیابی عملکرد قلب می‌شود (۱۴). در واقع تمرین ورزشی باعث بازیابی عملکرد میتوکندری از طریق مهار تغییر شکل پاتولوژیک[12] دینامیک میتوکندری می‌شود که می‌تواند با فعال سازی سیگنالینگ ERK1/2-JNK-P53 و افزایش بیان PGC-1α مرتبط باشد (۱۵). در این راستا ورزش منظم اثرات مثبتی بر کاهش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی دارد که به تازگی در پژوهش‌های زیادی تأثیر فعالیت بدنی به تنهایی یا در ترکیب با سایر مداخلات بر آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها تأیید شده است (۱۶).

در ارتباط با تأثیر فعالیت‌های استقامتی بر فرایند بیوژنز میتوکندریایی، مطالعات گسترده‌ای انجام شده که اغلب آنها به تأثیر مثبت فعالیت‌های استقامتی بر این فرایند اشاره دارند (۱۲، ۱۹، ۱۷). به تازگی، تمرینات تناوبی خیلی شدید مورد توجه پژوهشگران حیطه سلامت قرار گرفته است. این تمرین، محرکی قوی برای سازگاری‌های قلبی–عروقی و عضلانی می-

[1] MI or infraction Myocardial
[2] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
3 Nuclear respiratory factor
[4] Nuclear factor-erythroid factor 1-related factor 1
[5] Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2
[6] Mitochondrial transcription factor
[7] Mitochondria Fusion
[8] Mitochondria Fission
[9] Cytoplasmic GTPase Dynamin Related Protein 1
[10] Dynamin-related GTPases Mitofusins Specialized Proteins
[11] Optic Atrophy Protein 1
[12] Pathological deformity

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

باشد و باعث افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی، متابولیسم، افزایش عملکرد ورزشی، کاهش استفاده از کربوهیدرات و اتکا به چربی، بهتر شدن عملکرد انسولین و کاهش فشار خون می-شود (۱۸). با توجه به تأثیر این شیوه تمرینی بر افزایش توده‌ی عضله‌ی اسکلتی و هایپرتروفی عضلانی، احتمال می‌رود بتوانند بر فرایند بیوژنز میتوکندریایی و افزایش چگالی و تراکم میتوکندری‌ها مؤثر باشد (۱۸). در رابطه با نقش تمرینات تناوبی با شدت بالا[1] HIIT در ایجاد بیوژنز میتوکندریایی اطلاعات کمی در دست است و تحقیقی مبنی بر تأثیر دو روش تمرین تناوبی بر عوامل بالادستی PGC-1α در عضله‌ی قلبی مبتلایان به آنفارکتوس میوکارد انجام نگرفته است. لذا سنجش تعامل بین عوامل مؤثر در این فرایند و همچنین سازوکار احتمالی تأثیرگذاری HIIT بر آن و افزایش تراکم میتوکندری جهت ارتقای عملکرد قلبی و عروقی بیماران یک مزیت سازش یافته می‌باشد و می‌تواند در ارتقای کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سکته قلبی مؤثر باشد (۱۹). از سویی، HIIT با دارا بودن فواصل استراحتی مناسب، حجم کمتر و بهره‌وری زمانی بیشتر، انتخاب بهتری در مقایسه با تمرین های تداومی سنتی برای بیماران هستند و نشان داده شده است که تمرینات تناوبی شدید اگرچه سبب بهبودی در بازیافت میوکارد آسیب دیده می‌شود اما هنوز چگونگی اثرات این تمرین‌ها بر تغییر شرایط بیوژنز میتوکندری میوکارد در شرایط پاتولوژیک شفاف سازی نشده است (۱۸).

بنابراین انفارکتوس قلبی باعث مختل شدن بیوژنز میتوکندریایی در میوکارد می‌شود و تمرین ورزشی توانایی این را دارد که این اختلال را بهبود بخشد ولی در زمینه بررسی اثر همزمان دو شدت تمرین تناوبی بر بیان ژن NRF1 و NRF2 تحقیقات کمی انجام گرفته است و نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود. لذا به منظور پاسخ به ابهامات موجود، به مقایسه دو نوع شدت تمرین تناوبی بر برخی از بیومارکرهای بیوژنز میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی پرداخته شد.

روش کار

مطالعه تجربی حاضر بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار که از مؤسسه پاستور ایران خریداری شده بودند انجام شد. شرایط نگهداری برای همه نمونه‌ها یکسان و با دمای (۲±۲۲سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی (۵±۵۰٪) و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ کنترل شد. جهت جلوگیری از فشار و تغییر شرایط فیزیولوژیک، موش‌ها به مدت دو هفته در حیوان خانه مرکزی آزمایشگاه، تحت شرایط جدید قرار گرفتند. در پژوهش حاضر کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بیهوشی و کشتن حیوان) بر اساس AAALAC رعایت گردید. جهت ایجاد آنفارکتوس تجربی میوکارد از تزریق درون صفاقی ایزوپروترنول به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به‌صورت محلول در نرمال سالین در دو روز متوالی و با فاصله ۲۴ ساعت استفاده شد (۱۱). برای اطمینان از القای آنفارکتوس میوکارد تجربی، از اندازه‌گیری تروپونین I قلبی (cTnI) با استفاده از کیت شرکت vidas (TNHS) استفاده شد که با ریختن مستقیم نمونه خونی با قطره‌چکان روی نوار اندازه‌گیری و مثبت شدن جواب، موش‌های صحرایی واجد شرایط وارد تحقیق شدند (۱۵). در واقع کیت سریع تروپونین برای تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) به‌صورت کلی مورد استفاده قرار می‌گیرد و با تشخیص میزان گردش cTnI در تشخیص حملات قلبی بسیاری کاربردی است. پس از اطمینان از القای آنفارکتوس میوکارد، ۲۴ سر موش صحرایی جهت آشنایی با نحوه فعالیت روی نوارگردان الکترونیکی هوشمند حیوانی در برنامه آشنایی شرکت داده شدند. ابتدا موش‌های صحرایی به مدت یک هفته در طی پنج جلسه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۸ تا ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان به فعالیت پرداختند. گفتنی است به منظور آشناکردن موش های صحرایی با پروتکل‌های اصلی، شیب نوار گردان به تدریج در هر جلسه افزایش پیدا کرد تا در جلسه‌های چهارم و پنجم به شیب ۲۵ درجه رسید. موش‌های صحرایی پس از آشنایی با نحوه فعالیت روی نوارگردان، به‌طور تصادفی به ۳ گروه (هر گروه ۸ سر)، تمرین تناوبی با شدت بالا، تمرین تناوبی با شدت متوسط و کنترل تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از تزریق دوم ایزوپروترنول، مداخلات تمرینی آغاز شد.

پروتکل‌های تمرین تناوبی

موش‌های صحرایی گروه‌های تمرین به مدت ۸ هفته در برنامه‌ی تمرینی تناوبی روی نوارگردان الکترونیکی هوشمند

[1] High intensity interval training

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

حیوانی شرکت کردند. پروتکل HIIT مورد استفاده، برنامه تمرینی تعدیل‌شده توسط هافستاد[1] و همکاران (۲۰۱۳) بود که به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوارگردان اجرا شد. پروتکل HIIT شامل اجرای ۱۰ مرحله فعالیت ۴ دقیقه ای با شدت ۹۰–۸۵ درصد VO_2max و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای بود که به صورت پیش‌رونده تا هفته ششم، سرعت نوارگردان افزایش یافت و دو هفته پایانی (هفتم و هشتم) سرعت نوارگردان حفظ شد. بر این اساس، سرعت نوارگردان از ۲۵ متر بر دقیقه در هفته اول به ۳۲ متر بر دقیقه در هفته ششم رسید و دو هفته پایانی این سرعت حفظ شد. همچنین، دوره-های استراحت فعال از سرعت ۱۱ متر بر دقیقه در هفته اول به سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در هفته هشتم رسید و دو هفته پایانی این سرعت حفظ شد (۲۰).

پروتکل MIIT شامل اجرای ۱۳ مرحله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت ۷۰–۶۵ درصد VO_2max و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای بود که مسافت طی شده با پروتکل HIIT همسان شد و به صورت پیش‌رونده تا هفته ششم، هر هفته سرعت نوارگردان افزایش یافت. بر این اساس، سرعت نوارگردان در هفته اول از ۱۶ متر به ۲۳ متر بر دقیقه در هفته ششم رسید و دو هفته پایانی (هفتم و هشتم) سرعت نوارگردان حفظ شد. لازم به ذکر است ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرینی اجرا شد (۲۰).

توان هوازی از پروتکل غیرمستقیم با استفاده از نوارگردان برآورد شد. بر این اساس، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن، آزمون دویدن موش های صحرایی شروع و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۰/۰۳ m/s (۱/۸ m/min تا ۲) افزایش یافت تا حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. سرعتی که در آن VO_2max بدست آمد به عنوان سرعت ماکزیمم تعریف شد (۲۰).

جراحی حیوانات آزمایشگاهی و استخراج نمونه

در این تحقیق سعی بر آن بود تا حیوانات مورد مطالعه در کمترین زمان ممکن و با حداقل درد و آزار کشته شوند. تمامی موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، توسط تزریق درون‌صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش و تشریح شدند و در ادامه پس از شکافتن و کنار زدن بافت‌های سطحی، بافت قلب خارج شد. بافت عضله قلبی نمونه‌برداری شده پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰٪ غوطه‌ور گردیده و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. اندازه‌گیری بیان ژن‌های مورد نظر عضله قلبی به وسیله تکنیک Real Time PCR و پس از کمی‌سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $\Delta\Delta ct$ انجام شد. واکنش PCR با استفاده از master mix (Applied Biosystems) PCR و SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence ABI Step One Detection Systems. Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ ارائه شده است.

آنالیز آماری

در این بخش ابتدا توزیع توأم و بهنجار داده‌ها توسط آزمون شاپیرو ویلک مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس داده‌های حاصله توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف میزان شاخص‌های موردنظر بین گروه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. محاسبات آماری در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ و با استفاده از نرم افزار SPSS21 انجام شد.

[1] Hafstad

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

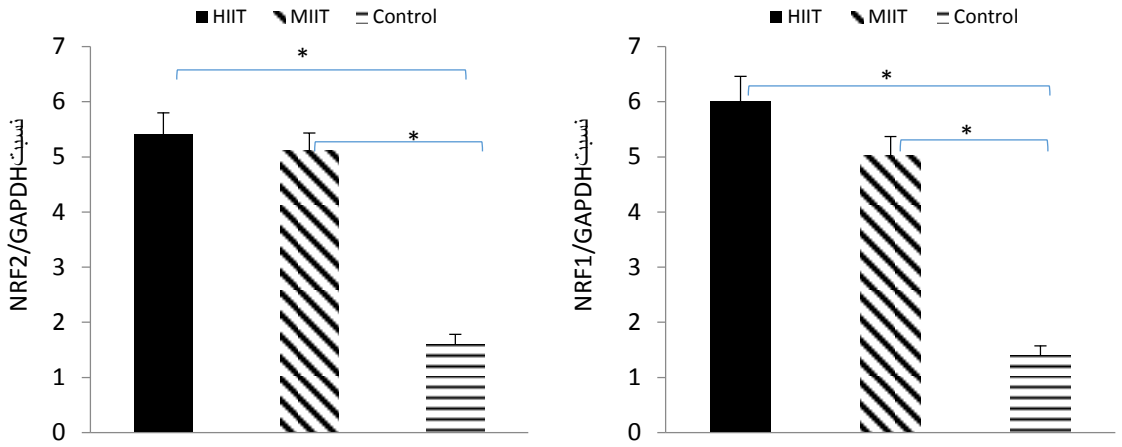
[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

Gene	Forward/ Reverse	Primer(5 to3)	tm	Product length	Accession Number
NRF1	Forward	TACATGGCCCCAGCATGCGA	61.14	95	XM_007254288.2
	Reverse	GGCGAAGTTTGTCGACCTCA	61.21		
NRF2	Forward	ATCCAAGACCAGGGTGGCTG	61.07	176	XM_015478844.1
	Reverse	ACGAGTGCAAGGCAGTGGGA	59.28		

نتایج

تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقایسه بیان ژن-های NRF1 و NRF2 میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی در سه گروه تمرین تناوبی با شدت بالا، متوسط و کنترل تفاوت معنی‌دار بین میانگین سه گروه را نشان داد (p≤۰/۰۰۱). نتایج آزمون توکی بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن NRF1 و NRF2 در دو گروه HIIT و MIIT نسبت به گروه کنترل بود (p≤۰/۰۰۱). هر چند بیان ژن‌های NRF1 و NRF2 در گروه HITT (p≤۰/۰۰۱) بیشتر از گروه MIIT (p≤۰/۰۰۱) بود اما از اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (p>۰/۰۵).



شکل ۱. تأثیر دو نوع شدت تمرین تناوبی بر بیان ژن‌های NRF1 و NRF2 میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی. میانگین متغیرهای پژوهش در سه گروه به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. (* تفاوت معنی‌دار بین دو گروه). بر اساس یافته‌های پژوهش بین دو گروه تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (p≤۰/۱۸۷). بین هر دو گروه تمرین تناوبی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (p≤۰/۰۰۱)

بحث

نتایج پژوهش حاضر بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های NRF1 و NRF2 میتوکندریایی کاردیومیوسیت موش‌های نر مدل سکته قلبی در دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود. نتایج این پژوهش با نتایج حاصل از مطالعات Little و همکاران (۱۳) و Hoshino و همکاران (۱۵) همسو بود. به نظر می رسد در پژوهش حاضر سازگاری با هشت هفته تمرین تناوبی باعث القای عوامل موثر در افزایش بیان ژن‌های NRF1 و NRF2 شده و بدین‌وسیله بیوژنز میتوکندریایی را تحریک کرده است. احتمالا تنش ناشی از تمرین با شدت بالا به عنوان محرکی قوی باعث اتساع عروق و افزایش جریان خون در عضلات می-شود (۲۶) و با تأثیر بر بهتر شدن رهایش کلسیم در اثر کاهش غلظت ATP میتوکندری، علاوه بر کاهش غلظت 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 (۲۱). یک کیناز اثرگذار در فرودست

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

در مسیر پیام‌رسانی کلسیم یعنی پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین نسخه‌برداری از DNA میتوکندری و تولید میتوکندری به همراه بیش‌تنظیمی آنزیم‌های میتوکندری را افزایش می‌دهد. این اثر به وسیله بیان ژنی PGC-1α انجام می‌گیرد (۲۴). به طور کلی افزایش مقادیر CaMK و سطوح کلسیم شبکه رتیکولوم اندوسارکوپلاسمی با تأثیر بر عوامل بالادستی بیوژنز میتوکندریایی، میتوژن فعال شده با پروتئین کینازهایی از قبیل PGC-1α را توسط AMPK و CaMK و NRF1 و NRF2 افزایش می‌دهد (۲۵). PGC-1α فعال شده توسط تمرین تناوبی با شدت بالا به فاکتور رونویسی متصل شده و بیان ژن‌های میتوکندری که در هسته واقع شده اند را تنظیم می‌کند و همچنین در فعال سازی NRF1 و NRF2 و Tfam موثر است. Tfam تولید شده به میتوکندری وارد شده و باعث تنظیم DNA میتوکندری و ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده در هسته می‌شود (۲۲). اخیراً نشان داده شده است که پویایی میتوکندریایی در طول بیماری‌های مختلف تغییر می‌یابد، بدین صورت که قطعه قطعه شدن میتوکندری‌ها و بیان Drp1 افزایش می‌یابد و این حالت هموستاز سلول‌های بنیادی را متأثر می‌سازد. چنین اثراتی می‌تواند به شدت با تخریب بافت ناشی از انفارکتوس قلبی مرتبط باشد (۲۴). همچنین، مطالعات دیگر بیان داشته است که افزایش همجوشی میتوکندریایی محرک اصلی بقا نیست، اما برای زنده ماندن حیوانات در طول عمر طبیعی خود ضروری می‌باشد (۲۳). Kang و همکاران (۲۴) و Sandri و همکاران (۱۰) عنوان کردند سطح پایه‌ی بالای PGC-1α می‌تواند هدر رفت میتوکندریایی و آتروفی عضلانی ناشی از بیماری قلبی را کاهش دهد. اگرچه در پژوهش حاضر تأثیر تمرین تناوبی بر بیان ژن‌های مربوطه بررسی نگردید، اما Kang و همکاران تأثیر مثبت این پروتکل بر عملکرد و افزایش محتوی میتوکندریایی و به ویژه بیان PGC-1α را به اثبات رسانده بودند و از طرف دیگر افزایش ظرفیت هوازی رت‌ها تأیید کننده این بود که بتوان گفت بیان PGC-1α و محتوی میتوکندریایی در پی ۸ هفته تمرین تناوبی افزایش یافته است. اصلی‌ترین محدودیت این پژوهش عدم وجود گروه کنترل سالم بود. در نتیجه نمی‌توان به صورت دقیق گفت که بیان ژن‌های NRF1 و NRF2 تا چه اندازه بهبود یافته است.

نتیجه‌گیری

اختلالات میتوکندریایی به عنوان یکی از فرضیه‌های رایج در فرایند بیماری‌های قلبی، مطرح و شواهد زیادی نشان می‌دهند که اختلال در بیوژنز میتوکندریایی و عدم تعادل بین شکافت و همجوشی میتوکندریایی در این بیماری دخیل است (۲۷). مهمترین یافته‌های تحقیق حاضر این بود که هر دو روش تمرین تناوبی با شدت بالا و متوسط پس از هشت هفته تمرین تناوبی منجر به افزایش بیان ژن‌های درگیر در تنظیم فرآیندهای بیوژنز و ادغام میتوکندریایی می‌شود، اما میزان تغییرات در گروه HIIT نسبت به گروه MIIT، بهبودی بیشتری داشت اما معنی‌دار نبود. این یافته‌ها نشان دهنده تأثیر تمرین تناوبی در محافظت از بروز نقص میتوکندریایی در دوران سکته قلبی است. اگرچه دلیل اصلی آن هنوز کامل مشخص نیست، اما سطح بالای PGC-1α در دوره تمرین تناوبی می‌تواند از کیفیت میتوکندریایی در این دوران محافظت کند.

تشکر و قدردانی

از تمامی دوستان و همراهان که در به ثمر نشستن این مقاله نویسندگان را مورد مهربانی قرار دادند صمیمانه تشکر می نماییم. پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه آزاد واحد رشت به شماره مرجع IR.IAU.RAST.REC.1400.010 و سامانه پژوهشیار به تأیید رسیده است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

References

1. Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton WW, Weinberg S, Joseph J, Lopez M, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010; 107(19):8788-93.
2. Kuznetsov AV, Margreiter R. Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity. International Journal of Molecular Sciences. 2009; 10(4):1911-29.
3. Twig G, Shirihai OS. The interplay between mitochondrial dynamics and mitophagy. Antioxidants Redox Signaling. 2011; 14(10):1939-51.
4. Rojo M, Legros F, Chateau D, Lombès A. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo. Journal of Cell Science. 2002; 115(8):1663-74.
5. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. The Journal of cell biology. 2008; 183(5):795- 803.
6. Adhihetty PJ, Uguccioni G, Leick L, Hidalgo J, Pilegaard H, Hood DA. The role of PGC-1α on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2009; 297(1):C217-25.
7. Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. Journal of Cell Science. 2001; 114(5):867-74.
8. Ishihara N, Eura Y, Mihara K. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity. Journal of Cell Science. 2004; 117(26):6535-46.
9. Iqbal S, Ostojic O, Singh K, Joseph AM, Hood DA. Expression of mitochondrial fission and fusion regulatory proteins in skeletal muscle during chronic use and disuse. Journal of Muscle and nerve. 2013; 48(6):963-70.
10. Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, et al. PGC-1α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006; 103(44):16260-5.
11. Adhihetty PJ, O'Leary MF, Chabi B, Wicks KL, Hood DA. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2007; 102(3):1143-51.
12. Iqbal S, Ostojic O, Singh K, Joseph AM, Hood DA. Expression of mitochondrial fission and fusion regulatory proteins in skeletal muscle during chronic use and disuse. Muscle and Nerve. 2013; 48(6):963-70.
13. Little J P, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky M A, Gibala M J. 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): 1303- 1310.
14. Vega-Lugo JA, Parodi-Rullán RM, Soto-Prado J, Chapa-Dubocq X, Javadov S. The effects of myocardial infarction with or without subsequent reperfusion on respiratory function of mitochondria in rat heart. The FASEB Journal. 2017; 31(1):1080.8-.8.
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. Appl Physiol Nutr Metab 2013; 38(3): 326- 333.
16. Kang C, Chung E, Diffee G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1α. Experimental Gerontology. 2013; 48(11):1343-50.
17. Pace C, Dagda R, Angermann J. Antioxidants Protect against arsenic induced mitochondrial cardio-toxicity. Toxics. 2017;5(4):38-46.
18. Sun L, Sun S, Zeng S, Li Y, Pan W, Zhang Z. Expression of circulating microRNA-1 and microRNA-133 in pediatric patients with tachycardia. Journal of Molecular Medicine Reports. 2015;11(6):4039-46.
19. Zhao Y, Fu J, Gao B. Effects of different intensity exercise training on apoptosis-related microRNAs and the targeted proteins in cardiomyocytes. Chinese Journal of Applied Physiology. 2018;34(1):93-6.
20. Sangstad AD, Kaspersen K-HF, , Basnet P, Ytrehus K, Acharya G.Hafstad AD. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. Journal of PloS One. 2015;10 (11):e0143095.
21. Hall A, Burke N, Dongworth R, Hausenloy D. Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease. British Journal of Pharmacology. 2014;171(8):1890-906.
22. Sacheck, J. M., Hyatt, J. P. K., Raffaello, A., Jagoe, R. T., Roy, R. R., Edgerton, V. R. Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

wasting during systemic diseases. The FASEB Journal. 2007; 21 (1), 140-155.
23. Jiang H-K, Wang Y-H, Sun L, He X, Zhao M, Feng Z-H, et al. Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics. International Journal of Molecular Sciences. 2017;.15(4):5304-22.
24. Kang C, Goodman CA, Hornberger TA, Ji LL. PGC-1α overexpression by in vivo transfection attenuates mitochondrial deterioration of skeletal muscle caused by immobilization. The FASEB Journal. 2015; 29(10):4092-106.
25. Faist V, König J, Höger H, Elmadfa I. Decreased mitochondrial oxygen consumption and antioxidant enzyme activities in skeletal muscle of dystrophic mice after low-intensity exercise. Annals of Nutrition and Metabolism. 2001; 45(2):58-66.
26. Disatnik M-H, Ferreira JC, Campos JC, Gomes KS, Dourado PM, Qi X, et al. Acute inhibition of excessive mitochondrial fission after myocardial infarction prevents long-term cardiac dysfunction. Journal of The American Heart Association. 2013; 2(5):e000461.
27. Hadidi V, Kordi M, Gaeini A, Nekoie A, Shafie A, Hajati Modaraie M. Effect of eight weeks high intensity interval training on gene expression of PGC-1α, in male healthy rats fast-slow twitch muscles. Harkat Journal. 2015; 7(4): 661-673. (in Persian).

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]

The Effect of Two Types of Interval Training Intensity on Mitochondrial NRF1 and NRF2 Mitochondrial Gene Expression in Male Rats Myocardial Infarction Models

Received: 11 Apr 2022 Accepted: 19 Jun 2022

Mojdeh Nadaf fahmideh[1], Shahram Gholamrezaei [2*], Ramin Shabani[3]

1. PhD Student in Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran 2. Assistant Professor, PhD in Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht , Iran 3. Professor, PhD in Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Science, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Abstract

Introduction: Mitochondrial biogenesis is a complex cycle that involves the coordination between the expression of mitochondrial genes and nuclear genes, and then the entry of products into the organelle and the continuity of the circulation of this cycle. The purpose of this study was to investigate the effect of two types of interval training intensity on mitochondrial NRF1 and NRF2 mitochondrial gene expression in male rats' myocardial infarction models

Materials and Methods: In this experimental study, 24 male stroke rats exposed to isoproterenol, were randomly divided into three groups: high-intensity intermittent exercise (HIIT), moderate-intensity intermittent exercise (MIIT), and control (C). Exercise groups were influenced by periodic exercise for 8 weeks. Exercise in the two groups of high and medium intensity, with the same distance traveled, included 10-minute activities with an intensity of 85-90 and 70-65% VO2max.;at this time the control group did not have a training program. Mitochondrial NRF1 and NRF2 gene expression was obtained by real-time PCR.

Results: Significant differences were observed in the expression of mitochondrial NRF1 and NRF2 genes in cardiomyocytes of male myocardial infarction rats in three training and control groups ($p \leq 0.001$). The results of Tukey test showed a significant increase in NRF1 and NRF2 gene expression in the two interval training groups compared to the control group ($p \leq 0.001$). However, HIIT had more effects

Conclusion: In general, HIIT and MIIT appear to increase myocardial mitochondrial biogenesis..

Keywords: Myocardial infarction, Mitochondrial biogenesis, HIIT.MIIT

***Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Email: gholamrezaei@iaurasht.ac.ir Tel: +989111818380 Fax: +9801333447056

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1401.9.1.6.2]