The effect of resistance training on muscle volume through the regulation of proteins involved in the cellular autophagy pathway in aged rats

Hamid Khodaverdi[1], Neda Aghaei Bahmanbeglou[1*], Reza Rezaee Shirazi[1], Saeedeh Shadmehri[2]

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran.
2. Department of Physical Education and Sport Science, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

*** Corresponding author e-mail: Nedaaghaei@aliabadiau.ac.ir**

Abstract

Background and Objective: Decreased muscle mass is an important factor in the reduction of body function in old age. Complex cellular pathways such as autophagy are strongly related to health and there is a complex relationship between autophagy and aging; therefore, the aim of this study was to investigate the effect of resistance training on the levels of autophagy proteins Beclin1 and Ambra1 in the Extensor Digitorum Longus (EDL) muscle of elderly rats.

Materials and Methods: The current research was of an experimental-fundamental type, in which 12, 20-month-old male Sprague-Dawley rats with an average weight of 400 ± 30 g were randomly divided into two groups: 1) control (6 heads) and 2) resistance training (6 heads). The resistance training program included climbing the rodent ladder for eight weeks, three sessions per week. The subjects climbed a vertical ladder with an 85-degree incline, one meter long, 26 rungs and two cm of space between each rung. After 48 hours after the last training session, EDL muscle tissue was removed. Data were analysed using an independent t-test in the GraphPad Prism version 9.5 software. The significance level was set at $P < 0.05$.

Results: Eight weeks of resistance training led to decreased Beclin1 (P=0.0001) and Ambra1 (P=0.0212) protein levels in the EDL muscle of old rats.

Conclusion: Reducing the intracellular content of these factors through resistance training can prevent autophagy in the muscle cells of elderly subjects, resulting in less atrophy.

Keywords: Aging, Autophagy, Ambra1, Beclin1, Resistance training

Received: Nov 20, 2023 **Revised:** Jan 29, 2024 **Accepted:** Feb 07, 2024

How to cite this article: Khodaverdi H, Aghaei Bahmanbeglou N, Rezaee Shirazi R, Shadmehri S. The effect of resistance training on muscle volume through the regulation of proteins involved in the cellular autophagy pathway in aged rats. Daneshvar Medicine 2024; 31(6):75-83. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.18497.1427

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی/دوره سی و یکم /بهمن و اسفند ۱۴۰۲/ ۸۳-۷۵

بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر حجم عضلانی از طریق تنظیم پروتئین‌های درگیر در مسیر سلولی اتوفاژی در موش‌های صحرایی سالمند

حمید خداوردی[۱]، ندا آقایی بهمن‌بگلو[۱*]، رضا رضایی‌شیرازی[۱]، سعیده شادمهری[۲]

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی‌آباد کتول، ایران
۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: ندا آقایی **Email:** Nedaaghaei@aliabadiau.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: کاهش حجم عضلانی یک عامل مهم برای کاهش عملکردهای بدن در پیری می‌باشد. مسیرهای سلولی پیچیده مانند اتوفاژی به‌شدت به سلامت مرتبط است و ارتباط پیچیده‌ای بین اتوفاژی و پیری وجود دارد؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های اتوفاژی Beclin1 و Ambra1 در عضله بازکننده طویل انگشتان پا (EDL) موش‌های صحرایی سالمند بود.

مواد و روش ها: پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی است که ۱۲ سر موش صحرایی نر ۲۰ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزنی ۳۰±۴۰۰ گرم به‌صورت تصادفی به ۲ گروه: ۱. کنترل (٦ سر) و ۲. تمرین مقاومتی (٦ سر) تقسیم شدند. برنامه تمرین مقاومتی شامل صعود از نردبان مخصوص جوندگان به مدت ۸ هفته، هفته‌ای ۳ جلسه بود. آزمودنی‌ها از یک نردبان عمودی با شیب ۸۵ درجه به طول یک متر با ٢٦ پله و دو سانتی‌متر فضای بین هر پله بالا می‌رفتند. بعد از ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین EDL از بدن موش‌های صحرایی برداشته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آزمون t-مستقل در نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخه ۹/۵ انجام شد. سطح معنی‌داری $P\leq0.05$ بود.

نتایج: هشت هفته تمرین مقاومتی منجر به کاهش میزان پروتئین Beclin1 (P=۰/۰۰۰۱) و Ambra1 (P=۰/۰۲۱۲) در عضله EDL موش‌های صحرایی پیر شد.

نتیجه‌گیری: کاهش محتوای درون‌سلولی این عوامل از طریق انجام تمرین مقاومتی می‌تواند از اتوفاژی سلول‌های عضلانی آزمودنی‌های سالمند جلوگیری کند و این به معنای آتروفی کمتر است.

واژه های کلیدی: پیری، اتوفاژی، پروتئین آمبرا-۱، پروتئین بکلین-۱، تمرین مقاومتی

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۲۹
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱۱/۰۹
پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۸

مقدمه

کاهش حجم عضلانی که به نام سارکوپنیا[1] شناخته می‌شود یک سندرم مرتبط با سن است که با کاهش پیشرونده و به‌طور کلی با از دست‌دادن توده عضلانی اسکلتی تعریف می‌شود. یکی از قابل توجه‌ترین تغییرات مرتبط با پیری و کاهش توده عضلانی، کاهش قدرت عضلانی و اختلال عملکردی است (۱, ۲). سارکوپنیا یک بیماری چند فاکتوریل از جمله کاهش فعالیت بدنی، کاهش مصرف غذا، نقص‌های میتوکندریایی، افزایش التهاب مزمن، افزایش فعالیت پروتئولیتیک، کاهش سلول‌های عصبی آلفا، کاهش تراکم استخوان، تغییرات در آدیپوکاین‌ها و میوکاین‌ها، افزایش بافت چربی و کاهش سلول‌های ماهواره‌ای است. تمام عوامل فوق منجر به تخریب بیشتر پروتئین‌های عضلانی، ناتوانی بیشتر و سپس تشکیل یک چرخه معیوب می‌شود (۳).

درحالی‌که تلاش‌های تحقیقاتی برای معکوس‌کردن پیشرفت سارکوپنیا به‌شدت بر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی متمرکز شده است، درک بهتر مکانیزم‌های این بیماری مورد نیاز است. اتوفاژی[2] یک فرایند بنیادی سلولی است که مولکول‌ها و عناصر زیرسلولی را از جمله اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها، لیپیدها و اندامک‌ها را از طریق تخریب لیزوزوم متأثر برای ترویج هموستاز، تمایز، توسعه و بقاء از بین می‌برد (٤). اتوفاژی به مجموعه‌ای از مسیرها اشاره می‌کند که از طریق آن مواد سیتوپلاسمی برای تخریب به لیزوزوم منتقل می‌شوند. گرسنگی و دیگر استرس‌هایی که به بدن وارد می‌شود هموستاز سلولی را بر هم می‌زند و به‌شدت باعث ایجاد اتوفاژی می‌شود تا مواد مغذی را با بازیافت مواد غیرضروری یا از بین‌بردن مواد مضر به دست آورد. این عمدتاً به‌طور عمده در سه فرم انجام می‌شود و شامل ماکرواتوفاژی[3]، اتوفاژی وابسته به چاپرون[4] و میکرواتوفاژی[5] است (۵). درحالی‌که اتوفاژی به‌شدت به سلامت مرتبط است، ارتباط پیچیده بین اتوفاژی، پیری و بیماری‌های مرتبط با آن هنوز مشخص نیست (٦).

یکی از این پروتئین‌های کلیدی در بحث اتوفاژی پروتئین *Beclin1* است. پروتئین *Beclin1* جزئی اصلی از کمپلکس *Beclin1/PI3KC3* و یک کمپلکس لیپیدکیناز درگیر در اتوفاژی هسته است (۷). این پروتئین در انسان توسط ژن *BECN1* رمزگذاری می‌شود و با پروتئین‌های *BCL-2* یا *PI3k* کلاس *III* در تعامل است و نقش مهمی در تنظیم اتوفاژی و مرگ سلولی ایفا می‌کند (۸). تغییر در سطح پروتئین *Beclin1* در بسیاری از شرایط بیماری مشاهده شده است. این پروتئین نقش احتمالی تنظیم اولیه در توسعه اتوفاژی عضلانی را نشان می‌دهد (۹). فعالیت *Beclin1* توسط سازوکارهای متعددی از جمله اصلاح پس از ترجمه، تعامل پروتئین با پروتئین و محلی‌سازی درون‌سلولی تنظیم می‌شود. بااین‌حال، *Beclin1* با تنظیم اتوفاژی و آپوپتوز نقش مهمی را به‌عنوان "چهارراه مرگ سلولی" ایفا می‌کند (۱۰). علاوه بر پروتئین *Beclin1* در تنظیم مسیر اتوفاژی پروتئین *Ambra1* نیز منجر به تنظیم اتوفاژی می‌شود که با پروتئین *Beclin1* تعامل دارد. *Ambra1* و *Beclin1* هر دو جزء کمپلکس *PI3KIII* هستند که در یکی از مراحل اولیه القای اتوفاژی، تشکیل ویزیکول مربوط به اتوفاژی، به نام اتوفاگوزوم[6] درگیر است. علاوه‌براین ویژگی مشترک، هر دو *Ambra1* و *Beclin1* در تنظیم‌های مسیر اتوفاژی همراه با دیگر تعاملات و از طریق چندین مکانیسم نظارتی شرکت می‌کنند (۱۱).

شکی نیست که انجام تمرین‌های فیزیکی یکی از مؤثرترین راه‌ها برای افراد سالمند است تا بتواند استقلال عملکردی، توانایی‌های فیزیکی را حفظ کنند و خطر ابتلا به بیماری‌ها و آسیب‌های مختلف را کاهش دهند. به نظر می‌رسد تمرین‌های مقاومتی یکی از مؤثرترین روش‌ها برای جلوگیری و درمان سارکوپنیا باشد (۱۲). تمرین‌های مقاومتی به‌عنوان یک استراتژی مهم برای جلوگیری کاهش عضلانی محسوب می‌شود؛ زیرا هایپرتروفی عضلانی را تحریک می‌کند و قدرت عضلانی را افزایش می‌دهد.

[1] Sarcopenia
[2] Autophagy
[3] Macroautophagy
[4] Autophagy Mediated Chaperone
[5] Microautophagy
[6] Autophagosome

تمرین‌های مقاومتی با تغییر تعادل بین سنتز پروتئین و تخریب عضلانی، آن را به سوی سنتز عضلانی و افزایش هایپرتروفی عضلانی سوق می‌دهد (۱۳). مشخص شده است که تمرین مقاومتی منظم، اندازه و مناطق مقطعی فیبرهای عضلانی، به‌ویژه فیبرهای سریع (انواع *IIA* و *IIX*) را افزایش می‌دهد (۱٤). افزایش سنتز پروتئین عضلانی و هایپرتروفی فیبرهای عضلانی باعث افزایش توانایی تولید نیروی، کیفیت عضلانی و عملکرد فیزیکی می‌شود. بااین‌حال، تجویز فعالیت‌های ورزشی مقاومتی برای افراد سالمند دارای محدودیت‌های متعددی است، که باید رعایت شود (۱۳). در ارتباط با تأثیر تمرین‌های ورزشی بر مسیرهای سلولی و ملکولی در تنظیم محتوای پروتئین‌های درگیر در کاهش یا افزایش بافت عضلانی، در تحقیقی میاس‌پنا و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین *Beclin1* در افراد مسن پرداختند. تمرین مقاومتی شامل ۱٦ جلسه تمرین به مدت ۸ هفته بود. محتوای پروتئین *Beclin1* بعد از ۸ هفته تمرین مقاومتی افزایش معنی‌داری یافته بود (۱۵).

کاهش حجم عضلانی از عوامل و عوارض مهم در دوران سالمندی است که می‌تواند منجر به بسیاری از اتفاقات ناگوار مانند زمین‌خوردن، ضعف عضلانی و کاهش قدرت برای تعادل کلی بدن شود. شناخت مسیرهایی سلولی که در تشدید این عوارض یا برعکس کاهش این عوارض دخیل هستند، می‌تواند منجر به افزایش حجم و قدرت عضلانی و درنهایت کنترل سلامت بدن در دوران سالمندی شود. پروتئین‌های (*Beclin1* و *Ambra1*) مورد مطالعه در این تحقیق از عوامل کلیدی در تنظیم مسیر اتوفاژی است که می‌تواند منجر به تشدید بیش از حد کاهش حجم عضلانی و درنهایت کاهش قدرت و توان بدنی در افراد سالمند شود. تمرین ورزشی مقاومتی می‌تواند سبب افزایش حجم عضلانی و درنهایت قدرت بدنی شود؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های اتوفاژی *Beclin1* و *Ambra1* در عضله *EDL* موش‌های صحرایی پیر است.

مواد و روش‌ها

نمونه و نوع تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی بود که به‌صورت گروه تجربی و کنترل انجام شد؛ در این پژوهش، ۱۲ سر موش صحرایی نر ۲۰ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزنی ۳۰±٤۰۰ گرم خریداری شدند. معیار ورود آزمودنی‌ها سن موش‌های صحرایی بود که سن ۲۰ ماه و بالاتر در نظر گرفته شد. موش‌های صحرایی در آزمایشگاه مخصوص حیوانات با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-٤۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذا و آب موش‌های صحرایی به‌صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی تهیه شد. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی با شناسه ثبت‌شده در سامانه ملی کد اخلاق (*IR.US.PSYEDU.REC.1402.066*) مورد توجه قرار گرفت. موش‌های صحرایی سالمند به‌صورت تصادفی به ۲ گروه: ۱. کنترل (٦ سر) و ۲. تمرین مقاومتی (٦ سر) تقسیم شدند. گروه کنترل در طول انجام تحقیق هیچ‌گونه فعالیتی نداشت.

برنامه تمرین مقاومتی

برنامه تمرین مقاومتی موش‌های صحرایی پیر شامل صعود از نردبان مخصوص جوندگان بود و مرحله آشناسازی به مدت یک هفته بالارفتن از نردبان بدون بستن وزنه به دُم موش‌های صحرایی انجام شد. برنامه تمرینی اصلی تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه بالارفتن از یک نردبان عمودی با شیب ۸۵ درجه به طول یک متر با ۲٦ پله و دو سانتی‌متر فضای بین هر پله بود. هر جلسه تمرین مقاومتی شامل ۳ نوبت با ۵ تکرار انجام شد که در فاصله هر تکرار یک دقیقه استراحت و در فاصله بین هر ست ۲ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. اصل اضافه‌بار برای موش‌های صحرایی به این صورت بود که در هفته اول، دوم و سوم میزان وزنه‌های بسته‌شده به دُم موش‌های صحرایی شامل ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود و در هفته‌های چهارم و پنجم و ششم به ۷۵ درصد وزن بدن آنها رسید و درنهایت در هفته‌های هفتم و هشتم به ۱۰۰ درصد وزن

بـدن آنهـا اعمال شد. به‌منظور گرم‌کردن و سردکردن، قبل از انجام تمرین اصلی بین ۳ تا ٤ مرتبه بالارفتن از نردبان بدون وزنه، قبل و بعد از هر جلسه تمرین در نظر گرفته شد (١٦).

روش بافت‌برداری

برای از بین‌بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی پیر با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس بافت عضله بازکننده طویل انگشتان پا (*EDL*)[1] بدن حیوان برداشته و بعد از شستشو در سرم فیزیولوژیک، بی‌فاصله در تانک ازت منجمد شد. سپس نمونه‌های بافتی عضله *EDL* برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در فریزر گذاشته شد.

روش آزمایشگاهی

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. برای استخراج پروتئین‌های بافت عضله *EDL* از بافر *RIPA* حاوی ۰/۰۵ میلی مولار بافر تریس (*pH* برابر ۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار کلرید سدیم، ۰/۰۱ درصد *EGTA*، یک درصد سدیم دودسیل سولفات (*SDS*) به اضافه ۰/۱ درصد آنتی‌پروتئاز کوکتیل (*sigma*) استفاده شد. به این ترتیب، ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۵۰۰ میکرولیتر بافر حاوی آنتی پروتئاز توسط یک هموژنایزر دستی هموژن شد و نیم ساعت در دمای ٤ درجهٔ سانتی‌گراد گذاشته شد و سپس در یک سانتریفوژ یخچال‌دار (*bo, sw14rfroil*) در دور ۱۲۰۰۰ و ٤ درجهٔ سانتی‌گراد و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد؛ سپس مایع رویی جمع‌آوری شده و غلظت پروتئین آن با کیت تعیین‌کنندهٔ پروتئین (*Bio-Rad*) اندازه‌گیری شد (در طول موج ۵۹۵ نانومتر اندازه‌گیری شد). درنهایت در ۲۰ درجه زیر صفر نگه‌داری شد، سپس هموژن به‌دست‌آمده به نسبت ۱:۱ با نمونه لودینگ بافر (*mM50* تریس‌کلرید هیدروژن، ۲ درصد سدیم دو دسیل سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتامرکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول آبی) مخلوط شد. در ادامه، نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده شد تا تمام پروتئین‌ها کاملاً دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل *SDS-Polyacrylamide* جدا شده و به غشای نیترو سلولز منتقل شدند. غشاء به مدت ۱ ساعت در ۵ درصد *BSA* در *Tris-Buffered Saline* و ۰/۱ درصد (*Tween 20 TBST*) مسدود شد و در آنتی‌بادی اولیه (۵۰۰:۱) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در ٤ درصد *TBST* انجام شد. پروتئین‌ها با یک واکنش شیمیایی لومینسانس (*ECL*) و با تجزیه و تحلیل *densitometry* با نرم‌افزار *Image J* (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد. آنتی‌بادی‌های اولیه *anti-Beclin1 (E-8) (sc-48341)* و *anti-AMBRA1 (G-6) (Sc-398204)* و آنتی‌بادی‌های ثانویه *m-IgGκ BP-HRP: sc-516102* و *anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357* شرکت سانتاکروز ساخت کشور آمریکا مورد استفاده قرار گرفتند.

روش‌های آماری

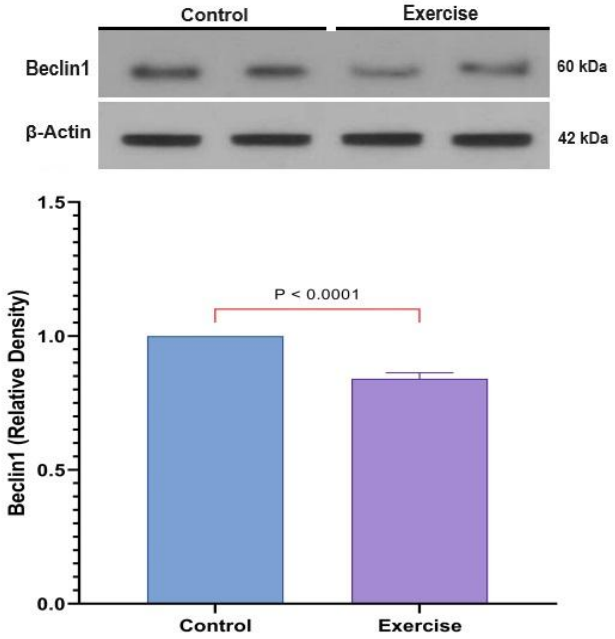
نرمال‌بودن داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال‌بودن داده‌ها از آزمون *t*-مستقل برای بررسی میانگین بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ بود. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و طراحی شکل از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخه ۹/۵ استفاده شد.

نتایج

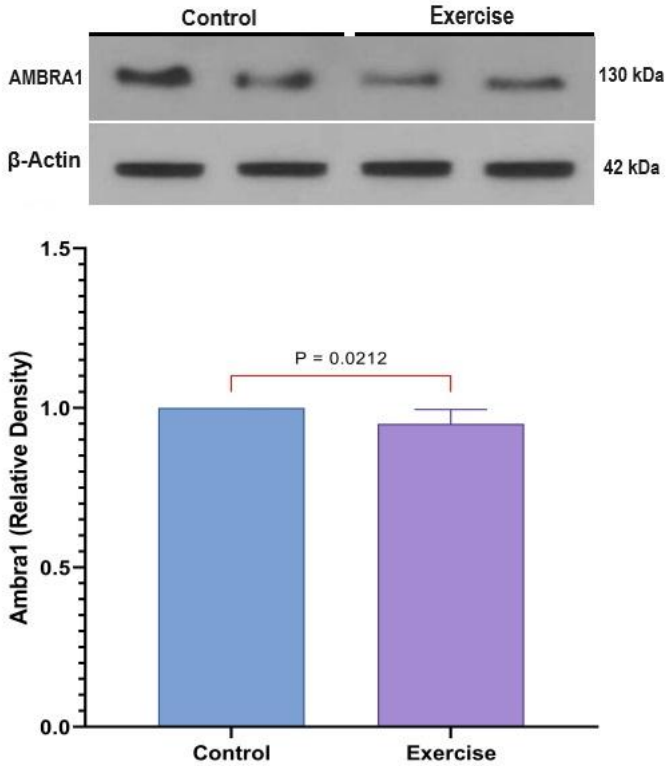
تجزیه و تحلیل داده‌ها بر اساس آزمون *t*-مستقل نشان داد، مقدار *t* برای محتوای درون‌سلولی پروتئین *Beclin1*، *02/17* است؛ بنابراین بر اساس نتایج به‌دست‌آمده تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش وجود دارد (*P*=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱). این نشان می‌دهد ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان پروتئین *Beclin1* در عضله *EDL* موش‌های صحرایی پیر تأثیر معنی‌داری دارد و این تأثیر به‌صورت کاهش در محتوای گروه تمرین مقاومتی نسبت به کنترل است.

[1] Extensor Digitorum Longus

همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد، مقدار *t* برای محتوای درون‌سلولی پروتئین *Ambra1*، ۲/۷۳ است؛ بنابراین بر اساس نتایج به‌دست‌آمده تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش وجود دارد (*P*=۰/۰۲۱۲) (شکل ۲). این نشان می‌دهد ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان پروتئین *Ambra1* در عضله *EDL* موش‌های صحرایی پیر تأثیر معنی‌داری دارد و این تأثیر به‌صورت کاهش در محتوای گروه تمرین مقاومتی نسبت به کنترل است..



شکل ۱. تصاویر وسترن بلات، میانگین و انحراف استاندارد میزان پروتئین Beclin1 در گروه‌های مختلف
(در شکل، معنی‌داری بین گروه‌ها مشخص شده است)



شکل ۲. تصاویر وسترن بلات، میانگین و انحراف استاندارد میزان پروتئین Ambra1 در گروه‌های مختلف
(در شکل، معنی‌داری بین گروه‌ها مشخص شده است)

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین مقاومتی منجر به کاهش میزان پروتئین Beclin1 و Ambra1 در عضله EDL موش‌های صحرایی پیر می‌شود.

فعالیت‌های ورزشی به‌عنوان یکی از عوامل تنظیم‌کننده اتوفاژی در درمان بیماری‌های مختلف عمل می‌کند. با وجود پاسخ‌های اتوفاژیک مستند به فعالیت‌های ورزشی و مزایای سلامت مرتبط در مطالعات جوندگان و انسانی هنوز مشخص نیست که آیا فعالیت‌های ورزشی اتوفاژی را تنظیم می‌کند یا خیر؟ در مطالعات مختلف، فعال‌سازی، سرکوب یا عدم تغییر در اتوفاژی به دنبال فعالیت‌های ورزشی در انسان و جوندگان مشاهده شده است. این ناهماهنگی یافته‌ها از مدل‌های حیوانی به انسان و اجرای تمرینات بدنی به‌عنوان تعدیل‌کننده اتوفاژی در انسان را محدود کرده است (۱۷-۲۱).

در این راستا، در تحقیقی تأثیر تمرین مقاومتی بر تداخل اتوفاژی- التهاب- آپوپتوز در سالمندان را بررسی کردند. تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته (۲ جلسه در هفته) با حداقل ٤٨ ساعت بین جلسات تکمیل کردند. محتوای پروتئین Beclin1 افزایش معنی‌داری را در آزمودنی‌های پیر نشان داد (۱۵). در تحقیقی دیگر توسط Hentilä و همکاران (۲۰۱۸) نشان داده شد که اتوفاژی با ورزش مقاومتی در مردان جوان القا می‌شود. شاخص‌های اتوفاژی از نمونه‌برداری‌های عضلانی پس از یک جلسه تمرین مقاومتی و پس از ۲۱ هفته تمرین مقاومتی بررسی شد. در این تحقیق نیز محتوای پروتئین Beclin1 تغییر معنی‌داری را در آزمودنی‌های پیر نشان نداد (۲۲). همچنین در تحقیقی Kwon و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که هیپرتروفی عضلانی ناشی از ورزش مقاومتی طولانی‌مدت با تعدیل اتوفاژی در موش‌های صحرایی مرتبط است. در این تحقیق محتوای پروتئین Beclin1 تغییر معنی‌داری را نشان نداد و محققان بیان کردند که تمرین مقاومتی باعث ایجاد هیپرتروفی قابل توجهی در عضلات فلکسور انگشتی (FDP) به موازات افزایش مسیرهای سیگنالینگ آنابولیک می‌شود (۲۳). نتایج تحقیق‌های گزارش‌شده در بالا با نتایج تحقیق حاضر متناقض است. در تحقیق حاضر ما شاهد کاهش محتوای پروتئین Beclin1 در عضله اسکلتی EDL رت‌ها بودیم و این در حالی است که در نتایج تحقیق‌های بالا محتوای پروتئین Beclin1 افزایش یافته بود یا تمرین مقاومتی منجر به تغییر معنی‌داری نشد. معمولاً تمرین مقاومتی با فعال‌کردن مکانیسم‌های مرتبط با هایپرتروفی منجر به غیرفعال‌شدن مسیرها و عوامل مرتبط با اتوفاژی می‌شود. در تحقیق حاضر نیز محتوای پروتئین Beclin1 به دنبال انجام ۸ هفته تمرین مقاومتی کاهش یافته بود که می‌تواند درنتیجه فعال‌شدن مسیر سلولی‌ملکولی مرتبط با هیپرتروفی عضلانی از جمله مسیر mTORC1 باشد که در بالادست پروتئین Beclin1 قرار دارد.

در تحقیقی دیگر کیم و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تأثیر پاسخ اتوفاژی به تمرین ورزش هوازی در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی جوان و مسن پرداختند. تمرین ورزشی شامل ۸ هفته دویدن روی تردمیل مخصوص جوندگان بود. پروتکل تمرینی با شیب ۵ درجه، سرعت حدود ١٦ متر بر دقیقه، مدت زمان ٤٠ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته انجام شد. در موش‌های جوان محتوای پروتئین Beclin1 در گروه‌های تمرین نسبت به کنترل در هر دو عضله EDL و دوقلو پایین‌تر بود. درمقابل در گروه‌های مسن محتوای پروتئین Beclin1 در گروه‌های تمرین نسبت به کنترل در هر دو عضله EDL و دوقلو بالاتر بود. در کل این محققان بیان کردند که رویدادهای تنظیمی اتوفاژی در عضله اسکلتی آزمودنی‌های مسن کاهش می‌یابد (٢٤). نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق کیم و همکاران در گروه‌های پیر متضاد است؛ زیرا در تحقیق حاضر مشاهده شد که ۸ هفته تمرین مقاومتی محتوای پروتئین Beclin1 را کاهش و این در حالی است که ۸ هفته تمرین استقامتی در تمرین کیم و همکاران محتوای پروتئین Beclin1 را در گروه تمرین پیر نسبت به کنترل افزایش داده بود. یکی از عوامل می‌تواند نوع تمرین باشد

که در هر دو تحقیق متضاد بوده است. در تحقیق حاضر محققان فقط محتوای پروتئین Beclin1 را در عضله EDL اندازه‌گیری کردند و این در حالی است که کیم و همکاران علاوه بر عضله EDL عضله دوقلو را نیز بررسی کرده بودند. بااین‌وجود نتایج به‌دست‌آمده در هر دو تحقیق هم‌راستا نبود. شایان ذکر است که در تحقیق کیم و همکاران محتوای پروتئین Beclin1 در گروه تمرین جوان نسبت به کنترل کاهش را نشان داده بود.

یکی دیگر از پروتئین‌های رقابتی که باعث اتوفاژی می‌شود، مولکول فعال در اتوفاژی تنظیم‌شده Beclin1 یعنی Ambra1 است. تاکنون محققان تحقیق حاضر مطالعه‌ای ورزشی در ارتباط با تأثیر انواع تمرین ورزشی بر Ambra1 را مشاهده نکرده‌اند. بااین‌وجود تحت شرایط پایه، Ambra1 به Beclin1 متصل و از طریق برهمکنش با کمپلکس موتوری داینئین به اسکلت سلولی متصل می‌شود (۲۵). شرایط تحریک‌کننده اتوفاژی که منجر به فسفوریلاسیون وابسته به ULK1-Ambra1 می‌شود، آن را آزاد و Beclin1 را از اسکلت سلولی آزاد می‌کند و به آن امکان می‌دهد به مکان‌های بیوژنز اتوفاگوزومی منتقل شود (۲۵, ۲۶). استرس مانند گرسنگی می‌تواند Ambra1 را فعال و اتوفاژی را افزایش دهد (۲۷). فعالیت‌های بدنی اتوفاژی را در انسان به شیوه‌ای تنظیم می‌کند که احتمالاً وابسته به انواع روش‌های فعالیت ورزشی و بافت است. فعالیت‌های ورزشی مقاومتی طولانی‌مدت یک نوع ورزش توصیه‌شده برای تعدیل اتوفاژی در عضلات اسکلتی است. مطالعات بیشتر در مورد اثرات فعالیت‌های ورزشی بر اتوفاژی با استفاده از نشانگرهای اتوفاژی مختلف، روش‌های ورزشی، انواع بافت‌ها و شرکت‌کنندگان تحت شرایط مختلف سلامتی برای توسعه نسخه‌های ورزشی سفارشی برای تقویت سلامت یا درمان بیماری‌ها در انسان با تنظیم اتوفاژی مورد نیاز است (۲۸).

نتیجه‌گیری

درنهایت با توجه به نتایج تحقیق حاضر که تمرین مقاومتی منجر به کاهش محتوای درون‌سلولی پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی Beclin1 و Ambra1 در عضله EDL موش‌های صحرایی پیر شد، می‌توان نتیجه گرفت که تمرین مقاومتی با کاهش مسیر اتوفاژی از آتروفی عضلانی در پیری جلوگیری می‌کند. بااین‌حال برای درک بهتر به بررسی بیشتری نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی با شناسه ثبت‌شده در سامانه ملی کد اخلاق (IR.US.PSYEDU.REC.1402.066) مورد توجه قرار گرفت.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Chen N, He X, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y. Effects of resistance training in healthy older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Review of Aging and Physical Activity. 2021;18(1):1-19.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and ageing. 2019;48(1):16-31.
3. Priego T, Martín A, González-Hedström D, Granado M, López-Calderón A. Role of hormones in sarcopenia. Vitamins and hormones. 115: Elsevier; 2021. p. 535-70.
4. Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, Morimoto RI, Simon AK, Bjedov I, et al. Autophagy in healthy aging and disease. Nature aging. 2021;1(8):634-50.
5. Yim WW-Y, Mizushima N. Lysosome biology in autophagy. Cell discovery. 2020;6(1):6.
6. Leidal AM, Levine B, Debnath J. Autophagy and the cell biology of age-related disease. Nature cell biology. 2018;20(12):1338-48.
7. Xie Y, Kang R, Tang D. Role of the beclin 1

network in the cross-regulation between autophagy and apoptosis. Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging: Elsevier; 2016. p. 75-88.
8. Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. Journal of molecular and cellular cardiology. 2016;95:19-25.
9. Ma S, Wang Y, Chen Y, Cao F. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2015;1852(2):271-6.
10. Wirawan E, Lippens S, Vanden Berghe T, Romagnoli A, Fimia GM, Piacentini M, et al. Beclin1: a role in membrane dynamics and beyond. Autophagy. 2012;8(1):6-17.
11. Cianfanelli V, D'Orazio M, Cecconi F. AMBRA1 and BECLIN 1 interplay in the crosstalk between autophagy and cell proliferation. Cell cycle. 2015;14(7):959-63.
12. Kim KM, Kang HJ. Effects of resistance exercise on muscle mass, strength, and physical performances in elderly with diagnosed sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. Exercise Science. 2020;29(2):109-20.
13. Yoo S-Z, No M-H, Heo J-W, Park D-H, Kang J-H, Kim SH, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. Journal of exercise rehabilitation. 2018;14(4):551.
14. Heo J-W, No M-H, Min D-H, Kang J-H, Kwak H-B. Aging-induced Sarcopenia and Exercise. The Official Journal of the Korean Academy of Kinesiology. 2017;19(2):43-59.
15. Mejías-Peña Y, Estébanez B, Rodriguez-Miguelez P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. Aging (Albany NY). 2017;9(2):408.
16. Thirupathi A, da Silva Pieri BL, Queiroz JAMP, Rodrigues MS, de Bem Silveira G, de Souza DR, et al. Strength training and aerobic exercise alter mitochondrial parameters in brown adipose tissue and equally reduce body adiposity in aged rats. Journal of physiology and biochemistry. 2019;75:101-8.
17. Campos JC, Queliconi BB, Bozi LH, Bechara LR, Dourado PM, Andres AM, et al. Exercise reestablishes autophagic flux and mitochondrial quality control in heart failure. Autophagy. 2017;13(8):1304-17.
18. Arribat Y, Broskey NT, Greggio C, Boutant M, Conde Alonso S, Kulkarni SS, et al. Distinct patterns of skeletal muscle mitochondria fusion, fission and mitophagy upon duration of exercise training. Acta Physiologica. 2019;225(2):e13179.
19. Brandt N, Gunnarsson TP, Bangsbo J, Pilegaard H. Exercise and exercise training- induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle. Physiological reports. 2018;6(7):e13651.
20. Escobar KA, Welch AM, Wells A, Fennel Z, Nava R, Li Z, et al. Autophagy response to acute high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training is dissimilar in skeletal muscle and peripheral blood mononuclear cells and is influenced by sex. Human Nutrition & Metabolism. 2021;23:200118.
21. Fiorenza M, Gunnarsson TP, Ehlers TS, Bangsbo J. High-intensity exercise training ameliorates aberrant expression of markers of mitochondrial turnover but not oxidative damage in skeletal muscle of men with essential hypertension. Acta Physiologica. 2019;225(3):e13208.
22. Hentilä J, Ahtiainen JP, Paulsen G, Raastad T, Häkkinen K, Mero AA, et al. Autophagy is induced by resistance exercise in young men, but unfolded protein response is induced regardless of age. Acta Physiologica. 2018;224(1):e13069.
23. Kwon I, Jang Y, Cho J-Y, Jang YC, Lee Y. Long-term resistance exercise-induced muscular hypertrophy is associated with autophagy modulation in rats. The Journal of Physiological Sciences. 2018;68(3):269-80.
24. Kim YA, Kim YS, Oh SL, Kim H-J, Song W. Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age. Journal of physiology and biochemistry. 2013;69:697-705.
25. Tran S, Fairlie WD, Lee EF. BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. Cells. 2021;10(6):1522.
26. Menon MB, Dhamija S. Beclin 1 Phosphorylation − at the Center of Autophagy Regulation. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2018;6.
27. Xia P, Wang S, Du Y, Zhao Z, Shi L, Sun L, et al. WASH inhibits autophagy through suppression of Beclin 1 ubiquitination. The EMBO journal. 2013;32(20):2685-96.
28. Chen X-K, Zheng C, Siu PM-F, Sun F-H, Wong SH-S, Ma AC-H. Does Exercise Regulate Autophagy in Humans? A Systematic Review and Meta-Analysis. Autophagy Reports. 2023;2(1):2190202..