

تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی و تناوبی شدید بر بیان ژن های MEF2A و MEF2D در موش های

ویستار چاق نر

محمد رضا اسد^{۱*} - محمد فشمی^۲

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران ۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی،

دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۲۰ / ۰۴ / ۱۳۹۵، تاریخ تصویب: ۰۹ / ۰۸ / ۱۳۹۵)

چکیده

هدف تحقیق حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی و تناوبی شدید بر بیان ژن های MEF2A و MEF2D در موش های صحرایی ویستار نر چاق بود. بدین منظور در ابتدا ۲۷ سر موش صحرایی نژاد ویستار ۳۵ تا ۴۵ روزه با میانگین وزنی 110 ± 10 گرم به ۳ گروه کنترل چاق بدون مداخله (۵ سر)، گروه استقامتی (۸ سر) و گروه تمرین تناوبی شدید (۸ سر) تقسیم شدند. از ۶ موش صحرایی در همان ابتدای شروع پژوهش نمونه برداری و ۲۱ موش صحرایی تحت رژیم پرچرب به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. وقتی وزن موش های صحرایی بر اساس شاخص لی به بیشتر از ۳۱۰ گرم رسید، حیوانات جهت انجام پروتکل ورزشی استقامتی و تناوبی شدید آماده شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین که موش صحرایی ها به مدت ۸ ساعت ناشتا بودند از عضله دوقلوی آنها بافت برداری صورت گرفت و در دمای 80°C - درجه سانتیگراد فریز شدند. بیان ژن های MEF2A و MEF2D با استفاده از روش PCR-Real Time و بوسیله آمار توصیفی شامل میانگین \pm انحراف استاندارد همراه با روش آماری آنوای یک طرفه و تی مستقل پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده ها با استفاده از آزمون کلموگروف - اسمیرنوف در سطح آلفای $0.05 < P$ مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی و تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن MEF2A در عضله دوقلوی موش صحرایی های چاق تأثیر معنی داری نداشت ($P=0.068$) ولی ۸ هفته تمرین تمرین تناوبی شدید باعث افزایش معنادار بیان ژن MEF2D در عضله دوقلوی موش صحرایی های چاق شد ($P=0.042$). به نظر می رسد پروتکل تمرین تناوبی شدید در موش های صحرایی نر چاق می تواند تأثیر مفیدی را بر روی نیمرخ گلوکز در شرایط دیابتی داشته باشد که می تواند بوسیله متخصصان ورزشی و بالینی برای جمعیت بیماران دیابتی به عنوان بخشی از برنامه درمان این بیماران مورد استفاده قرار بگیرد.

واژه های کلیدی

عامل تقویت کننده -۲، عامل تقویت کننده -۲ نوع D، تمرین استقامتی، تمرین تناوبی شدید، چاقی.

مقدمه

در عصر حاضر اضافه وزن و چاقی یکی از جدی‌ترین مشکلات تندرستی و بهداشتی در حال شیوع می‌باشد. طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها با چاقی همبستگی مستقیم یا با واسطه داشته، این موضوع نه تنها سبب صدمه دیدن به افراد مختلف می‌شود بلکه بار اقتصادی کمرشکنی را بر اقتصاد کشور تحمیل می‌نماید و درصدی از مرگ و میر سالانه را به خود اختصاص می‌دهد (۱۸). چاقی نتیجه زیاد شدن چربی بدن است و افرادی که BMI آنها بالاتر از ۳۰ باشد، چاق محسوب می‌شوند. چاقی همچنین به صورت درصد چربی بدن هم تعریف شده است. در این تعریف چاقی را به‌صوموش صحرایی درصد چربی کل بدن در مردان به میزان فراتر از ۲۵ درصد و در زنان به میزان بالاتر از ۳۵ درصد نشان می‌دهند (۳). از عوامل چاقی می‌توان به وراثت، اختلالات تغذیه‌ای، استرس‌های درونی، مصرف بعضی از داروهای خاص و کم‌حرکی اشاره کرد، اما عادت‌های بد غذایی و عدم فعالیت بدنی کافی سهم به‌سزایی در این عارضه دارند (۱). علاوه بر این در افراد چاق ممکن است حساسیت نسبت به انسولین کمتر باشد. به‌عبارت‌موش صحرایی دیگر لوزالمعده افراد چاق باید انسولین بیشتری برای کاهش قند پلاسما ترشح کند. فقدان حساسیت نسبت به انسولین می‌تواند در عضلات یا بافت چربی به‌وجود آید، اما نکته قابل توجه این است که سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس در لوزالمعده مجبورند به‌قدری انسولین تولید کنند تا سبب نفوذپذیری عضلات نسبت به گلوکز شوند. همین امر ممکن است موجب از بین رفتن این سلول‌ها و کمبود انسولین و در نتیجه دیابت شود (۱۲).

بدیهی است که چاقی با افزایش عامل‌های خطر، سلامت جامعه را از بعد جسمی و روانی تحت تاثیر قرار می‌دهد. از این رو به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی نقش

مهمی در کاهش وزن ایفا می‌کند. سازوکارهای متابولیکی که از طریق آن فعالیت ورزشی باعث کاهش وزن بدن می‌شود عبارتند از: افزایش هزینه انرژی، فراخوانی چربی برای تولید انرژی لازم در دوره استراحت و کنترل اشتها توسط افزایش هورمون‌های وابسته به اشتها می‌باشند. به غیر از سازوکارهای متابولیکی وابسته به فعالیت بدنی فواید دیگری مثل افزایش سطح ناقل‌های گلوکز^۱ (GLUT) در سلول‌های بدن و افزایش آنزیم‌های مختلف در سلول‌های بدن را می‌توان نام برد. عضلات اسکلتی در حال ورزش، توانایی زیادی در برداشت گلوکز خون دارند که مستقل از تاثیر انسولین است. تاثیر فعالیت ورزشی به تحریک و تغییر شکل ناقل‌های GLUT₄ غشای سلولی از جایگاه‌های ذخیره‌ی درون سلولی‌شان می‌انجامد. چگونگی تاثیر فعالیت ورزشی شامل پیام‌رسانی متفاوتی است و ریشه در فعال شدن تار عضلانی از طریق نورون حرکتی مربوط به آن دارد، که موجب افزایش غلظت کلسیم در تار عضله فعال می‌شود (۱). خانواده GLUT از ۱۴ عضو ناقل گلوکز تشکیل شده که GLUT₄ یکی از مهمترین آنها برای انتقال گلوکز به بافت‌های چربی و عضلانی است و نقش اصلی آن تنظیم کلیدی کل گلوکز بدن و تسهیل مکانیسم انتشار است.

در مورد GLUT₄، یک الگوی پیچیده ژنی در حالت‌های مختلف فیزیولوژیکی مشاهده شد که تقلید آن با شیوه‌های سنتی آزمایشگاهی و مطالعه عملکرد ژن‌های پیش‌برنده در سیستم مدل سلولی بسیار دشوار است. بدون درک کامل پایه‌های مولکولی مربوط به بیان ژن GLUT₄، بسط و توسعه مدل آزمایشگاهی برای فهم چگونگی اصلاح ژن GLUT₄ در بدن انسان دشوار است. به‌منظور غلبه بر این دشواری‌ها، تجزیه و تحلیل‌های پیشرفت‌های با استفاده از ژن انسانی GLUT₄ درموش‌های تراریخته انجام می‌شود.

پیش‌برنده ژن GLUT₄ انسانی، از طریق عملکرد مشارکتی دو جزء تنظیمی متمایزبخش ۱ و بخش عامل تقویت کننده ۲ میوسیت (MEF2)، تنظیم می‌شود. دامنه MEF2، عوامل رونویسی MEF2A و MEF2D را در عضله موجود زنده پیوند می‌دهد (۱۳).

تحقیقات نشان داده‌اند به دنبال افزایش سطوح نسخه‌برداری، میزان پروتئین GLUT₄ بین ۱۶ تا ۲۴ ساعت بعد از یک جلسه فعالیت ورزشی ۱/۵ تا ۲ برابر افزایش می‌یابد. میزان پروتئین GLUT₄ با جلسات متوالی روزانه فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد اما سطح آن در ادامه تمرین زود به وضعیت ثابتی می‌رسد که تقریباً ۲ تا ۳ برابر بیشتر از وضعیت غیرمتحرک باقی می‌ماند (۱۰، ۹). با این وجود در مورد نوع تمرین مطالعه ای انجام نشده است.

مطالعات قبلی نشان دادند که اجرای روش تمرینی HIIT در مقایسه با تمرین استقامتی سنتی به سازگاری‌های متابولیکی مشابه و سریع‌تری منجر می‌شود (۱۴). بنابر این با توجه به قابلیت‌های بالای این شیوه تمرین و کارآمد بودن آن از نظر زمانی و نبود پژوهشی‌های مشابه در این زمینه که به طور مستقل تاثیر HIIT بر بیان ژن‌های MEF2A و MEF2D را بررسی و با شیوه تمرین استقامتی مقایسه کند، اهمیت هر چه بیشتر این پژوهش را یادآوری می‌کند. بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین استقامتی و تناوبی شدید بر بیان ژن‌های MEF2A و MEF2D در موش‌های نر ویستار چاق بود؟

این سیستم به تجزیه و تحلیل‌های رونویسی ژنی GLUT₄ اجازه می‌دهد تا در یک زمینه فیزیولوژیکی طبیعی فعالیت کند، که این نوع فعالیت برای ژنی که مورد مخلوطی از بافت‌های ویژه پیچیده و مولفه‌های متابولیکی تغذیه‌ای قرار گرفته است لازم و ضروری می‌باشد. مقایسه سلسله اصلاحات ناحیه‌ای ژن GLUT₄ در انسان با نواحی مشابه ژن موش و ژن موش صحرایی دو ناحیه با تموش صحرایی یب ۹۰٪ تشابه رانسان داده است که از آنها با نام‌های دامنه I و دامنه II نامبرده می‌شود. به منظور اتصال GLUT₄ به دامنه اتصال DNA نوعی پروتئین پیچیده بنام MEF2¹ به عنوان اتصال دهنده ایزوفرم‌های خانواده عامل تقویت کننده میوسیت ۲ (MEF2) (MEF2², MEF2B³, MEF2C⁴, MEF2D⁵) از DNA که پروتئین‌ها رابه یک خانواده رونویسی ژنتیکی پیوند می‌دهد، شناخته شده است (۴). ایزوفرم‌های MEF2A و MEF2D به منظور اتصال GLUT₄ به دامنه اتصال MEF2 در عضله اسکلتی، قلب، و بافت چربی نشان داده شده‌اند. جان بی نایت و همکاران (۲۰۰۳)، از دپارتمان سلولی و مولکولی دانشگاه اوکلاهما در پژوهشی با عنوان تنظیم پیش‌برنده ژن GLUT₄ در انسان و اثر متقابل MEF2 گزارش کردند: در حیوانات تراریخته ایزوفرم‌های MEF2A و MEF2D بیشترین پیش‌برنده ژن GLUT₄ می‌باشند، با استفاده از موش‌های تراریخته نشان دادند که

1. Myocyte Enhancer Factor - 2
2. (myocyte enhancer factor 2A) the protein encoded by this gene as a DNA – binding transcription factor that activates many muscle-specific, growth factor- induced, and stress- induced genes.
3. Myocyte Enhancer Factor - 2 polypeptide B
4. Myocyte Enhancer Factor - 2 polypeptide C
5. Myocyte Enhancer Factor – 2 this gene is a member of the myocyte – specific enhancer factor2 (MEF2) family of transcription factors, members of this family are involved in control of muscle and neuronal cell differentiation and development and are regulated by class II histone deacetylases.

روش‌شناسی تحقیق

نمونه تحقیق

نمونه‌های پژوهش ۲۷ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با دامنه سنی ۳۵-۴۵ روز و میانگین وزنی 110 ± 10 گرم بودند که از موسسه انستیتو پاستور کرج خریداری و در حیوان خانه دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران نگهداری شدند. از ۶ سر موش صحرایی در همان ابتدای شروع پژوهش، نمونه برداری شده و در یخچال آزمایشگاه در دمای 80°C - نگهداری گردید. ۲۱ موش صحرایی دیگر به دو گروه ۸ تایی استقامتی و تناوبی شدید گروه تمرین (چاق) و یک گروه کنترل ۵ تایی (چاق بدون مداخله)، تقسیم شدند (جدول ۱-۳). لازم به ذکر است قبل از شروع پروتکل تمرینی، موش صحرایی‌ها به مدت ۵ روز به منظور آشنا سازی با دستگاه، روی تردمیل قرار گرفتند و روزانه به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متربردقیقه و شیب صفر درجه تمرین کردند. علاوه بر این، تغییرات وزن بدن موش‌های تحقیق به صورت هفتگی بوسیله (Rat grimace scale) با دقت 0.001 اندازه گیری و ثبت شد.

تغذیه حیوانات

ابتدا غذای استاندارد موش‌ها محاسبه و بر اساس آن رژیم پرچرب مشتق شده از سویا و روغن حیوانی تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. موش صحرایی‌ها به مدت ۸ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند. وقتی وزن موش صحرایی‌ها بر اساس شاخص لی^۱ به بیشتر از ۳۱۰ گرم رسید تمرینات استقامتی و تناوبی شدید آغاز شد. شرایط زیستی حیوانات در گروه کنترل به جز انجام تمرینات روزانه در سایر اوقات مشابه گروه تمرین بود.

موش صحرایی‌ها به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن روزانه به ۱۰ گرم پلت^۲ (غذای استاندارد موش صحرایی‌ها) و ۱۵-۱۰ میلی لیتر آب نیاز دارند. با این وجود، در این پژوهش موش صحرایی‌ها به طور آزادانه به غذایی پرچرب دست ساز محقق و آب به اندازه مورد نیاز دسترسی داشتند. به علت موجود نبودن غذای پرچرب آماده مخصوص موش صحرایی‌ها در ایران، غذای مورد استفاده در این پژوهش طبق نظر متخصصین دام و طیور تهیه شد.

پروتکل تمرین استقامتی

موش صحرایی‌های چاق شده در هفته اول به مدت ۲۵ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با 50% $\text{VO}_{2\text{max}}$ بر روی تردمیل دویدند و بارعایت اصل اضافه بار تمرینی هر هفته ۵ دقیقه به مدت ۱ متر در دقیقه به شدت تمرین اضافه شد تا در هفته هشتم به ۶۰ دقیقه با شدت ۲۲ متر بر دقیقه رسید.

۱. $(\text{وزن بدن (گرم)})^3 = \text{اندکس توده بدنی (Lee index)}$
 ۲. $310 \times (\text{قد (سانتی متر)})$

جدول ۱: پروتکل تمرین استقامتی

شدت فعالیت	سرعت فعالیت (متر در دقیقه)	مدت فعالیت (دقیقه)	هفته
۵۰٪-۷۰ VO ₂ max	۱۵	۲۵	هفته اول
	۱۶	۳۰	هفته دوم
	۱۷	۳۵	هفته سوم
	۱۸	۴۰	هفته چهارم
	۱۹	۴۵	هفته پنجم
	۲۰	۵۰	هفته ششم
	۲۱	۵۵	هفته هفتم
	۲۲	۶۰	هفته هشتم

هر تناوب انجام شد در هفته اول ۵ تکرار، که تا هفته هشتم به ۱۲ تکرار رسید. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین مدت زمان ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه نیز انجام شد.

پروتکل تمرین

موش صحرایی‌های چاق با ۹۰ درصد VO₂max به مدت ۱۵ تا ۳۰ ثانیه و با سرعت ۲۹ تا ۳۶ متر بر دقیقه روی تردمیل دویدند. مدت ۱ دقیقه استراحت فعال بین

جدول ۲: پروتکل تمرین HIIT

تعداد تکرار	استراحت (دقیقه)	شدت فعالیت	سرعت فعالیت (متر در دقیقه)	مدت فعالیت (ثانیه)	هفته
۵					هفته اول
۶					هفته دوم
۷					هفته سوم
۸	۱ دقیقه	۹۰٪ VO ₂ max	۳۶-۲۹ متر در دقیقه	۳۰-۱۵ ثانیه	هفته چهارم
۹					هفته پنجم
۱۰					هفته ششم
۱۱					هفته هفتم
۱۲					هفته هشتم

سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و برای اطمینان از کمترین آزار به حیوان، نمونه‌های خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد و سپس عضله دوقلوی حیوان برداشته، در سرم فیزیولوژیک شست شو داده و بلافاصله در میکروتیوب گذاشته و با استفاده از ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی به فریز (-۸۰) منتقل شدند. در

استخراج بافت و روش آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین که موش صحرایی‌ها به مدت ۸ ساعت ناشتا بودند نمونه برداری شدند و برای جمع آوری نمونه‌ها ابتدا موش صحرایی‌ها با ترکیب داروی زایلازین ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم و کتامین به صوموش صحرایی تزریق درون صفاقی بیهوش شد.

صحرائی‌های چاق شده گروه کنترل، وزن موش صحرائی‌های تمرین کرده استقامتی ($P=0/001$) و تناوبی شدید ($P=0/001$). کاهش معناداری داری داشته است، اما تفاوت معناداری داری بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد ($P=0/51$).

نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت معناداری در بیان ژن MEF2A گروه‌ها نشان نداد ($P=0/068$)، با وجود این تفاوت معناداری در بیان ژن MEF2D گروه‌ها مشاهده شد ($P=0/022$) که این تغییر با افزایش معنادار در گروه تمرین تناوبی شدید معنی دار همراه بود ($P=0/024$).

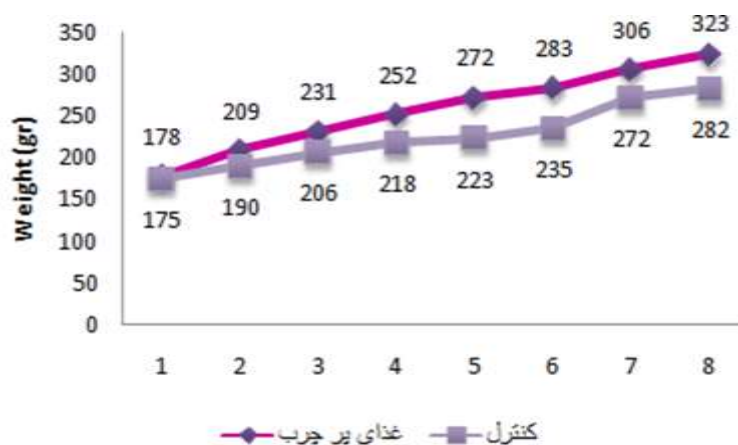
ادامه با استفاده از روش Real Time PCR و پس از کمی سازی داده‌ها با استفاده از فرمول ($2^{-\Delta\Delta CT}$) نتایج مورد بررسی قرار گرفت.

روش آماری

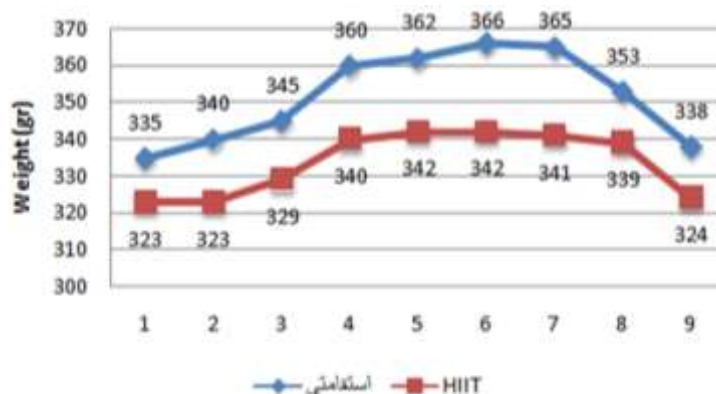
آزمون کولموگروف-اسمیرنوف طبیعی بودن توزیع داده‌های متغیرهای پژوهش را تایید کرد. از آزمونهای توصیفی (میانگین \pm انحراف استاندارد) و نیز آزمونهای تی مستقل و تحلیل واریانس یک طرفه همراه با آزمون تعقیبی توکی برای بررسی معنادار بودن تفاوت بین میانگین گروه‌های مورد مطالعه در سطح ($P < 0/05$) استفاده شد.

یافته‌ها

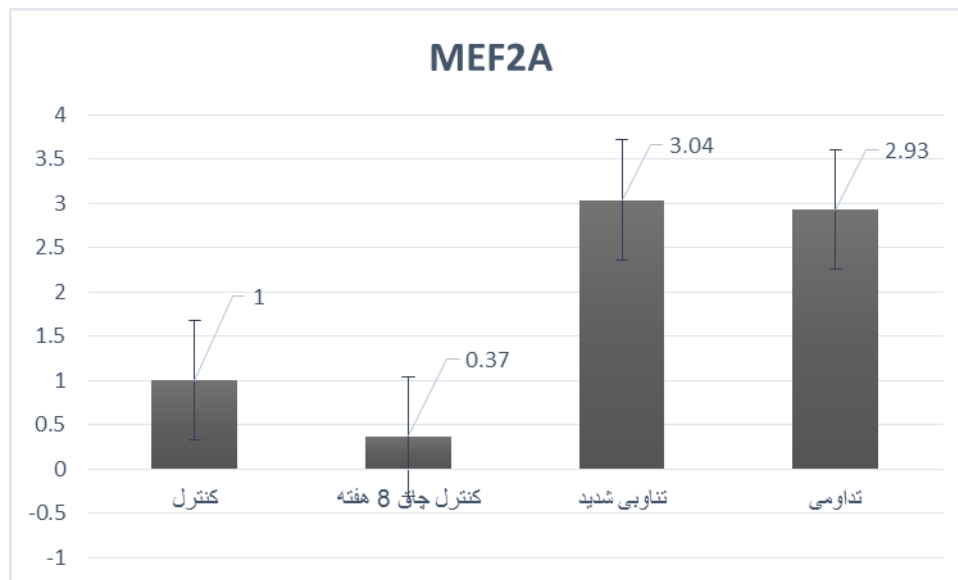
تغییرات وزن موش‌ها در نمودار ۱ و ۲ نشان داده شده است. نتایج تحقیق نشان داد در مقایسه با موش



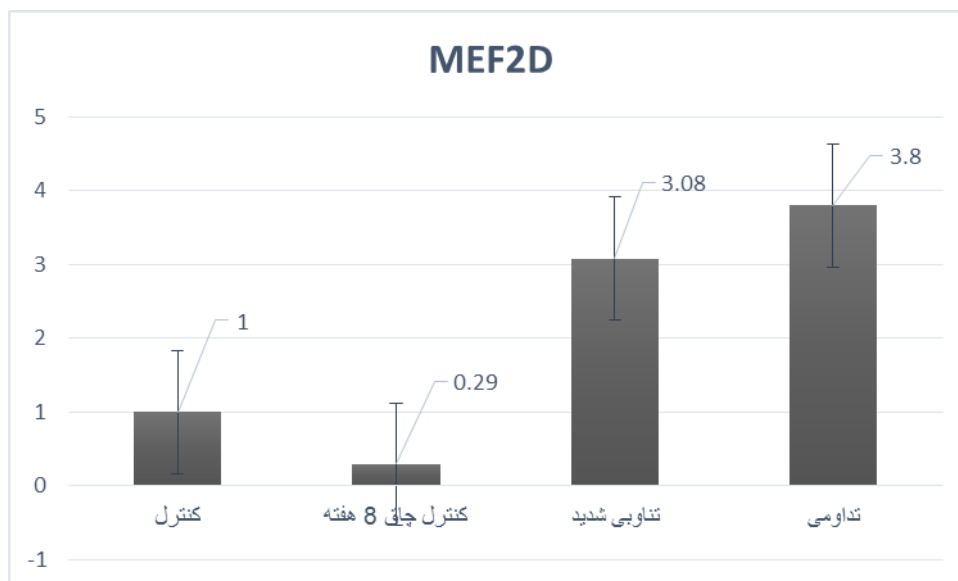
شکل ۱. تغییرات وزن موش‌های صحرائی در طول ۸ هفته در دو گروه کنترل پایه و کنترل چاق (غذای پرچرب)



شکل ۲. تغییرات هفتگی وزن بدن موش‌های صحرائی در طول ۸ هفته فعالیت ورزشی بین دو گروه استقامتی و تناوبی شدید



شکل ۳: تغییرات بیان ژن MEF2A در گروه‌های مورد مطالعه



شکل ۴: تغییرات بیان ژن MEF2D در گروه‌های مورد مطالعه

باید یادآوری کرد MEF2 با بسیاری از عوامل GLUT4 (۹) ارتباط با مسیرهای متابولیکی، کالسی نورین مسیر کلسیمی و همچنین سیگنال‌های عصبی درگیر است (۶).
بیشتر پژوهشگران اتفاق نظر دارند که فاکتورهای رونویسی MEF2 عمدتاً با فعال‌سازی بیان تارهای اکسیداتیو در ارتباط است (۲۰) که این احتمال ممکن

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی و HIIT بر بیان ژن MEF2A در عضله دوقلوی موش صحرایی‌های چاق تأثیر معناداری ندارد ولی ۸ هفته تمرین HIIT باعث افزایش بیان ژن MEF2D در عضله دوقلوی موش صحرایی‌های چاق شد.

است در عضلاتی که پتانسیل بالای برای گرایش به سمت تارهای کند انقباض دارند، رخ دهد.

تنظیم MEF2 تحت کنترل آشبار مسیر سیگنالینگ HDAC5، AMPK و PGC-1 α در مدت پاسخ تنظیمی به تمرین استقامتی است (۱۹).

مک‌جی و همکارانش (۲۰۰۶) (۱۸) نشان دادند که بعد از یک جلسه فعالیت ورزشی با ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت، ۶۰ دقیقه دو دامنه ایزوفرم MEF2 یعنی MEF2A و MEF2D و GEF به میزان معناداری در هسته‌های عضله اسکلتی افزایش داشته درحالی که HDAC5 کاهش پیدا کرده است. درحال حاضر توافق نظر کلی وجود دارد مبنی بر اینکه پیوند دو دامنه MEF2A و MEF2D با نواحی مربوطه خود در پیش برنده GLUT4 و استیله کردن زیاد هیستون‌ها در مجاموش صحرائی نواحی مذکور، نقش مهمی در افزایش فعالیت ژن GLU4 بعد از فعالیت ورزشی بازی می‌کند (۱۸ و ۱۵).

تحقیق حاضر با نتایج تحقیق مک‌جی و همکارانش در افزایش MEF2D همخوانی دارد ولی با بیان ژن MEF2A همخوانی ندارد. شاید تمرین HIIT با این مکانیزم‌های مولکولی - سلولی باعث افزایش بیان ژن MEF2D شده باشد: تمرین HIIT می‌تواند ظرفیت اکسیداتیو عضله اسکلتی را افزایش دهد که از طریق اثر تمرینات و تحریکات تکثیر میتوکندری می‌باشد. در این خصوص تمرینات HIIT برخی تنش‌های متابولیکی را ایجاد می‌کند (تغییرات در بار انرژی سلول یعنی نسبت ATP/ADP/AMP+Pi، عضلات Ca^{2+} درون سلولی، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تخلیه گلیکوژن، تولید لاکتات و غیره که باعث می‌شود انواع پروتئین کینازهای درگیر در پیام‌رسانی داخل سلولی از جمله پروتئین کیناز فعال شده توسط ۵' آدنوزین (AMPK)، پروتئین کیناز

فعال شده توسط میوژن (MAPK³) و کالمودلین کیناز (Camk) فعال گردد. تصور می‌شود این کینازها منجر به تغییر در بروز ژن PGC1- پروتئینی که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی تکثیر میتوکندریایی محسوب می‌شود - می‌گردد. در نهایت تغییرات گذار و مداوم در بروز ژن PGC1 در ساعت‌های بعد از هر جلسه تمرینی منجر به تغییرات پروتئین PGC1 می‌شود. این تغییرات به نوبه خود به‌عنوان یک فعال‌کننده کمکی رونویسی (Coactivator) در افزایش بیان این پروتئین‌ها که تکثیر میتوکندریایی را تنظیم می‌کند، در زمینه تمرین تناوبی شدید نشان داده شده است که دوره‌های تمرینات تناوبی با شدت فوق‌بیشینه حتی اگر تنها شامل انقباض‌های ۳۰ ثانیه‌ای باشد می‌تواند این مسیرهای پیام‌رسانی اولیه را فعال سازد. بنابراین به‌نظر می‌رسد سازگاری‌های تمرین مشاهده شده با تمرین تناوبی شدید، نتیجه فعال سازی مکرر پیام‌رسانی اولیه است. که عمدتاً به وسیله شدت انقباض به وجود می‌آیند. باید در نظر داشت که فعالیت با شدت بالا در مقایسه با تمرینات طولانی‌مدت با شدت کمتر، تنش سلولی بیشتری را به‌وجود می‌آورد. پری و همکاران (۲۰۰۸) نیز تأثیر تمرین تناوبی شدید بر متابولیسم و سازگاری عضلاتی را با بررسی یک مدل تمرینی که شامل تمرینات تناوبی طولانی‌تر (۱۰ تکرار تمرینات تناوبی ۴ دقیقه‌ای با شدت VO_{2max} ۹۰ درصد و فواصل استراحتی ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار بود) ارزیابی کردند. بعد از ۶ هفته تمرین پروتئین‌های انتقال متابولیکی دخیل در انتقال گلوکز (GLUT4)، لیپید (Fat/CD36) و Fattyacidbinding protein (FABppm) لاکتات- (MCT1-MCT4) (monocarboxylatTransporten) افزایش پیدا کرد (۲).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت‌های ورزشی از نوع استقامتی و تمرین تناوبی شدید باعث افزایش بیان

نتیجه فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ که پیامد نهایی آن تغییر در بیان (ژن) پروتئین‌های موش صحرایی بط با تارهای عضلانی است (۷).

۳- رخ داد مهم دیگر که در اثر فعالیت ورزشی روی می‌دهد تغییر در میزان جریان کلسیم درون سلولی است که احتمالاً این عوامل و مجموعه‌ای از عوامل دیگر در تفاوت پاسخ تارها به فعالیت ورزشی یکسان درگیرند.

بنابراین، به نظر می‌رسد می‌توان تمرین تناوبی شدید را نیز همانند تمرینات استقامتی به عنوان راهبردی در بهبود نیمرخ گلوکز بیماران دیابتی به کار برد.

ژنی MEF2A در موش‌های نر چاق نمی‌شود ولی تمرین تمرین تناوبی شدید باعث افزایش بیان ژن MEF2D می‌شود. شاید بتوان در توجیه افزایش بیان ژن MEF2D در این پژوهش با توجه به نتایج پژوهش‌های گذشته به این سه رویداد که بر اثر فعالیت ورزشی در عضلات (تند و کند انقباض) به‌طور متفاوت رخ می‌دهد و موجب تغییرات در آن می‌شود اشاره کرد.

۱- فعالیت ورزشی موجب فعال‌سازی بیشتر سیستم عصبی نسبت به حالت استراحت می‌شود.

۲- بر اثر فعالیت‌های ورزشی چالش‌های متابولیکی رخ می‌دهد که موجب افزایش نسبت AMP به ATP و در

منابع و مأخذ

۱. کوشان، محسن؛ واقعی، سعید (۱۳۷۸). **روان پرستاری**. سبزواری: انتشارات انتظار، جلد اول، صفحه ۷۱.
۲. مک‌لارن، دون و همکاران (۲۰۱۲). **بیوشیمی و متابولیسم فعالیت ورزشی**. ترجمه دریانوش، فرهاد و همکاران. (۱۳۹۱)، انتشارات حتمی. ص ۲۹۹-۲۹۷.
3. Altn S. (2007 Jun). **Effects of walking on cardiovascular risk factors and psychosocial outcomes in postmenopausal obese women**. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.*; 37(4):519-28.
4. Baskin D., Figlevicz L. D., Seeley R.J., Woods s.c. Eorte D., jr Schwartz, M.W. (1999). **Insulin and leptin. Dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight**. *Brain research*, vol 848, pp: 114-123.
5. Brendan Egan, Juleen R. Zierath (2013). **Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation**. *Cell Metabolism*, 17(2), 5, 162-184.
6. Cohen. T. J et al. (2009). **The deacetylase HDAC4 Controls myocyte enhancing factor-2 dependent structurel gene expression in response to neural activity** *FaseB*. 23(1) P: 99-106.
7. Czubryt M.P. and EN. (2004). **Plson Balancing contractility and energy production: The role of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) in cardiac hypertrophy**. *Recent proghorm Res*. 59: P105-24.
8. dos Santos JM, et al. (2015) **The effect of exercise on skeletal muscle glucose uptake in type 2 diabetes: Anepigenetic perspective**, *Metabolism*, 64 (12), 1619-1628.
9. Erik. A Richter and mark Hargreaves. (2013). **"Exercise, GLUT4, and Skeletal muscle Glucose Uptake**. *Physiol Rev* 93: 993-1017.
10. Friedman JE, Sherman WM, Reed MJ, Elton CW, Dohm GL. (1990). **Exercise training increases glucose transporter protein GLUT-4 in skeletal muscle of obese Zucker (fa/fa) rats**. *FEBS Lett* 268: 13-16,.

11. Gong H et al. (2011). **MEF2 binding to the GLUT4 promoter occurs via an Ampkalpha2 dependent mechanism.** *Med sci sports Exerc.* 43(8) P: 1441-50.
12. Hughes K. Aw T.C. Kuperan P. Choo M. (1997). **Central obesity, insulin resistance. Syndrome X, lipoprotein, and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore,** *J Epidemiol Community Health,* 51: 394-9.
13. John B. knight, Craig A. Eyster, Beth A. (2003). **Griesel and Ann Louise Olson. Regulation of the human GLUT4 gene promoter: interaction between a transcriptional activator and myocyte enhancer factor 2A.** *Proc Natl Acad Sci U S A;* 100(25): 14725–14730.
14. Martin J. Gibala, and Sean L. McGee. (2008). **Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain?** *Exercise and Sport Sciences Reviews,* 36(2), 58-83.
15. McGee SL, Sparling D, Olson AL, Hargreaves M. (2006). **Exercise increases MEF2- and GEF DNA-binding activity in human skeletal muscle.** *FASEB J* 20: 348-349.
16. Smith JAH, Collins M. Grobler LA, Magee CJ, Ojuka EO. (2007). **Exercise and CaMK activation both increase the binding of MEF2A to the Glut4 promoter in skeletal muscle in vivo.** *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 292: 413-E420.
17. Solomon CG, Manson J. (1997). **Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data.** *Am J Clin Nutr:* 66: 1044-50.
18. Taubes G. (1998). **As obesity rates rise. Experts struggle to explain why.** *Science;* 280: 1367-8.
19. Vissing. K. et al. (2008) **Effect of sex differences on human MEF2 regulation during endurance exercise.** *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 294(2) P. 408-15.
20. WU. Et al, (2000). **MEF2 responds to multiple calcium regulated signals in the control of skeletal muscle Fiber Type.** *Emboj.* 19(9) P. 1963-73.