Kharazmi University

Research in Sport Medicine and Technology

Print ISSN: 2252 - 0708 Online ISSN: 2588 - 3925

Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]

[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

The Effect Of High Intensity Aerobic Training On Mitochondrial DNA Copy Number In Visceral Adipose Tissue Of Ovariectomized Rats Fed With High-Fat Diet

Shokoufeh Kheradmand[1] | Elahe Talebi-Garakani[2] | Khadijeh Nasiri[3]

1. PhD. Student in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
3. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

CrossMark

corresponding author: Elahe Talebi-Garakani; e.talebi@umz.ac.ir

ARTICLE INFO

Article type:
Research Article

Article history:
Received: 06 June 2023
Revised: 27 April 2023
Accepted: 07 September 2023

Keywords:
Ovariectomized, Visceral Adipose Tissue, Intense Aerobic Exercise Training, mtDNAcn, Tfam

How to Cite:
Kheradmand, S. Talebi-Garakani, E. Nasiri, K. The Effect Of High Intensity Aerobic Training On Mitochondrial DNA Copy Number In Visceral Adipose Tissue Of Ovariectomized Rats Fed With High-Fat Diet. ***Research In Sport Medicine and Technology*, 2023: 13(26): 18-29.**

The prevalence of obesity in postmenopausal women is higher compared to men. A decrease in estrogen with menopause leads to dysfunction in mitochondria. The purpose of this study is to investigate the effect of high intensity aerobic training(HIT) on the copy number of mitochondrial genome (mtDNAcn) and mitochondrial transcription factor A(Tfam) in visceral adipose tissue(VAT) in ovariectomized(OVX) rats fed with high-fat diet(HFD). 40 rats (8 weeks, 200±20 gr) were divided into 5 groups:1) normal diet (ND), 2) ND+OVX, 3) HFD, 4) HFD+OVX, and 5) HFD+OVX+HIT. HIT performed aerobic training (80-85% of maximum oxygen consumption) for 8 weeks/5 sessions/42 minutes.48 hours after the last training session, VAT samples were taken to evaluate mtDNAcn and Tfam gene expression by qRT-PCR method. ANOVA and LSD tests were used to compare the differences between groups. OVX and HFD didn't lead to a significant change in Tfam gene expression, but caused a significant decrease in the mtDNAcn compared to the control group. HIT caused a significant increase in Tfam gene expression compared to the control group and Tfam gene expression and mtDNAcn compared to the HFD+OVX. Hence, HIT improves mitochondrial function through mtDNAcn and Tfam gene expression in VAT in OVX rats fed by HFD.

Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e: CC BY-NC license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

پژوهش در طب ورزشی و فناوری

شاپا چاپی: ۰۷۰۸-۲۲۵۲ شاپا الکترونیکی: ۳۹۲۵-۲۵۸۸

Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]

[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

تأثیر تمرین هوازی شدید بر تعداد کپی DNA میتوکندری بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی فاقد تخمدان و تغذیه شده با غذای پرچرب

شکوفه خردمند [۱] | الهه طالبی گرکانی [۲*] | خدیجه نصیری [۳]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

نویسنده مسئول: الهه طالبی گرکانی e.talebi@umz.ac.ir

اطلاعات مقاله:

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۱۶

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۴/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱

واژه‌های کلیدی:

اورکتومی، بافت چرب احشایی، فعالیت ورزشی هوازی شدید، mtDNAcn، Tfam

ارجاع:

شکوفه خردمند، الهه طالبی گرکانی، خدیجه نصیری. **تأثیر تمرین هوازی شدید بر تعداد کپی DNA میتوکندری بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی فاقد تخمدان و تغذیه شده با غذای پرچرب**. پژوهش در طب ورزشی و فناوری. ۱۴۰۲: ۱۳(۲۶):۲۹-۱۸

چکیده

شیوع چاقی در زنان یائسه نسبت به مردان بیشتر است. کاهش استروژن هنگام یائسگی موجب اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی شدید (HIT) بر تعداد کپی‌های ژنوم میتوکندری (mtDNAcn) و فاکتور رونویسی میتوکندری A (Tfam) در بافت چرب احشایی (VAT) موش‌های صحرایی اورکتومی (OVX) و تغذیه شده با غذای پرچرب (HFD) بود. ۴۰ سر موش (۸ هفته‌ای، ۲۰±۲۰۰ گرم) به ۵ گروه:۱) غذای نرمال (ND) 2) ND+OVX 3) HFD 4) HFD+ OVX5) HFD+OVX+HIT، تقسیم شدند. HIT به مدت ۸ هفته/۵ جلسه در هفته/۴۲ دقیقه تمرین هوازی (۸۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) اجرا شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین از VAT برای ارزیابی mtDNAcn و بیان ژن Tfam به روش qRT-PCR، نمونه‌برداری شد. از آزمون ANOVA و LSD جهت مقایسه تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. OVX و HFD منجر به تغییر معنادار بیان ژن Tfam نشد اما موجب کاهش معنادار mtDNAcn نسبت به گروه کنترل شد. HIT موجب افزایش معنادار بیان ژن Tfam نسبت به گروه کنترل و بیان ژن Tfam و mtDNAcn نسبت به گروه HFD+ OVX گردید؛ بنابراین HIT با افزایش mtDNAcn و بیان ژن Tfam موجب بهبود عملکرد میتوکندریایی در VAT موش‌های صحرایی OVX و تغذیه شده با HFD می‌شود.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]

[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

مقدمه

یائسگی به عنوان پایان خود به خودی قاعدگی است که با از دست دادن فعالیت فولیکولی تخمدان (۱) و توقف تولید هورمون‌های آن به ویژه استروژن (۲) مشخص می‌گردد. کاهش استروژن به عنوان یک عامل مهم آغازگر چاقی شناخته شده است (۳). به علاوه کاهش استرادیول (E2)[1] با افزایش خطر برخی اختلالات متابولیکی همراه است (٤)؛ بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که زنان پس از یائسگی با تغییرات نامطلوبی در ترکیب بدن (۵)، چاقی و اختلالات مرتبط با آن (۲) از جمله افزایش چربی کل بدن (٦)، رسوب چربی مرکزی در شکم (۵, ۷) و بافت چربی احشایی (VAT)[2] مواجه شوند (٦). بیشتر بزرگ سالان به‌طور فزاینده‌ای دچار اضافه‌وزن می شوند و شیوع اضافه‌وزن در زنان یائسه با سرعت بیشتری در حال رشد است. به هر حال هنوز روشن نیست که آیا گذار یائسگی به خودی خود منجر به افزایش وزن می‌شود یا خیر، اما روشن است که نقص فیزیولوژیکی در استروژن تغییراتی در توزیع چربی ایجاد می‌کند که خطر ابتلا به سندرم متابولیک، دیابت و بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهد (۸). اختلال در عملکرد میتوکندری به عنوان یکی از مهم‌ترین تغییرات مرتبط با چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن شناخته شده است که کمبود استروژن نیز به‌شدت با اختلال در میتوکندری مرتبط است (۷). ازاین‌رو، عملکرد میتوکندری می‌تواند به عنوان هدف درمانی برای اختلالات متابولیکی به ویژه با یائسگی باشد.

میتوکندری یک اندامک درون سلولی است که در آن فسفوریلاسیون اکسیداتیو و واکنش‌های شیمیایی نظیر چرخه‌ی اسیدسیتریک رخ می‌دهد. میتوکندری برخلاف سایر اندامک‌ها، DNA ویژه‌ی خود را دارد. DNA میتوکندری (mtDNA)[3] تعداد ۱۳ ژن را کدگذاری می‌کند که برای فسفوریلاسیون اکسیداتیو ضروری هستند. mtDNA نیمه عمر کوتاه‌تر و سرعت جهش‌پذیری بالاتری نسبت به DNA هسته‌ای دارد، زیرا به راحتی در معرض رادیکال‌های آزاد، محصولات جانبی فسفوریلاسیون اکسیداتیو، قرار گرفته و توسط آن‌ها آسیب می‌بینند (۹). یکی از عوامل رونویسی که به‌احتمال‌زیاد در هماهنگی و تنظیم پروتئین‌های میتوکندری نقش دارد فاکتور رونویسی میتوکندری A (Tfam)[4] است. Tfam یک پروتئین ۲۵ کیلو دالتونی با رمزگذاری هسته‌ای متصل به DNA است که قادر به انتقال به میتوکندری است و همراه با RNA پلیمراز به پروموتورهای میتوکندری متصل می شود (۱۰). تعداد کپی mtDNA (mtDNAcn) در سلول‌های چربی فراوان است و با افزایش سن اندکی کاهش می‌یابد (۱۱). کمبود استروژن تعداد کپی mtDNA را در موش‌های تخمدان برداشته شده (OVX)[5] کاهش می‌دهد (۷). OVX یا همان خروج تخمدان‌ها از بدن، به عنوان مدلی از یائسگی انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. OVX در موش‌ها موجب افزایش توده‌ی بدنی تام و توده بافت چربی تام

1. Estradiol
2. Visceral adipose tissue
3. Mitochondrial DNA
4. Mitochondrial transcription factor A
5. Ovariectomy

می شود که تا حدودی می‌تواند به دلیل افزایش انرژی مصرفی باشد که حاکی از آن است که احتمالاً تغییر در متابولیسم انرژی در جانورانی که دچار نقص E2 شده‌اند رخ می‌دهد (٤).

تمرینات ورزشی منظم یکی از راهبردهای درمانی غیردارویی برای اختلالات متابولیکی است که می‌تواند برای بهبود عملکرد میتوکندری نیز مؤثر باشد (۱۲). با این حال، سازگاری ناشی از تمرینات ورزشی وابسته به مؤلفه‌های تمرین ورزشی بستگی دارد و به میزان چشمگیری بین افراد متفاوت است (۱۳). در همین راستا، نشان داده شده است که در موش‌های صحرایی نر پس از ۳ هفته تمرین ورزشی تناوبی با شدت بالا روی نوار گردان مقادیر TFAM در مغز افزایش‌یافته است (۱۲). ۲۰ هفته شنا کردن نیز با شدت متوسط توانست تعداد mtDNAcn را در عضله اسکلتی موش افزایش دهد (١٤). همچنین افزایش در محتوی میتوکندری بافت چربی سفید و همچنین بیان پروتئین اصلی مرتبط با آن یعنی PGC-1α در رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب گزارش‌شده است (۱۵). در مجموع، با وجود آثار مفید تمرینات ورزشی با شدت بالا بر محتوی میتوکندری، این تغییرات در دوران یائسگی کمتر بررسی شده است. ازاین‌رو، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی با شدت بالا بر تعداد mtDNAcn و بیان ژن Tfam در بافت چربی احشایی موش‌های فاقد تخمدان و تغذیه شده با غذای پرچرب بود. فرض بر آن است که تمرین ورزشی هوازی شدید بتواند بر تعداد کپی‌های mtDNA و بیان ژن Tfam در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی فاقد تخمدان و تغذیه شده با غذای پرچرب اثر بگذارد.

روش تحقیق

٤٠ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با دامنه‌ی وزنی ۲۰ ±۲۰۰ گرم از موسسه سرم سازی رازی کرج خریداری شد. حیوانات در محیط آزمایشگاه با دمای C ° ۲۲±۲ و چرخه‌ی تاریکی روشنایی ۱۲:۱۲ قرار داده شدند و دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند. پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند. ۱) غذای نرمال، ۲) غذای نرمال+ اوارکتومی، ۳) غذای پرچرب، ٤) غذای پرچرب + اوارکتومی، ۵) غذای پرچرب+ اوارکتومی+ تمرین شدید.

برای انجام اوارکتومی (پس از یک هفته سازگاری با محیط) حیوانات با مخلوطی از کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. حیوانات ابتدا به حالت استراحت روی سطح کناری بدن قرار داده می‌شدند به نحوی که سطح شکمی در امتداد دم به سمت جراح قرار گیرد. سپس موهای محل جراحی تراشیده و استریل شد. برای رسیدن به حفره شکمی ابتدا برشی یک سانتیمتری در انتهای قفسه سینه زده و بافت چربی و عضلات این ناحیه کنار زده شد. سپس تخمدان و شاخ‌های رحمی از حفره شکمی خارج‌شده و شریان بند استریل (لیگاتور) در ابتدای لوله‌های فالوپ قرار داده شد. سپس با برشی کوچک در نزدیکی تخمدان، تخمدان و بخشی از لوله‌های فالوپ برداشته شد. پس از اطمینان از عدم خونریزی، لیگاتور برداشته شده و عضلات و پوست ناحیه برش، بخیه زده شد (١٦). به منظور

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

اطمینان از یائسگی، سطوح استروژن سرم به روش ELISA اندازه‌گیری شد (میانگین مقادیر استروژن در گروه نرمال و اورکتومی به ترتیب ۳۱۷±۸۳ و ۹۱±۱۷ pg/dl بود).

غذای پرچرب (۴۰٪ کیلوکالری از چربی، ۲۰٪ کیلو کالری از پروتئین و ۴۰٪ کیلوکالری از کربوهیدرات) به صورت آماده از انستیتو رازی خریداری و مورد استفاده قرار گرفت. مصرف غذای پرچرب با شروع هفته دوم آغاز و تا پایان پژوهش ادامه یافت.

حیوانات گروه تمرین پس از یک هفته آشنایی با نوار گردان (پنج جلسه در هفته، هر جلسه ۱۰ دقیقه) پروتکل تمرین را شروع کردند. تمرین هوازی با شدت بالا شامل دویدن بر روی نوارگردان ویژه جوندگان با سرعت ۳۰ متر در دقیقه، معادل ۸۵ –۸۰ درصد حداکثر اکسیژن بود (۱۶, ۱۷). هر جلسه شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بدون شیب بود. تمرینات ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شد. تمرینات روی نوارگردان دارای شوک الکتریکی اجرا شد و تا حد امکان از شوک دادن خودداری گردید.

نمونه‌گیری ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۸ تا ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. پس از بیهوش کردن حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین بافت چرب احشایی پری‌رنال سریعاً جدا، وزن‌کشی و پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک برای انجام مراحل بعدی تحقیق در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

اندازه‌گیری سطوح نسبی بیان ژن Tfam و تعداد کپی‌های DNA میتوکندریایی توسط روش qRT-PCR انجام شد. به این منظور RNA کل از نمونه‌ها استخراج شد. برای استخراج RNA کل ۵۰ میلی‌گرم بافت چربی احشایی با استفاده از کیت استخراج RNA (دنازیست آسیا، مشهد) انجام گرفت. به منظور از بین بردن آلودگی‌های DNA، RNA های استخراجی با استفاده از آنزیم DNase- RNase-free تیمار شدند. RNA های تیمار شده با آنزیم DNase برای سنتز cDNA مورد استفاده قرار گرفتند. سنتز cDNA با استفاده از کیت یکتا تجهیزآزما (ایران) و با توجه به دستور عمل شرکت صورت گرفت. تعیین کمیت نسبی در Real time PCR به وسیله اندازه‌گیری افزایش تشعشع نور فلورسنس، در نتیجه اتصال رنگ سایبرگرین انجام گرفت. طی این مرحله، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز برای نمونه‌های cDNA برای ژن Tfam و ژن رفرنس β-Actin با استفاده از کیت سایبرگرین شرکت امپلیکون (دانمارک) در دستگاه Rotor gene Corbett۶۰۰۰ انجام شد.

نسبت mtDNA به DNA هسته‌ای (nDNA)[6] برای تعیین تعداد کپی‌های میتوکندری در بافت چربی احشایی اندازه‌گیری شد. برای این منظور DNA کل سلولی از بافت چربی احشایی با استفاده از کیت استخراج DNA از بافت حیوانی (دنا زیست آسیا، مشهد) استخراج شد. سطوح نسبی mtDNA و nDNA با استفاده از آغازگرهای اختصاصی برای ژن mt-ND1 و ژن هسته‌ای nDNA-bglobin اندازه‌گیری شد.

6. Nuclear DNA

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

پس از بررسی مقادیر مربوط به سیکل آستانه (C_t) حاصل از تکرارهای بیولوژی و تکنیکی هر تیمار، میانگین C_T برای تکرارهای تکنیکی ژن Tfam و ژن رفرنس β-Actin محاسبه شد و در ادامه بیان داده‌ها توسط نسبت بیان هریک از ژن‌های اختصاصی فوق به ژن β-Actin (ژن رفرنس) محاسبه شد. میزان بیان ژن‌های موردنظر با روش لیواک ($۲^{-\Delta\Delta CT}$) محاسبه شد. برای محاسبه تعداد کپی DNA میتوکندری در بافت چربی احشایی از معادله بیان‌شده در مطالعه Quiros و همکاران (۲۰۱۸) (۱۷) استفاده شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

ژن	توالی آغازگر رفت (۵'-...-۳')	توالی آغازگر برگشت (۵'-...-۳')
Tfam	AAACGCCTAAAGAAGAAAGCAC	GCTGACTCATCCTTAGCCTCC
β-Actin	GTGTGACGTTGACATCCGTAAAGAC	TGCTAGGAGCCAGGGCAGTAAT
mtDNA-ND1	GGCTACATACAACTACGCAAAGG	ATATTGAGGTGGTTAGGGGGC
nDNA-bglobin	TGATGCTGAGAAGGCTACTGTTA	GGAGCTACCTTGTAACCTGGATA

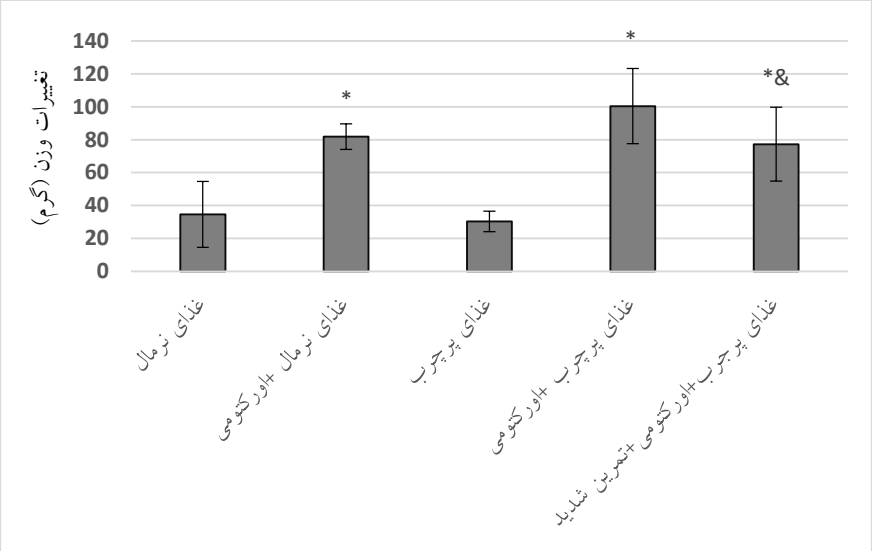
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲٤ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. پس از تأیید نرمال بودن داده‌ها (آزمون شاپیرو ویلک) و برر سی همگنی واریانس‌ها (آزمون لون)، از آزمون تحلیل واریانس یک سویه با آزمون تعقیبی LSD جهت مقایسه تفاوت‌های بین گروهی ا ستفاده شد. همچنین، $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

این پژوهش در کمیته تخصصی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه مازندران تأیید و با کد اخلاق (IR.UMZ.REC.1400.026) به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

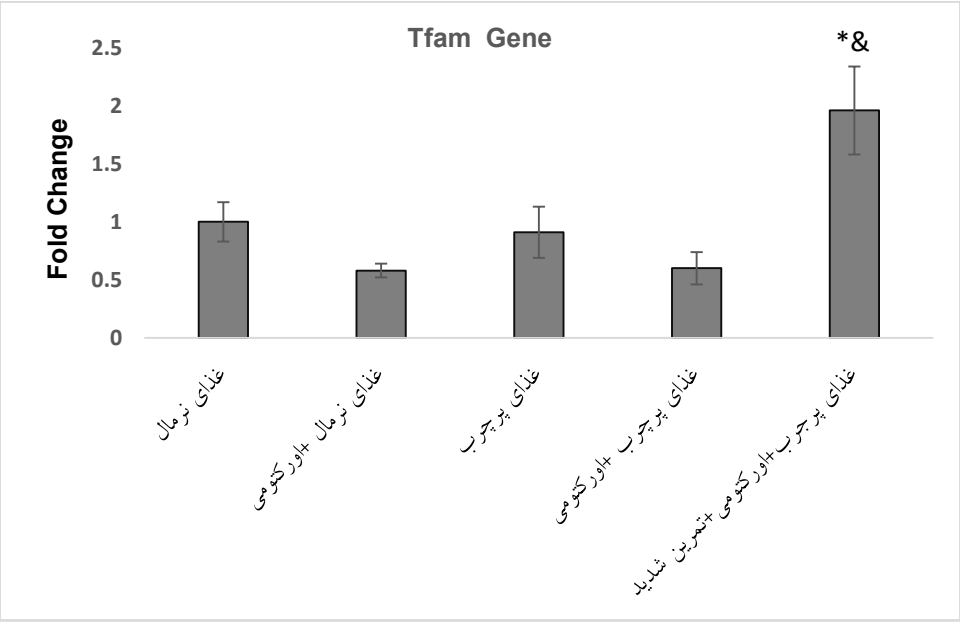
تغییرات وزن (وزن پایانی-وزن اولیه) گروه‌های مختلف پژوهش در شکل ۱ ن شان داده شده ا ست. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد در گروه‌هایی که غذای نرمال و یا غذای پرچرب استفاده نموده بودند اورکتومی اکتساب وزن بیشتری را موجب شده ا ست ($p\leq۰/۰۱$). تمرین شدید موجب اکت ساب وزن کمتری ن سبت به گروه غذای پرچرب + اورکتومی گردید ($p=۰/۰۲$).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]



شکل ۱. تغییرات وزن (میانگین ± انحراف استاندارد) گروه‌های پژوهش. *تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای نرمال، & تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای پرچرب+ اورکتومی. p≤۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته‌شده است.

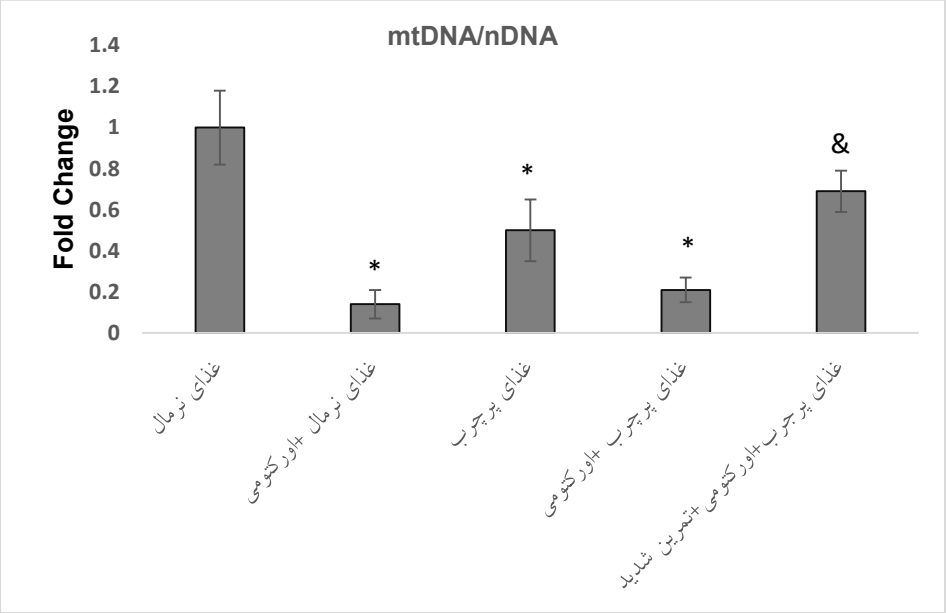
نتایج حاصل از تحلیل داده‌ها نشان داد اورکتومی و مصرف غذای پرچرب به‌تنهایی و اجرای هم‌زمان هر دو مداخله منجر به تغییرات معنادار بیان ژن Tfam نشده است؛ اما تمرین شدید موجب افزایش معنادار سطوح بیان این ژن نسبت به گروه کنترل (p=۰/۰۰۶) و گروه غذای پرچرب + اورکتومی (p≤۰/۰۰۱) شده است (شکل ۲).



شکل ۲: بیان نسبی ژن Tfam (میانگین± خطای استاندارد) در گروه‌های پژوهش. *تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای نرمال، & تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای پرچرب+ اورکتومی. p≤۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته‌شده است.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

تعداد کپی DNA میتوکندریایی با مصرف غذای پرچرب، اورکتومی و اجرای هم‌زمان هر دو مداخله به‌طور معناداری کاهش‌یافته بود (p≤۰/۰۵). تمرین هوازی شدید اثر معناداری بر تعداد کپی DNA میتوکندریایی بافت چربی احشایی داشت و موجب افزایش آن نسبت به گروه غذای پرچرب+ اورکتومی شد (p=۰/۰۳۷).



شکل ۳: تعداد کپی DNA میتوکندریایی (میانگین± خطای استاندارد) در گروه‌های پژوهش. *تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای نرمال، &تفاوت معنادار نسبت به گروه غذای پرچرب+ اورکتومی. p≤۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته‌شده است.

بحث

پژوهش حا ضر با هدف برر سی تأثیر تمرین هوازی با شدت بالا بر تعداد کپی DNA میتوکندری بافت چربی احـشایی موش‌های صحرایی فاقد تخمدان و تغذیه شده با غذای پرچرب انجام شد. یافته‌ی ا صلی مطالعه حا ضر ن شان داد که تمرین هوازی با شـــدت بالا موجب افزایش بیان ژن Tfam، افزایش تعداد کپی‌های mtDNA و اکتســـاب وزن کمتر نسبت به گروه کنترل (غذای پرچرب + اورکتومی) شده است.

همان‌گونه که در نتایج ملاحظه گردید مصـــرف غذای پرچرب + اورکتومی کاهش معنادار تعداد کپی‌های mtDNA و کاهش غیر معنادار بیان ژن Tfam بافت چربی و اکتساب وزن بیشتری را نیز به دنبال داشت. هم‌راستا با نتایج پژوهش حاضـــر افزایش وزن و توده چربی پس از اوارکتومی و یا همراه با مصـــرف غذای پرچرب از ســـوی دیگر پژوهشـــگران گزارش‌شده است (۱۸–۲۰). افزایش توده چربی در زنان یائسه نسبت به زنان غیر یائسه نیز گزارش‌شده است (۲۱). این موضـــوع می‌تواند به دلیل کاهش أثر لیپولیتیکی اســـتروژن باشـــد (۱۸). درواقع اســـتروژن می‌تواند ظرفیت اکســـیداســـیون اســـید های چرب آزاد را صـــرف‌نظر از طول زنجیره‌ی آن، از طریق افزایش فعالیت آنزیم کلیدی دخیل در فرآیند

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

بتااکسیدا سیون نظیر کارنتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ (CPT1)[7] و بتاهیدروکسی‌آ سیل-کوآ دهیدروژناز (β-HAD)[8]، افزایش دهد (۲۲). کاهش بیان ژن Tfam در عضله اسکلتی (٤) و عضله قلب (۲۳) و کاهش تعداد کپی‌های mtDNA عضله دوقلو (۷) به دنبال اوارکتومی در رت‌ها گزارش‌شده است؛ زیرا نشان داده‌شده است استروژن فعالیت میتوکندریایی را از طریق تنظیم فرآیند بیوژنز میتوکندریایی تعدیل می‌نماید. PGC-1α تنظیم‌کننده‌ی اصلی فرآیند بیوژنز میتوکندریایی است. PGC-1α می‌تواند فاکتورهای رونویسی متفاوتی نظیر فاکتورهای تنفسی هسته‌ای (NFR)[9] که یک فاکتور حیاتی در رونویسی و تکثیر mtDNA است را فعال نماید (٢٤). همچنین نقش استروژن در تنظیم بیوانرژتیک میتوکندریایی و مسیرهای سیگنالینگ که توسط استروژن تنظیم می‌شود و بر میتوکندری تأثیر می‌گذارد نشان داده‌شده است. فعال‌سازی NFR و Tfam تأثیر استروژن بر میتوکندری را تعدیل می‌نمایند (٤). درواقع استروژن جنبه‌های مختلف عملکرد میتوکندری را از جمله تولید ATP، تولید پتانسیل غشای میتوکندری، بیوژنز میتوکندری و تنظیم غلظت کلسیم تعدیل می‌نماید (۲۵). اثرات استروژن در میتوکندری از طریق رونویسی تنظیم شده توسط گیرنده استروژن (ER)[10] انجام می شود (٢٦). عناصر پاسخ استروژن (ERE)[11] در mtDNA وجود دارند و اجازه اتصال گیرنده‌های استروئیدی را می‌دهند. در واقع ER می‌تواند به ERE واقع در mtDNA متصل شود. این ارتباط در بهبود بیان ژن‌های کدگذاری شده با میتوکندری و فعالیت ETC شناخته‌شده است (۲۷). علاوه بر این، نشان داده‌شده است که اتصال استروژن به ERα بیان NRF-1 را از طریق برهمکنش مستقیم با DNA موجود در هسته القا می‌کند که منجر به افزایش رونویسی TFAM می‌شود (٢٦). در همین راستا نشان داده‌شده است که سطوح استرادیول و فعالیت ورزشی در محافظت در برابر اختلال عملکرد میتوکندری که در عضله اسکلتی موش‌های اورکتومی ایجادشده است، نقش مهمی ایفا می‌کند (۲۸).

در این پژوهش تمرین هوازی با شدت بالا موجب افزایش بیان ژن Tfam، افزایش تعداد کپی های mtDNA و اکتساب وزن کمتر نسبت به گروه کنترل (غذای پرچرب + اورکتومی) شد. هم‌راستا با این نتایج، افزایش بیان ژن Tfam در بافت چربی اینگوئینال (۲۹)، عضله اسکلتی (۳۰) و عضله قلبی (۳۱) موش‌های صحرایی نر سالمند پس از تمرینات ورزشی نسبت به گروه کنترل نشان داده شده است (۲۹). همچنین ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در رت‌های اورکتومی شده موجب افزایش بیان ژن Tfam عضله اسکلتی، در مقایسه با گروه غیرفعال شد (٤). در خصوص تعداد کپی‌های mtDNA نتایج پژوهش‌های موجود نشان می‌دهد تمرینات ورزشی موجب افزایش این متغیر در مغز و عضله اسکلتی رت‌ها (۳۰, ۳۲) و در لکوسیت‌های زنان یائسه (۳۳) شده است. یکی از مکانیسم‌های اصلی درگیر در چگونگی اثربخشی تمرین ورزشی بر عملکرد میتوکندری وابسته به تغییرات سنسورهای انرژی درون سلولی است. چندین آنزیم

7. Carnitine palmitoyl transferase I
8. β-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
9. Nuclear respiratory factors
10. Estrogen receptor
11. Estrogen response elements

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

بالادست شناخته‌شده برای فعال کردن مسیر PGC-1α مانند پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن p38 (p38 MAPK)[12]، AMPK و سیرتوئین ۱ (SIRT1)[13] به ردوکس حساس هستند. گزارش‌شده است که AMPK و SIRT1 به‌طور مستقیم بر فعالیت PGC-1α از طریق فسفوریلاسیون و داستیلاسیون تأثیر می‌گذارند. انقباض عضلات اسکلتی با شدت بالا باعث افزایش نسبت AMP/ATP و جریان Ca^{2+} می‌شود، بنابراین با فعال شدن AMPK، پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین (CaMK)[14] و کلسینورین A[15] باعث افزایش PGC-1α می‌شود (۳۰). از طرفی فعالیت ورزشی باعث افزایش متناوب کلسیم شبکه سارکوپلاسمی می‌شود که وضعیت فسفوریلاسیون فاکتورهای رونویسی و هم فعال‌کننده‌های مهم از جمله CREB را تغییر می‌دهد و در نتیجه منجر به افزایش بیان پروتئین‌هایی نظیر PGC1-α می‌شود (۲۸). به‌طورکلی بسیاری از جنبه‌های بیوژنز میتوکندریایی با AMPK، PGC-1α و Tfam کنترل می‌شود (۳۱). در همین راستا، نشان داده شد افزایش بیان PGC-1α منجر به افزایش Tfam و تعداد کپی‌های mtDNA در نمونه‌های سالمند گردیده است (۳۰). سطوح بالاتر تعداد کپی‌های mtDNA به‌طور مثبت با پتانسیل غشای میتوکندری، عملکرد آنزیم‌های تنفسی و ذخایر انرژی مرتبط است که نشان می‌دهد تعداد کپی‌های mtDNA ممکن است نشانگر سلامت و عملکرد میتوکندریایی باشد (۳۴).

همچنین این فرضیه نیز مطرح گردیده است که افزایش تعداد کپی mtDNA در اثر تمرینات منظم ورزشی ممکن است به افزایش لیپولیز و تولید اسیدهای چرب آزاد (FFAs)[16] ناشی از ورزش مرتبط باشد. FFA ها نه‌تنها یک بستر ضروری برای تولید انرژی هستند، بلکه لیگاندهای مهمی در سیگنال‌دهی سلولی از طریق کمپلکس (PPAR)[17]/ PGC-1α می‌باشند (۳۳). FA های اگزوژن پس از ورود به سلول فعال می‌شوند سپس با هدف اکسیداسیون وارد میتوکندری می‌شوند و یا دوباره استری شده و در قطرات چربی ذخیره می‌شوند. هیدرولیز ذخایر تری‌گلیسیرید از طریق آنزیم آدیپوز تری‌گلیسیرید لیپاز (ATGL)[18] به منظور فراهمی لیگاندهایی برای سیگنال‌دهی عملکردی توسط کمپلکس PPAR/ PGC-1α که بیوژنز میتوکندریایی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را فعال می‌کند، حیاتی است (۳۵).

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد تخمدان برداری و مصرف غذای پرچرب موجب کاهش کپی‌های mtDNA در بافت چربی احشایی می‌گردد. تمرینات هوازی با شدت بالا موجب افزایش تعداد کپی‌های mtDNA می‌شود و احتمالاً از این طریق نیز در متابولیسم انرژی بافت چربی احشایی اثرگذار است.

12. P38 mitogen-activated protein kinase
13. Sirtuin 1
14. Calcium/calmodulin dependent protein kinase
15. Calcineurin A
16. Free fatty acids
17. Peroxisome proliferator-activated receptor
18. Adipose triglyceride lipase

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری است. به این وسیله از زحمات آقای دکتر ابوالفضل اکبری بابت کمک‌های ایشان در انجام امور آزمایشگاهی قدردانی می‌گردد.

References

1. Landgren B-M, Collins A, Csemiczky G, Burger HG, Baksheev L, Robertson DM. Menopause transition: annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2763-9.
2. Boldarine VT, Pedroso AP, Brandão-Teles C, LoTurco EG, Nascimento CM, Oyama LM, et al. Ovariectomy modifies lipid metabolism of retroperitoneal white fat in rats: a proteomic approach. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2020;319(2):E427-E37.
3. Lizcano F, Guzmán G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. BioMed research international. 2014;2014.
4. Barbosa M, Shiguemoto G, Tomaz L, Ferreira F, Rodrigues M, Domingues M, et al. Resistance training and ovariectomy: Antagonic effects in mitochondrial biogenesis markers in rat skeletal muscle. International Journal of Sports Medicine. 2016;37(11):841-8.
5. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden M, Nappi R, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. Climacteric. 2012;15(5):419-29.
6. Lovejoy J, Champagne C, De Jonge L, Xie H, Smith S. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. International journal of obesity. 2008;32(6):949-58.
7. Li X, Fan L, Zhu M, Jiang H, Bai W, Kang J. Combined intervention of 17β-estradiol and treadmill training ameliorates energy metabolism in skeletal muscle of female ovariectomized mice. Climacteric. 2020;23(2):192-200.
8. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry E. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. Climacteric. 2007;10(sup2):38-41.
9. Lim S, Kim SK, Park KS, Kim SY, Cho BY, Yim MJ, et al. Effect of exercise on the mitochondrial DNA content of peripheral blood in healthy women. European journal of applied physiology. 2000;82:407-12.
10. Bengtsson J, Gustafsson T, Widegren U, Jansson E, Sundberg C. Mitochondrial transcription factor A and respiratory complex IV increase in response to exercise training in humans. Pflügers Archiv. 2001;443:61-6.
11. Kaaman M, Sparks L, Van Harmelen V, Smith S, Sjölin E, Dahlman I, et al. Strong association between mitochondrial DNA copy number and lipogenesis in human white adipose tissue. Diabetologia. 2007;50:2526-33.
12. Sharafi Dehrhm F, Soori R, Abbasian S, Rastegar MM M. The effect of high-intensity exercise training on serum levels and gene expression of Tfam and PGC1α in hippocampus of male rats. Sport Physiology & Management Investigations. 2019;11(2):75-85.
13. Harvey N, Voisin S, Lea R, Yan X, Benton M, Papadimitriou I, et al. Investigating the influence of mtDNA and nuclear encoded mitochondrial variants on high intensity interval training outcomes. Scientific Reports. 2020;10(1):1-11.
14. Cao X, Zhao Z-W, Zhou H-Y, Chen G-Q ,Yang H-J. Effects of exercise intensity on copy number and mutations of mitochondrial DNA in gastrocnemus muscles in mice. Molecular medicine reports. 2012;6(2):426-8.
15. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, 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):925.
16. Khakpay R, Ansari S, Khakpai F. The antinociceptive effect of 17β-estradiol in the paragigantocellularis lateralis nucleus of ovariectomized female rats mediated by estrogen Receptors. Arak Medical University Journal (AMUJ). 2017;20(125):29-38.
17. Quiros PM, Goyal A, Jha P, Auwerx J. Analysis of mtDNA/nDNA ratio in mice. Current protocols in mouse biology. 2017;7(1):47-54.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]

[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]

18. Amengual-Cladera E, Lladó I, Gianotti M, Proenza AM. Retroperitoneal white adipose tissue mitochondrial function and adiponectin expression in response to ovariectomy and 17β-estradiol replacement. Steroids. 2012;77(6):659-65.
19. Cao JJ, Gregoire BR. A high-fat diet increases body weight and circulating estradiol concentrations but does not improve bone structural properties in ovariectomized mice. Nutrition research. 2016;36(4):320-7.
20. Chen Y, Heiman ML. Increased weight gain after ovariectomy is not a consequence of leptin resistance. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2001;280(2):E315-E22.
21. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex-and menopause-associated changes in body-fat distribution. The American journal of clinical nutrition. 1992;55(5):950-4.
22. Campbell S, Febbraio M. Effect of ovarian hormones on mitochondrial enzyme activity in the fat oxidation pathway of skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2001;281(4):E803-E8.
23. Morra EA, Rodrigues PL, de Jesus ICG, Lima PRDV, Ávila RA, Zanardo TÉC, et al. Endurance training restores spatially distinct cardiac mitochondrial function and myocardial contractility in ovariectomized rats. Free Radical Biology and Medicine. 2019;130:174-88.
24. Nadal-Casellas A, Proenza AM, Lladó I, Gianotti M. Effects of ovariectomy and 17-β estradiol replacement on rat brown adipose tissue mitochondrial function. Steroids. 2011;76(10-11):1051-6.
25. Gupte AA ,Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. Journal of diabetes research. 2015;2015.
26. Yaşar P, Ayaz G, User SD, Güpür G, Muyan M. Molecular mechanism of estrogen–estrogen receptor signaling .Reproductive medicine and biology. 2017;16(1):4-20.
27. Lejri I, Grimm A, Eckert A. Mitochondria, estrogen and female brain aging. Frontiers in aging neuroscience. 2018;10:124.
28. Barbosa M, Shiguemoto G, Tomaz L, Ferreira F, Rodrigues M, Domingues M, et al. Resistance training and ovariectomy: Antagonic effects in mitochondrial biogenesis markers in rat skeletal muscle. International Journal of Sports Medicine. 2016:841-8.
29. Chung N, Park J, Lim K. The effects of exercise and cold exposure on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle and white adipose tissue. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2017;21(2):39.
30. 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.
31. Amoozgar SB, Jahangirfard M, Iman KN, Toutian S. The effect of 8 weeks of interval and resistance training on expression PGC 1α, AMPK, TFAM Elderly rat heart cells. 2021.
32. 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):1066-71.
33. Chang YK, Cho SH, Kim J-H. Association between leukocyte mitochondrial DNA copy number and regular exercise in postmenopausal women. Korean Journal of Family Medicine. 2016;37(6):334.
34. Yang SY, Mirabal CS, Newcomb CE, Stewart KJ, Arking DE. Mitochondrial DNA copy number, metabolic syndrome, and insulin sensitivity: Insights from the Sugar, Hypertension, and Physical Exercise studies. Plos one. 2022;17(7):e0270951.
35. Kratky D, Obrowsky S, Kolb D, Radovic B. Pleiotropic regulation of mitochondrial function by adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis. Biochimie. 2014;96:106-12.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1402.21.26.2.8]
[DOI: 10.61186/jsmt.21.26.18]