پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۱۶، شمارهٔ ۴، زمستان ۱۴۰۳
ص ص : ۱۰۸ – ۹۷

پاسخ PGC1α به ورزش در محیط سرد در عضله اسکلتی و هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر ویستار

فاطمه میرآخوری[۱] – الهام شهاب‌پور [۲] – زهرا میرآخوری*[۳]

۱.استادیار گروه تربیت‌بدنی، دانشکده علوم‌اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام‌خمینی، قزوین ایران ۲. استادیار گروه علوم ورزشی دانشکده علوم انسانی، دانشگاه هرمزگان، بندر عباس، ایران ۳.استادیار گروه تربیت‌بدنی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

(تاریخ دریافت : ۱۹/ ۰۷/ ۱۴۰۳ ، تاریخ تصویب : ۰۹/۰۹/ ۱۴۰۳)

چکیده

عضله اسکلتی و هیپوکامپ دو بافت فعال در مواجهه با محرک‌های محیطی هستند. پژوهش حاضر به‌دنبال بررسی پاسخ PGC1α در بافت‌های عضله اسکلتی و هیپوکامپ به تمرین ورزش در محیط سرد اجرا شده است. ازاین‌رو، ۲۷ سر موش صحرایی‌نر نژاد ویستار (سن ۸ هفته، وزن ۳۰±۲۵۰ گرم) پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه، به‌طور تصادفی به ۳ گروه کنترل، شنا در آب با دمای متعادل و سرد تقسیم شدند. سپس دو گروه تمرین، سه روز در هفته به‌مدت شش هفته مطابق با پروتکل تحقیق شنا کردند و ۴۸ ساعت پس از آزمون عملکرد شناختی و جسمانی، موش‌های صحرایی معدوم شدند. برای بررسی تغییرات بیان ژن PGC1α از روش ریل تایم و برای تحلیل یافته‌های آماری از آزمون آنوای یک‌طرفه استفاده شد. نتایج حاصل از آزمون‌های عملکردی نشان داد، هر دو گروه تجربی افزایش معنادار عملکرد در آزمون شناختی و جسمانی نسبت به گروه کنترل داشتند (p=۰۰۱). همچنین سطوح PGC1α بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی، در هر دو گروه تمرین شنا نسبت به گروه کنترل، افزایش معنادار داشت (به‌ترتیب p=۰/۰۲۴ و p=۰/۰۲۷) و بیان PGC1α در گروه شنا در آب سرد به‌طور معناداری بالاتر از گروه شنا در آب با دمای معمولی بود (p=۰/۰۴). تغییرات بیان PGC1α نیز در هر دو بافت همبستگی متوسطی داشت (P=۰/۰۳۲). در نتیجه به نظر می‌رسد در پاسخ به تمرین شنا در آب سرد، هیپوتالاموس از طریق محرک‌های آدرنرژیک، موجب افزایش بیان PGC1α از عضله اسکلتی و هیپوکامپ در یک راستا شده است.

واژه‌های کلیدی

PGC1α، محیط سرد، هیپوکامپ.

* نویسندهٔ مسئول : پست الکترونیکی: zmirakhori@aut.ac.ir

مقدمه

رسیدن به اوج عملکرد ورزشی، اصلی‌ترین هدف مربیان و متخصصان رشته‌های ورزشی در سطح حرفه‌ایی است. در بسیاری از رشته‌های ورزشی علاوه بر بعد جسمانی عملکرد، بعد شناختی مهارت نیز در بهبود اوج عملکرد ورزشی اهمیت دارد. برای مثال توانایی درک و شناخت موقعیت بازی برای پاس دادن یا شوت زدن در رشته‌های توپی در کوتاه‌ترین زمان ممکن، اهمیت بالایی در اجرای بهینه ورزشی و موفقیت دارد. تحقیق‌های مختلف نشان داده‌اند به‌کارگیری انواع تمرینات ورزشی موجب بهبود عملکرد شناختی و عملکرد جسمانی می‌شود (۴-۱). علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده است، اعمال محرک سرما هنگام فعالیت ورزشی می‌تواند موجب افزایش اثر بخشی تمرین بر عملکرد جسمانی و عملکرد شناختی شود (۵، ۶). حال آن که سازوکارهای درگیر در اثر سرما بر عملکرد شناختی و جسمانی، هنوز به روشنی نشان داده نشده است. در این میان PGC1α[1] به‌عنوان کواکتیویتور نسخه‌برداری القایی-سرما شناخته شده است. فرایند فیزیولوژیکی که انرژی را به‌عنوان گرما در پاسخ به شرایط محیطی سرد تولید می کند (۹-۷). به‌طوری‌که در پاسخ به مواجهه با سرما، بیان PGC1α افزایش می‌یابد (۱۰، ۱۱). PGC1α عضوی از خانواده کواکتیوتورهای نسخه‌برداری است که نقش بسیار مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی دارد و به‌طور ویژه در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و چربی مشارکت می‌کند. رابطه قوی در زمان مواجهه با استرس سرمایی دارد و از این رابطه ایی که با تغییرات دمای محیط دارد برای سازگاری ترموژنیک استفاده می‌کند (۹). یک کواکتیوتور نسخه برداری، به‌عنوان یک پروتئین یا مجموعه پروتئینی تعریف می‌شود که احتمال نسخه‌برداری یک ژن را از طریق تعامل با فاکتورهای نسخه‌برداری افزایش می‌دهد ولی خود به DNA متصل نمی‌شود (۱۲). PPAPs (PPAPα, PPAPδ, PPAPγ) اعضای خانواده به نسبت بزرگ گیرنده‌های هسته‌ایی هستند که مورد هدف PGC1α قرار می‌گیرد (۹). ژن PGC1α در موش‌ها، روی کروموزوم ۵ قرار گرفته و دو جایگاه سیگنال‌دهی فرضی در داخل هسته سلول دارد (۱۳). میزان آن در بافت‌هایی که میتوکندری زیاد دارند و متابولیسم اکسیداتیو فعال است (مانند بافت چربی قهوه ایی، قلب و عضله اسکلتی) و حتی در مغز و کلیه نیز بالا است (۱۳). مطالعات اخیر نشان داده‌اند، PGC1α در پاسخ به سرما و فعالیت ورزشی افزایش می یابند (۵, ۶). با این حال، هنوز به روشنی مشخص نشده است که تغییرات PGC1α ناشی از پاسخ هیپوکامپ به سرما و ورزش است یا این تغییرات ناشی از پاسخ عضله اسکلتی به سرما و ورزش است. با توجه به آن که بسیاری از عوامل درگیر در عملکرد شناختی (حافظه فضایی، درک محیط) به‌طور مستقیم ناشی از تغییرات سلولی مولکولی در بافت مغز به ویژه هیپوکامپ جایگاه حافظه رخ می‌دهد، تحقیق حاضر به‌دنبال بررسی و مقایسه تغییرات بیان PGC1α در بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی است. بدین منظور تحقیق حاضر اثر شنا در دو دمای معمولی و سرد بر عملکرد شناختی و تغییرات بیان PGC1α بافت هیپوکامپ و عضله را مورد بررسی قرار داده است.

روش‌شناسی پژوهش

تحقیق حاضر از نوع تجربی-آزمایشگاهی است و از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار استفاده‌شده است. کلیه مراحل تحقیق مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران

1. Peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator

انجام شد و موش‌های صحرایی در شرایط استاندارد نگهداری از حیوانات، چرخه روشنایی تاریکی (۱۲ ساعت روشنایی /۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت ۶۰-۵۰ درصد، دما ۲±۲۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند (کد اخلاق: IR.SSRI.۱۴۰۰,۹۶۴). از این‌رو ۲۷ سر موش نر نژاد ویستار (سن ۸ هفته، میانگین وزن ۳۰±۲۵۰ گرم) از انستیتو پاستور رازی خریداری و به آزمایشگاه حیوانات انتقال داده و نگهداری شدند. آب و غذا به‌صورت آزاد در دسترس موش‌های صحرایی قرار داشت و موش‌های صحرایی نر ویستار در طول تحقیق توسط یک نفر جابه‌جا و تمرین داده شدند.

روش اجرا

پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه، موش‌های صحرایی نر ویستار به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۹ تایی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل (C[1]) که در دمای عادی محیط با ۲۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند، گروه شنا در آب با دمای متعادل ۲۸ درجه (NT[2]) و گروه شنا در آب سرد با دمای ۱۵ درجه سانتی‌گراد (CT[3]) است. وزن بدن موش‌های صحرایی و میزان غذای مصرفی به‌صورت هفتگی کنترل شد.

پروتکل تمرین

موش‌های صحرایی دو گروه تمرین، سه روز در هفته به مدت شش هفته بین ساعات نه تا ۱۱ صبح در آکواریوم‌های شیشه‌ایی به طول ۱۰۰، عرض و عمق ۵۰ سانتی‌متر، حاوی آب لوله کشی مطابق با پروتکل تحقیق (سرد ۱۵ و معمولی ۲۸ درجه سانتی‌گراد)، شنا کردند. تمرین تناوبی شدید تا واماندگی شامل ست‌های اینتروال دو تا سه دقیقه‌ایی با یک دقیقه استراحت بین ست‌ها بود. به‌منظور افزایش شدت و بار تمرین، از ابتدا وزنه‌ایی حدود سه درصد وزن بدن موش ها به‌عنوان اضافه‌بار به دم موش‌های صحرایی وصل شد. بدین ترتیب موش‌ها تا رسیدن به واماندگی، ست‌های دو دقیقه‌ایی شنا کردند و زمانی که می‌توانستند ۱۰ تکرار را با موفقیت شنا کنند، در جلسه بعد یک درصد وزن بدن به اضافه‌بار آن‌ها اضافه می‌شد. همان طور که در جدول ۱ ارائه شده است، موش‌های صحرایی گروه NT، در هفته دوم و سوم به‌ترتیب، چهار و پنج درصد اضافه‌بار داشتند و تا پایان هفته ششم، ۶ درصد اضافه‌بار تحمل کردند. (جدول ۱) (۱۴).

جدول ۱. پروتکل تمرین. گروه شنا در آب معمولی (NT) و گروه شنا در آب سرد (CT) (۱۴)

گروه	هفته / متغیر تمرین	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
NT	اضافه‌بار (٪ وزن بدن)	٪۳	٪۴	٪۵	٪۶	٪۶	٪۶
	مدت زمان هر تکرار (دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲
	تعداد تکرار	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
CT	اضافه‌بار (٪ وزن بدن)	٪۳	٪۳	٪۳	٪۳	٪۳	٪۳
	مدت زمان هر تکرار (دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲
	تعداد تکرار	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰

1. Control group
2 .Normal Training
3. Cold Training

آزمون ماز آبی موریس[1]

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، برای ارزیابی عملکرد شناختی، آزمون ماز آبی مو ریس بکارگرفته شد. این آزمون، یکی از رایج‌ترین آزمون‌ها در علوم اعصاب شناختی است که با هدف ارزیابی حافظه و یادگیری فضایی در جوندگان معرفی شده است(۱۵). این آزمون اثرات بهبود حافظه وابسته به عملکرد هیپوکامپ را به‌خوبی نشان‌می دهد. بر اساس پروتکل ماز آبی موریس، موش‌های صحرایی در یک مخزن فلزی سیاه رنگ به قطر ۱۵۰، ارتفاع ۵۵ و عمق ۲۷ سانتی‌متر قرار داده شدند. علائم و نشانه‌هایی در فضای بیرون ماز قرار داده شد تا در ردیابی و به‌خاطر سپردن محل سکوی مخفی شده در زیر آب به حیوان کمک کند. دمای مطلوب آب در این آزمون حدود ۲± ۲۵ درجه سانتی‌گراد است. سکوی فلزی تیره با قطر ۱۰ سانتیمتر در فاصله‌ی ۵ پنج سانتیمتری زیر سطح آب در مرکز یکی از چهار ربع مخزن قرار داده شد. این سکو فقط وسیله‌ای برای فرار حیوان از آب است (۱۶).

آزمون عملکرد جسمانی

آزمون شنا فزاینده بر اساس پروتکل آلمیدا و همکاران[2] (۲۰۱۱)، برای ارزیابی اثربخشی تمرین در آب با دمای معمول (۳۰ درجه سانتی‌گراد) اجرا شد (۵, ۱۷). به‌طور خلاصه، این آزمون شامل تمرین اینتروال ۳ دقیقه‌ایی شنا با ۱ دقیقه استراحت بین ست‌ها است. در سه تلاش ابتدایی، موش‌های صحرایی به‌ترتیب با ۱، ۲ و ۳ درصد وزن بدن اضافه‌بار شنا کردند و در ست‌های بعدی تا رسیدن به واماندگی، در هربار تکرار، ۰/۵ درصد وزن بدن به اضافه‌بار وصل شده به دم موش‌ها، اضافه شد. درصد نهایی اضافه باری که موش‌ها تا رسیدن به واماندگی تحمل کردند، برای تجزیه و تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت.

روش شناسی بیان ژن

۴۸ ساعت پس از آزمون جسمانی شنای فزاینده، با تزریق درون صفاقی ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم زایلازین و ۷۵ میلی‌گرم / کیلوگرم کتامین، موش‌های صحرایی بیهوش و سپس معدوم شدند و بافت مغز و عضله نعلی آن‌ها برداشت شد و هیپوکامپ از بافت مغز جدا شد. بافت هیپوکامپ و عضله نعلی برداشت شده ابتدا با ترایزول لیز و از ۱۰۰ میلی گرم آن mRNA تام طبق پروتکل (این نیتروژن[3]) برداشت شد. کل mRNA برداشت شده با استفاده از محلول گوانیدین / فنول (کیازول-کیاژن آمریکا) براساس دستورالعمل آن جدا شد. با استفاده از اسپکتروفوتومتری نانودراپ ND-۱۰۰۰ (VWR, Rad nor, Pa آمریکا)، خلوص و کمیت mRNA انجام شد. سپس برای سنتز cDNA کیاژن (RT PCR Gene)، یک میکروگرم از mRNA تام با استفاده از کیت سنتز cDNA (K1622 ،کمپانی ترمو[4]آمریکا) برداشت شد. همچنین از mRNA GAPDH برای نرمال کردن آنالیز بیان ژن استفاده شد.

در ادامه همه‌ی و سایل مورد نیاز real time-PCR از فریز خارج و پس از کمی ورتکس و اسپین، روی یخ گذاشته شدند. مخلوطی از اجزای مختلف PCR برای هر ژن تهیه و پس از میکس کردن و اسپین در مقادیر ۹ میکرولیتری داخل میکروتیوب‌های مخصوص دستگاه توزیع شدند و در هر و یال یک میکرولیتر از نمونه cDNA هر نمونه، اضافه گردید. حجم نهایی هر واکنش PCR، ۱۰ میکرولیتر بود. برنامه Real time-PCR بر روی دستگاه کوربت برای هر دو ژن شامل ۹۵° به‌مدت ۱۰ دقیقه و ۴۵ سیکل ۹۵° به مدت ۱۰ ثانیه، ۶۰° به‌مدت ۱۵ ثانیه و ۷۲° به‌مدت ۲۰

1. Morris Water MAse
2. Almeida et al., 2011
3. invitrogen
4. Thermo scientific

ثانیه بود. توالی پرایمرهای مستقیم و معکوسPGC1α و GAPDH به‌عنوان ژن کنترل در جدول ۲ ارائه شده است (جدول ۲).

جدول ۲. توالی پرایمرهای مستقیم و معکوس BDNF و .GAPDH

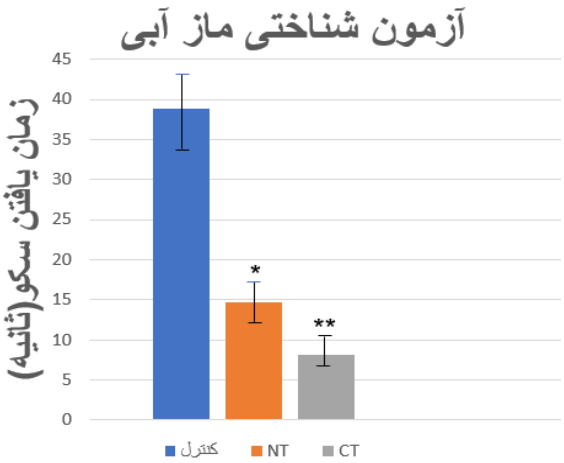
نام ژن		توالی پرایمر
PGC1α	پرایمر مستقیم	AACAAGCACTTCGGTCATCC
	پرایمر معکوس	CTTCGCT GTCATCAAACAGG
GAPDH	پرایمر مستقیم	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
	پرایمر معکوس	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA

تجزیه و تحلیل آماری

از میانگین و انحراف‌معیار برای توصیف داده‌ها استفاده شد. برای توزیع طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. برای تحلیل یافته‌های PGC1α، عملکرد جسمانی و شناختی از آزمون آنوای یک‌طرفه استفاده‌شده. همچنین برای نشان دادن تفاوت میانگین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای بررسی همبستگی میان تغییرات بیان PGC1α در دو بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. ملاک پذیرش و عدم پذیرش فرضیه‌ها، ارزش P < ۰/۰۵است و از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ برای تحلیل یافته‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

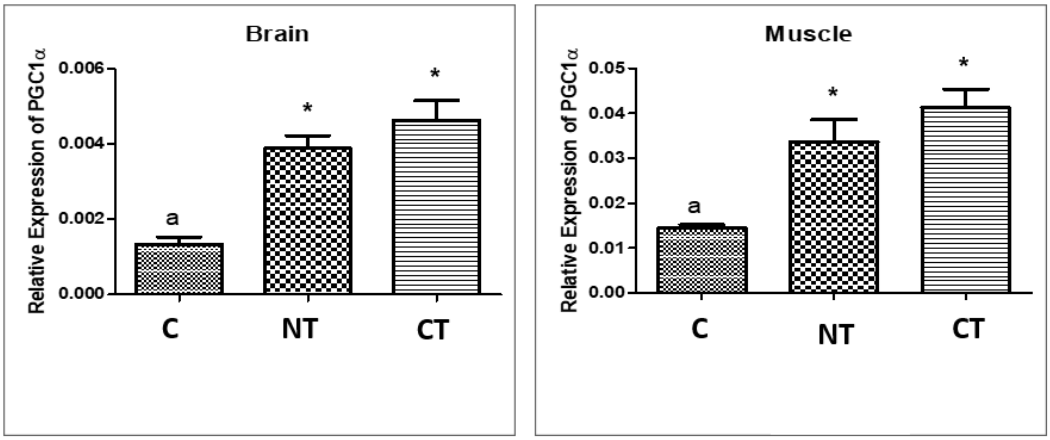
نتایج آنوای یک‌طرفه حاصل از آزمون عملکردی ماز آبی موریس نشان داد، هر دو گروه تجربی (شنا در آب سرد و شنا در آب با دمای معمولی) با افزایش معنادار عملکرد در آزمون شناختی نسبت به گروه کنترل همراه بودند (P</۰۰۱). همچنین تفاوت عملکرد شناختی میان دو گروه شنا در آب سرد و گروه شنا در آب با دمای معمولی از نظر آماری معنادار بود و در گروه شنا در آب سرد، عملکرد بهتر مشاهده شد (P=۰/۰۳). به‌طوری‌که مدت زمان یافتن سکو در هربار تلاش در گروه تمرین با آب سرد کم‌تر از گروه تمرین در آب با دمای معمولی بود (نمودار ۱).



نمودار ۱. میانگین زمان یافتن سکوهای پنهان شده در زیر سکو در گروه کنترل و دو گروه تمرین (شنا در آب با دمای معمولی و شنا در آب با دمای سرد) (*دو گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل و ** گروه شنا در آب سرد نسبت به گروه شنا در آب با دمای معمول دارای اختلاف معنادار بودند p<۰/۰۵)

نتایج تجزیه و تحلیل آزمون عملکرد جسمانی شنا فزاینده که به‌منظور اثربخشی تمرین اجرا شد نیز نشان داد، تمرین شنا اعمال شده موجب بهبود در عملکرد جسمانی در دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شده است (P=۰/۰۰۱).

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد، سطوح PGC1α بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی، در هر دو گروه تمرین شنا نسبت به گروه کنترل، افزایش معنادار داشته است (به‌ترتیب p=۰/۰۲۴ و p=۰/۰۲۷ (نمودار ۲). در مقایسه دو گروه تمرین، گروه شنا در آب سرد با افزایش معنادار بیشتر نسبت به گروه شنا در آب با دمای معمولی همراه بوده است (p=۰/۰۴). همچنین نتایج همبستگی تغییرات بیان PGC1α در دو بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی در گروه شنا در آب سرد نشان داد، تغییرات بیان PGC1α در هر دو بافت در یک راستا بوده و همبستگی معنادار متوسطی میان پاسخ PGC1α این دو بافت به سرما و ورزش شدید تا واماندگی وجود دارد (P=۰/۰۳۲).



نمودار ۲. سطوح PGC1α در گروه‌های کنترل (C)، شنا در آب سرد (CT) و شنا در آب با دمای معمول (NT) در بافت‌های هیپوکامپ و عضله اسکلتی (* اختلاف معناداری p<۰/۰۵)

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر نشان داد، شش هفته شنا کردن موجب بهبود در عملکرد شناختی و جسمانی در موش‌های صحرایی نسبت به گروه کنترل شده است. همچنین، به دنبال شش هفته تمرینات شنا تا واماندگی، بیان PGC1α در هر دو بافت هیپوکامپ مغز و عضله اسکلتی را به‌طور معناداری افزایش یافته‌است و این افزایش در گروه شنا در آب سرد نسبت به شنا در آب با دمای معمول در هر دو بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی به‌طور معناداری بالاتر بود. همچنین همبستگی معناداری بین تغییرات PGC1α در دو بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی وجود داشت.

هیپوکامپ به‌عنوان جایگاه حافظه فضایی شناخته می شود، هم‌راستا با تحقیق حاضر، تحقیقات مختلفی آثار مثبت تمرینات ورزشی و فعالیت‌های جسمانی منظم بر هیپوکامپ را گزارش کرده‌اند (۶, ۱۸, ۱۹). افزایش نورون زایی، سیناپس زایی و انعطاف پذیری مغزی از جمله آثار مثبت فعالیت ورزشی منظم بر هیپوکامپ گزارش شده است (۲۰). علاوه بر این، فعالیت‌های ورزشی منظم موجب افزایش فعالیت دوپامینرژیک پایه مغز شده و از این مسیر نیز موجب بهبود حافظه می‌شود (۲۱). هم‌راستا با این مشاهدات، پژوهش حاضر نیز نشان داد، شش هفته تمرینات تناوبی شنا تا واماندگی موجب افزایش معنادار در آزمون عملکردی ماز آبی مو ریس شده است.

از طرف دیگر، براساس نتایج حاصل از آزمون عملکرد جسمانی شنا فزاینده، پروتکل تمرینی همراه با محرک سرما موجب افزایش معنادار در اجرای ورزشی شده است که نشان از اثربخشی تمرین ورزشی اعمال شده است. عضله اسکلتی نیز همانند هیپوکامپ، در پاسخ به تمرینات ورزشی همانند یک غده تنظیم کننده‌ی فعال عمل می‌کند و بسیاری از ریزفاکتورهای تنظیمی را تولید و ترشح می‌کند (۵). به‌خوبی روشن شده است که بهبود پتانسیل اکسیداتیو عضله اسکلتی با تغییرات مورفولوژیکی و ساختاری مرتبط است و موجب افزایش محتوای میتوکندریایی (افزایش تعداد و حجم میتوکندری) می‌شوند (۲۲). افزایش بیوژنز میتوکندریایی موجب افزایش ظرفیت هوازی و عملکرد جسمانی می‌شود. در میان بسیاری از عواملی که در بهبود بیوژنز میتوکندریایی دخالت دارند، PGC1α به‌عنوان تنظیم کننده‌ی اصلی در فعال‌سازی مجموعه فرایندهای میتوکندریایی به‌شمار می‌آید (۲۵-۲۳). داده‌های بیان ژن نشان دادند، سازوکار بیوژنز میتوکندریایی عضله اسکلتی ناشی از ورزش، وابسته به مسیر PGC1α می‌باشند (۲۳, ۳۰-۲۶). ظرفیت ورزشی و اجرای ورزشی وابسته به محتوای میتوکندریایی عضله در مدل‌های حیوانی و انسان است (۳۱). درحالی‌که اختلال در مسیر میتوکندریایی با احتمال بروز بسیاری از بیماری‌ها (۳۲)، پیری (۳۳) و آتروفی عضلانی (۳۴) همراه است. یکی از مداخلاتی که می تواند بیان PGC1α ناشی از ورزش را افزایش دهد، به‌کارگیری محرک سرما است که می‌تواند برای ورزش‌کاران و حتی موارد دارای اختلالات پزشکی نیز مورد استفاده قرار گیرد (۲۲).

سرما و ورزش هر دو موجب افزایش بیان PGC1α می‌شوند ولی پژوهش‌های اندکی به بررسی تغییرات بیان PGC1α در حین ورزش در محیط سرد پرداخته‌اند. برنامه سازگاری سرمایی در چربی قهوه‌ای و عضله اسکلتی شامل تحریک بیوژنز میتوکندریایی، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و فسفوریلاسیون اکسیداتیو جفت نشده است (۱۳). هم‌راستا با پژوهش حاضر، اسلیوکا و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند، محرک سرما و تمرینات ورزشی به طور همزمان، اثر هم افزایی بر بیان PGC1α از عضله اسکلتی دارند (۳۵). سیباچر و گرانول[1] (۲۰۱۰) نیز نشان داده‌اند، درحالی‌که محرک سرما به‌تنهایی، تغییری در بیان PGC1α عضله اسکلتی ایجاد نکرد، حتی اگر فعالیت جسمانی اندکی در محیط سرد (۳۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته، با شدت ۶۰ درصد اجرای بیش نه، در دمای ۱۲ درجه سانتی‌گراد محیط) اعمال شود، می‌تواند موجب افزایش بیان NRF-1 عضله اسکلتی شود (۳۶). NRF-1 فاکتور نسخه‌برداری تنفس هسته‌است که تحت‌تأثیر PGC1α، بیان می‌شود و موجب افزایش بیان فاکتور نسخه برداری میتوکندریایی A (mtTFA) (۶۸) و زیر واحدهای میتوکندریایی کدشده‌ی هسته از مجموعه زنجیره انتقال الکترون چون بتا-ATP سنتاز، سیتوکرون سی و سیتوکروم سی اکسیداز IV می‌شود (۳۷, ۳۸). mtTFA به میتوکندریون منتقل می‌شود درحالی‌که بیوژنز میتوکندریایی را از طریق تحریک همانندسازی DNA میتوکندریایی و بیان ژن میتوکندری، افزایش می‌دهد (۳۹). فعالیت UCP1 موجب از بین رفتن گرادیان پروتن و جفت نشدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌شود در نتیجه افزایش تولید گرما می‌شود. تحت این شرایط افزایش قابل توجهی در میزان متابولیسم انرژی می‌شود. نقش ضروری PGC1α در تولید گرما با مشاهداتی نشان داده شده است که در موش‌های فاقد PGC1α ، توانایی تحمل در سرمای چهار درجه را بیشتر از شش ساعت نداشتند و دمای مرکزی بدنشان کاهش یافته‌است (۴۰).

1. Seebacher F, Glanville EJ

علاوه بر این تحقیق حاضر نشان داد، همبستگی معناداری بین میزان تغییرات بیان PGC1α در دو بافت هیپوکامپ و عضله اسکلتی وجود داشت و این دو بافت هر دو به این دو محرک پاسخ افزایشی همراستا با یکدیگر داشتند. در مواجهه با سرما، ابتدا بافت‌های محیطی، سرما را حس می‌کنند و سپس با ارسال پیام، این داده‌ها به هیپوتالاموس که فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را فعال می‌کند می‌رسد و در آنجا پردازش می‌شود که موجب افزایش ترشح هورمون‌های آدرنرژیک به داخل خون و اثر بر دیگر بافت‌ها از جمله هیپوکامپ و عضله اسکلتی می شود. محرک‌های آدرنرژیک، گیرنده‌های بتا آدرنرژیک همراه با پروتئین G را فعال می‌کنند. این امر تکثیر سلولی را تحریک و تغییرات متعددی در بافت‌های محیطی، به‌ویژه افزایش محتوای میتوکندری ایجاد می‌کند (۴۱, ۴۲).

در پاسخ به مواجهه با سرما، بیان PGC1α عضله اسکلتی تحت‌تأثیر مسیر بتا ۳ -آدرنرژیک/cAMP سیستم اعصاب سمپاتیک، افزایش می‌یابد (۱۳). قابل توجه است که PGC1α خودش نمی‌تواند به‌طور مستقیم استیل ترانسفراز هیستون (HAT) را مهار کند ولی تغییرات ساختاری که پس از اتصال PGC1α به جایگاه‌های خاص نسخه‌برداری ایجاد می‌شود، میل مجموعه نسخه‌برداری برای فعالیت کواکتیویتورهای اضافی HAT را افزایش می دهد. برای مثال استروئید رسپتور اکتیویتور-۱ و عنصر متصل به پاسخ cAMP (CREB) - پروتئین اتصالی و P300. در نهایت استیلاسیون پروتئین‌های هیستون است، که تغییراتی ایجاد می‌کند که دسترسی DNA به مجموعه نسخه‌برداری افزایش می‌یابد (۴۳). از طرف دیگر داده‌های حاصل از پژوهش‌های پیشین نشان داده است، BDNF و آیریزین در پاسخ به محرک سرما و ورزش افزایش می‌یابند و به نظر می‌رسد مسئول افزایش بیان این دو ژن، افزایش PGC1α در هیپوکامپ باشد (۶). BDNF شاخص مغزی عملکرد شناختی و آیریزین پل ارتباطی عملکرد شناختی و ورزش است که در پاسخ به فعالیت جسمانی در محیط سرد افزایش می‌یابد و این افزایش احتمالاً ناشی از افزایش بیان PGC1α هیپوکامپ در نتیجه‌ی پیام‌های محرک هیپوتالاموس به هیپوکامپ است. به نظر می‌رسد تغییرات متابولیکی و تعاملات با فاکتورهای نسخه‌برداری مختلفی که در مسیر PGC1α درگیر هستند، سازوکاری برای تغییرات BDNF به تمرینات هوازی و دما فراهم می‌کند (۴۴ ,۴۳).

در نهایت، با توجه به همبستگی میان تغییرات سطوح PGC1α عضله اسکلتی و هیپوکامپ به‌دنبال تمرینات شنا در آب سرد به نظر می‌رسد در پاسخ به محرک تمرینات ورزشی در محیط سرد، هیپوتالاموس با ارسال پیام خود از طریق محرک‌های آدرنرژیک به داخل خون، موجب افزایش بیان PGC1α از عضله اسکلتی و هیپوکامپ در یک راستا شده است. در نتیجه به نظر می‌رسد عضله اسکلتی فعال همانند بافت هیپوکامپ می‌تواند در فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ PGC1α و شروع فعال‌سازی مسیرهای متابولیکی درگیر در تولید گرما نقش داشته باشد.

References

1. Goto M TS, Kato M, Katoh M, Yokozeki T, Tabata I, and Shimokawa T.. cDNA Cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats. Biochem Biophys Res Commun. 2000;274:350–4.

2. Radák SMEKLZZBAKSKYGAKABZ. PGC‐1α activation boosts exercise‐dependent cellular response in the skeletal muscle. Journal of Physiology and Biochemistry. 2024;80:329-35.

3. Kazeminasab F. The effect of eight weeks of aerobic exercise and resveratrol on expression of genes involved in thermogenesis and lipid profile in male C57BL/6 mice. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022;9(1):164-75.

4. Wuyang He PW, Qingwei Chen and Chunqiu Li. Exercise enhances mitochondrial fission and mitophagy to improve myopathy following critical limb ischemia in elderly

mice via the PGC1a/FNDC5/irisin pathway. Skeletal Muscle. 2020;10(25):1-14.

5. Sara Shams MA, Sadegh Amani-Shalamzari, Hamid Rajabi, Katsuhiko Suzuki. Swimming in cold water upregulates genes involved in thermogenesis and the browning of white adipose tissues. Comparative Biochemistry and Physiology, Part B. 2023;265:110834.

6. Zahra Mirakhori FM. The Effect of Regular Exercise on Cognitive Function and Irisin Expression. Sport physiology & management investigations. 2023;15(3):159-70.

7. Cannon B HJ, and Nedergaard J. Brown adipose tissue. More than an effector of thermogenesis? Ann NY Acad Sci. 1998;856:171–87.

8. Cannon B NJ. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev. 2004;84:277–359.

9. Ward HLaWF. PGC-1: a key regulator of energy metabolism. Adv Physiol Educ

2006;30:145-51.

10. Larry Robins MK, Mark L. McGlynn, Alejandro M. Rosales, Elizabeth J. Pekas, Christopher Collins, Song-Young Park and Dustin R. Slivka Influence of Local Muscle Cooling on Mitochondrial-Related Gene Expression at Rest. international journal of Environment research and public health. 2022;19:1-10.

11. Chunxia Wang TX, Ying Du, Qingshu Meng, Houkai Li, Bin Liu, Shanghai Chen, Feifan Guo. Effects of ATF4 on PGC1α expression in brown adipose tissue and metabolic responses to cold stress. 2013;62(2):282-9.

12. BM. PPaS. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator.. Endocr Rev. 2003;24:78-90.

13. Puigserver P WZ, Park CW, Graves R, Wright M, and Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell. 1998;92:829–39.

14. Sara Shams MA SA-S, Hamid Rajabi, Katsuhiko Suzuki.. Swimming in cold water upregulates genes involved in thermogenesis and the browning of white adipose tissues. Comparative Biochemistry and Physiology. 2023;Part B 265:110834.

15. SR MR. The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. Brain Res Brain Res Rev. 1993;18(1):33-49.

16. Petzinger GMF BEA, G.; Holschneider, D.P.; Wood, R.; Walsh, J.P.; Lund, B.; Meshul, C.; Vuckovic, M.; Jakowec,M.W The role of exercise in facilitating basal ganglia function in Parkinson's disease. Neurodegener Dis Manag. 2011;1:157-70.

17. Almeida W, Lima, L., Cunha, V., Cunha, R., Araújo, R., Barros, C., Sim˜oes, H., Campbell, C. Assessment of aerobic capacity during swimming exercise in Ob/Ob mice. Cell Biochem Funct. 2011;29:666–72.

18. Kirk-Sanchez NJM, E.L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: Current perspectives. Clin Interv Aging. 2013;9:51–62.

19. Kim GHI, K.; Kwon, H.; Seo, S.W.; Ye, B.S.; Cho, H.; Noh, Y.; Lee, J.M.; Kim, S.T.; Park, S.E.; et al. . Higher Physical Activity Is Associated with Increased Attentional Network Connectivity in the Healthy Elderly. Front Aging Neurosci. 2016;8:198.

20. Joseph Firth a b BScd, Davy Vancampfort e f, Felipe Schuch g h, Jim Lagopoulos i, Simon Rosenbaum j k, Philip B. Ward j. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. NeuroImage. 2018;166:230-8.

21. Petzinger GMF, B.E.; Akopian, G.; Holschneider, D.P.; Wood, R.; Walsh, J.P.; Lund, B.; Meshul, C.; Vuckovic, M.; Jakowec,M.W The role of exercise in facilitating basal ganglia function in Parkinson's disease. Neurodegener Dis Manag. 2011;1:157-70.

22. Mohammed Ihsan GWaCRA. PGC-1α Mediated Muscle Aerobic Adaptations to Exercise, Heat and Cold Exposure. Cellular and Molecular Exercise Physiology. 2014;3(1):1-13.

23. DA H. Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab. 2009;34:465-72.

24. Bruton JD AJ, Yamada T, Shabalina IG, Ivarsson N, Zhang S-J, Wada M, Tavi P, Nedergaard J, Katz A, Westerblad H. J Increased fatigue resistance linked to Ca2+-stimulated mitochondrial biogenesis in muscle fibres of cold-acclimated mice. Physiol. 2010;588:4275-88.

25. Liu C-T BG. Mild heat stress induces mitochondrial biogenesis in C2C12 myotubes. J Appl Physiol 2012;112:354-61.

26. Safdar A LJ, Stokl AJ, Hettinga BP, Akhtar M, Tarnopolsky MA. Exercise increases mitochondrial PGC-1alpha content and promotes nuclear-mitochondrial cross-talk to coordinate mitochondrial biogenesis. J Biol Chem. 2011;286:10605-17.

27. Little JP SA, Cermak N, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. Acute endurance exercise increases the nuclear abundance of PGC-1alpha in trained human skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298:912-7.

28. Leick L FJ, Bienso RS, Knudsen JG, Jeppesen J, Kiens B, Wojtaszewski JFP, Pilegaard H. PGC-1{alpha} is required for AICAR-induced expression of GLUT4 and mitochondrial proteins in mouse skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;299:456-65.

29. Zhang Y UG, Ljubicic V, Irrcher I, Iqbal S, Singh K, Ding S, Hood DA. Multiple signaling pathways regulate contractile activity-mediated PGC-1α gene expression and activity in skeletal muscle cells. Physiol Rep. 2014;2.

30. Uguccioni G HD. Am J Physiol Endocrinol Metab. The importance of PGC-1α in contractile activity-induced mitochondrial adaptations. 2011;300:361-71.

31. Daussin FN ZJ, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Geny B, Richard R. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.295:264-72.

32. Wisloff U NS, Ellingsen O, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, Fernstrom M, Rezaei K, Lee SJ, Koch LG, Britton SL. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. Science. 2005;307:418-20.

33. Figueiredo PA MM, Appell HJ, Duarte JA. The role of mitochondria in aging of skeletal muscle. Biogerontology. 2008;9:67-84.

34. Romanello V GE, Gomes L, Roder I, Sandri C, Petersen Y, Milan G, Masiero E, Del Piccolo P, Foretz M, Scorrano L, Rudolf R, Sandri M. Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy. EMBO J. 2010;29:1774-85.

35. D R Slivka CLD, T J Tucker, J S Cuddy, B Ruby. Human mRNA response to exercise and temperature Int J Sports Med. 2012;33(2):94-100.

36. Seebacher F GE. Low levels of physical activity increase metabolic responsiveness to cold in a rat. PLoS One. 2010;5(e13022).

37. RC S. Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells. Gene 2002;286:81-9.

38. RC. S. Nuclear activators and coactivators in mammalian mitochondrial biogenesis. Biochim Biophys Acta. 2002;1576:1-14.

39. Lin J WH, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R, and Spiegelman BM.. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. Nature. 2002;418:797– 801.

40. Leone TC LJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Boudina S, Courtois M, Wozniak DF, Sambandam N, Bernal-Mizrachi C, Chen Z, Holloszy JO, Medeiros DM, Schmidt RE, Saffitz JE, Abel ED, Semenkovich CF, and Kelly DP.. PGC-1alpha deficiency causes multisystem energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. PLoS Biol 2005;3(e101).

41. Peirce V CS, Vidal-Puig A. The different shades of fat. Nature. 2014;510:76-83.

42. Kajimura S SB, Seale P. Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. Cell Metab. 2011;33(2):94-100.

43. Ward HLaWF. PGC-1: a key regulator of energy metabolism. Adv Physiol Educ

2006;30:145-51.

44. Robert J. Shute MWH, Roksana B. Zak, Jodi L. Kreiling, and Dustin R. Slivkacorresponding author. Effects of exercise in a cold environment on transcriptional control of PGC-1α. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018;314(6):850-7.