ORIGINAL ARTICLE

Effect of Endurance Training and MitoQ on Expression of PGC-1α, ERR-α, MCAD, and CPT-1α Genes in Skeletal Muscle of Male Wistar Rats

Mahya Sharifi Rayeni[1],
Daruosh Moflehi[2],
Soheil Aminizadeh[3],
Malihe Aveseh[4]

[1] MSc Student in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran
[2] Asocciate Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[4] PhD in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

(Received June 26, 2022 ; Accepted October 9, 2022)

Abstract

Background and purpose: Estrogen-related receptor α (ERR-α) and transcriptional activator (PGC-1α) are important factors involved in regulating cellular energy. The aim of this study was to evaluate the expression of PGC1α, ERRα genes after six weeks of endurance training and MitoQ supplementation in skeletal muscle of male Wistar rats and to determine their role in lipid metabolism indices.

Materials and methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats were randomly divided into four groups (n= 8); control group, endurance training, MitoQ supplement, and endurance training + MitoQ supplement. Training groups performed endurance training for six weeks (five sessions/ week). One-way analysis of variance was applied to compare data between the study groups.

Results: Expression levels of ERR-α (P= 0.002), PGC-1α (P= 0.000), MCAD (P= 0.041), and CPT-1b (P= 0.521) genes were significantly higher in endurance training groups compared with the control group. ERR-α and CPT-1b gene expression levels significantly increased in the supplement group compared with the control group (P= 0.036 and P= 0.000, respectively). Findings showed that PGC-1α expression decreased in supplementation groups compared with the endurance training groups (P= 0.000).

Conclusion: Endurance training increases the expression of ERR-α and PGC-1α genes, which is associated with an increase in expression of genes involved in lipid metabolism. Despite increase in the expression of ERR-α and CPT-1b follwing MitoQ supplement, the effects of MitoQ supplement was not additive to the effect of endurance exercise, which emphasizes that the effect of exercise on lipid metabolism is mediated through free radicals and oxidative stress.

Keywords: endurance training, ERR, lipid metabolism, MitoQ

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (215): 14-25 (Persian).

Corresponding Author: Daruosh Moflehi - Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran. (E-mail: d_moflehi@uk.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره 215 آذر سال 1401 (25-14)

تاثیر توام تمرین استقامتی و MitoQ بر بیان ژن‌های PGC-1α، ERR-α، MCAD و CPT-1α در عضله اسکلتی رت‌های نر

محیا شریفی راینی[1]
داریوش مفلحی[2]
سهیل امینی زاده[3]
ملیحه آوسه[4]

چکیده

سابقه و هدف: گیرنده وابسته استروژنی آلفا (ERR-α) و PGC-1α، فاکتورهای مهم درگیر در تنظیم هموستاز انرژی سلولی به شمار می‌آیند. هدف از مطالعه حاضر بررسی بیان ژن‌های PGC-1α و ERR-α متعاقب 6 هفته تمرین استقامتی همراه با مصرف مکمل MitoQ در عضله اسکلتی رت‌های نر نژاد ویستار و تعیین نقش آن‌ها با شاخص‌های متابولیسم لیپید در حضور مصرف مکمل MitoQ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که به روش تجربی انجام شد، تعداد 32 سر موش صحرایی نژاد ویستار به طور تصادفی به 4 گروه با تعداد مساوی (n=8) شامل گروه کنترل، تمرین استقامتی، مکمل MitoQ و گروه تمرین استقامتی + مکمل MitoQ تقسیم شدند. تمرین استقامتی دویدن به مدت 6 هفته (پنج جلسه در هر هفته)، اعمال شد. از تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: بیان ژن‌های ERR-α (P=0/002)، PGC-1α (P=0/000)، MCAD (P=0/041) و CPT-1b (P=0/521) در گروه‌های تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل بیش‌تر بود. بیان ژن ERR-α (P=0/036) و CPT-1b (P=0/000) در گروه مصرف مکمل نسبت به گروه کنترل نیز به‌طور معنی‌داری افزایش داشت. هم‌چنین بیان PGC-1α در گروه تمرین استقامتی همراه با مصرف مکمل نسبت به تمرین استقامتی کاهش داشت (P=0/000).

استنتاج: تمرین استقامتی موجب افزایش بیان ژن‌های ERR-α و PGC-1α می‌شود که با افزایش بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم لیپید همراه است. با وجود افزایش در بیان ERR-α و CPT-1b متعاقب مصرف مکمل آنتی‌اکسیدانی MitoQ، اثر این مکمل به اثر تمرین استقامتی قابل اضافه شدن نبود که مؤکد واسطه‌گری اثر تمرین برمتابولیسم لیپید از طریق رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌باشد.

واژه های کلیدی: تمرین استقامتی، ERR، متابولیسم لیپید، MitoQ

مقدمه

تمرینات استقامتی به دلیل افزایش استفاده از چربی داخل عضلانی، ظرفیت اکسیداسیون چربی را در حین ورزش افزایش می‌دهد. افزایش ظرفیت اکسیداسیون چربی یک سازگاری متابولیک کلاسیک با تمرینات

مولف مسئول: داریوش مفلحی - کرمان: دانشگاه شهید باهنر ایران، دانشکده تربیت بدنی E-mail: d_moflehi@uk.ac.ir

1. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
2. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
3. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
4. دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی ، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

تاریخ دریافت : 1401/4/5 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1401/5/2 تاریخ تصویب : 1401/7/17

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

استقامتی است که با نرخ بالاتر اکسیداسیون چربی در زمانی که تمرین با حجم کاری مطلق مشابه انجام می‌شود نشان داده می‌شود(1). تمرینات استقامتی از مسیرهای مختلفی به افزایش لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب کمک می‌کند، ازجمله، تمرین استقامتی با افزایش تراکم میتوکندری در عضلات اسکلتی، باعث افزایش ظرفیت اکسیداسیون چربی می‌شود(2). هم‌چنین تمرین استقامتی با افزایش تکثیر مویرگ‌ها در عضله اسکلتی، باعث افزایش انتقال اسید چرب به عضله می‌شود(3). به‌علاوه تمرینات زیر بیشینه سبب افزایش انتقال‌دهنده کارنیتین ترانسفراز که حمل و نقل اسید چرب را در غشای میتوکندری تسهیل می‌کند(4) و هم‌چنین افزایش پروتئین‌های اتصال به اسیدچرب، که تنظیم اسیدهای چرب میوسیت را تنظیم می‌کند، می‌شود(5) در واقع یک سازگاری مهم با تمرینات استقامتی، تغییر در استفاده متناسب از سوبسترا از کربوهیدرات به اکسیداسیون چربی است(6). یکی از فاکتورهایی که اکسیداسیون اسیدهای چرب را کنترل می‌کند PGC-1α [1] است که تنظیم متابولیسم لیپید و اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره طولانی را با تنظیم بیان ژن‌های درگیر در چرخه اسیدتری‌کربوکسیلیک و اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری تنظیم می‌کند. PGC-1α تنظیم‌کننده اصلی مجموعه‌ای از مسیرهای متابولیک انرژی سلولی است، اما اثر اصلی آن در بافت‌های هدف تقویت متابولیسم اکسیداتیو میتوکندری است. PGC-1α در هماهنگی بیان ژن اجزای اصلی بیوژنز میتوکندری و به عنوان یک تنظیم‌کننده متابولیک مهم در بسیاری از ارگان‌های حیاتی از جمله بافت چربی سفید و قهوه‌ای، عضله اسکلتی، قلب، کبد و کلیه نقش اساسی دارد(7). علاوه بر نقش PGC-1α در حجم، ساختار و عملکرد میتوکندری، نشان داده شده است که PGC-1α در تنظیم تعادل ردوکس سلولی از طریق مکانیسم‌های مختلف نقش دارد. از جمله این‌که PGC-1α به کاهش تجمع ROS میتوکندریایی تا حدی از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کمک می‌کند(8). تمرین استقامتی با افزایش فسفوریلاسیون پروتئین‌کیناز فعال شده با AMP (AMPK) و فعال‌سازی مسیر AMPK/PGC-1α درعضلات اسکلتی، سبب ایجاد لیپولیز در بافت چربی می‌شود(9). گیرنده وابسته استروژنی آلفا (ERR-α) با PGC-1α فعال می‌شود وتنظیم‌کننده‌ای حیاتی در متابولیسم انرژی است. ERR-α زیر مجموعه‌ای از ژن‌های هدف PGC-1α را که درگیر مسیرهای چندگانه تولید انرژی هستند شامل ژن‌های درگیر در انتقال اسیدهای چرب سلولی، اکسیداسیون اسیدهای چرب و تنفس میتوکندریایی را تنظیم مثبت می‌کند. ژن‌هایی مانند آسیل کوا دهیدروژناز (MCAD) و کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز1 (CPT-1b) که جزء مهم در انتقال و بتااکسیداسیون اسیدهای چرب هستند، تحت کنترل ERR-α و PGC-1α هستند(10). هنگامی که ERR-α فعال می‌شود، بیان ژن‌های هدفش از جمله MCAD که یک آنزیم حیاتی برای بتااکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری عضله اسکلتی است را تنظیم می‌کند. در این میان PGC-1α نیز به عنوان یک فاکتور مهم در اکسیداسیون لیپید است که می‌تواند انتخاب سوبسترا را تحت تاثیر قرار دهد(11). از سوی دیگر اسیدهای چرب با زنجیره بلند (LCFA) برخلاف اسیدهای چرب با زنجیره متوسط یا کوتاه، نمی‌توانند با انتشار ساده وارد میتوکندری شوند بنابراین، توسط سیستم کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز وارد می‌شوند و این مجموعه آنزیمی از دو پروتئین مجزا به نام‌های کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز 1 (CPT1) و 2 (CPT2) تشکیل شده است(12). CPT1 آنزیم کنترل‌کننده سرعت در مسیر بتااکسیداسیون اسیدهای چرب بلند زنجیر در میتوکندری عضلات است. این آنزیم برای حمل و نقل خالص چربی‌های بلند زنجیر از سیتوپلاسم به میتوکندری مورد نیاز است(13). تمرین استقامتی با افزایش کارنیتین ترانسفراز که حمل و نقل اسیدهای چرب را در غشاء میتوکندری تسهیل می‌کندباعث افزایش اکسیداسیدن چربی می‌شود(1). تمرین استقامتی باعث افزایش مسیر

1. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

PGC1α/ERR-α و به تبع آن افزایش اکسیداسیون چربی می‌شود(14). اما از آن‌جا که تمرین استقامتی سبب تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود، برهم خوردن تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به آسیب به طیف گسترده‌ای از گونه‌های مولکولی از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه می‌شود(15). مکمل MitoQ (Mitoquinone mesyiate) به عنوان یک مکمل آنتی‌اکسیدانی و تاثیرگزار بر میتوکندری برای کاهش ROS در میتوکندری و مسدودکردن پراکسیداسیون لیپید طراحی شده(16) و این امر را از طریق بهبود در جابه‌جایی و عبور و مرور متابولیت‌ها به میتوکندری انجام می‌دهد و موجب بهبود آسیب اکسیداتیو میتوکندری می‌شود(17).

مکمل MitoQ از یک کاتیون لیپوفیلیک، تری فنیل فسفونیوم تشکیل شده است که توسط یک زنجیره آلکیل آلاینده 10 کربنی اشباع شده به یوبیکینون متصل شده است و پس از ورود به میتوکندری، یوبیکینون توسط کمپلکس 2 به شکل فعال یوبیکینول کاهش می‌یابد(18،19). پس از ورود به میتوکندری چند صد برابر در ماتریکس میتوکندری تجمع می‌یابد(20). آن‌ها سپس به سرعت رادیکال‌های آزاد را در میتوکندری‌ها پاکسازی کرده و از میتوکندری و سلول‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کنند(21،22).

در معدود مطالعات انجام شده اثرات سلولی تمرین استقامتی فاکتورهای درگیر در انعطاف‌پذیری متابولیکی را نیز در برمی‌گیرد. به عنوان مثال، تمرین منجر به افزایش در بیان PGC-1α می شود(23). هم‌چنین تمرین استقامتی حاد منجر به افزایش سطوح ERR-α mRNA و PGC-1α در عضله اسکلتی انسان در زمان 2 ساعت بعد از تمرین می‌شود(24). تمرین استقامتی سبب افزایش آنزیم‌های بتااکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود(25). هم‌چنین تمرین استقامتی با افزایش PGC-1α موجب افزایش اکسیداسیون چربی می‌شود(26). نشان داده شده است که تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ERR-α می‌شود که می‌تواند بربیان MCAD و CPT-1bتاثیر بگزارد(27). بیان MCAD، آنزیمی که اولین مرحله بتااکسیداسیون اسیدهای چرب را انجام می‌دهد با تمرین استقامتی افزایش می‌یابد(28). در مطالعه دیگری که روی رت‌های نر دیابتی انجام شد نشان‌داده شدکه تمرین استقامتی باعث افزایش بیان ERR-α و به‌دنبال آن افزایش MCAD و CPT-1b می‌شود(14). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر افزایش CPT-1b متعاقب مصرف مکمل MitoQ نشان داده شده(17).

باتوجه به اثرات پاتولوژیک تولید زیاد رادیکال‌های آزاد بر روی میتوکندری که جایگاه اصلی تولید انرژی است(29)، هرگونه اختلال در عملکرد میتوکندری می‌تواند منجر به اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید انرژی در بافت‌هایی چون عضله اسکلتی که نیاز به انرژی بالایی دارند شود. بنابراین مطالعه حاضر با هدف استفاده از مکمل MitoQ به عنوان مکملی آنتی‌اکسیدانی و موثر بر میتوکندری در کاهش آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد حین تمرین استقامتی و نیز کاهش پراکسیداسیون لیپید و نیز با هدف بهبود عملکرد میتوکندری در افزایش تولید انرژی انجام شد. با وجود انجام چند مطالعه بسیار معدود در زمینه اثر تمرین بر ERRα و PGC-1 در حیوان و انسان‌های سالم، تاکنون مطالعه‌ای به بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان این فاکتورها در عضله اسکلتی در حضور مکمل MitoQ نپرداخته است و از طرفی برای اطمینان از تاثیرگزاری این مکمل روی متابولیسم لیپید، بافت هدف، عضله اسکلتی انتخاب شد که محتوای میتوکندری زیادی دارد و هر گونه اثر مثبت یا منفی به راحتی قابل شناسایی است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر تمرین استقامتی و مصرف مکمل MitoQ بر شاخص‌های اکسیداسیون لیپید (CPT-1b،MCAD) و بیان ERRα و PGC-1 در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی نر است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به روش تجربی انجام گرفت،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

تعداد 32 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن 8 هفته و میانگین وزنی 20± 200 گرم در آزمایشگاه با شرایط دمایی 22±2 درجه سانتی‌گراد تحت سیکل 12:12 ساعت تاریکی- روشنایی نگه‌داری شد و با غذای مخصوص موش صحرایی (Pellet، شرکت جوانه خراسان) و آب تغذیه شدند. پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه بعد از دو هفته، به‌طور تصادفی به 4 گروه با تعداد مساوی (n=8) تقسیم شدند. گروه‌ها شامل 1. کنترل، 2. مکمل MitoQ، 3. تمرین استقامتی، 4. تمرین استقامتی + MitoQ بودند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، در سنجش بیان ژن از هر گروه 8 سر برای آنالیزها استفاده شد. مقاله حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید باهنر کرمان مورد تایید قرار گرفت (IR.UK.VETMED.1399-005).

نحوه بارگیری مکمل MitoQ

با توجه به این که این مکمل به صورت مستقیم از کمپانی MitoQ در کشور نیوزلند تهیه شد، روش مکمل‌دهی براساس نظر متخصصان این کمپانی صورت گرفت. بنابراین، براساس روش ارسالی از کمپانی، حداقل 4 ساعت قبل از شروع تمرین، رت‌ها در گروه‌ها مکمل MitoQ را به میزان 122 mg/kg/day از طریق گاواژ دریافت کردند.

پروتکل تمرینی

پروتکل تمرینی پس از دو هفته آشناسازی با تردمیل به‌مدت 6 هفته (5 روز در هفته) انجام شد. ابتدا گروه‌های تمرین به مدت 2 هفته با سرعت 15 متر بر دقیقه به مدت 20 دقیقه با دویدن روی تردمیل آشنا شدند. پس از دوهفته آشناسازی پروتکل اصلی به شرح زیر بود: هفته اول سرعت 20 متر بردقیقه به مدت 35 دقیقه، هفته دوم سرعت 22 متر بر دقیقه و زمان 40 دقیقه، هفته سوم سرعت 24 متر بر دقیقه و زمان 45 دقیقه، هفته چهارم سرعت 25 متر بر دقیقه و زمان 50 دقیقه، هفته پنجم سرعت 26 متر بر دقیقه و زمان 55 دقیقه و در نهایت هفته ششم با سرعت 27 متر بر دقیقه و زمان 60 دقیقه به پایان رسید.

72 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی (i.p.) کتامین (90mg/kg) و زایلازین (10mg/kg) بی هوش و بافت عضله اسکلتی (دوقلوی میانی) به سرعت استخراج و در نیتروژن 80- منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال 80- منتقل شد.

آماده سازی نمونه‌ها

ابتدا بافت‌ها به تکه‌های کوچک بریده شدند و سپس در نیتروژن مایع به شیوه هاون کوبی پودر شدند. بعد از این مرحله، 3 ml. (300 لاندا) از بافر RLT ، به 10-20mg از بافت پودر شده اضافه شد. سپس 59 ml. از RNase–free water به مخلوط اضافه شد و مخلوط به طور کامل ترکیب شد و به مدت 10 دقیقه در دمای 55 درجه سانتی‌گراد در دستگاه Dry Bath اینکوبه شد. سپس، مخلوط به دست آمده با سرعت 12000gبه مدت 3 دقیقه در دمای 4 درجه سانتی‌گراد در دستگاه سانتریفیوژ یخچال‌دار سانتریفیوژ شد. بعد از این مرحله، سوپرناتانت به تیوب RNase–free (1.5ml) منتقل شد. سپس، 500 لاندا محلول RPE به ستون اضافه و در دمای اتاق به مدت یک دقیقه با دور 12000gسانتریفیوژ شد و سپس مواد اضافی بیرون ریخته شد. این مرحله یک بار دیگر تکرار شد. در ادامه پروتکل، با سرعت 12000g به مدت 2 دقیقه و با دمای 25 درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ انجام شد. سپس، تمام RNA استخراج شده در مرحله سنتز CDNA وارد شد. بر اساس غلظت RNA استخراج شده مقدار مشخص برای رسیدن به غلظت 700 لاندا برداشته شد و بر اساس پروتکل کیت سنتز CDNA، بافر میکس 10 لاندا، آنزیم الیگودیتی 2 لاندا و میزان مورد نیاز آب تا رسیدن 20µL به نمونه‌ها برای سنتز اضافه شد و CDNA سنتز شد و مخلوط به دمای 4 درجه سانتی‌گراد رسانده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

شد و به یخچال20- منتقل شد. برنامه Real time-PCR شامل واسرشت اولیه در دمای 95 درجه سانتی‌گراد و به مدت 10 دقیقه واسرشت در هر سیکل PCR در دمای 95 درجه سانتی‌گراد به مدت 15 ثانیه و با توجه به دمای انلینگ پرایمرها هر سیکل به مدت 30 ثانیه (40 سیکل) در نظر گرفته شد. از 18S به عنوان کنترل استفاده شد و میزان بیان این ژن به صورت توامان با هر ژن اندازه‌گیری شد و میزان بیان ژن‌های مورد نظر با فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

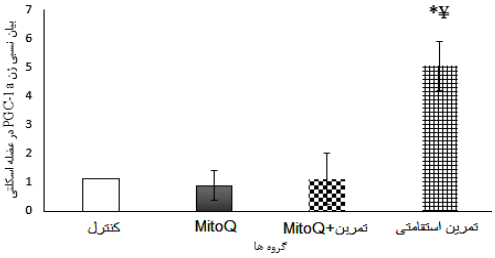
روش آماری

از شاخص‌های میانگین و پراکندگی در سطح آمار توصیفی استفاده شد. برای مقایسه گروه‌های مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک راه استفاده شد. آزمون تعقیبی دانت C (در صورت ناهمگنی واریانس‌ها) و توکی (در صورت همگنی واریانس‌ها) برای مقایسه چندگانه گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری α =0/05 در نظر گرفته شد. از آزمون شاپیروویلک برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. همگن بودن واریانس‌ها با استفاده از آزمون لوین بررسی شد. نرم‌افزار آماری مورد استفاده SPSS نسخه 22 بود.

یافته ها

بیان ژن‌های ERR-α، PGC-1α، MCAD و CPT-1b در عضله دوقلوی میانی گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری (P<0/05) بیش‌تر بود. مصرف مکمل MitoQ تنها باعث افزایش معنی‌دار (P<0/05) بیان ERR-α و CPT-1b نسبت به گروه کنترل شد (جدول شماره 2).

نمودار شماره 1 مقادیر بیان ژن PGC-1α را در عضله دوقلوی میانی گروه‌های مطالعه نشان می‌دهد. تمرین استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار بیان PGC-1α در گروه تمرین استقامتی (0/05 ± 0/85) نسبت به گروه کنترل (1/125 ± 0/60) (P=0/000) شد. با انجام 6 هفته تمرین استقامتی افزایش معنی‌دار بیان PGC-1α در گروه تمرین استقامتی (0/05 ± 0/85) نسبت گروه تمرین استقامتی + مکمل MitoQ (1/12±0/87) (P=0/000) مشاهده شد. همچنین در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.



نمودار شماره 1: نتایج آزمون تعقیبی دانت C در متغیر PGC-1α

* : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل.

¥ : اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین + مکمل

میزان بیان ژن ERR-α در گروه‌های تمرین استقامتی (2/53 ± 0/68) (P=0/02)، مکمل (2/015 ± 0/42) (P=0/036) و گروه تمرین + مکمل (3/29 ± 0/78) (P=0/000) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (1/08 ± 0/52) داشت (P=0/036). انجام 6 هفته تمرین استقامتی همراه با مصرف مکمل (3/29 ± 0/78) منجر به افزایش معنی‌دار (P=0/019) بیان ERR-α نسبت به گروه مصرف مکمل به تنهایی (2/015±0/42) شد (نمودار شماره 2).

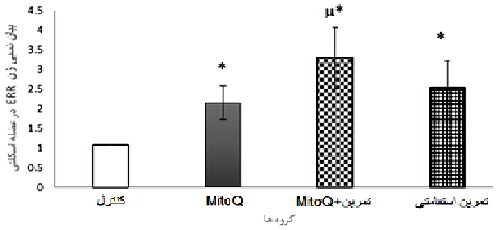
جدول شماره 1: جدول توالی پرایمرها

ژن	Forward primer 5′-3′	Reverse primer 5′-3′	اندازه (bp)
18s	GCAATTATTCCCCATGAACG	GGCCTCACTAAACCATCCAA	122
MCAD	5-CAAGAGAGCCTGGGA-3	5-CCCCAAAGAATTTGC-3	100
CPT-1b	5′-CATTTCCGCGACAAA	5′-CGTGGACTCGCTAGTACAGGAA	107
PGC-1α	5′-ACCCACAGGATCAGAACAAACC	5′-GACAAATGCTCTTTTGCTTTATTGC	152
ERR-α	AAGCCCTGATGGACACCTC	GAAGCCTGGGATGCTCTTG	

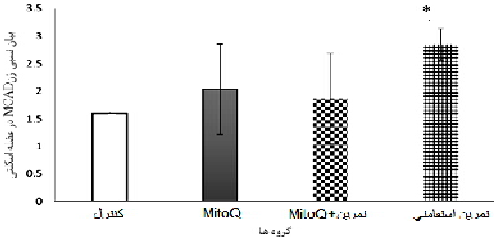
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

همان‌گونه که در نمودار شماره 3 مشاهده می‌شود با انجام 6 هفته تمرین استقامتی سطح بیان MCAD تنها در گروه تمرین استقامتی (2/85 ± 0/28) نسبت به گروه کنترل(1/59±1/06) افزایش معنی‌داری (P=0/041) داشت و در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

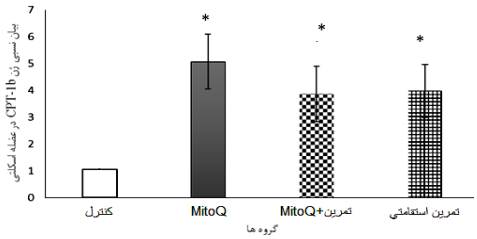
نمودار شماره 4 مقادیر بیان ژن CPT-1b را در عضله دوقلوی میانی گروه‌های مطالعه نشان می‌دهد. در گروه‌های مکمل (5/08± 1/01)، مکمل و تمرین استقامتی (3/87 ± 1/03) و تمرین استقامتی به تنهایی (3/98 ± 0/98) تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (1/05 ± 0/35) مشاهده شد (P=0/000).



نمودار شماره 2: نتایج آزمون تعقیبی توکی در متغیر ERR-α
* : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل.
µ : اختلاف معنی‌دار باگروه مکمل MitoQ



نمودار شماره 3: نتایج آزمون تعقیبی توکی در متغیر MCAD.
* : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل.



نمودار شماره 4: نتایج آزمون تعقیبی توکی در متغیر CPT-1b
* : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل.

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تمرین، اثر مکمل mitoQ و اثر تمرین + مکمل mitoQ بر بیان ژن‌های ERR-α و PGC-1α به عنوان ژن‌های اصلی درگیر در مسیر اکسیداسیون لیپیدو برخی فاکتورهای تنظیمی این دو شاخص در عضله اسکلتی رت‌های نر نژاد ویستار انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین استقامتی به تنهایی بیان ژن‌های ERR-α، CPT-1b، MCAD، PGC-1α را در عضله ی دوقلوی میانی افزایش می‌دهد. درحالی مصرف مکمل mitoQ به تنهایی سبب افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های CPT-1b و ERR-α شد، اما اثر این مکمل نمی‌تواند به اثر تمرین استقامتی بر بیان این دو ژن اضافه شود.

اعمال 6 هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار بیان PGC-1α می‌شود که نتیجه‌ای قابل انتظار بود، چرا که اعمال تمرین استقامتی با افزایش فاکتورهای درگیر در بیوژنز میتوکندریایی همراه است که در رأس آن فاکتور PGC-1α قرار دارد(30). در واقع افزایش در بیان PGC-1α به نوعی تائیدکننده اثربخشی تمرین انجام شده در مطالعه حاضر بود.

در واقع PGC-1α به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری وعملکرد میتوکندریایی شناخته می‌شود(32،31). چرائی افزایش PGC-1α در اثر تمرین استقامتی، از یک طرف ریشه در عملکرد این فاکتور دارد که با افزایش بیوژنز میتوکندری در جهت تسهیل نیازهای انرژتیک افزایش یافته در حین تمرین عمل می‌کند و از طرف دیگر به دلیل فعال شدن مسیرهای بالادستی این فاکتور بواسطه تمرین می‌باشد(33).

AMPK وp38MAPK به عنوان کینازهای سیگنالی بالادست برای بیان PGC-1α شناخته شده‌اند(34). AMPK با تغییرات انرژتیک سبب انقباض عضلانی در عضله اسکلتی فعال می‌شود(35) و به‌طور مستقیم PGC-1α را فعال می‌کند(36). این فعال‌سازی احتمالا توسط فسفوریلاسیون PGC-1α توسط P38 MAPK رخ می‌دهد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

که وابسته به مسیر NF-KB است(37). عامل دیگر تولید ROS ناشی از تمرین استقامتی که سبب فعال شدن PGC-1α می‌شود(38)، مکانیسمی که در نتایج مطالعه حاضر به وضوح دیده شد.

در واقع، مصرف مکمل MitoQ به تنهایی سبب تغییری در بیان PGC-1α نشد و حتی در گروه تمرین + مکمل نیز سبب افزایش کم‌تر PGC-1α نسبت به گروه تمرین صرف شد. هرچند رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو در مطالعه حاضر اندازه‌گیری نشد، لیکن به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی این مکمل این احتمال وجود دارد که تفاوت معنی‌دار بیان PGC-1α در گروه تمرین استقامتی با گروه تمرین + مکمل MitoQ را به علت اثر مکمل در کاهش سطح ROS و استرس اکسیداتیو جستجو کرد. در واقع مکمل MitoQ احتمالا می‌تواند با تمیز کردن رادیکال‌های آزاد میتوکندریایی، موجبات کاهش اثر تحریک ROS بر بیان PGC-1α ناشی از تمرین را فراهم آورد(39). با این وجود اظهار نظر قطعی در مورد این احتمال نیازمند انجام مطالعات بعدی است. دیگر نتیجه مهم این مطالعه افزایش بیان ERR-α در اثر تمرین و مکمل MitoQ بود. دلیل اندازه گیری این فاکتور در مطالعه حاضر ارتباط متقابل متابولیکی آن با PGC-1α بود. در واقع فعال سازی این دو برای کنترل هموستاز متابولیکی سلول، تکوین میتوکندریایی، فسفوریلاسیون اکسیداتیو و اکسیداسیون اسیدهای چرب ضروری می‌باشد(39). به طوری که نشان داده شده است با افزایش بیان PGC-1α، بیان ERR-α نیز افزایش می‌یابد(40). چنان که می‌توان علت افزایش بیان ERR-α در عضله اسکلتی رت‌های نر نژاد ویستار متعاقب 6 هفته تمرین استقامتی در این مطالعه را افزایش بیان PGC-1α دانست. همچنین علت آن را می‌توان در نقش این فاکتور در فراهمی انرژی در بافت‌هایی که نیاز بالایی به انرژی دارند جست و جو کرد(41).

بیان بالای ERR-α برای رفع نیازهای انرژی پایه سلول غیرضروری اما حضورش برای فراهم کردن سطوح بالای انرژی در پاسخ به رویدادهایی همانند محرک‌های تمرینی لازم است(42). در خلال تمرین استقامتی انرژی مصرفی به بیش‌تر از 5 برابر حالت استراحت افزایش می‌یابد(43). تمرین اعمال شده در مطالعه حاضر (27 متر بر دقیقه) شدتی معادل با تمرین با 75 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی دارد که در خلال چنین تمرینی انرژی مصرفی عضله اسکلتی به بیش‌تر از پنج برابر حالت استراحت افزایش می‌یابد(44). پیامد این سطح نیاز به انرژی، سازگاری‌هایی است که در عضله اسکلتی اتفاق می‌افتد تا این نیاز متابولیک را مرتفع سازد. افزایش CPT-1b و MCAD مشاهده شده در مطالعه حاضر خود مؤید این نیاز متابولیکی اعمال شده بر عضله اسکلتی گروه‌های تمرین استقامتی است. بنابراین، با توجه به نقش ERR-α در تنظیم انرژی سلولی بخشی از افزایش بیان ERR-α در اثر تمرین استقامتی، می‌تواند در جهت تامین این نیاز متابولیکی باشد. ژن MCAD، آنزیم کلیدی چرخه بتااکسیداسیون و ژن CPT-1b به عنوان آنزیم محدودکننده‌ی برداشت میتوکندریایی اسیدهای چرب به عنوان ژن‌های هدف و مهم ERR-α شناسایی شده‌اند. به عنوان مثال نشان داده شده است که بیان ژن‌های کدکننده آنزیم‌های مسئول بتااکسیداسیون لیپید نظیر CPT-1b و MCAD در پاسخ به افزایش بیان ERR-α افزایش می‌یابد(11). یا در بررسی اثر ERR-α بر بیان MCAD در محیط‌های آزمایشگاهی (in vitro) افزایش مجازی سطوح ERR-α در میوسیت‌های قلبی عاری از ERR-α منجر به افزایش معنی‌دار اکسیداسیون پالمیتات شده است(45). در نتایج مطالعه حاضر نیز افزایش در سطح ERR-α موازی با افزایش در بیان ژن CPT-1b و MCAD در گروه تمرین استقامتی اتفاق افتاد. افزایش هم‌راستای ERR-α با CPT-1b و MCAD به نوعی این مطلب را تاکید می‌نماید که بخشی از افزایش ERR-α در عضله اسکلتی در جهت تسهیل هر چه بیش‌تر اکسیداسیون لیپید در عضله اسکلتی اتفاق می‌افتد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

دیگر نتیجه مهم این مطالعه افزایش معنی‌دار بیان ژن CPT-1 در اثر مصرف مکمل MitoQ بود، به طوری که این اثر حتی از اعمال تمرین استقامتی نیز تاثیرگزاری بیشتری داشت. نشان داده شد که افزایش ROS موجب مهار CPT-1 ناشی از افزایش مالونیل‌کوا می‌شود(46). در مطالعه حاضر مصرف مکمل MitoQ سبب افزایش معنی‌دار بیان CPT-1b در عضله دوقلوی میانی رت‌ها شد که علت آن را می‌توان در نقش آنتی‌اکسیدانی این مکمل در کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود بیوژنز میتوکندریایی دانست. همچنین از آن‌جا که سطح بیان ERR-α به عنوان مسیر بالادست CPT-1b تحت تاثیر مصرف مکمل MitoQ افزایش داشته، هم‌راستا شدن این افزایش با CPT-1b مؤکد تاثیرپذیری CPT-1b از ERR-α می‌باشد و دلیل دیگری در اثبات نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در افزایش اکسیداسیون لیپیدهاست.

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اعمال تمرین استقامتی موجب افزایش بیان ژن‌های ERR-α و PGC-1α می‌شود که با افزایش بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم لیپید همراه است. با وجود افزایش در بیان ERR-α و CPT-1b متعاقب مصرف مکمل آنتی‌اکسیدانی MitoQ، اثر این مکمل به اثر تمرین استقامتی قابل اضافه شدن نیست که مؤکد واسطه‌گری اثر تمرین برمتابولیسم لیپید از طریق رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌باشد.

References

1. Shaw CS, Swinton C, Morales-Scholz MG, McRae N, Erftemeyer T, Aldous A, et al. Impact of exercise training status on the fiber type-specific abundance of proteins regulating intramuscular lipid metabolism. J Appl Physiol 2020; 128(2): 379-389.
2. Islam H, Bonafiglia JT, Granata C, Gurd BJ. Exercise-Induced Mitochondrial Biogenesis: Molecular Regulation, Impact of Training, and Influence on Exercise Performance. In The Routledge Handbook on Biochemistry of Exercise. New York USA: Routledge; 2020. p. 143-161.
3. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In Terjung R, (ed). Comprehensive Physiology. New york: Wiley Library; 2010: p. 555-631.
4. Mole PA, Oscai LB, Holloszy JO. Adaptation of muscle to exercise: increase in levels of palmityl CoA synthetase, carnitine palmityltransferase, and palmityl CoA dehydrogenase, and in the capacity to oxidize fatty acids. J Clin Invest 1971; 50(11): 2323-2330.
5. Turcotte L P, Swenberger JR, Tucker MZ, Yee AJ. Training-induced elevation in FABPPM is associated with increased palmitate use in contracting muscle. J Appl Physioly 1999; 87(1): 285-293.
6. Alghannam AF, Ghaith MM, Alhussain MH. Regulation of energy substrate metabolism in endurance exercise. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(9): 4963.
7. Cheng CF, HC Ku, HLin. PGC-1α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3447.
8. Halling JF, Pilegaard H. PGC-1α-mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. Appl Physiol Nutr Metab 2020; 45(9): 927-936.
9. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. J Hepatology 2017; 66(1): 142-152.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

10. Mootha VK, Bunkenborg J, Olsen JV, Hjerrild M, Wisniewski JR, Stahl E, et al. Integrated analysis of protein composition, tissue diversity, and gene regulation in mouse mitochondria. Cell 2003;115(5): 629-640.
11. Huss JM, Torra IP, Staels B, Giguère V, Kelly DP. Estrogen-related receptor α directs peroxisome proliferator-activated receptor α signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle. Mol Cell Biol 2004; 24(20): 9079-9091.
12. Bonnefont J, Demaugre F, Prip-Buus C, Saudubray JM, Brivet M, Abadi N, et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. Mol Genet Metab 1999; 68(4): 440-424.
13. Ramsay RR, Gandour RD, van der Leij FR. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. Biochim Biophys Acta 2001; 1546(1): 21-43.
14. Aminizadeh S, Habibi A, Marefati H, Shakerian S. Response of estrogen-related receptor alpha (errα) to endurance training and its participation in endurance training-induced adaptations in lipid metabolism in skeletal muscle of male wistar rats. JSSU 2017; 25(5): 414-425 (Persian).
15. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev 2010; 4(8): 118-126.
16. Kelso GF, Porteous CM, Coulter CV, Hughes G, Porteous WK, Ledgerwood EC, et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells antioxidant and antiapoptotic properties. J Biol Chem 2001; 276(7): 4588-4596.
17. Li G, Chan LY, Sukjamnong S, Anwer AG, Vindin H, Padula M, et al. A Mitochondrial Specific Antioxidant Reverses Metabolic Dysfunction and Fatty Liver Induced by Maternal Cigarette Smoke in Mice. Nutrients 2019; 11(7): 1669.
18. Smith RA, Porteous CM, Coulter CV, Murphy MP. Selective targeting of an antioxidant to mitochondria. Eur J Biochem 1999; 263(3): 709-716.
19. James AM, Sharpley MS, Manas ARB, Frerman FE, Hirst J, Smith RAJ, et al. Interaction of the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ with phospholipid bilayers and ubiquinone oxidoreductases. J Biol Chem 2007; 282(20): 14708-14718.
20. Reddy PH, Tripathi R, Troung Q, Tirumala K, Reddy T, Anekonda V, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. Biochim Biophys Acta 2012; 1822(5): 639-649.
21. McManus MJ, Murphy MP, Franklin JL. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ prevents loss of spatial memory retention and early neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neuroscience 2011; 31(44): 15703-15715.
22. Mao P, Manczak M, Shirendeb UP, Reddy PH. MitoQ, a mitochondria-targeted antioxidant, delays disease progression and alleviates pathogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. Biochimica Biophys Acta 2013; 1832(12): 2322-2331.
23. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen MH, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. The FASEB Journal 2002; 16(14): 1879-1886.
24. Cartoni R, Léger B, Hock MB, Praz M, Crettenand A, Pich S, et al. Mitofusins 1/2

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

and ERRα expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. J Physiol 2005; 567(1): 349-358.

25. Fritzen AM, Lundsgaard AM, Kiens B. Tuning fatty acid oxidation in skeletal muscle with dietary fat and exercise. Nature Reviews Endocrinology 2020; 16(12): 683-696.
26. Cheng CF, Ku HC, Lin H. PGC-1α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3447.
27. Aminizadeh S, Habibi A, Masoumi-Ardakani Y, Shahouzehi B, Marefati H, Shakerian S. The role of estrogen-related receptor α (ERRα) in metabolic adaptations by endurance training in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats. Sport Sci Health 2021; 17(3): 585-596.
28. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. Semin Pediatr Neurol 2008; 15(3): 140-149.
29. Venditti P, Di Meo S. The role of reactive oxygen species in the life cycle of the mitochondrion. Int J Mol Sci 2020; 21(6): 2173.
30. Bishop DJ, Botella J, Genders AJ, Lee MJ, Saner NJ, Kuang J, et al. High-intensity exercise and mitochondrial biogenesis: current controversies and future research directions. Physiology 2019; 34(1): 56-70.
31. Granata C, Jamnick NA, Bishop DJ. Principles of exercise prescription, and how they influence exercise-induced changes of transcription factors and other regulators of mitochondrial biogenesis. Sports Medicine 2018; 48(7): 1541-1559.
32. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity. Nature 2009; 458(7241): 1056-1060.
33. Sylviana N, Natalia C, Goenawan H, Pratiwi YS, Setiawan I, Tarawan VM. Effect of Short-Term Endurance Exercise on COX IV and PGC-1α mRNA Expression Levels in Rat Skeletal Muscle. Biomed Pharmacol J 2019; 12(3): 1309-1316.
34. Cantó C, Auwerx J. AMP-activated protein kinase and its downstream transcriptional pathways. Cell Mol Life Sci 2010; 67(20): 3407-3423.
35. Yu M, Blomstrand E, Chibalin AV, Krook A, Zierath JR. Marathon running increases ERK1/2 and p38 MAP kinase signalling to downstream targets in human skeletal muscle. J Physiol 2001; 536(1): 273-282.
36. Jäger S, Handschin CH, Julie St-Pierre, Bruce M Spiegelman. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1α. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(29): 12017-12022.
37. Granata C, Jamnick NA, Bishop DJ. Principles of exercise prescription, and how they influence exercise-induced changes of transcription factors and other regulators of mitochondrial biogenesis. Sports Med 2018; 48(7): 1541-1559.
38. Aquilano K, Baldelli S, Pagliei B, Cannata SM, Rotilio G, Ciriolo MR. p53 orchestrates the PGC-1α-mediated antioxidant response upon mild redox and metabolic imbalance. Antioxid Redox Signal 2013; 18(4): 386-399.
39. Jong-Yeon K, Hickner RC, Dohm GL, Houmard JA. Long-and medium-chain fatty acid oxidation is increased in exercise-trained human skeletal muscle. Metabolism 2002; 51(4): 460-464.
40. Di W, Lv J, Jiang S, Lu C, Yang Z, Ma Z, et al. PGC-1: the energetic regulator in cardiac metabolism. Curr Issues Mol Biol 2018; 28(1): 29-46.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

41. Sladek R, Bader JA, Giguere V. The orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha is a transcriptional regulator of the human medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase gene. Mol Cell Biol 1997; 17(9): 5400-5409.
42. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab 2013; 17(2): 162-184.
43. Deblois G, Giguère V. Functional and physiological genomics of estrogen-related receptors(ERRs) in health and disease. Biochim Biophys Acta 2011; 1812(8): 1032-1040.
44. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(6): 753-760.
45. Giguère V. Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors. Endocr Rev 2008; 29(6): 677-696.
46. Setoyama D, Fujimura Y, Miura D. Metabolomics reveals that carnitine palmitoyltransferase-1 is a novel target for oxidative inactivation in human cells. Genes Cells 2013; 18(12): 1107-1119.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]