تأثیر چهار هفته تمرین HIIT بر بیان ژن Tweak و Fn14 عضلهٔ EDL موش‌های پیر و بالغ

عبدالرضا کاظمی*[۱]، علیرضا حق‌پناه[۲]، امیربهادر دخیلی[۳]

۱. دانشیار، فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی‌عصر (عج)، رفسنجان

۲. کارشناس ارشد، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان

۳. دکتری، فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی‌عصر (عج)، رفسنجان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۵/۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۲۵ شماره صفحات: ۱ تا ۱۱

چکیده

آتروفی عضلانی از پیامدهای سالمندی است و فعالیت ورزشی ممکن است از آن جلوگیری کند. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های Tweak و Fn14 عضلهٔ EDL موش‌های پیرنژاد C57bl/6 است. به این منظور، ۲۸ سر موش C57bl/6 پیر (n=۱۴) ۲۴ تا ۲۶ ماه و بالغ (n=۱۴) چهار تا شش ماه در دو گروه تمرین (n=۷) و کنترل (n=۷) قرار گرفت. گروه‌های تمرین پس از یک‌هفته آ شنا سازی، در برنامهٔ چهار هفته‌ای تمرین تناوبی شدید روی تردمیل با شدت ۸۵ درصد سرعت بیشینه در هفتهٔ اول تا ۹۵ درصد سرعت بیشینه در هفتهٔ آخر، در تناوب‌های دو دقیقه‌ای (شش وهله در هفتهٔ اول تا ده وهله در هفتهٔ آخر) با یک دقیقه استراحت غیرفعال، مشارکت داده شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، عضلهٔ EDL استخراج شد و میزان بیان ژن‌های Tweak و Fn14 اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که پیری اثر معنی‌داری بر وزن عضلهٔ EDL دارد (P=۰/۰۳۲)؛ همچنین، پیری موجب افزایش معنی‌دار بیان Tweak و Fn14 شده است (به ترتیب P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۰۲)؛ تمرین ورز شی بیان این ژن‌ها را در عضلهٔ EDL هر دو نوع موش بالغ و پیر کاهش داد (P=۰/۰۰۱)؛ از سوی دیگر، با اینکه تمرین ورز شی وزن عضله را مقداری افزایش داد اما این مقدار به‌لحاظ آماری در هر دو گروه بالغ (P=۰/۱۱۷) و پیر (P=۰/۳۲۱) معنی‌دار نبود؛ بنابراین، افزایش سن با افزایش بیان ژن‌های Tweak و Fn14 همراه است که ممکن است به تغییرات تودهٔ عضلانی همراه با افزایش سن مربوط باشد و با توجه به کاهش بیان این ژن‌ها بر اثر تمرینات شدید، این تمرینات ممکن است در دوران سالمندی به منظور حفظ تودهٔ عضلانی مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرین تناوبی شدید، سارکوپنیا، Tweak، گیرندهٔ Fn14.

The effect of high-intensity exercise training on gene expression of tweak and Fn14 in EDL muscle of aged and adult mice

Kazemi, A.R., Haghpanah, A.R., Dakhili, A.B.

1. Assistant Professor, Sport Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literatures and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Iran
2. Master of Science, Sport Physiology, Faculty of Literatures and Humanities, Islamic Azad University Kerman Branch, Iran
3. PhD, Sport Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literatures and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Iran

Abstract

Muscle atrophy is one of the consequences of aging and sports activities may prevent it. The aim of this study was to evaluate the effect of high intensity interval training on gene expression of Tweak and Fn14 in EDL muscle of aged C57bl/6 mice. For this purpose, 28 male C57bl/6 mice aged (n=14) and adult (n=14) were assigned in two groups of training (n=7) and control (n=7). After one-week familiarization, training groups participate in 4 weeks high intensity training program on treadmill, with an intensity of 85% of the maximum speed in the first week up to 95% of the maximum speed in the last week, in 2-minute intervals (6 in the first week to 10 in the last week) with 1 minute rest between intervals. 48 hours after the last training session, the mice were sacrificed. Then gene expressions of Tweak and Fn14 in EDL muscle were measured. The findings show that aging has significant effect on EDL muscle weight (P=0.032). Also the results showed that with increasing age Tweak and Fn14 mRNA expression increased in the EDL muscle (P=0.001 and P=0.002 respectivly). On the other hand, training can reduce Tweak and Fn14 gene expression in both old and adult groups (P=0.001). On the other hand, although training slightly increased EDL muscle weight in both adult (P=0.117) and old (P=0.321) groups, this value statistically was not significant. Thus, aging is associated with an increase in Tweak and Fn14 mRNA expression, which could possibly be involved in muscle weight changes associated with aging. Since that high intensity interval training decrease these mRNA expression, can might be utilized HIIT for maintenance aging and adult of muscle mass.

Keywords: High Intensity Interval Training, Sarcopenia, Tweak and Fn14.

*.a.kazemi@vru.ac.ir

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

[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]

[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

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

[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]

[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

مقدمه

آتروفی عضلات اسکلتی یکی از پیامدهای موقعیت‌هایی نظیر پیری، از دست دادن عصب‌ها، بی‌تحرکی، بیماری‌های مزمن و درمان‌های گلوکوکورتیکوئیدی با مقادیر زیاد است (۱). کاهش تودهٔ عضلانی یا آتروفی زمانی اتفاق می‌افتد که تخریب پروتئین بیش از سنتز آن باشد (۲،۳). در هر دو وضعیت پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی، ضعف و آتروفی عضلانی ممکن است به کیفیت پایین زندگی، ناتوانی در انجام کارهای روزانه، خستگی و بیماری‌های ثانویه مانند پوکی استخوان و دیابت منجر شود. کاهش سطح مقطع تارهای عضلانی و در پی آن، اختلال در قدرت، مشخصهٔ اصلی آتروفی عضلانی است (۳). در پژوهشی، کاهش ۲۵ تا ۴۰ درصد در سطح مقطع عرضی[1] عضلات ران انسان از بلوغ تا سالمندی گزارش شده است (۴)؛ نیز، نشان داده شده است که اندازهٔ تار عضلانی در افراد پیر در مقایسه با جوانان کاهش چشم‌گیری دارد (۵). به کاهش توده و قدرت عضلانی همراه با پیری سارکوپنیا[2] گفته می شود. امکانِ حفظ سبک زندگی فعال، سالم و مستقل در میان افراد مسن، در صورتِ بروز آتروفی پیشروندهٔ تودهٔ عضلات اسکلتی محدود می‌شود که با کاهش عملکرد همراه خواهد بود (۶). این ضعف عضلانی ممکن است باعث سقوط و افتادن سالمندان شود و نهایتاً به آسیب‌های شدید بینجامد؛ بنابراین، کاهش عملکرد عضلانی، یکی از مهم‌ترین عوامل درگیر در کاهش تحرک و عدم وابستگی در سالمندان است که به کاهش کیفیت زندگی منجر خواهد شد (۷). اگر چه پیشرفت‌های فراوانی برای شناخت سازوکارهای درون‌سلولی ضعف و آتروفی عضلانی و عوامل بالادست در راه‌اندازی برنامهٔ آتروفی عضلانی افراد پیر رخ داده است، این سازوکارها هنوز کاملاً شناخته نشده‌اند؛ به تازگی، سایتوکاین Tweak و گیرندهٔ آن Fn14[3] به منزلهٔ یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی تودهٔ عضلات اسکلتی شناخته است (۸). Tweak یک پروتئین چندعملکردی و عضوی از خانوادهٔ سایتوکاین‌های TNF است. Tweak به گیرندهٔ Fn14 که پروتئین تراغشایی نوع I و عضوی از خانوادهٔ گیرندهٔ TNF است، متصل می‌شود (۹).

مشخص شده است که محور Tweak /Fn14 پاسخ‌های فیزیولوژیکی گوناگونی را شامل بقای سلول، تکثیر، تمایز، رگ‌زایی، مهاجرت و آپوپتوز تنظیم می‌کند (۹). مطالعات اولیه نشان می‌دهد که Tweak تأثیرات مهمی بر سلول‌های عضلانی کشت‌شده دارد. Tweak موجب تکثیر مایوبلاست‌ها و مهار تمایز آنها به مایوتیوب‌ها در محیط کشت می‌شود؛ علاوه بر این، Tweak مسیرهای سیگنالینگ NF-κB و MAPK و سطوح MyoD را در میوبلاست‌های کشت‌شده کاهش می‌دهد (۱۰). مشاهده شده است که بیان دو لیگاز یوبی‌کویتین E3 ویژهٔ عضله شامل MuRF1 و آتروژین۱ در موقعیت‌های مختلف آتروفی عضلانی افزایش می‌یابد. در همین زمینه، پژوهشی نشان داده است که MuRF1 واسطهٔ تجزیهٔ MHC در وضعیت آتروفی است (۱۱). ازاین‌رو، افزایش بیان MuRF1 و فعال شدن مسیر یوبی‌کوئیتین پروتئازوم یکی از سازوکارهای

1. Cross Sectional Area
2. Sarcopenia
3. Fibroblast Growth Factor-Inducible 14

مهمی است که از طریق آن، Tweak سبب آتروفی عضلانی می‌شود. Tweak باعث بیان MuRF1 و تحریک کونژوگه شدن یوبی‌کوئیتین با MHC در میوتیوب‌های C2C12 می شود (۱۰). علاوه‌براین، رو شن شده ا ست که سرکوب ژن MuRF1 یا درمان با مهارکنندهٔ پروتئازوم، قطر میوتیوب‌ها و سطوح MHC را در میوتیوب‌های کشت‌شده با Tweak بهبود می‌دهد (۱۲). این مورد اخیر به‌صراحت نقش محوری Fn14/ Tweak را در آتروفی به‌واسطهٔ القای پروتئازهای عضلانی نشان می‌دهد. علاوه‌براین، گزارش شده است که Tweak سبب فعال‌شدن NF-κB می‌شود. NF-κB از طریق افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها و اجزای یوبی‌کوئیتین پروتئازوم شامل MuRF1 در آتروفی عضلانی نقش دارد (۱۳). همچنین، نقش Tweak /Fn14 در آتروفی فیزیولوژیک مشخص شده است، به‌طوری که سطوح پروتئین و رونویسی Fn14 در عضلات اسکلتی موش‌ها در وضعیت از دست دادن عصب و بی‌تحرکی القا می‌شود (۱۴).

تغییرات مرتبط با سن در عضلهٔ اسکلتی، با کاهش سطح فعالیت و نیز به‌علت تغییرات متابولیکی و استرس اکسیداتیو، که به افزایش آسیب‌های رادیکال آزاد در داخل سلول می‌انجامد، به‌طور معمول تشدید می شود (۱۵). از سوی دیگر، شواهد مهمی وجود دارد که نشان می‌دهد، سنتز پروتئین عضله در پاسخ به فعالیت بدنی در افراد جوان و مسن افزایش می‌یابد (۱۶). در همین زمینه، پژوهشی نشان داد که افراد مسن و جوان هر دو افزایش درخورتوجهی در MyoD و فاکتور تنظیم‌کنندهٔ عضله‌زایی ۴ و کاهش در بیان ژن مایواستاتین پس از فعالیت ورزشی نشان داده‌اند (۱۷). تعدیل مسیرهای وابسته به کلسیم نیز پس از فعالیت‌های ورزشی گزارش شده است (۱۸). علاوه‌براین، فعالیت ورزشی ممکن است بیان ژن و پروتئین لیگازهای MuRF1 را در موش‌های پیر کاهش دهد (۱۹). فعالیت بدنی اثر پیری را با افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای در تارچه‌های موش‌های پیر و جوان بهبود می‌بخشد (۲۰) و با ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیکی مختلف، عملکرد ورزشی و عضلانی را از قبیل توانایی در حفظ بار کار زیربیشینه برای یک دورهٔ طولانی‌تر، و دست‌یابی به برونده توانی بیشتر در یک مسافت یا زمان ثابت بهبود می‌بخشد (۲۱). فعالیت بدنی به منزلهٔ مداخله‌ای مؤثر در کاهش ازدست‌رفتن توده و عملکرد عضلانی نیز شناخته شده است (۲۲) که می‌تواند تغییرات مشخصی را در ویژگی‌های انقباضی تارهای عضلانی به سمت تارهای قوی‌تر ایجاد کند (۲۳). بنابراین، با توجه به اثر مثبت فعالیت ورزشی بر بهبود تودهٔ عضلانی و افزایش عملکرد عضلانی در افراد پیر و بالغ، این پرسش پیش می‌آید که آیا فعالیت ورزشی می‌تواند بر میزان بیان ژن‌های Tweak و Fn14 اثر بگذارد؟ ازاین‌رو، هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر چهار هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های Tweak و Fn14 در عضلهٔ بازکنندهٔ طویل انگشتان در موش‌های پیر و بالغ نژاد C57bl/6 است. در این پژوهش، از موش‌های بالغ و پیر به‌منظور مشخص‌کردن روند افزایش سن بر بیان این ژن‌ها و تودهٔ عضلانی استفاده شد. با توجه به تغییرات عضلانی از قبیل کاهش تارهای نوع II همراه با پیری، این احتمال هم وجود دارد که بیان این ژن‌ها واکنش چشمگیری به فعالیت ورزشی نشان ندهند. ازاین‌رو، به‌منظور مشخص‌کردن تأثیرپذیری این ژن‌ها از فعالیت ورزشی، بیان آنها در نتیجهٔ تمرینات ورزشی در عضلهٔ موش‌های بالغ نیز تحت مطالعه قرار گرفت.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]
[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

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

[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]

[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

روش‌شناسی

پژوهشگران ۲۸ سر موش با ۴ تا ۶ ماه (n=۱۴) و ۲۴ تا ۲۶ (n=۱۴) ماه سن تهیه کردند و آنها را در دو گروه پیر و بالغ با زیرگروه‌های تمرین (n=۷) و بدون تمرین (n=۷) به‌صورت تصادفی قرار دادند. پس از یک‌هفته آشنایی و سازگاری حیوانات با محیط جدید، موش‌ها به‌طور تصادفی در چهار گروه به شرح ذیل تقسیم شدند: گروه بالغ تمرین: ۱) این گروه شامل هفت سر موش نژاد C57BL/6 چهار تا شش ماهه بود که به مدت چهار هفته و هر هفته پنج جلسه تمرین تناوبی شدید انجام دادند و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، معدوم شدند. ۲) گروه بالغ بدون تمرین: این گروه شامل هفت سر موش نژاد C57BL/6 چهار تا شش ماهه بود که هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. ۳) گروه پیر تمرین: این گروه شامل هفت سر موش نژاد C57BL/6 ۲۴ تا ۲۶ ماهه بود که به مدت چهار هفته و هر هفته پنج جلسه تمرین تناوبی شدید انجام دادند. ۴) گروه پیر بدون تمرین: این گروه شامل هفت سر موش نژاد C57BL/6 ۲۴ تا ۲۶ ماهه بود که هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. تمام گروه‌ها هم‌زمان با گروه اول قربانی شدند و کلیهٔ آزمایش‌ها دربارهٔ آنها انجام پذیرفت. در ابتدای پژوهش، موش‌ها به‌منظور کاهش استرس و نیز آشنایی با دویدن روی تردمیل، در یک برنامهٔ تمرینی یک‌هفته‌ای با سرعت ده تا هجده متر در دقیقه و مدت‌زمان ده دقیقه شرکت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ آشناسازی، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی با سرعت ده متر بر دقیقه شروع شد و به‌ازای هر دو دقیقه، دو متر بر سرعت آن افزوده شد. زمان رسیدن به خستگی با ناتوان شدن موش‌ها از دویدن روی تردمیل با وجود ایجاد محرک‌های مختلف از قبیل شوک بادی و ایجاد صدا با زدن ضربه روی درپوش تردمیل مشخص شد (میانگین حداکثر سرعت برای گروه بالغ ۲/۳۳±۳۳/۶۶ و گروه پیر ۳/۲۶±۲۹/۳۳ متر در دقیقه). تمرین تناوبی شدید بر اساس حداکثر سرعت به‌دست‌آمده طراحی و به مدت چهار هفته و پنج جلسه در هفته بر گروه‌های تمرینی اعمال شد. در ابتدا، تمرین تناوبی با شدتی برابر با ۸۵ درصد حداکثر سرعت شروع و در ادامه، برنامهٔ تناوبی به‌صورت هفتگی ۵ درصد به‌سرعت افزوده شد و دو هفتهٔ آخر با ۹۵ درصد سرعت خاتمه یافت (جدول ۱). هر تناوب شامل دو دقیقه فعالیت با فواصل استراحتی غیرفعال یک‌دقیقه‌ای همراه بود. هفتهٔ اول، شامل شش مرحلهٔ تمرینی بود که در هفتهٔ چهارم به ده مرحله رسید (۲۴).

جدول ۱. برنامهٔ تمرینی چهار هفته‌ای تناوبی شدید

هفته تمرینی		۱	۲	۳	۴
جلسه‌های تمرین/ وهله‌های تمرین		۶	۸	۱۰	۱۰
سرعت میانگین در هفته (درصد سرعت بیشینه)		۸۵	۹۰	۹۵	۹۵
میانگین سرعت در هفتهٔ تمرینی (متر بر دقیقه)	پیر	۲۴/۹	۲۶/۴	۲۸	۲۸
	بالغ	۲۸/۶	۳۰/۳	۳۲	۳۲

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، موش‌ها با استفاده از گاز CO_2 بی‌هوش شدند و در محیط کاملاً استریل با استفاده از تیغ جراحی و ایجاد برش در قسمت قدامی ساق پای موش، عضلهٔ EDL با قطع تاندون پروگزیمال و دیستال خارج شد. عضله بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و جهت انجام آزمایش‌های سلولی- مولکولی در دمای ۸۰- نگه‌داری شد.

استخراج RNA و سنتز CDNA و Real time- PCR: جهت استخراج total RNA از عضلهٔ بازکنندهٔ طویل انگشتان، این عضله به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموژن شد. به‌منظور برداشتن اجزای پروتئینی، محصول در ۴ درجهٔ سانتی‌گراد، ۱۰min، ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سپس، به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. محصول در ۴ درجهٔ سانتی‌گراد، ۱۵min، ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد و بخش معدنی از بخش آبی جدا شد. بخش محتویِ RNA برداشته شد و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها شد و سپس در ۴ درجهٔ سانتی‌گراد، ۱۰min، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شسته و در Lμ20 آب RNAS-Free حل شد. غلظت RNA (با استفاده از دستگاه Eppendorff, Germany) برآورد شد و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌منزلهٔ تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از gμ1 از RNA و با استفاده از کیت سنتز cDNA ساخت فرمنتاز و آنزیم Reverse Mulv transcriptase انجام گرفت. جهت اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های TWEAK و Fn14 از روش کمی Real time-PCR با به کارگیریِ Primix syber green II استفاده شد (Applied Biosystems, USA). مخلوط واکنش در حجم نهایی Lμ20 تهیه شد و هر واکنش به‌صورت duplicate صورت پذیرفت. طراحی اطلاعات پرایمرها بر اساس داده‌های ژن‌های Tweak و Fn14 و β-actin در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت ماکرو ژن (Macrogen Inc. Seoul, Korea) به دست آمد. توالی پرایمرهای موردا ستفاده در جدول ۲ گزارش شده است، ضمن اینکه از β-actin به‌مثابهٔ ژن کنترل استفاده شد. برنامهٔ دمایی موردا ستفاده در Real time-PCR به این شرح بود: ۹۵ به مدت ۱۰ دقیقه- ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل). میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

جدول ۲. توالی پرایمرهای اختصاصی جهت استفاده در Real time- PCR

ژن‌ها	توالی پرایمر	بانک ژن
TWEAK	F= TTACAGTCATCAGCGCTG R= TAGACACCCTTTCCCTCA	NM_011614.3
Fn14	F= TTGGCGCTGGTTTCTAGTTTCC R= TGAATGAATGGACGACGAGTGG	NM_001161746.1
β-actin	F: GCCCTGAGGCTCTTTTCCAG R: TGCCACAGGATTCCATACCC	NM_007393.4

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]
[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

در بخش آمار توصیفی، از شاخص‌های پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار و در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال‌بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف (KS) استفاده شد. هم‌سان‌بودن واریانس‌ها نیز با آزمون Leven سنجیده شد. جهت تعیین معنی‌داربودن تفاوت بین متغیرها، از آزمون آماری TWO way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS-20 استفاده شد.

یافته‌ها

در جدول ۳، تغییرات تودهٔ بدنی پیش و پس از دورهٔ تمرین، در گروه‌های مختلف پژوهش گزارش شده است، و در جدول ۴، وزن عضلهٔ EDL در گروه‌های پژوهش آمده است.

جدول ۳. میانگین تودهٔ بدنی پیش و پس از تمرین در گروه‌های پژوهش

گروه‌ها	تودهٔ بدنی (گرم)	
	پیش از تمرین	پس از تمرین
بالغ کنترل	۲۴±۰/۷۰۷	۲۵/۷۳۰±۱/۳۰۳
بالغ تمرین	۲۳/۸۰۰±۱/۳۰۳	۲۵/۶۰۰±۲/۴۰۸
پیر کنترل	۳۲/۸۰۰±۱/۶۴	۳۰/۶۷۰±۰/۴۴۷
پیر تمرین	۳۰/۷۰۰±۳/۹۶۲	۳۰/۲۰۰±۳/۳۶۳

جدول ۴. میانگین تغییرات وزن عضلهٔ EDL

گروه‌ها	بالغ کنترل	بالغ تمرین	پیر کنترل	پیر تمرین
وزن EDL (میلی‌گرم)	۱۳/۵۶۷±۰/۵۱۷	۱۴/۴۷۲±۰/۳۴۹	۱۴/۳۴۳±۰/۵۳۹	۱۴/۷۶۸±۱/۱۳۶

پیش از انجام آزمون‌های آماری، به‌منظور بررسی نرمال‌بودن توزیع داده‌ها و تجانس واریانس، از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف و Levens استفاده شد و نتایج این آزمون برای متغیرهای تودهٔ بدنی، میزان بیان ژن‌های Tweak، Fn14 و وزن عضلهٔ EDL $p \geq ۰/۰۵$ بود؛ بنابراین، تمام متغیرها از توزیع نرمال و تجانس واریانس برخوردار بودند.

جدول ۵. نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفهٔ بیان ژن Tweak در عضلهٔ بازکنندهٔ طویل انگشتان

منبع تغییرات	مجموع تغییرات	درجهٔ آزادی	میانگین مربعات	آمارهٔ F	میزان معنی‌داری
مدل	۱۰۹/۱۴۰	۳	۳۶/۳۸۰	۸۳۱/۱۰۸	۰/۰۰۱
عامل تمرین	۳۲/۱۷۵	۱	۳۲/۱۷۵	۷۳۵/۰۴۷	۰/۰۰۱
عامل پیری	۴۸/۳۲۲	۱	۴۸/۳۲۲	۱۱۰۳/۹۲۳	۰/۰۰۱
تمرین* پیری	۲۸/۶۴۳	۱	۲۸/۶۴۳	۶۴۵/۳۵۵	۰/۰۰۱
خطا	۰/۳۵۰	۸	۰/۴۴		
کل	۱۶۶/۲۹۶	۱۲			

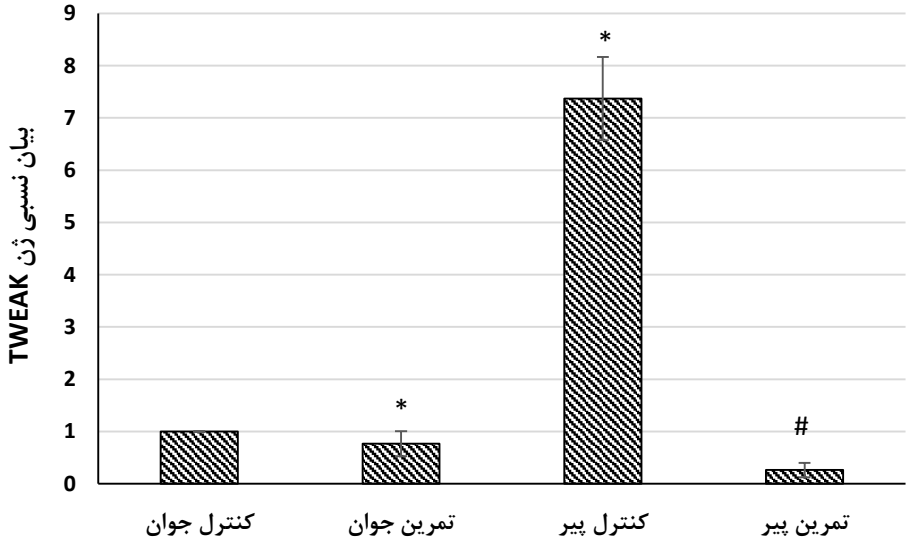
[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]
[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

همان‌طور که در جدول ۵ ملاحظه می‌شـــود، نتایج تحلیل واریانس دوطرفه اثر معنی‌دار عامل پیری را بر سطوح بیان ژن Tweak در عضلهٔ EDL گروه‌های پیر کنترل و تمرین و نیز گروه‌های بالغ کنترل و تمرین پس از چهار هفته تمرین تناوبی شـــدید نشـــان می‌دهد (P=۰/۰۰۱)؛ بنابراین، پیری بر بیان ژن Tweak در عضـــلهٔ بازکنندهٔ طویل انگشـــتان موش‌های C57BL/6 اثر دارد. نتایج تحلیل واریانس دوطرفه اثر معنی‌دار عامل پیری را بر سطوح بیان ژن Fn14 در عضلهٔ EDL گروه‌های پیر کنترل و تمرین و نیز گروه‌های بالغ کنترل و تمرین پس از چهار هفته تمرین تناوبی شـدید نشـان می‌دهد (P=۰/۰۰۱)؛ بنابراین، پیری بر بیان ژن Fn14 در عضلهٔ بازکنندهٔ طویل انگشتان موش‌های C57BL/6 اثر دارد (جدول ۶).

جدول ۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه بیان ژن Fn14 در عضلهٔ بازکنندهٔ طویل انگشتان

منبع تغییرات	مجموع تغییرات	درجهٔ آزادی	میانگین مربعات	آمارهٔ F	میزان معنی‌داری
مدل	۵/۱۶۵	۳	۱/۷۲۲	۱۱۵/۸۹۶	۰/۰۰۱
عامل تمرین	۰/۲۸۵	۱	۰/۲۸۵	۱۹/۱۵۲	۰/۰۰۲
عامل پیری	۴/۴۵۲	۱	۴/۴۵۲	۲۹۹/۶۸۸	۰/۰۰۱
تمرین* پیری	۰/۴۲۹	۱	۰/۴۲۹	۲۸/۸۴۹	۰/۰۰۱
خطا	۰/۱۰۹	۸	۰/۰۱۵		
کل	۱۱/۷۴۷	۱۲			

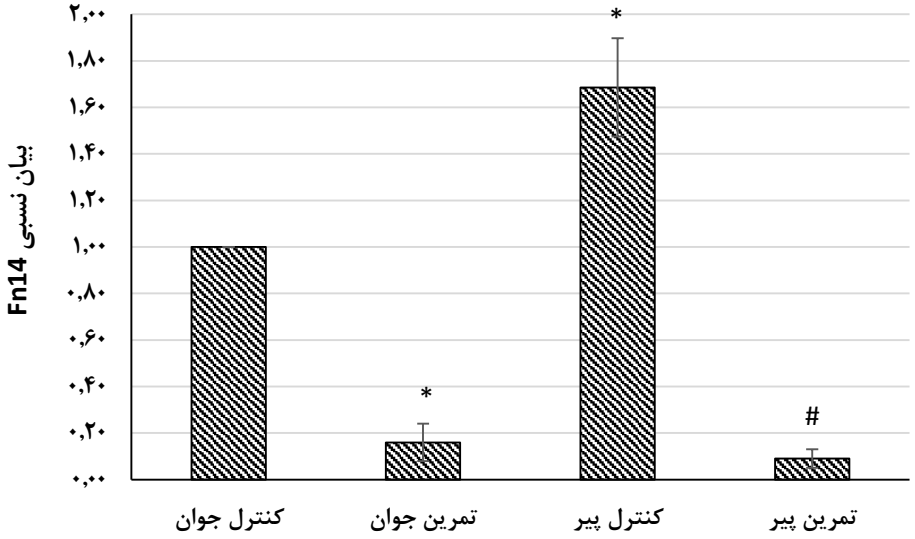
علاوه‌براین، نمودارهای ۱ و ۲ مقایسهٔ ژن‌های Tweak، Fn14 را در گروه‌های مختلف نشان داده‌اند.



نمودار ۱. بیان ژن **Tweak** در گروه‌های مختلف پژوهش.

*: P≤۰/۰۵ در مقابل گروه کنترل جوان. #: P≤۰/۰۵ در مقابل گروه کنترل پیر

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]
[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]



نمودار۲. بیان ژن Fn14 در گروه‌های مختلف پژوهش.

*: P≤۰/۰۵ در مقابل گروه کنترل جوان. #: P≤۰/۰۵ در مقابل گروه کنترل پیر

بحث

التهاب و افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی عوامل قویِ درگیر در کاهش تودهٔ عضلانی ناشی از پیری شناخته شده‌اند (۲۵). سایتوکاین‌های التهابی از طریق فعال‌کردن مسیرهای پروتئولیزی، مهار عمل آنابولیکی فاکتورهای رشدی مختلف، و کاهش ظرفیت بازسازی عضلهٔ اسکلتی، سبب آتروفی می‌شوند (۲۵،۲۶). Tweak یکی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی خانوادهٔ TNF-α است (۲۷) که اثر خود را از طریق گیرندهٔ Fn14 بر سلول‌های هدف اعمال می‌کند (۹). Tweak در نقش یک واسطه عمل می‌کند که می‌تواند سبب ازدست‌رفتن تودهٔ عضلانی در پاسخ به ازدست‌رفتن عصب، بی‌حرکتی و گرسنگی شود (۱۴،۲۸). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان هر دو ژن Tweak و Fn14 با پیشرفت سن تنظیم افزایشی می‌یابند. برای حمایت از یافته‌های این پژوهش، در زمینهٔ نقش این ژن‌ها در آتروفی ناشی از پیری، می‌توان به گزارش‌های پژوهش تجریشی و همکاران (۲۰۱۴) اشاره کرد. آنها نشان دادند که حذف Fn14 آتروفی مرتبط با پیری را تا حد زیادی مهار می‌کند که با سطوح بیشتر پروتئین‌های MHC، تروپونین و α اکتین سارکومریک همراه است. علاوه‌براین، کاهش چشمگیر سطوح پروتئین‌های یوبی کوئیتینه شده که با پیری افزایش می‌یابد، نیز در موش‌های فاقد Fn14 مشاهده شد (۲۹). Tweak /Fn14 با فعال‌کردن TRAF6 و سپس NF-κB و افزایش MuRF1 در آتروفی مشارکت می‌کند (۱۴). برای اثبات این موضوع می‌توان به یافته‌هایی از مطالعات پیشین اشاره کرد که نشان دادند در موش‌های پیر فاقد Fn14، بیان MuRF1 کاهش می‌یابد (۲۹). همچنین، Tweak فعالیت سیگنالینگ NFκB را در سلول‌های عضلهٔ اسکلتی و نیز قلبی افزایش می‌دهد (۳۰). ازاین‌رو، گزارش شده است همان‌طور که سن افزایش می‌یابد، فعالیت NFκB در عضلات اسکلتی بیشتر می‌شود، ولی با فقدان Fn14، فعالیت NFκB متصل به DNA کاهش می‌یابد (۲۹).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]
[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

ازآنجاکه افزایش بیان این ژن‌ها با تنظیم افزایشی Tweak /Fn14 هم‌سو است، مسیر Tweak /TRAF6/NF-κB/MuRF1 می‌تواند یکی از مسیرهای احتمالی در سارکوپنیا باشد. در مقابل، هم‌سو با نتایج این پژوهش، که کاهشِ Tweak /Fn14 را در گروه‌های تمرین نشان داد، می‌توان گفت تمرین‌های تناوبی شدید، با اثر تعدیلی‌ای که بر این مسیر دارد، تودهٔ عضلانی را حفظ می‌کند. برای حمایت از این موضوع می‌توان به مطالعهٔ میتال و همکاران (۱۴) اشاره کرد که گزارش کردند در موش‌های فاقد Tweak سطح مقطع عرضی تارهای عضلانی ۱۲درصد افزایش می‌یابد. افزایش Fn14 mRNA نیز در وضعیت ازدست‌رفتن عصب گزارش شده است (۱۴). از طرفی، افزایش سن با تخریب اعصاب حرکتی در تارهای عضلانی نوع دو همراه است (۳۱)؛ بنابراین، یکی از دلایل افزایش Fn14 مشاهده شده در پژوهش حاضر، ممکن است کاهش حمایت عصبی عضله باشد. از سوی دیگر، تمرین تناوبی شدید بیان Fn14 را در عضلهٔ EDL موش‌های پیر بسیار کاهش داد. همین‌طور، گزارش شده است که تمرین ورزشی عوامل تخریب عصبی را کاهش می‌دهد و عوامل رشد عصبی در نتیجهٔ تمرین‌های ورزشی افزایش می‌یابد (۳۲،۳۳). علاوه‌بر تغییرات مشاهده‌شده در بیان این ژن‌ها در نتیجهٔ افزایش سن و تمرین ورزشی در موش‌های پیر، نتایج نشان داد که تمرین تناوبیِ پژوهش حاضر می‌تواند بیان این ژن‌ها را در عضلات موش‌های بالغ نیز کاهش دهد، به‌طوری‌که بیان هر دو ژن Tweak و Fn14 به طور معنی‌داری در گروه بالغ تمرین نسبت به گروه کنترل جوان کاهش یافته است. این یافته با مطالعات قبلی هم‌سو است که نشان داده‌اند تمرین ورزشی عوامل التهابی (۳۴) و نیز لیگازهای یوبی کوئیتین (۳۵) را در عضلات اسکلتی کاهش می‌دهد. پس، مطابق انتظار در پژوهش حاضر با افزایش ترمیم عصبی، بیان این ژن کاهش یافته است. علاوه‌بر نقش مشخص‌شدهٔ Tweak در تنظیم تودهٔ عضلانی، این ژن در متابولیسم عضلانی و بیوژنز میتوکندریایی هم درگیر است. در مقایسه با موش‌های سالم، موش‌های فاقد ژن Tweak تحمل ورزشی بیشتری نشان دادند که با سطوح بالاتر میتوکندری زیر سارکولمایی و درون‌میوفیبریلی و بالاتربودن ظرفیت فسفوریلاسیون اکسایشی همراه بود. Tweak بیان PGC-1α و دیگر مولکول‌های درگیر در بیوژنز میتوکندریایی و متابولیسم اکسایشی را سرکوب می‌کند. از طرفی، گزارش شده است که تمرین‌های تناوبی شدید سبب افزایش بیان PGC-1α و بیوژنز میتوکندریایی می‌شود (۳۶،۳۷). احتمالاً بخشی از این سازگاری با تمرین‌های شدید، حاصل کاهش Tweak در نتیجهٔ تمرین است.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در نتیجهٔ تمرین‌های ورزشی، بیان ژن‌های Tweak و Fn14 در عضلهٔ EDL موش‌های پیر افزایش می‌یابد و این همراه با کاهش در تودهٔ عضلهٔ EDL است. از سوی دیگر، هرچند در پژوهش حاضر فراخوانی تارهای نوع تند با این نوع تمرین‌های ورزشی مشخص نشد، با توجه به ادبیات موجود و با احتیاط، می‌توان گفت احتمالاً تمرین تناوبی شدید می‌تواند با افزایش فراخوانی تارهای نوع تند، بیان این ژن‌ها را تعدیل کند و به‌علاوه، با آتروفی عضلانی ناشی از پیری مقابله کند؛ بنابراین،

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-29]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]
[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

افراد سالمند می‌توانند با اجرای تمرین با شدت زیاد از کاهش تودهٔ عضلانی و اثر مخرب آن بر انجام کارهای زندگی روزمره و ابتلا به بیماری‌های متابولیکی جلوگیری کنند.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر از پایان‌نامهٔ کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی استخراج شده است. در اینجا، از تمام کسانی که ما را در این پژوهش یاری کردند تقدیر و تشکر می‌کنیم.

منابع

1. Li, Y.P., Chen, Y., John, J., Moylan, J., Jin, B., Mann, D.L., Reid, M.B. (2005). TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. FASEB Journal. 19(3):362-70.
2. Verhees, K.J., Schols, A.M., Kelders, M.C., Op den Kamp, C.M., van der Velden, J.L., Langen, R.C. (2011). Glycogen synthase kinase-3β Iis required for the induction of skeletal muscle atrophy. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 301(5):995-1007.
3. Fanzani, A., Conraads, V.M., Penna, F., Martinet, W. (2012). Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. Journal of Cachexia and Sarcopenia Muscle. 3(3):163-79.
4. Klitgaard, H., Mantoni, M., Schiaffino, S., Ausoni, S., Gorza, L., Laurent-Winter, C., Schnohr, P., Saltin, B. (1990). Function, morphology and protein expression of aging skeletal muscle: A cross-sectional study of elderly men with different Ttraining backgrounds. Acta Physiologica Scandinavia. 140(1):41-54.
5. Dreyer, H.C., Blanco, C.E., Sattler, F.R., Schroeder, E.T., Wiswell, R.A. (2006). Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise. Muscle and Nerve. 33(2):242-53.
6. Edwards, J.N., Blackmore, D.G., Gilbert, D.F., Murphy, R.M., Launikonis, B.S. (2011). Store-operated calcium entry remains fully functional in aged mouse skeletal muscle despite a decline in STIM1 protein expression. Aging Cell. 10(4):675-85.
7. Zhao, X., Weisleder, N., Thornton, A., Oppong, Y., Campbell, R., Ma, J., Brotto, M. (2008). Compromised store-operated Ca^{2+} entry in aged skeletal muscle. Aging Cell. 7(4):561-8.
8. Paul, P.K., Gupta, S.K., Bhatnagar, S., Panguluri, S.K., Darnay, B.G., Choi, Y., Kumar, A. (2010). Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. Journal of Cell Biology. 191(7):1395-411.
9. Burkly, L.C., Michaelson, J.S., Zheng, T.S. (2011). TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. Immunological Reviwes. 244(1):99-114.
10. Dogra, C., Changotra, H., Mohan, S., Kumar, A. (2006). Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis inhibits skeletal myogenesis through sustained activation of nuclear factor-κB and degradation of MyoD protein. The Journal of Biological Chemistry. 281(15):10327-36.
11. Clarke, B.A., Drujan, D., Willis, M.S., Murphy, L.O., Corpina, R.A., Burova, E., Rakhilin, S.V., Stitt, T.N., Patterson, C., Latres, E., Glass, D.J. (2007). The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. Cell Metabolism. 6(5):376-85.
12. Bhatnagar, S., Mittal, A., Gupta, S.K., Kumar, A. (2012). TWEAK causes myotube atrophy through coordinated activation of ubiquitin-proteasome system, autophagy, and caspases. Journal of Cellular Physiology. 227(3):1042-51.
13. Peterson, J.M., Bakkar, N., Guttridge, D.C. (2011). NF-kB signaling in skeletal muscle health and disease. Current Topics in Developmental Biology. 96:85-119.
14. Mittal, A., Bhatnagar, S., Kumar, A., Lach-Trifilieff, E., Wauters, S., Li, H., Makonchuk, D.Y., Glass, D.J., Kumar, A. (2010). The TWEAK–Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. Journal of Cellular Biology. 188(6):833-49.
15. Meng, S.J., Yu, L.J. (2010). Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. International Journal of Molecullar Science. 11(4):1509-26.
16. Sheffield-Moore, M., Yeckel, C.W., Volpi, E., Wolf, S.E., Morio, B., Chinkes, D.L., Paddon-Jones, D., Wolfe, R.R. (2004). Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism. 287(3):513-22.
17. Raue, U., Slivka, D., Jemiolo, B., Hollon, C., Trappe, S. (2006). Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18–30 yr) and old (80–89 yr) women. Journal of Applied Physiology. 101(1):53-9.
18. Cunha, T.F., Bacurau, A.V., Moreira, J.B., Paixão, N.A., Campos, J.C., Ferreira, J.C., Leal, M.L., Negrão, C.E., Moriscot, A.S., Wisløff, U., Brum, P.C. (2012). Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. PLoS One. 7(8):1-11.
19. Gielen, S., Sandri, M., Kozarez, I., Kratzsch, J., Teupser, D., Thiery, J., Erbs, S., Mangner, N., Lenk, K., Hambrecht, R., Schuler, G., Adams, V. (2012). Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age the randomized leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging catabolism study. Circulation. 125(22):2716-27.
20. Shefer, G., Rauner, G., Yablonka-Reuveni, Z., Benayahu, D. (2010). Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. PLoS One. 5(10):1-11.
21. Gibala, M.J., Little, J.P., van Essen, M., Wilkin, G.P., Burgomaster, K.A., Safdar, A., Raha, S., Tarnopolsky, M.A. (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. The Journal of Physiology. 575(Pt 3):901-11.

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

[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]

[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]

22. Snijders, T., Verdijk, L.B., van Loon, L.J. (2009).The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. Ageing Research Reviews. 8(4):328-38.
23. Ferreira, J.C., Bacurau, A.V., Bueno, C.R., Cunha, T.C., Tanaka, L.Y., Jardim, M.A., Ramires, P.R., Brum, P.C. (2010). Aerobic exercise training improves Ca2+ handling and redox status of skeletal muscle in mice. Exprimental Biology Medicin (Maywood). 235(4):497-505.
24. Thomas, C., Bishop, D., Moore-Morris, T, Mercier, J. (2007). Effects of high-intensity training on Mct1 ,Mct4, and Nbc expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism. 293(4):E916-22.
25. Vinciguerra, M., Musaro, A., Rosenthal, N. (2010). Regulation of muscle atrophy in aging and disease. Advances in Experimental Medicine and Biology. 694:211-33.
26. Li, H., Malhotra, S., Kumar, A. (2008). Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. Journal of Molecular Medicine (Berl). 86(10):1113-26.
27. Chicheportiche, Y., Bourdon, P.R., Xu, H., Hsu, Y.M., Scott, H., Hession, C., Garcia, I., Browning, J.L. (1997). TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. The Journal of Biological Chemistry. 272(51):32401-10.
28. Kumar, A., Bhatnagar, S., Paul, P.K. (2012).TWEAK and TRAF6 regulate skeletal muscle atrophy. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.15(3):233-9.
29. Tajrishi, M.M., Sato, S., Shin, J., Zheng, T.S., Burkly, L.C., Kumar, A. (2014). The TWEAK–Fn14 dyad is involved in age-associated pathological changes in skeletal muscle. Biochemical and Biophysical Research Communication. 446(4):1219-24.
30. Shi, J., Jiang, B., Qiu, Y., Guan, J., Jain, M., Cao, X., Bauer, M., Su, L., Burkly, L.C., Leone, T.C., Kelly, D.P., Liao, R. (2013). PGC1alpha plays a critical role in TWEAK-induced cardiac dysfunction. PLoS One. 8(1):e54054.
31. Gomes, A.V., Waddell, D.S., Siu, R., Stein, M., Dewey, S., Furlow, J.D., Bodine, S.C. (2012). Upregulation of proteasome activity in muscle RING finger 1-null mice following denervation. FASEB Journal. 26(3):2886-99.
32. Arbat-Plana, A., Cobianchi, S., Herrando-Grabulosa, M., Navarro, X., Udina, E. (2017). Endogenous modulation of TrkB signaling by treadmill exercise after peripheral nerve injury. Neuroscience. 340:188-200.
33. English, A.W., Wilhelm, J.C., Sabatier, M.J. (2011). Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training. Annals of Anatomy.193(4):354-61.
34. Gleeson, M., Bishop, N.C., Stensel, D.J., Lindley, M.R., Mastana, S.S. Nimmo, M.A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature Reviews Immunology. 11(9):607-15.
35. Moreira, J.B., Bechara, L.R., Bozi, L.H., Jannig, P.R., Monteiro, A.W., Dourado, P.M., Wisløff, U., Brum, P.C. (2013). High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. Journal of Applied Physiology. 114(8):1029-41.
36. Little, J.P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, M.A., Gibala, M.J. (2011). 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. 300(6):R1303-10.
37. Gurd, B.J., Perry, C.G., Heigenhauser, G.J., Spriet, L.L., Bonen, A. (2010). High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition and Metabolism. 35(3):350-7.

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

[DOR: 20.1001.1.22520708.1398.17.18.1.3]

[DOI: 10.29252/jsmt.17.18.1]