

Original Paper

Effect of 8 weeks of resistance training and concurrent resistance-aerobic training on phospho-mTOR and phospho-p70S6K responses in skeletal muscle of rat

Morteza Sangdevini (Ph.D), Ph.D in Exercise Physiology, Department of Humanities Sciences, University of Golestan, Gorgan, Iran.

ORCID ID: 0000-0003-0484-4318

***Ziya Fallah Mohammadi (Ph.D)**, Corresponding Author, Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran. E-mail: ziafalm@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-9214-0195

Morteza Oladnabi (Ph.D), Assistant Professor, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Department of Medical Genetics, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

ORCID ID: 0000-0001-7037-5084

Abstract

Background and Objective: Exercise-induced muscle hypertrophy occurs through increased rate of muscle protein synthesis that is regulated via molecular signaling pathways. The mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway is believed to play a major role, via phosphorylation of the ribosomal protein S6 kinase of 70 kDa (p70S6K). Results concerning the effect of concurrent training on these factors have been contradictory. This study was done to determine the effect of 8 weeks of resistance training and concurrent resistance and aerobic training on phospho-mTOR (p-mTOR) and phospho-p70S6K (p-p70S6K) responses in skeletal muscle in rats.

Methods: In this experimental study, 24 wistar rats (age: 8 weeks) were randomly allocated into resistance training (n=8), concurrent training (n=8), and control (n=8) groups in equal laboratorial condition. Resistance group performed 5 sessions per week consisted of 10 repetitions ladder climbing with load suspended from the tail between 30-80% individual maximum overload test that was weekly performed to adjust the individual load throughout the week. The concurrent group performed resistance training followed by 5 minutes rest and endurance training consisted of treadmills run, that speed and duration of running gradually increased during training period, from 9 m/min and 10 minutes in the first week to 30 m/min and 60 minutes in the last week. The flexor hallucis longus (FHL) muscle of rats were removed under sterile condition at 24 hours after the last session of training and the proteins levels of p-mTOR and p-p70S6K were measured by ELISA method.

Results: The level of p-mTOR was significantly greater in resistance training and concurrent training groups in compared to control group. No significant difference was observed between training groups. However, the significant increase of p-p70S6K was observed only in resistance group in compared to control group.

Conclusion: Because of the increased of p-mTOR in concurrent group was not accompanied by increase of p-p70S6K compared with resistance group, thus concurrent training probably attenuate signaling responses of downstream targets of mTOR.

Keywords: Concurrent training, Muscular hypertrophy, mTOR, p70S6K

Received 5 Dec 2018

Revised 12 Mar 2019

Accepted 30 Apr 2019

Cite this article as: Sangdevini M, Fallah Mohammadi Z, Oladnabi M. [Effect of 8 weeks of resistance training and concurrent resistance-aerobic training on phospho-mTOR and phospho-p70S6K responses in skeletal muscle of rat]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Spring; 22(1): 43-49. [Article in Persian]

اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی و ترکیبی مقاومتی-استقامتی بر پاسخ‌های phospho-mTOR و phospho-p70S6K در عضله اسکلتی موش صحرایی

ORCID ID: 0000-0003-0484-4318

مرتضی سنگدوینی، دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه گلستان، گرگان، ایران.

* دکتر ضیاء فلاح محمدی، دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-9214-0195

ORCID ID: 0000-0001-7037-5084

دکتر مرتضی اولادنبی، استادیار، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: هایپرتروفی عضلانی ناشی از فعالیت ورزشی از طریق افزایش مقدار سنتز پروتئین عضله که از مسیرهای سیگنالینگ مولکولی تنظیم می‌شود؛ اتفاق می‌افتد. رایپاماسین در پستانداران (mTOR) یکی از مهم‌ترین عوامل اثرگذار بر هایپرتروفی عضلانی است که از طریق فسفوریلاسیون پروتئین ریپوزومی ۷۰ کیلو دالتونی S6 کیناز (p70S6K) باعث افزایش سنتز پروتئین در عضله می‌شود. نتایج درباره اثر تمرین ترکیبی بر این عوامل متناقض است. این مطالعه به منظور تعیین اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی و ترکیبی مقاومتی-استقامتی بر پاسخ‌های phospho-mTOR و phospho-p70S6K در عضله اسکلتی موش صحرایی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در سن ۸ هفته به طور تصادفی در سه گروه ۸ تایی تمرین مقاومتی، تمرین ترکیبی مقاومتی-استقامتی و کنترل در شرایط یکسان آزمایشگاهی قرار گرفتند. گروه مقاومتی ۵ جلسه در هفته و ۱۰ تکرار بالا رفتن از نردبان یک متری با وزنه‌ای آویزان بر دم را اجرا کردند. مقدار بار تمرینی هر موش صحرایی بین ۸۰-۳۰ درصد آزمون اضافه بار بیشینه بود که قبل از هر هفته اندازه‌گیری شد. گروه ترکیبی علاوه بر اجرای تمرین مقاومتی و بعد از ۵ دقیقه استراحت، تمرین استقامتی که شامل دویدن روی تردمیل به تدریج از ۱۰ دقیقه و سرعت ۹ متر در دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه و سرعت ۳۰ متر در دقیقه در هفته پایانی رسید. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، عضله خم کننده طویل انگشتان (Flexor Hallucis Longus: FHL) حیوانات استخراج و سطح پروتئین‌های p-mTOR و p-p70S6K با استفاده از روش الیزا مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: سطح p-mTOR در هر دو گروه تمرینی نسبت به کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.05$) و تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی مشاهده نشد. با این حال میزان p-p70S6K فقط در گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0.05$)

نتیجه‌گیری: با توجه به این که در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه مقاومتی، افزایش p-mTOR با افزایش p-p70S6K همراه نبود؛ می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً تمرین ترکیبی باعث کاهش پاسخ‌های سیگنالینگ اهداف پایین دستی mTOR می‌شود.

کلید واژه‌ها: تمرین ترکیبی، هایپرتروفی عضلانی، mTOR، p70S6K

* نویسنده مسؤول: دکتر ضیاء فلاح محمدی، پست الکترونیکی ziafalm@yahoo.com

نشانی: بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن ۰۱۱-۲۵۳۰۲۲۰۱، نمابر ۳۵۳۰۲۲۰۱

وصول مقاله: ۱۳۹۷/۹/۱۴، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۱۲/۲۱، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۲/۱۰

مقدمه

تمرین موازی، ترکیبی از تمرین مقاومتی و استقامتی است که به منظور بهبود قدرت عضلانی و عملکرد قلبی عروقی به صورت متوالی در یک جلسه تمرینی استفاده می‌شود. با توجه به فعال شدن مسیرهای متفاوت سیگنالینگ مولکولی ناشی از هر یک از فعالیت‌های استقامتی و مقاومتی، گزارش شده است که ترکیب این دو روش تمرینی ممکن است مانع سازگاری‌های هایپرتروفیک ناشی از تمرین مقاومتی شود (۵-۲). با این حال، مطالعات درباره اثرات تمرین استقامتی بر هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرین مقاومتی نتایج متنوعی را نشان داده است (۱۰-۶). همچنین برخی

سازگاری‌های عضله اسکلتی به نوع فعالیت ورزشی اجرا شده بستگی دارد که این سازگاری‌ها با توجه به فعال‌سازی مسیرهای متفاوت سیگنالینگ سلولی و مولکولی ایجاد می‌شود (۱). برای مثال، تمرین قدرتی از طریق فعال‌سازی مسیر mTOR باعث افزایش سنتز پروتئین و هایپرتروفی عضلانی می‌شود. از طرف دیگر، تمرین استقامتی با فعال‌سازی مسیر AMPK باعث افزایش چگالی میتو کندریایی، ظرفیت اکسیداتیو تارهای عضلانی و بهبود عملکرد قلبی تنفسی می‌گردد (۱ و ۲).

مطالعات گزارش کرده‌اند که اجرای تمرین استقامتی قبل از تمرین مقاومتی موجب افزایش بیشتر توده عضلانی نسبت به اجرای فقط تمرین مقاومتی طولانی مدت می‌شود (۱۲ و ۱۱).

کمپلکس ۱ هدف راپامایسین پستانداران (mTORC1) به عنوان یک عاملی که نقش مهمی در پاسخ به دامنه گسترده‌ای از محرک‌ها شامل فشار مکانیکی، مواد مغذی، عوامل رشدی و هورمون‌ها عمدتاً به وسیله فسفوریلاسیون برخی اهداف پایین دستی مثل پروتئین ۷۰ کیلو دالتونی S6 کیناز (p70S6K) در تنظیم شروع ترجمه و سنتز پروتئین عضله بازی می‌کند؛ شناخته می‌شود (۱۳). راپامایسین، یک داروی ماکرویلیدی سرکوب کننده ایمنی است که باعث مهار mTOR می‌شود (۱۳). شکل فسفریله و غیرفسفریله mTOR و p70S6K، اشاره به شکل فعال و غیرفعال آنها در سلول دارد که به ترتیب به فعال‌سازی و مهار ترجمه پروتئین منجر می‌شوند. فسفوریلاسیون و فعال‌سازی mTOR از طریق فسفوریلاسیون و فعال‌سازی p70S6K به فسفوریلاسیون پروتئین ریوزومی S6 منجر می‌شود که این موضوع با افزایش بیوزن ریوزوم و در نهایت افزایش سنتز پروتئین مرتبط است (۱۴). مطالعات افزایش در سیگنالینگ mTORC1 بعد از تمرین مقاومتی در مدل‌های حیوانی و انسانی را گزارش کرده‌اند (۱۶ و ۱۵). و بعضی از مطالعات گزارش کرده‌اند که افزایش ناشی از انقباض عضلانی در سنتز پروتئین عضله و هاپرتروفی عضلانی بعدی تقریباً به طور کامل به فعال‌سازی mTORC1 در عضله اسکلتی بستگی دارد (۱۷). از طرف دیگر، پروتئین کیناز فعال شده AMP (AMPK) که یک سنسور اصلی وضعیت انرژی سلولی است؛ تا اندازه‌ای مسؤول سازگاری‌های عضله اسکلتی به تمرین استقامتی شناخته می‌شود (۱۷ و ۳۱). فعالیت استقامتی ممکن است از طریق فعال‌سازی AMPK موجب مهار mTORC1 و فعال‌سازی پروتئین‌های درگیر در تجزیه پروتئین شود (۱۸). بیشتر مطالعات انجام شده، به بررسی اثر حاد تمرین ترکیبی بر پاسخ‌های mTOR و p70S6K پرداخته‌اند که نتایج متناقضی را هم گزارش کرده‌اند (۲۱-۱۹) و مطالعات کمی اثر درازمدت تمرین ترکیبی بر این متغیرها را بررسی کرده‌اند (۱۱ و ۲۲). برای نمونه، کازیور و همکاران پس از بررسی ۷ هفته تمرین مقاومتی و ترکیبی استقامتی - مقاومتی بر روی نمونه‌های انسانی، افزایش معنی‌دار در سطح mTOR و کاهش سطح p70S6K در هر دو گروه را گزارش کردند (۱۱). اثر تمرین ترکیبی بر فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ ناشی از فعالیت مقاومتی از جمله mTOR و p70S6K ممکن است به ترتیب تمرینات بستگی داشته باشد (۲۳). در همین زمینه، اوگاساوارا و همکاران پس از بررسی حاد ترتیب تمرین موازی، مشاهده کردند که پاسخ‌های mTOR و p70S6K تحت تأثیر ترتیب تمرین در یک جلسه تمرینی است (۲۳). معمولاً سازگاری‌های عضلانی ناشی از

فعالیت ورزشی حداقل طی یک دوره ۸-۶ هفته‌ای ایجاد می‌شود. لذا بررسی اثر درازمدت تمرین ترکیبی با ترتیب‌های مختلف بر پاسخ‌های سیگنالینگ سلولی ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به دانش ما، تاکنون دو مطالعه، اثر درازمدت تمرین ترکیبی بر پاسخ‌های سیگنالینگ سلول عضلانی با ترتیب تمرین استقامتی-مقاومتی را بررسی کرده‌اند. با این حال، این موضوع که تمرین ترکیبی درازمدت با ترتیب مخالف چه اثری بر پاسخ‌های سیگنالینگ مسیر سنتز پروتئین عضلانی دارد؛ نامشخص است. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی و ترکیبی مقاومتی-استقامتی بر پاسخ‌های phospho-mTOR و phospho-p70S6K در عضله اسکلتی موش صحرایی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی در آزمایشگاه جانوری دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران در سال ۱۳۹۷ انجام شد. پروتکل اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته خریداری شده از انستیتو پاستور شمال، پس از یک هفته دوره آشنایی با محیط و زندگی در شرایط آزمایشگاهی و پروتکل تمرینی به روش تصادفی به سه گروه ۸ تایی تمرینی مقاومتی، مقاومتی - استقامتی و کنترل تقسیم شدند. حیوانات در شرایط دمایی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌های آزمایشگاهی نگهداری شدند. این مطالعه پس از تصویب در شورای تدوین رساله‌های دانشگاه مازندران انجام شد.

پروتکل تمرین مقاومتی: پروتکل تمرین مقاومتی بر اساس پروتکل گزارش شده در تحقیق سانتوز و همکاران (۲۴) انجام شد. این پروتکل شامل ۱۰ تکرار بالا رفتن از نردبان یک متری با ۲۶ پله با شیب ۸۵ درجه‌ای و ۹۰ ثانیه استراحت بین هر تکرار و ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته و با استفاده از بستن وزنه‌هایی به دم حیوانات بود. بار تمرینی بر اساس درصدی از آزمون اضافه بار بیشینه هر موش صحرایی تعیین شد. این آزمون، ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه تمرینی و در پایان هر هفته به منظور تعیین اضافه بار هفته بعد انجام گردید. در اولین آزمون اضافه بار بیشینه قبل از شروع برنامه تمرینی، موش‌ها باید با وزنه بسته شده به دم معادل ۷۵ درصد وزن بدنشان از نردبان بالا می‌رفتند. زمانی که حیوان توانست به طور کامل نردبان را در مدت کمتر از ۴۰ ثانیه بالا رود؛ به عنوان یک صعود موفق در نظر گرفته شد. بعد از هر اجرای کامل، ۳۰ گرم به بار قبلی اضافه شد تا زمانی که حیوان قادر به اجرای حرکت نبود. زمانی که حیوان بعد از سه تلاش متوالی قادر به بالا رفتن از نردبان نبود؛ به عنوان واماندگی در نظر گرفته شد و آزمون خاتمه یافت. استراحت بین هر

الایزای سانددویچی و با استفاده از کیت‌های p-mTOR (شماره کاتالوگ ۱۱۹۴۲۲) و p-p70S6K (شماره کاتالوگ ۱۱۹۴۲۴) مخصوص موش صحرایی و محصول شرکت zellbio کشور آلمان اندازه‌گیری شد. برای این منظور، ابتدا بافت با استفاده از بافر PBS (فسفات بافر سالین) با ترکیب آپروتینین به عنوان آنتی‌پروتئاز (یک میلی‌لیتر) هموژن شد. سپس بافت هموژن شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. بعد از آن، بخش محلول فوقانی جدا و با استفاده از دستورالعمل کیت‌های مربوطه محتوی پروتئین‌ها به دست آمد.

آنالیز آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-18 تجزیه و تحلیل شدند. برای مقایسه داده‌ها در سه گروه مورد نظر از آزمون کروסקال-والیس و برای مقایسه دو به دو گروه‌ها از آزمون من ویتنی استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفت شد.

یافته‌ها

بعد از ۸ هفته دوره تمرینی، وزن بدن موش‌های صحرایی هر سه گروه به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۲).

تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها در هر دو متغیر p-mTOR ($P < 0/014$) و p-p70S6K ($P < 0/049$) یافت شد.

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار وزن بدن موش‌های صحرایی قبل و بعد از ۸ هفته دوره تمرینی

p-value	میانگین و انحراف معیار وزن (گرم)		گروه‌ها (n=8)
	پیش آزمون	پس آزمون	
۰/۰۰۴	۲۴۱/۳±۲۰/۴	۲۲۸/۴±۸/۷	کنترل
۰/۰۱۳	۳۳۱/۴±۲۱/۷	۲۲۸/۳±۹/۶	تمرین مقاومتی
۰/۰۲۸	۳۲۵/۱±۲۴/۶	۲۲۷/۳±۱۰/۲	تمرین ترکیبی

بعد از ۸ هفته، سطح p-mTOR در هر دو گروه تمرینی ($P < 0/009$ و $P < 0/018$ به ترتیب در گروه‌های ترکیبی و مقاومتی) نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود و تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی مشاهده نشد (جدول ۳).

میزان p-p70S6K فقط در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0/036$) (جدول ۳).

جدول ۳: مقایسه درصد سطح p-mTOR و p70S6K بعد از ۸ هفته در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها (n=8)	درصد p-mTOR (ng/ml)	درصد P70s6K (ng/ml)
کنترل	۳/۵۳	۱/۶۶
تمرین مقاومتی	۴/۷۵*	۲/۲*
تمرین ترکیبی	۴/۷*	۱/۹۵

* تفاوت معنی‌دار با مقایسه با گروه کنترل ($P < 0/05$)

تکرار، ۲ دقیقه بود. مقدار بار آخرین تکرار بالا رفتن موفق از نردبان، به عنوان اضافه بار بیشینه ثبت گردید. ارزیابی‌های بعدی آزمون اضافه بار بیشینه در پایان هر هفته، با ۱۰۰-۸۰ درصد مقدار بار بیشینه اندازه‌گیری شده هفته قبل انجام شد و بعد از هر تکرار موفق، ۳۰ گرم به بار قبلی اضافه گردید.

بار تمرینی هر جلسه تمرین برای تکرار اول ۳۰ درصد اضافه بار بیشینه، تکرار دوم ۵۰ درصد اضافه بار بیشینه و تکرارهای سوم تا دهم ۸۰ درصد اضافه بار بیشینه بود. گرم کردن هر جلسه تمرینی هم شامل اجرای یک بار بالا رفتن از نردبان بدون وزنه بود. به منظور تحریک برای بالارفتن از نردبان تنها از لمس کردن و مالیدن دم استفاده شد (۲۴).

پروتکل تمرین استقامتی: تمرین استقامتی شامل دویدن روی تردمیل با افزایش تدریجی شدت و مدت دویدن در دوره تمرینی بود (جدول یک). به طوری که زمان و سرعت دویدن بر روی تردمیل به تدریج از ۱۰ دقیقه و سرعت ۹ متر در دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه و سرعت ۳۰ متر در دقیقه در هفته پایانی (هفته هشتم) رسید (۲۵). یک هفته پیش از شروع تمرینات، بالا رفتن از نردبان و همچنین، دویدن بر روی نوارگردان به حیوانات آموزش داده شد. گروه تمرین ترکیبی، ابتدا تمرین مقاومتی و سپس تمرین استقامتی را با ۵ دقیقه استراحت بین تمرینات اجرا کردند.

گروه کنترل بدون اجرای هیچگونه فعالیتی در محل تمرینات نگهداری شدند.

جدول ۱: پروتکل تمرین استقامتی		
هفته	زمان (دقیقه)	سرعت (متر / دقیقه)
اول	۱۰	۹
دوم	۱۵	۱۲
سوم	۲۰	۱۵
چهارم	۲۵	۱۸
پنجم	۳۰	۲۱
ششم	۴۰	۲۴
هفتم	۵۰	۲۷
هشتم	۶۰	۳۰

جدا سازی بافت: برای استخراج عضله خم کننده طویل انگشتان (Flexor Hallucis Longus: FHL) از اندام تحتانی، ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی ابتدا با ترکیبی از کتامین و زایلازین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) بیهوش شدند. پس از آن، عضله مورد نظر تحت شرایط استریل استخراج و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و سپس در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد برای انجام سنجش آزمایشگاهی نگهداری گردید.

اندازه‌گیری متغیرها: سطح p-mTOR و p-p70S6K با روش

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، افزایش آماری معنی‌داری در سطح p-mTOR هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. همچنین سطح p-p70S6K فقط در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. با این حال تفاوت معنی‌داری در سطح معنی‌داری هیچیک از متغیرهای مورد نظر در گروه‌های تمرینی مشاهده نشد. افزایش mTOR و p70S6K در گروه تمرین مقاومتی و mTOR در گروه تمرین ترکیبی با نتایج مطالعات Apró و همکاران (۷) و Ogasawara و همکاران (۱۶) همسو است؛ ولی با مطالعه Lundberg و همکاران (۱۲) و مطالعه De Souza و همکاران (۲۰) متناقض است. همچنین عدم افزایش p70S6K در گروه تمرین ترکیبی در این تحقیق، با نتایج De Souza و همکاران (۲۰) و Kazior و همکاران (۱۱) همسو، ولی با نتایج Apró و همکاران (۷) و Ogasawara و همکاران (۱۶) مغایر است. در تمام مطالعات مذکور به استثناء مطالعه Kazior و همکاران (۱۱)، اثر حاد تمرین مقاومتی و ترکیبی مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه Kazior و همکاران (۱۱) که اثر درازمدت تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر پاسخ‌های مسیرهای سیگنالینگ عضله در انسان مورد بررسی قرار گرفت؛ افزایش ۲۴ درصدی و ۱۵ درصدی در سطح mTOR به ترتیب در گروه تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی و گروه تمرین مقاومتی بعد از ۷ هفته تمرین نسبت به پیش‌آزمون مشاهده شد. با این حال آنها گزارش کردند که سطح p70S6K در هر دو گروه تمرینی نسبت به پیش‌آزمون ۱۰ درصد کاهش یافت (۱۱). علت تفاوت در نتایج مطالعاتی که اثر تمرین ترکیبی بر پاسخ‌های سیگنالینگ مولکولی را بررسی کرد؛ احتمالاً به دلایل تفاوت در پروتکل تمرین، ترتیب تمرین، شیوه تمرین و دوره ریکاوری بین تمرینات مقاومتی و استقامتی است (۲۶و۳).

تمرینات مقاومتی و استقامتی دو روش تمرینی هستند که سازگاری‌های مختلف عضلانی را ایجاد می‌کنند. این دیدگاه در مورد نقش عوامل مولکولی که باعث تعدیل سازگاری‌های عضلانی ناشی از روش‌های مختلف تمرینی می‌شود؛ افزایش یافته است (۲۰). سازگاری‌های ناشی از فعالیت ورزشی در عضله اسکلتی نتیجه پاسخ‌های سیگنالینگ حاد مولکولی است که بعد از وهله‌های تکراری فعالیت باعث شروع بیان ژن و پروتئین‌های ویژه طی زمان و در نهایت تغییر فنوتیپ عضله می‌شود (۳). تمرین مقاومتی و استقامتی تقریباً فعال‌سازی متفاوت مسیرهای سیگنالینگ مولکولی و شبکه‌های ژنی ویژه را تحریک می‌کنند که باعث تعدیل سازگاری‌های ویژه هر روش تمرینی در درازمدت می‌شود (۲). سازگاری اصلی به تمرین مقاومتی درازمدت، هایپرتروفی عضلانی است که نتیجه افزایش در سنتز پروتئین خالص نسبت به تجزیه

پروتئین است که تا ۴۸ ساعت بعد از فعالیت اتفاق می‌افتد (۲۷). mTOR و p70S6K به عنوان دو عامل اصلی در مسیرهای سیگنالینگ سنتز پروتئین عضلانی شناخته می‌شوند. به‌طور کلی پذیرفته شده که هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرین مقاومتی به‌وسیله آبخار سیگنالینگ آنابولیکی mTOR تعدیل می‌شود (۲). mTOR یک پروتئین کیناز سرین-ترئونین و تنظیم‌کننده عملکردها و فعالیت‌های سلول‌های مختلف در عضله اسکلتی و شامل دو کمپلکس پروتئینی mTORC1 و mTORC2 است. mTORC1 تنظیم‌کننده اصلی سنتز پروتئین و رشد سلولی است که در نتیجه محرک مکانیکی، عوامل رشدی و مواد مغذی فعال شده و از طریق فسفوریلاسیون اهداف پایین دستی از جمله p70S6K که در ترجمه mRNA نقش دارد؛ باعث افزایش سنتز پروتئین می‌شود (۲۰).

در مقایسه با تمرین مقاومتی، تمرین استقامتی شامل فعالیت انقباضی با شدت کمتر و مدت طولانی‌تر است. این وضعیت می‌تواند باعث ایجاد یک چالش متابولیکی در عضله شود که منجر به افزایش غلظت کلسیم درون سلولی، گونه‌های واکنش اکسیژن (ROS) و افزایش نسبت AMP:ATP و در نهایت فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ سلولی از جمله AMPK شود (۱۷و۱). پیشنهاد شده است که AMPK یک سنسور حساس به وضعیت انرژی سلول است که بر mTORC1 و اهداف سیگنالینگ پایین دستی آن اثر مهاری دارد. بنابراین ممکن است باعث تنظیم منفی سنتز پروتئین و هایپرتروفی عضلانی شود (۱۸و۲۸). نشان داده شده است که فعال‌سازی AMPK از طریق چندین مکانیسم از جمله فسفوریلاسیون مستقیم TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) و پروتئین تنظیمی مرتبط با mTORC1 (raptor) باعث سرکوب سیگنالینگ mTORC1 می‌شود (۲۹). گزارش شده است که فعال‌سازی TSC2 به‌وسیله AMPK، باعث تنظیم منفی mTORC1 از طریق مهار فعال‌کننده بالادستی آن یعنی Rheb (Ras homologue enriched in brain) شده و از این طریق باعث بلاک فعال‌سازی اهداف پایین دستی تنظیم‌کننده ترجمه پروتئین از جمله p70S6K شده و لذا سبب مهار سنتز پروتئین می‌شود (۳۰). بر همین اساس پیشنهاد شده تمرین ترکیبی ممکن است اثر مهاری بر پاسخ‌های سیگنالینگ سنتز پروتئین داشته باشد. با این حال، برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که فعال‌سازی AMPK ناشی از فعالیت استقامتی اثر منفی بر فعال‌سازی mTOR و p70S6K ناشی از فعالیت مقاومتی ندارد (۷و۱۰). در همین ارتباط، Apró و همکاران گزارش کردند که تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی علی‌رغم فعال‌سازی AMPK باعث مهار فعالیت mTOR و p70S6K نگردید (۷). لذا این پیشنهاد که فعال‌سازی AMPK باعث مهار مسیرهای سیگنالینگ سنتز عضله می‌شود مورد پرسش قرار گرفت. آنها، این‌گونه

mTOR که در شروع ترجمه پروتئین نقش دارد؛ فقط در گروه تمرین مقاومتی مشاهده گردید. احتمال دارد تمرین ترکیبی نسبت به تمرین مقاومتی با کاهش فعال‌سازی p70S6K اثر منفی بر سنتز عضله داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۱۳۹۳۹۸۷) آقای مرتضی سنگدوینی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران بود. با توجه به این که تجزیه و تحلیل بافت‌های استخراج شده و متغیرهای مورد مطالعه در آزمایشگاه جانوری دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران انجام شده است؛ لذا از حمایت‌های همه‌جانبه مدیریت آن دانشکده و زحمات کارکنان پرتلاش آزمایشگاه نهایت تشکر و قدردانی خود را اعلام می‌داریم.

References

- Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Medicine*. 2007; 37(9): 737-63. doi: 10.2165/00007256-200737090-00001
- Hawley JA. Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 Jun; 34(3): 355-61. doi: 10.1139/H09-023
- Fyfe JJ, Bishop DJ, Stepto NK. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables. *Sports Med*. 2014 Jun; 44(6): 743-62. doi: 10.1007/s40279-014-0162-1
- Makanae Y, Ogasawara R, Fujita S. Skeletal muscle signaling response to concurrent endurance and resistance exercise. *J Phys Fit Sports Med*. 2015 May; 4(2): 217-21. <https://doi.org/10.7600/jpfsm.4.217>
- Wilson JM, Marin PJ, Rhea MR, Wilson SM, Loenneke JP, Anderson JC. Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *J Strength Cond Res*. 2012 Aug; 26(8): 2293-307. doi: 10.1519/JSC.0b013e31823a3e2d
- Apró W, Wang L, Pontén M, Blomstrand E, Sahlin K. Resistance exercise induced mTORC1 signaling is not impaired by subsequent endurance exercise in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Jul; 305(1): E22-32. doi: 10.1152/ajpendo.00091.2013
- Apró W, Moberg M, Hamilton DL, Ekblom B, van Hall G, Holmberg HC, et al. Resistance exercise-induced S6K1 kinase activity is not inhibited in human skeletal muscle despite prior activation of AMPK by high-intensity interval cycling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Mar; 308(6): E470-81. doi: 10.1152/ajpendo.00486.2014
- Fyfe JJ, Bishop DJ, Zacharewicz E, Russell AP, Stepto NK. Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Jun; 310(11): R1297-311. doi: 10.1152/ajpregu.00479.2015
- Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA. Aerobic exercise alters skeletal muscle molecular responses to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Sep; 44(9): 1680-88. doi: 10.1249/MSS.0b013e318256f8e8
- Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Tesch PA. Exercise-induced AMPK activation does not interfere with

نتیجه‌گیری کردند که افزایش فعالیت AMPK ناشی از فعالیت استقامتی در گروه ترکیبی موجب مهار فعالیت mTOR و p70S6K و سنتز پروتئین نمی‌شود؛ ولی ممکن است با فعال‌سازی مسیرهای تجزیه پروتئین بر پاسخ‌های هایپر تروفیک عضلانی تأثیر بگذارد. البته با توجه به این که در تحقیق حاضر سطح AMPK بررسی نشده است؛ نمی‌توان تغییرات در میزان فعالیت mTOR و p70S6K در این تحقیق را به فعالیت AMPK نسبت داد. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، اثر درازمدت تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر پاسخ همزمان این متغیرها مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که بعد از ۸ هفته، سطح p-mTOR در دو گروه تمرین مقاومتی و ترکیبی مقاومتی - استقامتی افزایش می‌یابد. با این حال p-p70S6K به عنوان یکی از اهداف پایین‌دستی

- muscle hypertrophy in response to resistance training in men. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Mar; 116(6): 611-20. doi: 10.1152/jappphysiol.01082.2013
- Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apró W, Calbet JA, Holmberg HC, et al. Endurance Exercise Enhances the Effect of Strength Training on Muscle Fiber Size and Protein Expression of Akt and mTOR. *PLoS One*. 2016 Feb; 11(2): e0149082. doi: 10.1371/journal.pone.0149082
- Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA. Aerobic exercise does not compromise muscle hypertrophy response to short-term resistance training. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Jan; 114(1): 81-89. doi: 10.1152/jappphysiol.01013.2012
- Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*. 2010 Oct; 40(2): 310-22. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.026
- Kudchodkar SB, Yu Y, Maguire TG, Alwine JC. Human cytomegalovirus infection induces rapamycin-insensitive phosphorylation of downstream effectors of mTOR kinase. *J Virol*. 2004 Oct; 78(20): 11030-39. doi: 10.1128/JVI.78.20.11030-11039.2004
- Baar K, Esser K. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol*. 1999 Jan; 276(1): C120-27. doi: 10.1152/ajpcell.1999.276.1.C120
- Ogasawara R, Kobayashi K, Tsutaki A, Lee K, Abe T, Fujita S, et al. mTOR signaling response to resistance exercise is altered by chronic resistance training and detraining in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Apr; 114(7): 934-40. doi: 10.1152/jappphysiol.01161.2012
- Winder WW, Taylor EB, Thomson DM. Role of AMP-activated protein kinase in the molecular adaptation to endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Nov; 38(11): 1945-49. doi: 10.1249/01.mss.0000233798.62153.50
- Thomson DM, Fick CA, Gordon SE. AMPK activation attenuates S6K1, 4E-BP1, and eEF2 signaling responses to high-frequency electrically stimulated skeletal muscle contractions. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Mar; 104(3): 625-32. doi: 10.1152/jappphysiol.00915.2007
- Coffey VG, Jemiolo B, Edge J, Garnham AP, Trappe SW, Hawley JA. Effect of consecutive repeated sprint and resistance exercise bouts on acute adaptive responses in human skeletal

muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Nov; 297(5): R1441-51. doi: 10.1152/ajpregu.00351.2009

20. De Souza EO, Tricoli V, Junior CB, Pereira MG, Brum PC, Oliveria EM, et al. The acute effects of strength, endurance and concurrent exercises on the Akt/mTOR/p70S6K1 and AMPK signaling pathway responses in rat skeletal muscle. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Apr; 46(4): 343-47. doi: 10.1590/1414-431X20132557

21. Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, King JA, Nimmo MA. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep.* 2015 Apr; 3(4) pii: e12364. doi: 10.14814/phy2.12364

22. Fernandez-Gonzalo R, Lundberg TR, Tesch PA. Acute molecular responses in untrained and trained muscle subjected to aerobic and resistance exercise training versus resistance training alone. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Dec; 209(4): 283-94. doi: 10.1111/apha.12174

23. Ogasawara R, Sato K, Matsutani K, Nakazato K, Fujita S. The order of concurrent endurance and resistance exercise modifies mTOR signaling and protein synthesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014 May; 306(10): E1155-62. doi: 10.1152/ajpendo.00647.2013

24. Antonio-Santos J, Ferreira DJ, Gomes Costa GL, Matos RJ, Toscano AE, Manhães-de-Castro R, et al. Resistance Training Alters the Proportion of Skeletal Muscle Fibers but Not Brain

Neurotrophic Factors in Young Adult Rats. *J Strength Cond Res.* 2016 Dec; 30(12): 3531-38. doi: 10.1519/JSC.0000000000001449

25. Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, Silveira LR, Carneiro EM, Boschero AC. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. *J Endocrinol.* 2011 Mar; 208(3): 257-64. doi: 10.1530/JOE-10-0450

26. Robineau J, Babault N, Piscione J, Lacombe M, Bigard AX. Specific Training Effects of Concurrent Aerobic and Strength Exercises Depend on Recovery Duration. *J Strength Cond Res.* 2016 Mar; 30(3): 672-83. doi: 10.1519/JSC.0000000000000798

27. Atherton PJ, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J Physiol.* 2012 Mar; 590(Pt 5): 1049-57. doi: 10.1113/jphysiol.2011.225003

28. Hamilton DL, Philp A. Can AMPK mediated suppression of mTORC1 explain the concurrent training effect? *Cell Mol Exerc Physiol.* 2013; 2(1): e4.

29. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev.* 2003 Aug; 17(15): 1829-34. doi: 10.1101/gad.1110003

30. Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2006 Oct; 576(Pt 2): 613-24. doi: 10.1113/jphysiol.2006.113175