

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۴۰۰  
دوره ۱۳، شماره ۱، ص: ۱۲۳ - ۱۰۹  
تاریخ دریافت: ۲۶ / ۰۸ / ۹۹  
تاریخ پذیرش: ۰۷ / ۰۲ / ۱۴۰۰

## تأثیر خراش عصبی بر مقدار پروتئین Fn14 و Tweak در عضله کف پای موش‌های صحرایی نر پس از تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی

عبدالرضا کاظمی \*

دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج)،  
رفسنجان، ایران

### چکیده

آتروفی عضلانی از برجسته‌ترین مشخصه‌های بی‌تمرینی و همراه با کاهش قدرت و عملکرد عضله است. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر خراش عصبی (CCI) پس از ۶ هفته تمرین مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر مقدار پروتئین Tweak و Fn14 در عضله کف پای بود. ۳۲ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل-خراش عصبی (CCI-C)، ۲. گروه تمرین ترکیبی-خراش عصبی (CCI-CO)، ۳. گروه تمرین استقامتی-خراش عصبی (CCI-E) و ۴. گروه تمرین مقاومتی-خراش عصبی (CCI-S). گروه‌های تجربی به مدت ۶ هفته و ۴ روز در هفته در برنامه تمرینات استقامتی و مقاومتی مخصوص خود شرکت کردند. پس از ۶ هفته تمرین، پروتکل کاهش فعالیت بدنی به شکل CCI به مدت ۴ هفته اجرا شد. در پایان عضله کف پای استخراج و مقدار پروتئین‌ها به روش وسترن بلات سنجیده شد. برای تعیین تفاوت در مقدار پروتئین‌ها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد. نتایج نشان داد که میزان پروتئین Tweak و Fn14 در گروه‌های CCI-E، CCI-S، CCI-CO و CCI-C نسبت به گروه CCI-C به‌طور معناداری کمتر بود ( $P < 0.05$ ). همچنین، تفاوت معناداری در پروتئین Tweak در گروه CCI-E با گروه‌های CCI-S و CCI-CO و میزان پروتئین Fn14 در گروه CCI-E با گروه CCI-CO مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر و افزایش کمتر پروتئین‌های آتروفیک در موش‌هایی که برنامه تمرینی انجام دادند، می‌توان ادعا کرد انجام تمرینات ورزشی قبل از یک دوره کاهش فعالیت بدنی سبب کاهش افت عملکرد عضلانی پس از بی‌تمرینی خواهد شد.

### واژه‌های کلیدی

آتروفی عضلانی، پروتئین Tweak و Fn14، تمرین ورزشی، عضله کف پای.

## مقدمه

آتروفی عضله اسکلتی در بیماری‌هایی مانند دیابت ملیتوس، سرطان، سندروم نقص ایمنی اکتسابی، عفونت و بیماری مزمن انسداد ریوی پس از آسیب (بدون عصب شدن و آسیب تاندون)، بعد از بی‌حرکی طولانی مدت (گج‌گیری و بستری شدن طولانی مدت)، بعد از بدون بار شدن (میکروگراویتی) و حتی در نتیجه بی‌تمرینی و کاهش سطح فعالیت پس از یک دوره تمرین ورزشی (۱) ایجاد می‌شود. عوامل مولکولی زیادی در آتروفی عضلانی ناشی از موارد مذکور مؤثرند (۲).

پیشرفت‌های چشمگیری در شناسایی سازوکارهای مرتبط با آتروفی عضلانی به دست آمده است، با این حال این سازوکارها هنوز به طور کامل درک نشده‌اند. میزان توده عضلانی به وسیله تعادل بین تولید و تخریب پروتئین‌های عضلانی تعیین می‌شود (۳). پروتئین Tweak، عضوی از خانواده TNF است که با اتصال به تنها گیرنده خود به نام Fn14 بر روی سلول‌ها عمل می‌کند. اتصال Tweak به گیرنده خود، برخی آبخارهای پیام‌رسان درون سلولی را فعال می‌کند و در نتیجه بسته به شرایط سلول به مرگ، تکثیر، مهاجرت یا زنده ماندن سلول منجر می‌شود. فعال‌سازی پیام‌رسان Tweak/Fn14 به افزایش تکثیر و رشد بی‌رویه سلول منجر می‌شود (۴). همچنین مسیر Tweak/Fn14 از تنظیم‌کننده‌های اصلی توده عضلات اسکلتی است (۵). در برخی پژوهش‌ها، کاهش در اندازه میوتیوب‌ها و فعال‌سازی مسیرهای تجزیه در اثر افزایش بیان Tweak مشاهده شده است. برای مثال، افزایش فعالیت Tweak در میوتیوب‌ها به کاهش در بیان زنجیره سنگین میوزین، منجر می‌شود (۶). به علاوه، Tweak به فعال‌سازی مسیرهای NF-κB و MAPK منجر می‌شود (۶،۷). فعال‌سازی مسیر NF-κB از طریق افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها و اجزای سیستم یوبیکوئیتین پروتئازوم در آتروفی عضلانی نقش دارد (۸). نقش محوری Tweak/Fn14 در آتروفی ناشی از قطع عصب و بی‌حرکی نیز به خوبی نشان داده شده است (۹). علاوه بر این نقش کلیدی ژن MuRF1 در سیستم یوبیکوئیتین پروتئازوم در ایجاد آتروفی عضلانی به خوبی مشخص شده است. در همین زمینه نشان داده شده است که MuRF1 به تجزیه زنجیره سنگین میوزین

1. Tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis
2. Tumor necrosis factor
3. Fibroblast growth factor-inducible 14
4. Nuclear factor-κB
5. Mitogen-activated protein kinase
6. Muscle RING-finger protein-1

در شرایط آتروفی عضله اسکلتی منجر می‌شود (۱۰). بر این اساس می‌توان گفت که احتمالاً Tweak به‌واسطه افزایش بیان MuRF1 موجب آتروفی عضلانی می‌شود.

یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که فعالیت بدنی و ورزش، سازگاری‌های مفیدی در عضله اسکلتی ایجاد می‌کند. این سازگاری‌ها می‌تواند در ویژگی‌های انقباضی عضلات تغییرات مثبتی در جهت تقویت سیستم عضلانی ایجاد کند. افزایش تولید و ساخت پروتئین‌های عضلانی (۱۱)، کاهش در بیان ژن مایواستاتین، تعدیل مسیرهای وابسته به کلسیم (۱۲)، بهبود آتروفی عضلانی و تنظیم افزایشی بیان سلول‌های ماهواره‌ای (۱۳) پس از تمرینات ورزشی مشاهده شده است. همچنین فعالیت ورزشی منظم سبب بهبود اجرای ورزشکاران و افزایش قابلیت‌های بدنی از جمله قدرت و استقامت عضلانی، استقامت قلبی عروقی، قدرت و توان عضلانی می‌شود (۱۴). از سوی دیگر، نشان داده شده است که کاهش فعالیت بدنی سبب آتروفی عضلانی می‌شود (۱۵) و می‌تواند بیان ژن‌های مرتبط با آتروفی عضلانی را تحت تأثیر قرار دهد.

بنابراین، با توجه به اثر مثبت انواع مختلف فعالیت ورزشی بر بهبود توده عضلانی و افزایش عملکرد عضلانی، این سؤال پیش می‌آید که آیا انجام انواع مختلف فعالیت ورزشی مانند تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی قبل از بدون بار کردن عضله اعم از آسیب عضلانی، تعلیق اندام تحتانی یا فلج موقت نوروں حرکتی می‌تواند بر میزان پروتئین Tweak و Fn14 در عضله کف پای اثرگذار باشد؟ و انجام کدام‌یک از مدل‌های تمرین قبل از ایجاد خراش عصبی بیشترین اثر را در کاهش میزان آتروفی عضلانی ناشی از کاهش فعالیت بدنی در اثر CCI در عضله کف پای به‌عنوان عضله تندانقباضی که در انواع مختلف فعالیت ورزشی درگیر است، دارد؟ از این‌رو، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر یک دوره CCI بر میزان پروتئین Tweak و Fn14 در عضله کف پای (به‌عنوان عضله تندانقباض) موش‌های نژاد ویستار پس از ۶ هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بود.

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و تجربی است و تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به‌عنوان نمونه‌های پژوهش انتخاب شد و به شکل تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند. به‌منظور آشنایی با محیط حیوان‌خانه، حیوانات در شرایط دمایی  $22 \pm 4$  درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت

#### 1. dronic constriction injury

تاریکی-روشنایی در آزمایشگاه حیوانات نگهداری و با غذای مخصوص و آب تغذیه شدند. به‌طور کلی، موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند و هر روز به وضعیت بهداشتی آنها رسیدگی شد. پژوهش حاضر با رعایت تمامی اصول اخلاقی کار با حیوانات در دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام گرفت. دسته‌بندی گروه‌ها به این صورت بود: ۱. گروه کنترل-CCI (CCI-C) شامل ۸ سر موش، ۲. گروه تمرین ترکیبی-CCI (CCI-CO) شامل ۸ سر موش، ۳. گروه تمرین استقامتی-CCI (CCI-E) شامل ۸ سر موش و ۴. گروه تمرین مقاومتی-CCI (CCI-S) شامل ۸ سر موش. برنامه تمرینی (تمرین مقاومتی، استقامتی) به مدت ۶ هفته در گروه‌های تمرینی اجرا شد. پس از ۶ هفته تمرین، مدل خراش عصبی به‌عنوان کاهش فعالیت بدنی به مدت ۴ هفته روی گروه‌های پژوهش اجرا شد. حیوانات پس از اعمال ۴ هفته خراش عصبی تشریح شدند و عضله کف پای به‌عنوان یکی از عضلات تندانقباض به‌منظور انجام آزمایش‌های سلولی و مولکولی برداشته شد.

#### تمرین استقامتی

به‌منظور آشناسازی با تمرین استقامتی، موش‌ها به مدت ۵ روز در هفته و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه روی نوار گردان مخصوص جوندگان راه رفتند (سرعت نوار گردان برابر ۱۰ متر در دقیقه). شدت تمرین در تمرین استقامتی برابر ۶۰-۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود (۲ هفته اول ۶۰ درصد، دو هفته دوم ۶۴ درصد و ۲ هفته آخر ۷۰ درصد). مدت برنامه تمرین استقامتی، ۶ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. به‌منظور رسیدن سازگاری‌های به‌دست‌آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگاه‌داشته شد (جدول ۱) (۱۶).

جدول ۱. پروتکل تمرین استقامتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
مدت	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۸	۱۸
درصد	۶۰	۶۰	۶۴	۶۴	۷۰	۷۰

اکسیژن مصرفی

برای تبدیل سرعت نوار گردان به اکسیژن مصرفی بیشینه از روش مطالعه هویدال و همکاران (۲۰۰۷) استفاده شد. بر این اساس هر موش صحرایی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب

۱۰ درجه مرحله گرم کردن را سپری کرد. سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد. در این مرحله شیب نوار گردان ثابت و ۲۵ درجه بود. هر دو دقیقه سرعت نوار گردان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (حدود ۸-۱/۲ متر بر دقیقه) به‌طور خودکار افزایش یافت تا زمانی که موش صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نباشد. ملاک ناتوانی در ادامه فعالیت، سه بار افتادن روی شوک یا خروج از نوار گردان بود. مدت زمان فعالیت، کل فاصله دویده‌شده، سرعت نهایی کسب‌شده و مقدار کار انجام‌گرفته برای هر موش محاسبه شد. سپس مقدار  $VO_{2peak}$  طبق فرمول  $Y=162x-1$  به‌دست آمد ( $Y$ = پاسخ  $VO_2$  (ml/kg<sup>0.75</sup> per min)؛  $x$ = سرعت دویدن (m/s)) (۱۷).

### تمرین مقاومتی

برای آشناسازی حیوانات با نحوه اجرای تمرین مقاومتی، موش‌ها به مدت ۳ روز و هر روز ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با نحوه چگونگی بالا رفتن از نردبان آشنا شدند. روش انجام تمرین مقاومتی به‌گونه‌ای بود که وزنه‌های موردنظر از طریق سیلندر به دم موش متصل می‌شد و موش در این حالت از نردبان بالا می‌رفت. مدت برنامه تمرین مقاومتی، شش هفته (ارتفاع نردبان یک متر و با شیب ۸۵ درجه) بود. طبق رفرنس استفاده‌شده، به‌منظور یکسان‌سازی مدت زمان کلی هر جلسه تمرین مقاومتی با تمرین استقامتی هر جلسه تمرین مقاومتی در دو نوبت صبح (ساعت ۹) و عصر (ساعت ۲) انجام گرفت (به امکان اعمال بار مناسب در یک نوبت در روز وجود نداشت). هر جلسه تمرین در سه ست پنج تکراری انجام می‌شد. فاصله استراحتی بین ست‌ها، دو دقیقه و بین تکرارها یک دقیقه بود. در مواقع ضروری از شوک الکتریکی (۳/۰-۰/۲ میلی‌آمپر) برای تحریک موش‌ها به بالا رفتن از نردبان در جلسات آشنایی و تمرینات اصلی استفاده شد (استفاده از شوک فقط ۳ بار متوالی مجاز بود). در هفته اول تمرین، ۵۰ درصد وزن بدن موش به‌عنوان مقاومت استفاده شد و افزایش تدریجی بار (دو هفته اول ۵۰ درصد، دو هفته دوم ۵۵ درصد و دو هفته آخر ۶۰ درصد وزن بدن موش) در طول برنامه تمرینی اعمال شد (۱۸).

## جدول ۲. پروتکل تمرین مقاومتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
مقدار وزنه	۵۰ درصد	۵۰ درصد	۵۵ درصد	۵۵ درصد	۶۰ درصد	۶۰ درصد
وزن بدن	وزن بدن	وزن بدن	وزن بدن	وزن بدن	وزن بدن	وزن بدن
تعداد ست	۳	۳	۳	۳	۳	۳
تعداد تکرار	۵	۵	۵	۵	۵	۵
فاصله استراحتی بین ستها	دو دقیقه	دو دقیقه	دو دقیقه	دو دقیقه	دو دقیقه	دو دقیقه
فاصله استراحتی بین تکرارها	یک دقیقه	یک دقیقه	یک دقیقه	یک دقیقه	یک دقیقه	یک دقیقه

## گروه تمرین ترکیبی

موش‌هایی که در این گروه قرار داشتند، چهار روز در هفته (در هر هفته ۲ جلسه تمرین مقاومتی و ۲ جلسه تمرین استقامتی) به صورت یک جلسه در میان، تمرینات استقامتی و تمرینات مقاومتی را که در بالا ارائه شد، انجام می‌دادند.

## پروتکل خراش عصبی

برای ایجاد مدل خراش عصبی از روش Bennett و Xie استفاده شد. بعد از بی‌هوش کردن حیوان با استفاده از زایلازین و کتامین (به ترتیب ۱۰ و ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن)، موهای بالا و پشت ران حیوان کاملاً تراشیده شد و با استفاده از تیغ بیستوری شکافی به طول دو سانتی‌متر روی ران پای چپ ایجاد شد. پس از بریدن عضلات، قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک رؤیت شد، سپس با استفاده از دو میله کوچک شیشه‌ای بافت‌های اطراف عصب، جدا و به وسیله نخ بخیه کرومیک چهار-صفر قبل از سه‌شاخه شدن عصب چهار گره با فواصل یک میلی‌متر به نحوی که فشار کمی بر عصب وارد کند، ولی اختلالی در جریان خون عصب به وجود نیاورد، زده شد. آنگاه با استفاده از نخ بخیه چهار-صفر سیلک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته شد (۱۹).

## روش استخراج بافت

موش‌ها با استفاده از کلروفورم بی‌هوش و بلافاصله وزن‌کشی شدند. با استفاده از تیغ جراحی استریل‌شده برشی در قسمت پشت ساق پای موش‌ها ایجاد شد و عضله کف پای با قطع تاندون پروگزیمال و دیستال جدا شد. بافت‌های موردنظر با ترازوی آزمایشگاهی (دقت ۰/۰۰۰۱؛ AND مدل GR ساخت

ژاپن) وزن‌کشی و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شده و تا انجام آزمایش‌های سلولی و مولکولی در فریزر نگهداری شد.

### روش وسترن بلات

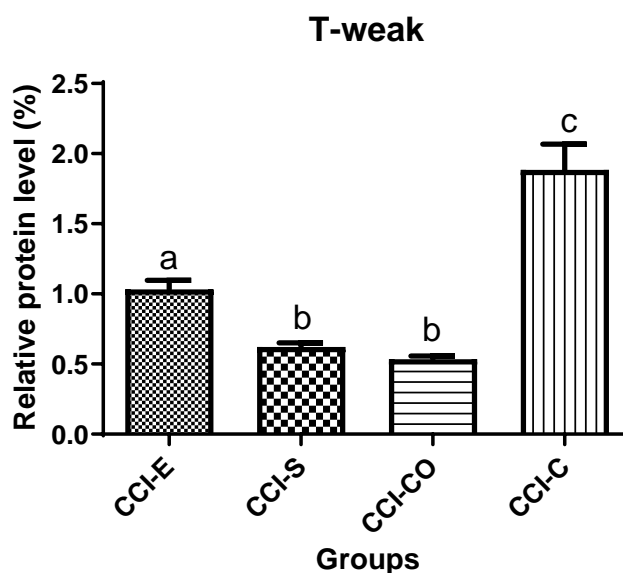
ابتدا نمونه پروتئینی با بافر نمونه مخلوط و به مدت ۱۰-۵ دقیقه جوشانده شد. بر روی ژل پلی‌آکریل آمید به مدت ۳-۲ ساعت در ولتاژ ۱۰۰ ران شد. در مرحلهٔ ترانسفرینگ، ابتدا کاغذ نیترو سلولز به اندازهٔ مورد نیاز بریده شد و به همراه پدهای دستگاه و اسفنجه‌ها در داخل بافر ترانسفر قرار داده شد. کاغذ نیترو سلولز به همراه ژل و اسفنجه‌ها و پدهای دستگاه به صورت ساندویچی سوار و در داخل تانک قرار داده شد و به مدت ۱ ساعت در ۳۵۰ آمپر الکتروفورز شد. پس از انتقال کاغذ نیتروسلولز، با استفاده از بافر TBS به مدت ۱۰-۵ دقیقه شست‌وشو داده شد. سپس، در این مرحله کاغذ نیترو سلولز به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در بافر TBS (یا بلاکینگ) غوطه‌ور و به آرامی تکان داده شد. کاغذ نیتروسلولز با استفاده از بافر TBS چندین بار شست‌وشو داده شد. کاغذ نیترو سلولز به مدت ۲-۱ ساعت در دمای اتاق با آنتی‌بادی اولیه (آنتی‌بادی استفاده‌شده برای پروتئین **tweak**، **Fn14** و **GAPDH** از شرکت **abcam** به شمارهٔ کاتالوگ **ab181602** و **ab85089**، **ab192668** ساخت انگلیس بود) رقیق شد و در بافر TBS انکوبه شد (رقت آنتی‌بادی ۱/۱۰۰۰). کاغذ نیتروسلولز چند بار با استفاده از بافر TBS شست‌وشو داده شد. کاغذ نیترو سلولز به مدت ۲-۱ ساعت در دمای اتاق با آنتی‌بادی ثانویه (با شمارهٔ کاتالوگ **ab6721** از شرکت **abcam** ساخت انگلیس) رقیق و در بافر TBS انکوبه شد (رقت آنتی‌بادی ۱/۳۰۰۰). کاغذ نیتروسلولز با استفاده از بافر TBS شست‌وشو داده شد. در این مرحله کاغذ نیتروسلولز با محلول سوبسترا (DAB) به مدت ۱-۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد تا باند موردنظر نمایان شود. در پایان پس از نمایان شدن باند کاغذ با آب مقطر شست‌وشو داده شد. برای کمی‌سازی نتایج وسترن بلات از نرم‌افزار **TotalLab** استفاده شد (۲۰).

### روش آماری

از آمار توصیفی و استنباطی به ترتیب برای توصیف داده‌ها و آزمون فرضیه‌های پژوهش استفاده شد. در بخش آمار استنباطی برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها و نیز همگن بودن واریانس‌ها به ترتیب از آزمون‌های شاپیرو-ولیک و لیون استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار **SPSS20** استفاده شد.

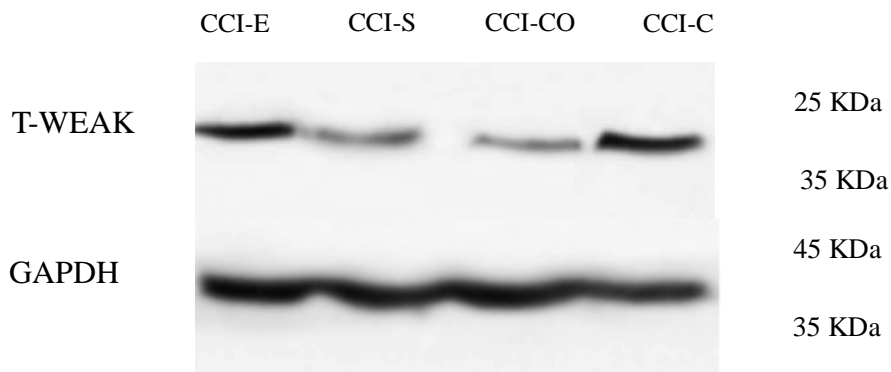
### یافته‌های تحقیق

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که مقدار پروتئین Tweak در ۴ گروه متفاوت بود ( $P < 0/0001$ ). علاوه بر این نتایج آزمون توکی کاهش معناداری گروه‌های تجربی: CCI-S، CCI-CO و CCI+E نسبت به گروه کنترل CCI-C را نشان داد ( $P < 0/05$ ). همچنین، مقدار پروتئین Tweak در دو گروهی که تمرین مقاومتی را در برنامه خود داشتند (CCI+CO CCI+S) نسبت به گروه تمرین استقامتی (CCI+E) به شکل معنادار کمتر بود ( $P < 0/05$ ). (نمودار و شکل ۱).

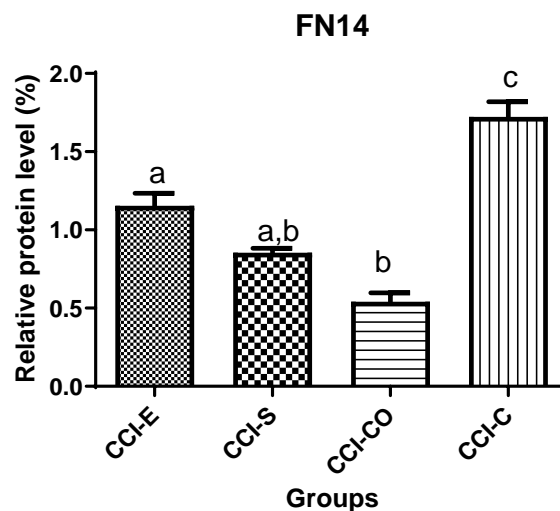


نمودار ۱. مقایسه اثر خراش عصبی بر پروتئین Tweak در چهار گروه پژوهش. تفاوت معنادار در گروه‌های تجربی با گروه کنترل و همچنین گروه CCI-E با گروه‌های CCI-S و CCI-CO وجود دارد ( $P < 0/05$ ). حروف ناهمسان نشان‌دهنده وجود تفاوت معنادار و حروف یکسان نشان‌دهنده عدم معناداری تفاوت بین گروه‌هاست. CCI-E = تمرین استقامتی-خراش عصبی، CCI-S = تمرین مقاومتی-خراش عصبی، CCI-CO = تمرین ترکیبی-خراش عصبی و CCI-C = گروه کنترل

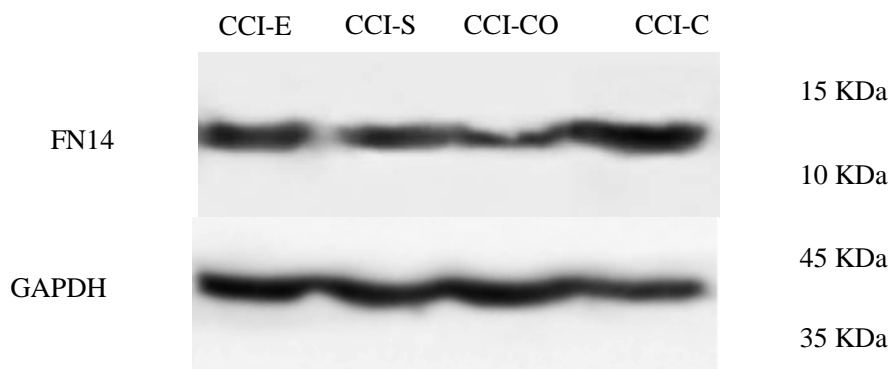




شکل ۱. میزان پروتئین Tweak به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شده در گروه‌های پژوهش نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که مقدار پروتئین Fn14 در ۴ گروه متفاوت است ( $P < 0.0001$ ). علاوه بر این نتایج آزمون توکی کاهش معناداری گروه‌های تجربی: CCI-S, CCI-CO و CCI+E را نسبت به گروه کنترل CCI-C نشان داد ( $P < 0.05$ ). همچنین کاهش معناداری بین گروه CCI-S نسبت به گروه CCI-E نیز مشاهده شد ( $P < 0.05$ ) (نمودار و شکل ۲).



نمودار ۲. مقایسه اثر خراش عصبی بر پروتئین Fn14 در چهار گروه پژوهش. تفاوت معنادار در گروه‌های تجربی با گروه کنترل و همچنین گروه CCI-E با گروه CCI-CO وجود دارد ( $P < 0.05$ ).



شکل ۲. میزان پروتئین Fn14 به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شده در گروه‌های مختلف

### بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که خراش عصبی به‌عنوان مدلی از کاهش فعالیت بدنی، به افزایش میزان پروتئین‌ها Tweak و Fn14 به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی توده عضلات اسکلتی منجر می‌شود. از طرف دیگر، انجام تمرینات ورزشی استقامتی، مقاومتی یا ترکیبی قبل از یک دوره کاهش فعالیت بدنی به شکل خراش عصبی به کاهش میزان این پروتئین‌ها در مقایسه با گروه کنترل، منجر شد. تفاوت معنادار میان گروه تمرین استقامتی با دو گروه تجربی دیگر در میزان پروتئین Tweak و همچنین تفاوت معنادار پروتئین Fn14 در گروه تمرین استقامتی با گروه تمرین ترکیبی مشاهده شد.

همراستا با پژوهش حاضر در پژوهش قبلی نشان داده شد که کاهش فعالیت بدنی به شکل لیگاسیون عصبی به افزایش بیان ژن‌های Tweak و Fn14 منجر می‌شود و تمرینات HIIT<sup>۱</sup> در کاهش بیان این ژن‌های آتروفیک مؤثر است (۲۷). مانوئل بنیشیو<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که تجمع ناشی از سن چربی‌های درون سلولی توسط تمرین مقاومتی، همزمان با افزایش اجزای تنظیم‌کننده هموستاز گلوکز، کمتر می‌شود. این پاسخ‌ها همچنین با کاهش مسیرهای داخل سلولی کاتابولیک (TNF- $\alpha$ ، Tweak / Fn14، FOXO-1، Atrogin-1، MuRF1 و میوستاتین) و افزایش مسیرهای آنابولیک (GF-1-mTOR) در عضلات موش‌های پیر تمرین‌کرده مرتبط است. این یافته‌ها به اهمیت تمرین

1. High-intensity interval training
2. Manoel Benício

مقاومتی در تعدیل بیان ژن‌های تنظیم‌کننده داخل سلولی مربوط به سازگاری‌های مورفولوژیکی و متابولیکی در عضله اسکلتی اشاره دارد (۳۰).

در مورد سازوکارهای پیشنهادی ناشی از تأثیر تمرینات ورزشی بر آتروفی عضلانی گزارش شده است که سرکوب ژن Fn14 به‌طور چشمگیری آتروفی عضلانی را، مهار می‌کند (۲۸). همچنین بیان شده است که مسیر Tweak/Fn14 به‌گونه‌ای عمل می‌کند که به فعال‌سازی TRAF و به دنبال آن، NF- $\kappa$ B منجر می‌شود. این رویدادها در نهایت به بیان افزایش‌یافته MurF1 و ایجاد آتروفی عضلانی می‌انجامد (۲). در این زمینه گزارش شده است که سرکوب ژن Tweak به افزایش سطح مقطع عرضی تارهای عضلانی منجر می‌شود (۲۶). از سوی دیگر، در بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی نشان داده شده است که این شیوه تمرینی سبب افزایش توده و سطح مقطع تارهای عضلانی می‌شود (۲۹). کاهش توده عضلانی از برجسته‌ترین مشخصه‌های بی‌تمرینی است که با کاهش قدرت و عملکرد عضله و در نتیجه ناتوانی در اجرای کارهای روزمره، همراه است. هرچند گزارش‌هایی مبنی بر آتروفی مشابه در بین تارهای گوناگون وجود دارد، ولی بیشتر مطالعات نشان داده‌اند تارهای نوع دو بیشتر از تارهای نوع یک تحت تأثیر آتروفی قرار می‌گیرند (۲۱). آتروفی عضلانی نتیجه تسریع در فرایندهای تخریب نسبت به سنتز پروتئین است. عوامل مختلفی مانند از بین رفتن عصب تارهای عضلانی (۲۲، ۲۳) التهاب، بدعملکردی میتوکندریایی و فشار اکسایشی (۲۲)، کاهش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای (۲۴) و کاهش بیان فاکتورهای رشدی (۲۵) به‌عنوان سازوکارهای درگیر در آتروفی عضلانی شناخته شده‌اند. Tweak از سایتوکاین‌های خانواده TNF- $\alpha$  است که به‌واسطه گیرنده Fn14 سبب ایجاد آتروفی عضلانی می‌شود (۲۶، ۵).

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی عامل بسیار مهمی در پیشگیری از آتروفی عضلانی ناشی از کاهش فعالیت بدنی است، به‌ویژه زمانی که با تمرینات مقاومتی ترکیب شود. زمانی که تمرینات تمرین استقامتی به‌تنهایی به‌کار گرفته شوند، در مقایسه با تمرین مقاومتی و ترکیبی، زمینه ایجاد آتروفی عضلانی بیشتر را، فراهم می‌کند. از سازوکارهای ناشی از تمرین استقامتی که به آتروفی عضلانی منجر می‌شود، می‌توان به پژوهش مرادی و همکاران (۱۳۹۹) اشاره کرد که در بررسی تأثیر تمرینات استقامتی بر شاخص‌های آتروفیک عضلانی، ادعا کردند که تمرینات استقامتی با افزایش

بیان ژن‌های MuRF1 و MAFbx به آتروفی عضلانی، منجر می‌شود (۳۱). همچنین نشان داده شده است که تمرین استقامتی سبب افزایش در بیان  $TNF\alpha$ ، IL-4 و Fn14 می‌شود (۳۲). همراستا با یافته‌های پژوهش حاضر مبنی بر بالا بودن میزان پروتئین Tweak و Fn14 در اثر CCI پس از تمرین استقامتی در مقایسه با تمرینات مقاومتی و ترکیبی، گزارش شده است که فعالیت بدنی منظم به شکل تمرین استقامتی به افزایش چشمگیری در سطوح Tweak و CD163 منجر می‌شود. بیان این فاکتورها در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن التهابی مانند بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی، فشار خون شریان ریوی، بیماری مزمن کلیه و دیابت شیرین، کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد که مقدار Tweak و CD163 برای ایجاد تعادل و تعدیل سالم بین فرایندهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی ضروری است و تمرین استقامتی منظم می‌تواند با استفاده از پیام‌رسان CD163-Tweak تأثیرات مفیدی بر بیماری‌های التهابی داشته باشد (۳۳). یادآور می‌شود که افزایش بیان Tweak و Fn14 در پژوهش حاضر شاید پاسخ جبرانی به کاهش فعالیت عصبی-عضلانی باشد و می‌تواند شرایط آتروفی عضلانی را فراهم کند که در نتیجه استفاده از انواع تمرینات به‌ویژه تمریناتی که در آنها از تمرین مقاومتی استفاده می‌شود، آتروفی عضلانی مهار می‌شود.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی یافته‌های این پژوهش نشان داد که حیوانات گروه تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی نسبت به گروهی که تنها تمرین استقامتی انجام داده‌اند، پاسخ آتروفیک کمتری در برابر CCI نشان دادند. بر این اساس احتمالاً تمرین مقاومتی، عامل بسیار مهمی در مهار مسیرهای مرتبط با آتروفی عضلانی ناشی از کاهش فعالیت بدنی است. با توجه به این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود که از این شیوه تمرینی به‌منظور پیشگیری از آتروفی عضلانی استفاده شود. هرچند برای شناخت سازوکارهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک دقیق‌تر، به بررسی و آزمایش‌های بیشتری نیاز است. از محدودیت‌های این بررسی عدم اندازه‌گیری سایر عوامل مؤثر در آتروفی عضلانی بود. علاوه بر این، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده روشی مناسب به‌منظور ایجاد کاهش فعالیت بدنی (روش جراحی) روی موش‌ها اعمال کنند. پس از پایان دوره کاهش فعالیت بدنی، موش‌ها را به زندگی عادی خود برگردانند و سپس اثر تمرینات ورزشی از طریق سنجش پروتئین‌ها

و ژن‌های مرتبط با آتروفی و هایپرتروفی عضلانی در عضلات تند و کند بر آتروفی و هایپرتروفی عضلانی بررسی شود.

### تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر مستخرج از طرح پژوهشی ۱۰۹۵۴ پ۹۹، مصوبه دانشگاه ولی‌عصر (عج) رفسنجان است. نویسندگان به‌دلیل حمایت مالی، کمال تشکر را از معاونت پژوهشی محترم دانشگاه دارند.

### منابع و مأخذ

1. Jespersen, J., Nedergaard, A., Andersen, L., Schjerling, P. & Andersen, J. 2011. Myostatin Expression during Human Muscle Hypertrophy and Subsequent Atrophy: Increased Myostatin with Detraining Scand J Med Sci Sports. ;21(2):215-23.
2. Paul PK1, Gupta SK, Bhatnagar S, Panguluri SK, Darnay BG, Choi Y, et al. 2010. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. J Cell Biol. 191(7):1395-411
3. Glass, D.J., Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nature cell biology, 2003. 5(2): p. 87-90.
4. Hu, G., W. Zeng, and Y. Xia, TWEAK/Fn14 signaling in tumors. Tumor Biology, 2017. 39(6): p. 1010428317714624.
5. Kumar, A., S. Bhatnagar, and P.K. Paul, TWEAK and TRAF6 regulate skeletal muscle atrophy. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2012. 15(3): p. 233.
6. Dogra, C., et al., Fibroblast Growth Factor Inducible 14 (Fn14) Is Required for the Expression of Myogenic Regulatory Factors and Differentiation of Myoblasts into Myotubes EVIDENCE FOR TWEAK-INDEPENDENT FUNCTIONS OF Fn14 DURING MYOGENESIS. Journal of Biological Chemistry, 2007. 282(20): p. 15000-15010.
7. Dogra, C., et al., Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis inhibits skeletal myogenesis through sustained activation of nuclear factor- $\kappa$ B and degradation of MyoD protein. Journal of Biological Chemistry, 2006. 281(15): p. 10327-10336.
8. Peterson, J.M., N. Bakkar, and D.C. Guttridge, NF- $\kappa$ B signaling in skeletal muscle health and disease, in Current topics in developmental biology. 2011, Elsevier. p. 85-119.
9. Kumar, A., et al., TWEAK/Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy. 2010, Federation of American Societies for Experimental Biology.
10. Clarke, B.A., et al., The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. Cell metabolism, 2007. 6(5): p. 376-385.
11. Sheffield-Moore, M., et al., Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2004. 287(3): p. E513-E522.
12. Cunha, T.F., et al., Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. PloS one, 2012.

- 7(8): p. e41701.
13. Shefer, G., et al., Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PloS one*, 2010. 5(10): p. e13307.
  14. Gibala, M.J., et al., Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *The Journal of physiology*, 2006. 575(3): p. 901-911.
  15. Malmberg, A.B. and A.I. Basbaum, Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain*, 1998. 76(1-2): p. 215-222.
  16. Chae, C.-H. and H.-T. Kim, Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. *Neurochemistry international*, 2009. 55(4): p. 208-213.
  17. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60
  18. Lee, S. and R.P. Farrar, Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. *Journal of Exercise physiology online*, 2003. 6(2).
  19. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107, doi: 10.1016/0304-3959(88)90209-6.
  20. Rahmati M, Kazemi A. Various exercise intensities differentially regulate GAP-43 and CAP-1 expression in the rat hippocampus. 2019 *GENE*; 15(692): 185-94.
  21. Nilwik, R., Snijders, T., Leenders, M., Groen, B. B., Van Kranenburg, J., Verdijk, L. B. & Van Loon, L. J. 2013. The Decline In Skeletal Muscle Mass With Aging Is Mainly Attributed To A Reduction In Type Ii Muscle Fiber Size. *Experimental Gerontology*. 48, 492-498
  22. Muller, F. L., Song, W., Jang, Y. C., Liu, Y., Sabia, M., Richardson, A. & Van Remmen, H. Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy Is Associated With Increased Mitochondrial Ros Production. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2007; 293, R1159-R1168
  23. Rowan, S. L., Rygiel, K., Purves-Smith, F. M., Solbak, N. M., Turnbull, D. M. & Hepple, R. T. 2012. Denervation Causes Fiber Atrophy and Myosin Heavy Chain Co-Expression in Senescent Skeletal Muscle. *Plos One*; 7, E29082
  24. Verdijk, L.B., et al. 2007. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*; 292(1): p. E151-E157
  25. Bonaldo, P. & Sandri, M. Cellular and Molecular Mechanisms of Muscle Atrophy. *Disease Models & Mechanisms*, 2013; 6, 25-39
  26. Mittal, A., et al., The TWEAK–Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *Journal of Cell Biology*, 2010. 188(6): p. 833-849.

27. Kazemi, A. and E. Jahanshahi, Effect of Spinal Nerve Ligation on The Expression of Tweak and Fn14 Genes in EDL Mucsle of Wistar Rats After HIT Training.
28. Tajrishi, M.M., et al., The TWEAK–Fn14 dyad is involved in age-associated pathological changes in skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 2014. 446(4): p. 1219-1224.
29. Welle, S., S. Totterman, and C. Thornton, Effect of age on muscle hypertrophy induced by resistance training. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 1996. 51(6): p. M270-M275.
30. Ribeiro, M.B.T., et al., Resistance training regulates gene expression of molecules associated with intramyocellular lipids, glucose signaling and fiber size in old rats. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 1-13.
31. Moradi, Y., F. Zehsaz, and M.A. Nourazar, Concurrent exercise training and Murf-1 and Atrogin-1 gene expression in the vastus lateralis muscle of male Wistar rats. *Apunts Sports Medicine*, 2020. 55(205): p. 21-27.
32. Walton, R.G., et al., Human skeletal muscle macrophages increase following cycle training and are associated with adaptations that may facilitate growth. *Scientific reports*, 2019. 9(1): p. 1-14.
33. Schönbauer, R., et al., Regular Training Increases sTWEAK and Its Decoy Receptor sCD163–Does Training Trigger the sTWEAK/sCD163-Axis to Induce an Anti-Inflammatory Effect? *Journal of clinical medicine*, 2020. 9(6):

The effect of the chronic constriction injury on Tweak and Fn14 protein in Plantaris muscle of Wistar rats after of endurance, resistance and combined training

**Abdolreza Kazemi\***

Associate in exercise physiology, Dept of Physical Education, Faculty of Letters and Humanities, Va-i E-Asr University, Rafsanjan, Iran  
(Recived: 2020/11/16; Accepted:2021/04/27)

**Abstract**

Decreasing muscle mass is one of the detraining characteristics that associated with attenuated in muscle strength and muscle performance. The purpose of the present study was to investigate the effect of decreased physical activity in the form of Chronic Constriction Injury (CCI) on the Tweak and Fn14 proteins after six weeks of resistance, endurance and combined training. 32 rats were randomly divided into four groups: 1- Control group-CCI (CCI-C), 2- Combined training group -CCI (CCI-CO), 3- Endurance training group-CCI (CCI-E), and 4- Resistance training group-CCI (CCI-S). Experimental groups participated in training program for six weeks, four day in week. After performing six weeks training, CCI was implemented for four weeks. In the end, Plantaris muscle extracted and Western blotting technique was used to measure proteins. One-ANOVA used to determine in the level of protein ( $\alpha < 0.05$ ). The level of Tweak and Fn14 proteins in CCI-E, CCI-S and CCI-CO groups significantly lower than CCI-C group ( $P < 0.05$ ). Also, there was significant difference in Tweak protein in CCI-E group with CCI-S and CCI-CO groups and Fn14 protein in CCI-E group with CCI-CO group ( $P < 0.05$ ). According to the findings of the present study and low increase of atrophic protein in groups that performed training, it can be claimed that performed exercise training before decreased physical activity, will reduced muscle performance loss at the post detraining.

**Keywords**

Exercise training, Muscle atrophy, Plantaris Muscle, Tweak Protein, Fn14 Protein.

---

\*Corresponding author: Email:a.kazemi@vru.ac.ir ; Tel: +989133982706