

## تأثیر یک دوره مصرف مکمل کوئرتستین بر بیان ژن PGC-1 در دوران بی‌حرکی در رت‌های فعال بعد از یک دوره تمرین HIIT

مژگان رضوانی راد<sup>۱</sup> - فرهاد دریانوش<sup>۲\*</sup> - محمد همتی نفر<sup>۳</sup> - ایمان جمهیری<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه ورزشی دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران ۲. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تربیتی و روان‌شناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران ۳. استادیار دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران ۴. دانشجوی دکتری مرکز پرورش سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۰۶، تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۰۶/۱۱)

### چکیده

هدف از این پژوهش، تعیین اثر مکمل کوئرتستین در دوران بی‌حرکی بر مسیر سیگنالینگ PGC-1 است. همچنین محققان در پی پاسخگویی به این پرسش هستند که آیا مصرف مکمل کوئرتستین، می‌تواند در پیشگیری از آتروفی در دوران بی‌حرکی مفید باشد؟ در این پژوهش، ۳۰ سر موش نر صحرایی ۲ ماهه نژاد اسپراگ‌داولی (وزن =  $11 \pm 295/80$  گرم) انتخاب شدند و در دو گروه کنترل ( $n=6$ ) و تمرین ( $n=24$ ) قرار گرفتند. تمرین تناوبی با شدت ۱۶ متر در هفته اول آغاز شد و در هفته هشتم به سرعت ۳۰ متر در دقیقه رسید. پس از آن، رت‌های گروه کنترل و ۶ رت از گروه تمرین کشته شدند. سپس مابقی گروه تمرین ( $n=18$ ) به صورت تصادفی به سه گروه (بی‌تمرینی، بی‌حرکی و بی‌حرکی همراه با مصرف مکمل کوئرتستین) تقسیم شدند. سپس گروه‌های بی‌حرک به مدت ۱۴ روز بی‌حرکت شدند و در این دوران به گروه مکمل، مکمل کوئرتستین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم در روز خوراندند. پس از اتمام دوره ۱۴ روزه، رت‌ها کشته شدند و میزان بیان ژن PGC-1 عضلات نعلی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. میانگین وزنی رت‌ها نسبت به گروه کنترل و دو گروه دیگر (بی‌تمرین و بی‌حرک) بیشتر بود ( $P = 0/001$ ). از طرف دیگر، پس از ۱۴ روز، میزان بیان ژن PGC1 $\alpha$  در گروه بی‌حرک همراه با مصرف کوئرتستین، بیشترین سطح و در گروه بی‌حرک کمترین سطح بیان ژنی را داشت ( $P = 0/004$ ). نتایج تغییرات نشان داد با مصرف مکمل کوئرتستین، می‌توان انتظار حداقلی کاهش در وزن عضله و بیان ژنی PGC1 در بی‌حرکی را داشت.

### واژه‌های کلیدی

بی‌حرکی، رت‌های فعال، مکمل کوئرتستین، PGC-1 $\alpha$ .

## مقدمه

دوپینگ محسوب نشود و عوارض جانبی کمتری داشته باشد، بوده‌اند که طی چند سال اخیر، به مطالعه مصرف برخی موارد گیاهی روی آورده‌اند. از جمله این موارد می‌توان به مصرف فلاونوئیدها و پلی‌فنول‌ها اشاره کرد، زیرا مشخص شده است کاتچین، چای، رسوراتول، متفورمین، کوئرستین و... همگی جزو پلی‌فنول‌ها محسوب می‌شوند (۷).

مکمل کوئرستین از مهم‌ترین پلی‌فنول‌های تغذیه‌ای است که مشخص شده می‌تواند بر بایوژنز میتوکندریایی، تولید انرژی و عملکرد زنجیره انتقال الکترون، تعدیل تولید ROS<sup>۱</sup> و تعدیل نقص میتوکندریایی تأثیر بگذارد و مانع ایجاد آتروفی شود (۸).

در کنار مصرف مکمل‌ها، از دیگر مواردی که با تأثیر بر افزایش بیان ژن PGC1 $\alpha$ ، سبب افزایش بایوژنز میتوکندری می‌شود و از فرایند آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند، فعالیت ورزشی است (۹). فعالیت بدنی موجب ماندگاری سلامت بدن و افزایش رشد، جلوگیری از پیری زودرس، قدرتمندتر شدن عضلات، بهبود عملکرد قلبی-عروقی و به‌دست آوردن مهارت‌های ورزشی می‌شود (۱۰). فعالیت بدنی انواع مختلفی دارد که از جمله فعالیت‌هایی که موجب افزایش بایوژنز میتوکندری می‌شود، می‌توان به تمرینات HIIT اشاره کرد (۱۱).

تمرینات HIIT (تمرین تناوبی با شدت بالا)، به فعالیت‌های با شدت بالا و مدت کوتاه گفته می‌شود که فواصل استراحت بین دوره‌ها، غیرفعال یا فعالیت با شدت پایین است. تمرین تناوبی با شدت بالا، با نوساناتی در شدت فعالیت ورزشی در زمانی معین مشخص می‌شود. تمرینات HIIT در واقع شامل تکرار دوره‌هایی از فعالیت شدید (نزدیک به بیشینه یا فوق‌بیشینه) است که با فعالیت ورزشی

در بایوژنز میتوکندریایی، میتوکندری از طریق دو فرایند هم‌جوشی و شکافت دخیل است که دستیابی به تعادل بین این دو مکانیسم، اجازه می‌دهد یک سلول به سازمان‌دهی مناسب از شبکه میتوکندریایی در طول بایوژنز دست یابد و نقش مهمی در سازگاری عضله در پاسخ به استرس‌های فیزیولوژیکی ایفا کند (۱). بنابراین، شبکه میتوکندریایی، نقش مهمی در سلول‌های عضلانی و در پاسخ به ورزش دارد (۲).

پیری، بیماری و بی‌تحركی، میزان بیان پروتئین‌های درگیر در شکافت و هم‌جوشی مکانیسم میتوکندریایی را با اختلال روبه‌رو می‌کند و در نتیجه موجب ناکارآمدی میتوکندری می‌شود (۳). از جمله عوامل تأثیرگذار بر فرایند میتوکندری فاکتور PGC1 $\alpha$  است که میزان بیان آن بر افزایش یا کاهش بیان DNA میتوکندری اثر می‌گذارد (۴). فاکتور PGC1 $\alpha$ ، از عوامل مهم تنظیم‌کننده سوخت‌وساز اکسایشی است که تنظیم‌کننده غالب تنفس و بایوژنز میتوکندریایی محسوب می‌شود (۵). در نبود PGC1 $\alpha$ ، محتوای و حجم میتوکندری کاهش و عملکرد استقامتی افت پیدا می‌کند (۵). در پی فعالیت ورزشی طولانی‌مدت، تغییرات محسوس در اندامک میتوکندری رخ می‌دهد، که شاید بتوان مشهودترین تغییر را، تغییر در میزان بیان PGC-1 $\alpha$  که از جمله پروتئین‌های اصلی درگیر در فرایند بایوژنز میتوکندریایی است، در نظر گرفت (۶). ژن PGC-1 $\alpha$  با فعال کردن مسیر بایوژنز میتوکندری، از فرایند آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند. این ژن به دلیل اینکه اصلی‌ترین نقش در فرایند بایوژنز میتوکندریایی را PGC-1 $\alpha$  ایفا می‌کند، مورد توجه بسیاری از محققان استفاده عضلانی قرار گرفته است. محققان درصدد کسب شیوه‌های نوین برای جلوگیری از فرایند آتروفی عضلانی که

ورزشکاران دوپینگ محسوب نمی‌شود، محققان را بر آن داشت تا مصرف این مکمل را بر آزمودنی‌های تمرین‌کرده در دوران بی‌حرکی بررسی کنند و تأثیر آن بر بیان ژن PGC-1 $\alpha$  و جلوگیری از آتروفی عضلانی بررسی شود.

### روش تحقیق

پژوهش حاضر، از نوع بنیادی و به صورت تجربی است و با توجه به استفاده از نمونه‌های حیوانی (رت) روش تحقیق از نوع آزمایشگاهی است. در این پژوهش ۳۰ سر موش نر صحرایی ۲ ماهه نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزنی ۱۱±۲۹۵/۸۰ گرم انتخاب شدند و سپس به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (n=۶) و تمرین (n=۲۴) قرار گرفتند. در این پژوهش، رت‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه حیوانات بخش فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی حیوانات شیراز، به مدت دو هفته برای سازگاری با محیط جدید و رسیدن به حد وزنی مطلوب (۲۹۵±۱۱/۸۰) نگهداری شدند. در پژوهش حاضر، آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار رت‌های مورد آزمایش قرار گرفت. طی مدتی که رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات بودند، روزانه بر روی تردمیل خاموش قرار می‌گرفتند تا از میزان استرس آنها کاسته شود و رفته‌رفته استرس آنها از بین برود تا از اثر منفی استرس بر روی پژوهش جلوگیری شود. پس از آن، آشناسازی با پروتکل ورزشی انجام گرفت.

پروتکل ورزشی تناوبی با شدت بالا در رت‌های گروه مداخله ورزش براساس پژوهش گریزی<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۱۷) و نامداری<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۱۴) طراحی شد و شامل هشت هفته و هر هفته شش جلسه بود. برنامه تمرین اینتروال شامل ۸ هفته دویدن روی نوار گردان بود که در دوره آشنایی سرعت تردمیل ۱۲ متر در دقیقه (به مدت یک

کم‌شدت یا با شدت متوسط یا در برخی مواقع با عدم فعالیت کامل (استراحت) جدا می‌شود (۱۲، ۱۳).

تحقیق مارک دیواس<sup>۱</sup> و همکاران نشان داد ۷ روز مصرف مکمل کوئرستین، موجب افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  و SIRT1 و افزایش نسخه‌برداری DNA میتوکندری نیز می‌شود (۱۴). در مقابل تحقیق رایا ماجی و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که اگر مکمل کوئرستین در طی فعالیت ورزشی مصرف شود، موجب کاهش بایوژنز میتوکندری می‌شود (۱۵). همچنین در تحقیق کاسوز و همکاران (۲۰۱۴) مشخص شد پس از شش هفته مصرف مکمل کوئرستین، تفاوت معناداری در VO<sub>2</sub>peak و زمان رسیدن به خستگی رت‌هایی که مکمل مصرف کرده بودند، در مقایسه با گروه دارونما رخ نمی‌دهد. تحقیق مارتینز و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد مصرف مکمل کوئرستین به‌تنهایی، موجب افزایش محتوای سرتونین (SIRT1) و افزایش DNA میتوکندری می‌شود، اما در صورتی که مکمل کوئرستین همراه با ورزش مصرف شود، کاهش سترات سنتتاز (CS) و آسیب به محتوای میتوکندری رخ می‌دهد. براساس تحقیقات ویلسوف و همکاران (۲۰۰۷)، تیجوانا و همکاران (۲۰۰۸) و بیتهام و همکاران، تمرینات HIIT موجب افزایش بیان PGC1 $\alpha$  و افزایش بایوژنز میتوکندری و هایپرتروفی عضلانی و جلوگیری از آتروفی عضلانی می‌شود (۱۶، ۱۷).

با توجه به محدود بودن پژوهش‌های انجام‌گرفته در زمینه بی‌حرکی و مصرف مکمل کوئرستین در این دوران و نیز جدید بودن موضوع حاضر و نتایج متناقض تحقیقات پیشین و ابهاماتی که در تعیین نتیجه تأثیر مصرف مکمل کوئرستین وجود دارد و اینکه مکمل کوئرستین از طرفی آنتی‌اکسیدان قوی است و از طرفی مصرف این مکمل توسط

4. Gorzi  
5. Namdari

1. D.AVIS  
2. Sirtunin 1  
3. citrate synthase

گروه شش‌تایی (بی‌تمرینی (n=۶)، بی‌حرکی (n=۶) و بی‌حرکی-مکمل (n=۶)) تقسیم شدند. در ادامه، اندام تحتانی دو گروه بی‌حرک و بی‌حرک-مکمل، به مدت ۱۴ روز (از طریق آتل‌گیری) بی‌حرکت شد و در این دوران به گروه بی‌حرک-مکمل، مکمل کوئرستین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم در روز و به‌صورت محلول در آب خورنده می‌شد (۱۸، ۱۹). ۲۴ ساعت پس از اتمام دوره بی‌حرکی، رت‌های سه گروه به‌صورت اخلاقی کشته شدند و پس از آن عضله نعلی اندام تحتانی جدا شده و میزان بیان ژن PGC1 $\alpha$  اندازه‌گیری شد.

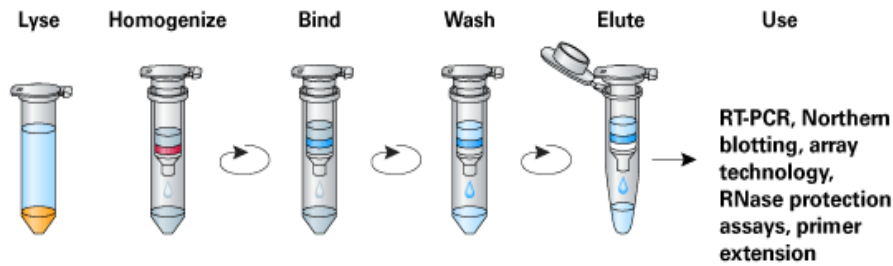
دقیقه با ۳ تکرار و ۱ دقیقه استراحت بین هر تکرار که به‌صورت استراحت فعال و با سرعت ۸ متر در دقیقه) بود. در این روش، پروتکل تمرینی به‌صورت فزاینده بود که در هفته اول با سرعت ۱۶ (با ۳ تکرار و ۲ دقیقه استراحت بین هر تکرار) و در هفته پایانی دوره پژوهش (هفته هشتم تمرین)، سرعت رت‌ها به ۳۰ متر در دقیقه (با ۴ تکرار و ۱/۵ دقیقه استراحت بین هر تکرار) می‌رسید (جدول ۱). ۴۸ ساعت بعد از اتمام دوره تمرینات HIIT، گروه کنترل و ۶ رت از گروه تمرین به‌صورت اخلاقی کشته شدند. پس از آن، مابقی گروه تمرین (۱۸ رت) به‌صورت تصادفی به سه

جدول ۱. طرح پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا شیب دو ثابت در طول تمامی مراحل تمرین صفر درجه خواهد بود

آشنایی	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
سرعت نوار گردان (متر/دقیقه)	۱۲	۱۸	۲۰	۲۲	۲۴	۲۶	۲۸	۳۰
مدت تمرین اینتروال (دقیقه)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۲	۲
استراحت بین تکرارها (دقیقه)	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱/۵	۱/۵
دوره‌ها (تعداد تکرار)	۳	۳	۳	۳	۴	۴	۴	۴
تعداد جلسات در هفته	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶

قرار داده شدند تا به آزمایشگاه پاتولوژی منتقل شوند. استخراج RNA براساس دستورالعمل کیت استخراج RNA سفارش و ساخت شرکت یکتا تجهیز ایران، با استفاده از محلول‌های کیت استخراج و پروتکل پیشنهادی شرکت سازنده انجام گرفت. اولین مرحله برای استخراج RNA از سلول‌های حیوانی، از بین بردن دیواره سلول‌ها با کمک بافر لیزکننده (در اینجا RB Buffer) است.

برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا حیوانات با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون‌صفاقی بی‌هوش شدند. سپس با شکافتن پوست پای حیوان، عضله نعلی با نهایت دقت از مبدأ و انتهای مکان چسبندگی برداشته شد. سپس عضله در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شده و در ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن‌کشی شد. در ادامه، نمونه‌های مورد نیاز پاتولوژی در فرمالین ۱۰ درصد



شکل ۱. نمایی کلی از استخراج RNA به روش ستونی

بیان  $2^{-\Delta\Delta CT}$

### نتایج و یافته‌های تحقیق

نتایج تحقیق حاضر نشان داد میانگین وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف با یکدیگر تفاوت معناداری داشت ( $P=0/001$ ) و بالاترین میزان وزن پس از اتمام دوره ۱۴ روزه، مربوط به گروه بی‌حرک-مکمل و کمترین، مربوط به گروه بی‌حرک بود (جدول ۲). در مورد وزن عضله نعلی نیز باید گفت، بالاترین میزان وزن عضله نعلی در پایان دوره ۱۴ روزه، مربوط به گروه بی‌حرک-مکمل و کمترین، مربوط به گروه بی‌حرک بود و تفاوت معناداری بین وزن عضله نعلی در گروه‌های مختلف مشاهده شد (جدول ۳). از طرف دیگر، در خصوص میزان سطوح بیان ژنی PGC1 $\alpha$  نیز باید گفت تفاوت معناداری در سطوح بیان ژن PGC1 $\alpha$  در رت‌های گروه‌های مختلف (بی‌حرک-مکمل، بی‌حرک و بی‌تمرینی) وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان می‌دهد میزان بیان ژن PGC1 $\alpha$  در گروه بی‌حرک-مکمل با گروه بی‌حرک و بی‌تمرینی، تفاوت معناداری داشت ( $P=0/003$ ) و بیشترین میزان بیان ژن در اتمام دوره ۱۴ روزه در گروه بی‌حرک مکمل و کمترین میزان بیان ژن PGC1 $\alpha$ ، در گروه بی‌حرک بود (جدول ۴).

سنتز cDNA براساس دستورالعمل موجود در کیت فرمنتاز (K1622) ساخت آمریکا تهیه شد. واکنش رونویسی معکوس با استفاده از آنزیم RevertAid<sup>TM</sup>- MuLV Reverse transcriptas صورت گرفت.

برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن هدف، از فرمول  $2^{-\Delta\Delta CT}$  استفاده شد. در ضمن مواد لازم برای انجام-Real time PCR کیت SYBR Premix Ex Taq II (ساخت شرکت Takara کره)، آب استریل، پرایمرهای رفت‌وبرگشت ژن‌های موردنظر جهت اندازه‌گیری بیان ژن ساخت کره جنوبی (Macrogen Korea)، سر سمپلر (سر آبی، زرد و کریستالی)، میکروتیوپ ۰/۲ml، ۰/۵ml و ۱/۵ml، رک میکروتیوپ، کووت بیوفتومتر و کپ استریپ بود.

### روش آماری

داده‌ها پس از جمع‌آوری، با روش آنالیز آماری ONE WAY ANOVA و در سطح معناداری  $\alpha \geq 0/05$  تحلیل شدند. در ضمن میزان مقادیر متغیرها به صورت Mean $\pm$ SEM بیان شد. برای بررسی تعیین نقاط تفاوت در بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار گرفپد استفاده شد. نتایج Real Time براساس فرمول زیر (Livak) به‌دست آمده است:

جدول ۲. میزان وزن رت‌ها در گروه‌ها

گروه‌ها	شروع تمرین (gr)	پایان تمرین (gr)	پس از ۱۴ روز (gr)
کنترل	۱۱±۲۹۵/۸۰	۷±۲۹۷/۳۳	-
تمرین	۱۱±۲۹۵/۸۰	۲۷±۳۲۸/۴۸	-
تمرین بی‌تمرینی	۱۱±۲۹۵/۸۰	۲۷±۳۲۸/۴۸	۲۰±۳۰۴/۶۵
بی‌حرکی	۱۱±۲۹۵/۸۰	۲۷±۳۲۸/۴۸	۷±۲۹۹/۱۸
بی‌حرکی-مکمل	۱۱±۲۹۵/۸۰	۲۷±۳۲۸/۴۸	۳۱۷/۲۲±۵/۵۷

جدول ۳. میزان وزن عضله نعلی در گروه‌ها

گروه‌ها	پس از پایان دوره تمرین (gr)	پس از دوره ۱۴ روزه (gr)
کنترل	۰/۰±۱۷۳/۰۵۶	-
تمرین	۰/۰±۲۸۴/۱۸۱	-
تمرین بی‌تمرینی	-	۰/۰±۲۲۱/۴۴۲
بی‌حرکی	-	۰/۰±۱۹۷/۳۶۶
بی‌حرکی-مکمل	-	۰/۰±۲۵۴/۰۱۱

جدول ۴. میزان بیان ژن PGC1 در گروه‌ها

گروه‌ها	پس از پایان دوره تمرین	پس از دوره ۱۴ روزه
کنترل	۱/۰۱±۰/۰۰۴	-
تمرین	۳/۰±۴۴/۰۱۳	-
تمرین بی‌تمرینی	-	۲/۰±۴۳/۰۰۶
بی‌حرکی	-	۲/۰±۱۶/۰۰۲
بی‌حرکی-مکمل	-	۳/۰±۰/۱۰۰۷

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد، در بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری در وزن آزمودنی‌ها و همچنین وزن عضله نعلی آنها وجود دارد. همچنین مشخص شد، انجام تمرینات ورزشی HIIT موجب افزایش وزن و وزن عضله نعلی می‌شود و مصرف مکمل در دوران ۱۴ روزه، موجب می‌شود کاهش کمتری در وزن آزمودنی‌ها و وزن عضله نعلی آنها نسبت به آزمودنی‌های بی‌حرک و بی‌تمرینی، رخ دهد. نتایج تغییرات وزن نشان می‌دهد، تمرینات HIIT، می‌تواند وزن عضلانی را، نسبت به گروه کنترل حدود ۳۴۰ درصد

(حدود ۳/۵ برابر) افزایش دهد ( $P=۰/۰۰۴$ ). نتایج تحقیقات مختلف نشان می‌دهد، انجام تمرینات به‌ویژه تمرینات HIIT موجب می‌شود که مسیر سیگنالینگ مرتبط با هایپرتروفی فعال شود. تمرینات ورزشی به‌خصوص تمرینات HIIT موجب فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی AKT و فاکتورهای پایین‌دست آن و عوامل تأثیرگذار بر mTOR که شامل GSK3، P70S6K و ... هستند، می‌شود و از این طریق، در سنتز پروتئین و حجیم شدن عضله نقش دارند (۲۰). در صورت بی‌حرکی، مقادیر تام پروتئین AKT کاهش می‌یابد که در نهایت به سرکوب PGC1 و کاهش

بیماری‌هایی مانند سرطان و بی‌وزنی رخ دهد (۲۳). زمانی که آتروفی عضلانی رخ می‌دهد، میزان سنتز پروتئین عضلانی کاهش می‌یابد و پروتئین عضله تخریب می‌شود (۲۴) که این تخریب پروتئین از طریق پروتئاز لیزوزومی، مسیر کالپاین و کاسپاز ۳/ پروتئاز وابسته به کلسیم و مسیر یوبی کوئستین پروتئوزوم<sup>۳</sup> صورت می‌گیرد. کالپاین‌ها از پروتئازهای وابسته به کلسیم هستند که پروتئین‌های اکتین، میوزین و پروتئین‌های ساختاری را تحت تأثیر قرار می‌دهند و سبب تجزیه آنها می‌شوند. براساس تحقیقات صورت گرفته مسیر یوبی کوئستین پروتئوزوم، نقش بسزایی در آتروفی عضلانی ایفا می‌کند (۲۵). به نظر می‌رسد، از آنجا که مکمل کوئرستین از مهم‌ترین فلاونوئیدها و پلی فنول‌هاست و به دلیل داشتن اثر ضدالتهابی، قادر است تا حدودی شتاب مسیره‌های آتروفی فوق را در زمان بی‌حرکی، کند سازد.

از طرف دیگر، نتایج تحقیقات حاضر نشان داد با انجام تمرینات HIIT بیان ژنی PGC-1 $\alpha$  افزایش چشمگیری پیدا می‌کند. میزان بیان ژن PGC1 در گروه تمرین افزایش ۱۶۴ درصدی (۱/۵ برابری) نسبت به گروه کنترل داشته است (P=۰/۰۰۲).

با انجام تمرینات HIIT، با سلسله رویدادهای انقباض عضلانی و دیپولاریزاسیون، کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی آزاد می‌شود. در واقع کلسیم سبب جفت شدن اکتین و میوزین شده و انقباض عضلانی ایجاد می‌شود. طی مطالعات گروهی از محققان، مشخص شده است، با افزایش میزان کلسیم درون سلولی فعالیت آنزیم‌های میتوکندریایی و میزان بیان پروتئین سیتوکروم c افزایش پیدا می‌کند که این فرایند نیز سبب افزایش بیان ژن رونویسی PGC-1 $\alpha$  و بایوژنز میتوکندریایی می‌شود (۲۶). تغییراتی را که در

بایوژنز میتوکندریایی منجر می‌شود (۲۱). در تحقیق هلگارد و همکاران (۲۰۰۶) مشخص شد این نوع فعالیت ورزشی، موجب افزایش ظرفیت هوازی و هایپرتروفی می‌شود. در تحقیق حاضر، پس از ۱۴ روز بی‌تمرینی یا بی‌حرکی، مشخص شد کاهش وزن آزمودنی‌ها در هر سه گروه بی‌تمرینی (۱۷ درصد)، بی‌حرکی (۲۰ درصد) و بی‌حرکی همراه با مصرف مکمل (۴ درصد) نسبت به گروه تمرین رخ می‌دهد. این تغییرات خود شاهدهی بر کاهش یا مهار مسیره‌های سیگنالینگ در ارتباط با هایپرتروفی ناشی از تمرینات ورزشی است. نکته جالب در مورد این موضوع کاهش کمتر وزن در گروه بی‌حرکی-مصرف مکمل است. در مورد همین موضوع باید گفت پس از ۱۴ روز، کاهش وزن عضله نعلی در هر سه گروه بی‌تمرینی، بی‌حرکی و بی‌حرکی-مصرف مکمل (به ترتیب ۳۴، ۴۹ و ۱۵ درصد) نسبت به گروه تمرینی رخ داده است. به نظر می‌رسد مصرف مکمل کوئرستین تا حدودی بتواند کاهش فعالیت مسیره‌های در ارتباط با هایپرتروفی ناشی از بی‌حرکی را کند نماید. کوئرستین از جمله پلی فنول‌هایی است که بر بایوژنز میتوکندریایی، تولید انرژی و عملکرد زنجیره انتقال الکترون نقش مؤثری دارد و فرایندهای میتوکندری از جمله بایوژنز و متابولیسم میتوکندریایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و مصرف این پلی فنول‌ها، موجب افزایش بیان فاکتورهای درگیر در بایوژنز میتوکندری می‌شود (۱۸، ۲۲). شاید بتوان گفت، این خواص مکمل کوئرستین، موجب می‌شود شیب کاهش وزن رت‌ها و همچنین کاهش وزن عضلات نعلی آنها کند شود. زمانی که آتروفی عضلانی رخ می‌دهد، تارهای عضلانی کاهش می‌یابند و کوچک می‌شوند و وزن عضلات کاسته می‌شود و این موضوع می‌تواند در اثر بیماری یا ورزش نکردن به مدت طولانی به دلیل آسیب‌دیدگی یا

3. ubiquitin proteasome pathway

1. lysosomal Protease pathway

2. Ca<sup>2+</sup>-dependent pathway: calpains and caspases

گروه تمرینی رخ داد. به نظر می‌رسد مکمل کوئرستین نقش بسزایی در فرایند بایوژنز میتوکندریایی دارد و موجب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی، پیشگیری از انواع سرطان، افزایش پاسخ ایمنی و فعالیت ضدالتهابی شود. در همین زمینه می‌توان به تحقیق دیوایس و همکاران (۲۰۰۸) اشاره کرد (۲۷). آنها نشان دادند مصرف مکمل کوئرستین، یک عامل تحریکی برای افزایش سطوح PGC-1 $\alpha$  است و در صورت مصرف این مکمل، سرعت مسیرهای درگیر در آتروفی عضلانی کاهش و میزان بیان PGC-1 $\alpha$  و SIRT-1 افزایش می‌یابد.

به‌طور کلی، نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد، انجام تمرینات HIIT عامل تحریکی برای افزایش وزن عضلات است و در صورتی که آزمودنی‌ها مجبور شوند یک دوره بی‌حرکی داشته باشند، کاهش در ظرفیت هوازی یا وزن عضله (آتروفی) را تجربه می‌کنند. به نظر می‌رسد اگر ورزشکاران در این دوران از مکمل کوئرستین استفاده کنند، ممکن است کاهش در وزن عضلات و بیان ژن PGC-1 $\alpha$ ، با شیب ملایم‌تری رخ دهد.

بیان PGC-1 رخ می‌دهد، می‌توان از طریق مسیرهای پیام‌رسانی توجیه کرد که بهترین مسیر برای نشان دادن تغییر در بیان PGC-1 $\alpha$ ، مسیر AMPK حلقوی است. تمرینات HIIT سازگاری‌هایی مشابه با تمرینات استقامتی در فرد ایجاد می‌کند که می‌توان به افزایش ظرفیت اکسیداتیو عضله اسکلتی و آنزیم‌های میتوکندریایی اشاره کرد (۱۲). تمرینات HIIT از طریق افزایش میزان بیان ژن PGC1 $\alpha$ ، موجب افزایش ظرفیت میتوکندریایی می‌شود (۱۲). با انجام تمرینات HIIT، کلسیم بیشتری در داخل سلول آزاد می‌شود. کلسیم نیز موجب فعال شدن کلسیم کالمودولین کیناز می‌شود، که این فاکتور، موجب فعال شدن PGC1 $\alpha$  می‌شود. PGC1 نیز NRF1 را در داخل هسته فعال می‌کند که این فاکتور موجب نسخه‌برداری از DNA میتوکندری و افزایش بایوژنز میتوکندری می‌شود. در تحقیق حاضر مشخص شد، پس از ۱۴ روز بی‌تمرینی یا بی‌حرکی، کاهش چشمگیری در بیان PGC-1 $\alpha$  ژن گروه‌های بی‌تمرینی (۶۲ درصد)، بی‌حرکی (۷۰ درصد) و بی‌حرکی-مصرف مکمل (۲۸ درصد) نسبت به

#### منابع و مآخذ

- Huttemann, M., I. Lee, and M.H. Malek, (-)-Epicatechin maintains endurance training adaptation in mice after 14 days of detraining. *Faseb j*, 2012. 26(4): p. 1413-22.
- Bertholet, A.M., et al., Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity. *Neurobiol Dis*, 2016. 90: p. 3-19.
- Casuso, R.A., et al., Oral quercetin supplementation hampers skeletal muscle adaptations in response to exercise training. *Scand J Med Sci Sports*, 2014. 24(6): p. 920-7.
- Coskun, O., et al., Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and ??-cell damage in rat Pancreas. *Vol. 51. 2005. 117-23.*
- Handschin, C. and B.M. Spiegelman, The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature*, 2008. 454(7203): p. 463-469.
- Joseph, A.M., et al., Control of gene expression and mitochondrial biogenesis in the muscular adaptation to endurance exercise. *Essays Biochem*, 2006. 42: p. 13-29.
- Pandey, K.B. and S.I. Rizvi, Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2009. 2(5): p. 270-278.



8. Lakroun, Z., et al., Oxidative stress and brain mitochondria swelling induced by endosulfan and protective role of quercetin in rat. Vol. 22. 2015.
9. Dieli-Conwright, C.M., et al., Acute Response of PGC-1 $\alpha$  and IGF-1 Isoforms to Maximal Eccentric Exercise in Skeletal Muscle of Postmenopausal Women. *J Strength Cond Res*, 2016. 30(4): p. 1161-70.
10. Janssen, I. and A.G. Leblanc, Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2010. 7: p. 40.
11. Buchheit, M. and P.B. Laursen, High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports Med*, 2013. 43(5): p. 313-38.
12. Gibala, M.J., et al., Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*, 2012. 590(5): p. 1077-84.
13. Ogata, T. and Y. Yamasaki, Ultra-high-resolution scanning electron microscopy of mitochondria and sarcoplasmic reticulum arrangement in human red, white, and intermediate muscle fibers. *Anat Rec*, 1997. 248(2): p. 214-23.
14. Beetham, K.L., Exercise and Lifestyle Intervention and High Intensity Interval Training in Patients with Chronic Kidney. *Disease Queensland journal*, 2015. 22: p. 44-51.
15. Ryan, M.J., et al., Suppression of oxidative stress by resveratrol after isometric contractions in gastrocnemius muscles of aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010. 65(8): p. 815-31.
16. Tjonna, A.E., et al., Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*, 2008. 118(4): p. 346-54.
17. Wisloff, U., et al., Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 2007. 115(24): p. 3086-94.
18. Coskun, O., et al., Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res*, 2005. 51(2): p. 117-23.
19. Izzo, A., et al., Antiulcer effect of flavonoids. Role of endogenous PAF. Vol. 8. 1994. 179-181.
20. Wang, C., K.J. Guelfi, and H.X. Yang, Exercise and its role in gestational diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med*, 2016. 2(4): p. 208-214.
21. Menshikova, E.V., et al., Characteristics of skeletal muscle mitochondrial biogenesis induced by moderate-intensity exercise and weight loss in obesity. *J Appl Physiol* (1985), 2007. 103(1): p. 21-7.
22. L. Malin, E. and M. Tunick, *Chemistry of Structure-Function Relationships in Cheese*. 1995.
23. Labeit, S., et al., Modulation of Muscle Atrophy, Fatigue and MLC Phosphorylation by MuRF1 as Indicated by Hindlimb Suspension Studies on MuRF1-KO Mice. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010. 2010: p. 693741.

24. Eley, H.L. and M.J. Tisdale, Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. *J Biol Chem*, 2007. 282(10): p. 7087-97.
25. Ventadour, S. and D. Attaix, Mechanisms of skeletal muscle atrophy. *Curr Opin Rheumatol*, 2006. 18(6): p. 631-5.
26. Anghel, L. and G. Duca, A Review of the Biogenesis of Iron Nanoparticles Using Microorganisms and Their Applications. Vol. 8. 2013. 32-41.
27. Davis, J.M., et al., Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009. 296(4): p. R1071-7.

## The Effect of Consumption of Quercetin Supplement on Gene Expression of PGC-1 $\alpha$ during Sedentary Period in Active Rats after a HIIT Course

Mozhgan Rezvani Rad<sup>1</sup> - Farhad Daryanoosh\*<sup>2</sup>- Mohammad Hemati Nafar<sup>3</sup> - Iman Jamhiri<sup>4</sup>

1.MSc Student of Exercise Nutrition, Educational Sciences and Psychology Faculty, Shiraz University, Shiraz, Iran 2. Associate Professor, Educational Sciences and Psychology Faculty, Shiraz University, Shiraz, Iran 3. Assistant Professor, Educational Sciences and Psychology Faculty, Shiraz University, Shiraz, Iran 4. PhD Student, Institute for Stem Cell, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received: 2018/05/27; Accepted: 2018/09/02)

### Abstract

The aim of this study was to determine the effect of Quercetin supplement during sedentary period on the signaling pathway of the PGC-1 $\alpha$ . Researchers are trying to find out whether Quercetin supplement consumption can be beneficial to preventing atrophy during sedentary period. In this study, 30 male rats (age=2 months old, weight=295 $\pm$ 11.80 g, Sprague-Dawley) were selected. They were assigned to 2 groups: control (n=6) and training (n=24). Interval training with the intensity of 16 m started in the first week and reached the speed of 30 m/min. in the eighth week. Then, the rats of the control group and 6 rats of the training group were killed. Then, the rest of training group (n=18) were randomly divided into 3 groups: detraining, sedentation and sedentation-Quercetin supplement. Sedentary groups became inactive for 14 days and Quercetin supplement group was fed with Quercetin (400 mg/day) during this period. After these 14 days, they were killed and the amount of the PGC-1 $\alpha$  gene expression of their soleus muscle was measured. The mean weight of the rats was higher than the control and the other two groups (detraining and sedentation) (P=0.001). On the other hand, after 14 days, the sedentation-Quercetin group had the highest whereas the sedentation group had the lowest amount of PGC-1 $\alpha$  gene expression (P=0.004). The results of the changes showed that the minimum reduction in the muscle weight and gene expression of the PGC1 $\alpha$  during sedentary period can be expected by consuming Quercetin supplement.

### Keywords

Sedentation, Active Rats, Quercetin Supplement, PGC1 $\alpha$ .

---

\* Corresponding Author: Email: daryanoosh@shirazu.ac.ir ; Tel: +989173014032