

Research Paper



The Effect of Detraining and Retraining on the Gene Expression of ATF4 and P53 in Rat Plantaris Muscle after Hindlimb Suspension

Abdereza Kazemi ^{1*}, Fatemeh Zain al-Dini Raviz ²

1. Associate Prof, Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran.
2. MSc in Exercise Physiology, Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Kazemi A, Zain al-Dini Raviz F. [The Effect of Detraining and Retraining on the Gene Expression of ATF4 and P53 in Rat Plantaris Muscle after Hindlimb Suspension(Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*.2024; 23(4):273-285. 10.32592/jsmj.23.4.273

<https://doi.org/10.32592/jsmj.23.4.273>

ABSTRACT

Background and Objectives Resistance training through the changes in muscle mass and regulating the expression of muscle proteins, cause muscle hypertrophy and inhibit muscle atrophy. The purpose of this study was to investigate the effect of a detraining and retraining period on gene expression of ATF4 and P53 in the plantaris muscle of rats after hindlimb suspension.

Subjects and Methods In this study, 32 male rats aged 4 to 6 months were assigned randomly into four groups (N=8): 1- control (G1), 2- training-suspension-retraining (G2), 3- detraining-suspension-retraining (G3), and 4- training-suspension-detraining (G4). The duration of resistance training was four weeks, and the duration of the suspension protocol was two weeks. At the end of the study, the animals were anesthetized using chloroform and dissected. Then the plantaris muscle was separated. Gene expression was measured using Real Time-PCR. ANOVA and Tukey's tests were used to determine the difference between research variables.

Results A significant difference was observed between the research groups in ATF4 and p53 gene expression (F=16.57) (p=0.0001) and (F=55.07) (p=0.0001). In addition, there was a significant decrease in ATF4 and p53 gene expression in G2, G3 and G4 compared to G1. Also, ATF4 gene expression was significantly decreased in G2 compared to G3 (p<0.05).

Conclusion Overall, these findings support resistance training as a very efficient tool to prevent and inhibit atrophy caused by hindlimb suspension in the skeletal muscle of animal model. However, more animal and human research is needed in this area.

Keywords Resistance Training, P53, ATF4, Hindlimb suspension

Received: 11 Mar 2024
Accepted: 13 May 2024
Available Online: 20 NOV 2024

■ ■
*** Corresponding Author:**

Abdereza Kazemi

Address: Rafsanjan, Imam Khomeini Square, Vali Asr University, Rafsanjan, Faculty of Literature and Humanities, Department of Sports Sciences

Tel: 09133982706

E-Mail: rkazemi22@yahoo.com

Introduction

Muscle cells adapt according to stimuli such as physical activity or immobility. Resistance training increases muscle mass and inhibits atrophy by changing the muscle mass and regulating the expression of muscle proteins. On the other hand, the cross-sectional area of muscle fibers decreases due to removal of mechanical loading. Activating transcription factor-4 (ATF4) is a protein of the basic leucine zipper transcription factor family, whose expression leads to the activation of many genes involved in cellular responses to stressful conditions. ATF4 mRNA expression increases in atrophied muscle caused by limb suspension. Like ATF4, p53 is also a transcription factor that mediates cellular adaptation to stress. Transgenic mice expressing p53 have been reported to experience premature aging and muscle atrophy. Therefore, ATF4 and p53 probably cause immobility-induced atrophy. The purpose of this study was to investigate the effect of a non-training and retraining period on the expression of ATF4 and P53 genes in the plantaris muscle of male rats after lower limb suspension.

Methods

In this study, 32 male rats were randomly divided into 4 groups (N=8): Control group (G1), training-suspension-retraining group (G2), non-training-suspension-retraining group (G3), and training-suspension-non-training group (G4). In this study, only the lower limb suspension protocol was applied to the animals of the control group (G1). Animals in G2 participated in a resistance training program before and after applying the lower limb suspension protocol. Animals in G3 participated in a resistance training program only after applying the lower limb suspension protocol. Animals in G4 participated in a resistance training program only before applying the lower limb suspension protocol. At the end of the research, the animals were anesthetized, and their plantaris muscles were separated. To unload the lower limb, the method of Zhang et al. (2010) was used. The resistance training program used in the present study was designed based on the research of Kremer et al. (2013) with a slight modification. ATF4 and p53 gene expression levels were measured by real time-PCR quantitative method. To determine the difference between research variables, ANNOVA and Tukey's post hoc test were used.

Results

There was a significant difference between research groups in ATF4 gene expression ($F=16.57$) ($p=0.0001$). In addition, a significant decrease was observed in the expression of ATF4 gene in G2, G3

and G4 groups compared to G1. Also, ATF4 gene expression was significantly decreased in G2 group compared to G3 ($p<0.05$) (Figure 1).

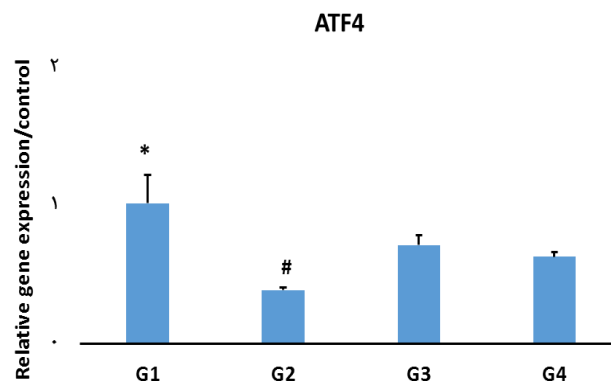


Figure 1: Changes in ATF4 gene expression in research groups at the end of the study. The sign * indicates a significant difference between G1 and other groups. The symbol # indicates significant difference with G3. G1= Control group, G2= Training-suspension-retraining group, G3= No-training-suspension-retraining group and G4= training-suspension-no-training group.

There was a significant difference between the research groups in p53 gene expression ($F=55.07$) ($p=0.0001$). In addition, a significant decrease was observed in the expression of p53 gene in G2, G3 and G4 groups compared to G1 ($p<0.05$) (Figure 2).

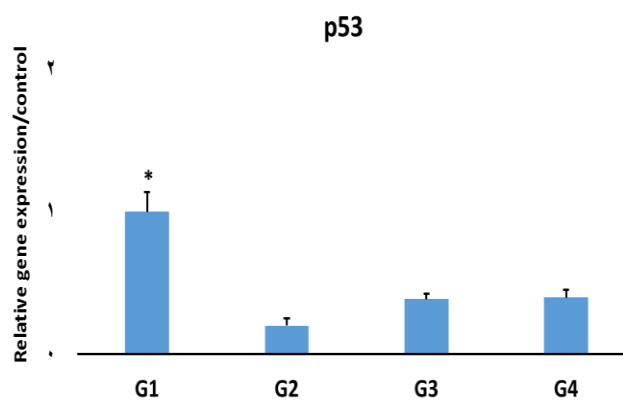


Figure 2: Changes in p53 gene expression in the study groups at the end of the study. The sign * indicates a significant difference between G1 and other research groups. G = Control group, G2= Training-suspension-retraining group, G3= No-training-suspension-retraining group and G4= Training-suspension-no-training group.

Conclusion

Overall, the findings of the present study showed that lower limb suspension leads to an unusual increase in the expression of ATF4 and p53 genes. On the other hand, performing a period of resistance training (before suspension, after suspension and before and after suspension) leads to a decrease in the expression of ATF4 and p53 genes. Also, in the training-suspension-retraining group, a greater decrease in ATF4 gene expression was observed compared to the non-training-suspension-retraining group, which shows that training-retraining is more effective in this regard. According to these findings, it can be said that resistance training is a very effective tool to prevent and control atrophy caused by immobility in the skeletal muscle of the animal model.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles of working with animals were approved by the ethics committee of Rafsanjan University of Medical Sciences (Ref. ID: IR.RUMS.REC.1400.272).

Funding

This article is not sponsored.

Authors contributions

Fatemeh Zain al-Dini Raviz was responsible for conducting the research, collecting and analyzing data, and writing the article. Abdolreza Kazemi provided supervision, guidance, and consultation throughout the research process and offered editorial feedback on the article.

Conflicts of interest

No conflict of interest has been declared by the authors.



Acknowledgements

This article is adapted from a Master's thesis in Exercise Physiology completed at Vali Asr University of Rafsanjan. We would like to express our gratitude to all those who contributed to this research.

اثر یک دوره بی‌تمرینی و باز‌تمرینی بر بیان ژن‌های ATF4 و P53 در عضله پلانتراریس موش صحرائی نر پس از تعلیق اندام تحتانی

عبدالرضا کاظمی^{1*}، فاطمه زین‌الدینی راویز²

1. دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران.
2. کارشناس ارشد، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران.

<p>Use your device to scan and read the article online</p> 	<p>Citation Kazemi A, Zain al-Dini Raviz F. [The Effect of Detraining and Retraining on the Gene Expression of ATF4 and P53 in Rat Plantaris Muscle after Hindlimb Suspension(Persian)]. <i>Jundishapur_Scientific Medical Journal</i>.2024; 23(4):273-285. 10.32592/jsmj.23.4.273</p> <p> https://doi.org/10.32592/jsmj.23.4.273</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

چکیده

زمینه و هدف: تمرین مقاومتی از طریق ایجاد تغییر در توده عضلات و تنظیم بیان پروتئین‌های عضلانی، باعث افزایش توده عضلات و مهار آتروفی می‌شود. هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر یک دوره بی‌تمرینی و باز‌تمرینی بر بیان ژن‌های ATF4 و P53 در عضله پلانتراریس موش صحرائی نر پس از تعلیق اندام تحتانی است.

روش بررسی: 32 سر موش صحرائی نر 4 تا 6 ماهه، به طور تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. گروه‌بندی حیوانات عبارت است از: 1. گروه کنترل (G1)؛ 2. گروه تمرین-تعلیق-باز‌تمرینی (G2)؛ 3. گروه بی‌تمرینی-تعلیق-باز‌تمرینی (G3) و 4. گروه تمرین-تعلیق-بی‌تمرینی (G4). طول مدت تمرین مقاومتی چهار هفته و طول مدت پروتکل تعلیق دو هفته بود. حیوانات در پایان پژوهش، با استفاده از کلروفورم بی‌هوش و تشریح شدند. سپس عضله پلانتراریس جدا شد. بیان ژن‌ها با استفاده از Real time-PCR اندازه‌گیری شد. برای تعیین تفاوت میان متغیرهای تحقیق از آزمون‌های تحلیل واریانس و توکی استفاده شد.

یافته‌ها: بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن‌های ATF4 و P53 تفاوت معناداری مشاهده شد ($F=16/57$) ($p=0/0001$) و ($F=55/07$) ($p=0/0001$). افزون بر آن، در بیان ژن ATF4 و P53 در گروه‌های G2، G3 و G4 نسبت به G1 کاهش معناداری مشاهده شد ($p<0/05$). همچنین بیان ژن ATF4 در گروه G2 نسبت به G3 کاهش معناداری داشت ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: در مجموع این یافته‌ها از تمرین مقاومتی به‌عنوان یک ابزار بسیار کارآمد در جهت پیشگیری و مهار آتروفی ناشی از بی‌حرکتی اندام در عضله اسکلتی مدل حیوانی حمایت می‌کند. اگرچه، هنوز تحقیقات حیوانی و انسانی بیشتری در این زمینه مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، ATF4، P53، تعلیق اندام تحتانی

تاریخ دریافت: 21 اسفند 1402
تاریخ پذیرش: 24 اردیبهشت 1403
تاریخ انتشار: 30 آبان 1403

نویسنده مسئول:

عبدالرضا کاظمی

نشانی: گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران.

تلفن: 09133982706

رایانامه: rkazemi22@yahoo.com

مقدمه

سازگاری‌های مفیدی در ویژگی‌های انقباضی عضله اسکلتی ایجاد می‌کند. افزایش سنتز پروتئین‌های عضلانی [12]، کاهش در میزان ژن مایوستاتین، تعدیل مسیرهای وابسته به کلسیم [13]، افزایش بیان سلول‌های ماهواره‌ای و بهبود آتروفی عضلانی [14] پس از تمرینات مقاومتی اثبات شده است. سورین جانگ (Suryun Jung) و همکاران (2015) در یک بررسی نشان داده‌اند که هشت هفته تمرین مقاومتی، تولید TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) را که در آتروفی عضلانی نقش دارد، کاهش و تولید اینترلوکین-6 (Interleukin-6) را که در افزایش توده عضلانی نقش دارد افزایش می‌دهد [15]. همچنین گزارش شده است که پس از یک دوره سه ماهه تمرین مقاومتی، بیان ژن‌های MuRF-1 (Muscle RING-finger protein-1) و MAFbx (Muscle Atrophy F-box) که نشانگرهای معتبری برای آتروفی عضلانی هستند، کاهش می‌یابد [14]. افزون بر آن نشان داده شده است که انجام تمرین‌های مقاومتی همراه با گلبکوزن کم عضلانی، ممکن است سازگاری‌های مرتبط با میتوکندری را از طریق سیگنال‌دهی با واسطه p53 و PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) افزایش دهد [16]. همچنین تمرین مقاومتی باعث افزایش بیان پروتئین ATF4 می‌شود [17]. با این حال درباره تاثیر یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی (تمرین مقاومتی) بر بیان ژن‌های ATF4 و P53 پس از تعلیق اندام تحتانی اطلاعات زیادی در دسترس نیست؛ بنابراین، با توجه به پیچیدگی‌های موجود در آتروفی عضلانی، برای درک بهتر مکانیسم‌های درگیر در این باره و کشف روش‌های موثر درمانی برای مقابله با وضعیت‌ها و بیماری‌هایی مانند دیستروفی عضلانی، پیری و آتروفی ناشی از بی‌حرکتی، بررسی تاثیر یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی پس از تعلیق اندام تحتانی بر شاخص‌های مرتبط با آتروفی عضلانی اهمیت بالایی دارد. بر این اساس، هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی بر بیان ژن‌های ATF4 و P53 در عضله پلاتناریس موش صحرائی نر پس از تعلیق اندام تحتانی است.

سلول‌های عضلانی با توجه به محرک‌هایی مانند فعالیت بدنی یا بی‌حرکتی سازگار می‌شوند. افزایش قدرت و نیروی عضلانی، در نتیجه افزایش توده عضلات اسکلتی به وجود می‌آید. از سوی دیگر، بی‌حرکتی، توده عضلات را کاهش می‌دهد. در چنین شرایطی کیفیت زندگی کم و عملکرد بدنی مختل می‌شود [1]. فعالیت بدنی به‌ویژه تمرین مقاومتی از طریق ایجاد تغییر در توده عضلات و همچنین تنظیم بیان پروتئین‌های عضلانی، باعث افزایش توده عضلات و مهار آتروفی می‌شود [2]. از سوی دیگر سطح مقطع تارهای عضلانی در اثر حذف فشار مکانیکی (بی‌حرکتی و یا تعلیق اندام)، کاهش می‌یابد [3].

فاکتور رونویسی فعال 4-ATF4⁺، پروتئینی از خانواده فاکتور رونویسی زیر لوسین پایه² است که بیان آن منجر به فعال شدن بسیاری از ژن‌های دخیل در پاسخ‌های سلولی به شرایط استرس‌زا می‌شود [4]. بیان mRNA ATF4 در عضله آتروفی‌شده ناشی از تعلیق اندام، افزایش می‌یابد [5]. مکانیسم‌های افزایش ATF4 در تارهای عضلانی تا حد زیادی ناشناخته است، اما ممکن است عواملی مانند eIF2 α یا FoxO3³ در این باره دخیل باشد. نشان داده شده است که مهارکننده سیگنالینگ کیناز eIF2 α (eIF2 a-S51A)، بیان ATF4 را افزایش و آتروفی را در شرایط گرسنگی کاهش می‌دهد [6].

همانند ATF4، p53⁵ نیز یک فاکتور رونویسی است که برای سازگاری سلولی با استرس وساطت می‌کند [7]. این پروتئین، ژن‌های هدف متعددی را فعال می‌کند و در پاسخ به استرس‌هایی مانند سمیت ژنتیکی⁶، انکوژن‌ها⁷، هایپوکسی⁸، گرسنگی و پیری باعث توقف چرخه سلولی و تحریک آپوپتوز می‌شود [8]. گزارش شده است که موش‌های ترانسژنیک که در آن‌ها p53 بیان می‌شود، زودتر از موعد پیر شده و آتروفی عضلانی را تجربه می‌کنند [9]. همچنین p53، بیان PW1⁹ را در تارهای عضلانی تنظیم می‌کند. این داده‌ها نشان می‌دهد که نیاز به فعالیت p53 و PW1 در ایجاد آتروفی است [10]. علاوه بر این، p21 یک واسطه پایین‌دست ATF4 و p53 در عضله در حال تعلیق در نظر گرفته می‌شود؛ بنابراین، احتمالاً ATF4 و p53 با افزایش بیان p21 باعث آتروفی ناشی از بی‌حرکتی می‌شوند [11]. به خوبی نشان داده شده است که تمرینات مقاومتی

کریمر (Kreamer) و همکاران (2013) و با اندکی اصلاح طراحی شد [19]. موش‌های گروه‌های تمرینی به مدت چهار هفته و هر هفته سه جلسه در معرض تمرین مقاومتی به صورت بالا رفتن از نردبان مخصوص جوندگان قرار گرفتند. تمرین‌های استفاده از نردبان یک متری با پله‌های 2 سانتی‌متری و شیب 75 درجه انجام شد. در آغاز و به منظور آشناسازی با برنامه تمرینی، موش‌ها با تمرین بالا رفتن از نردبان به مدت سه روز با آن آشنا شدند. یک استوانه مخصوص حمل وزنه با نوار فومی و یک بند به پایه دم موش متصل شد. وزن اولیه متصل به هر حیوان، 30 تا 50 درصد وزن بدن آن بود. پس از مرحله آشناسازی، موش‌ها در پایین نردبان قرار می‌گرفتند و با لمس دم به بالا رفتن از نردبان تشویق می‌شدند. هنگامی که موش‌ها به بالای نردبان می‌رسیدند، به آن‌ها اجازه داده می‌شد که به مدت دو دقیقه در یک قفس خانگی شبیه‌سازی شده استراحت کنند. پس از مدت استراحت، وزنه‌های اضافی در استوانه قرار داده شد و موش‌ها برای صعودهای بعدی به پایین نردبان بازگردانده می‌شدند. موش‌ها با حداکثر بار 50، 75، 90 و 100 درصد در مقایسه با جلسه تمرین قبلی از نردبان بالا می‌رفتند. این روش تا زمانی که تعداد هشت صعود به دست می‌آید یا تا زمانی که موش نمی‌توانست از تمام طول نردبان بالا برود، تکرار می‌شد. جلسه تمرین زمانی متوقف می‌شد که موش پس از سه ضربه متوالی به دمش از بالا رفتن از نردبان خودداری می‌کرد.

استخراج RNA و سنتز cDNA

حدود 50 میلی‌گرم بافت عضله پلاتناریس برای استخراج total RNA، به نسبت 1 به 10 در معرف کوازل (QIAzol Lysis Reagent) هموزن شد. جهت جدا کردن اجزاء پروتئینی، محصول در دمای 4°C 10 دقیقه، 12000g سانتریفیوژ و سپس به نسبت 1 به 0/5 با کلروفرم مخلوط و به مدت 15 ثانیه به شدت تکان داده شد. سپس در 4°C 15 دقیقه، 12000g سانتریفیوژ شد تا بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. در ادامه، بخش حاوی RNA برداشته شد و با نسبت 1 به 0/5 با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت 10 دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در 4°C 10 دقیقه، 12000g سانتریفیوژ شد. در ادامه، پلت‌های حاوی RNA در اتانول شست‌وشو داده و در 20 میکرولیتر آب RNase-Free حل شد. همچنین غلظت RNA با استفاده از دستگاه اسپندورف آلمانی (Eppendorff Germany) سنجش شد و نسبت 260 به 280 بین 1/8 تا 2 به عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. سنتز cDNA با استفاده از یک میکروگرم از RNA و با کیت سنتز cDNA ساخت فرمنتاز و آنزیم مخصوص (MuLV

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به صورت مقایسه‌ای با گروه کنترل انجام شد. تعداد 32 سر موش صحرایی نر 4 تا 6 ماهه، نمونه‌های پژوهش در نظر گرفته شدند. جهت آشنایی با محیط حیوان خانه، موش‌ها به مدت دو هفته در شرایط دمایی 22 ± 4 درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه ساعت تاریکی-روشنایی در آزمایشگاه حیوانات نگهداری و با غذای مخصوص و آب تغذیه می‌شدند. پژوهش پیش رو بر اساس اصول اخلاقی و دستورالعمل‌های بهداشتی کار با حیوانات در دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان با تاییدیه اخلاق به شماره IR.RUMS.REC.1400.272 انجام شد. موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند و هر روز به وضعیت بهداشتی آن‌ها رسیدگی می‌شد. گروه‌بندی حیوانات عبارت است از: 1. گروه کنترل (G1)؛ 2. گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین (G2)؛ 3. گروه بی‌تمرینی-تعلیق-بازتمرین (G3) و 4. گروه تمرین-تعلیق-بی‌تمرینی (G4). در این پژوهش بر روی حیوانات گروه کنترل (G1)، تنها پروتکل تعلیق اندام تحتانی اعمال شد. حیوانات گروه شماره 2 (G2)، پیش و پس از اعمال پروتکل تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه تمرین مقاومتی شرکت کردند. حیوانات گروه شماره 3 (G3)، تنها پس از اعمال پروتکل تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه تمرین مقاومتی شرکت کردند. حیوانات گروه شماره 4 (G4)، تنها پیش از اعمال پروتکل تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه تمرین مقاومتی شرکت کردند. حیوانات در پایان پژوهش، با استفاده از کلروفرم بیهوش و بلافاصله وزن‌کشی شدند. با استفاده از تیغ جراحی استریل‌شده برشی در قسمت پشت ساق پای حیوان ایجاد و عضله پلاتناریس با قطع تاندون پروگزیمال و دیستال جدا شد. بافت‌های مد نظر با ترازوی آزمایشگاهی (دقت 0/0001؛ مدل GR200 ساخت شرکت AND کشور ژاپن) وزن‌کشی و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و تا انجام آزمایش‌های سلولی و مولکولی در فریزر نگهداری شد.

پروتکل تعلیق اندام تحتانی

برای بدون بار کردن اندام تحتانی از روش تعلیق اندام تحتانی، از روش ژانگ (Zhang) و همکاران (2010) استفاده شد. به طور خلاصه در این روش با استفاده از چسب‌های ارتوپدی و حلقه فلزی، یک سوم دیستال دم حیوان به میله‌های فلزی بالای قفس متصل شد. ارتفاع تعلیق به اندازه‌ای بود که اندام‌های تحتانی حیوان با هیچ سطح حمایتی تماس پیدا نکند. دست‌های حیوان برای حرکت و دسترسی آزادانه به غذا و آب با کف قفس تماس داشتند. طول مدت تعلیق اندام تحتانی، دو هفته بود [18].

برنامه تمرین مقاومتی

برنامه تمرین مقاومتی استفاده‌شده در پژوهش حاضر بر اساس پژوهش

(Reverse Transcriptase) انجام گرفت.

Real time – PCR

(Information) و با شرکت ماکروژن (Macrogen Inc. Seoul, Korea) انجام شد. توالی پرایمرهای استفاده شده در این پژوهش در جدول (۱) گزارش شده است. همچنین ژن GAPDH ژن کنترل در نظر گرفته شد. برنامه دمایی استفاده شده در Real time-PCR شامل: 95°C به مدت 10 دقیقه، 95°C به مدت 15 ثانیه، 60°C به مدت 1 دقیقه (تکرار 40 چرخه) بود. میزان بیان ژن‌های مد نظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ اندازه‌گیری شد [20].

اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های ATF4 و P53 با روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix syber green II انجام شد (Applied Biosystems, USA). مخلوط واکنش در حجم نهایی 20 میکرولیتر و هر واکنش به صورت تکراری انجام گرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌ها در بانک ژنی NCBI (National Center for Biotechnology) انجام گرفت.

جدول 1. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

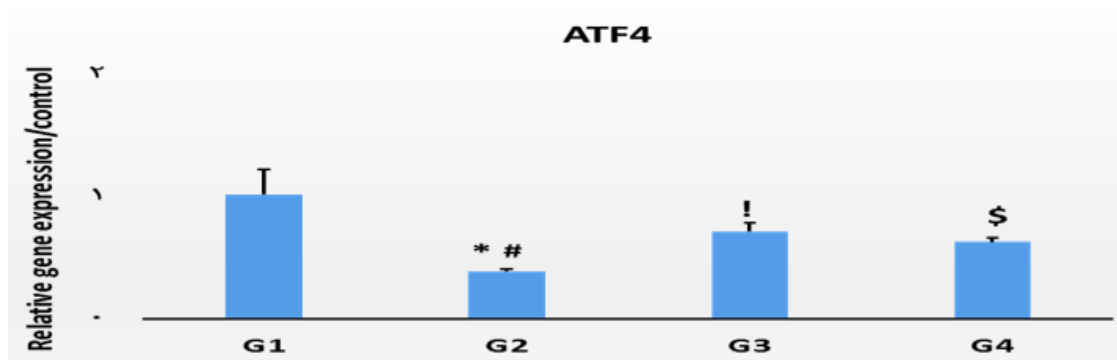
نام ژن	توالی پرایمر
r-ATF4-f	CTTTTCCGGGACAGATTGGAT
r-ATF4-r	TTGGACTAGAGGGGCAAAAAG
r-p53-f	TCATGGAGGATTCACAGTCGG
r-p53-r	GGCCTTCTAACAACCTCTGCAA
r-GAPDH-F	AGGTCGGTGTGAACGGATTG
r-GAPDH-R	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA

در این پژوهش، تغییرات بیان ژن‌های ATF4 و P53 در عضله پلاتاریس موش‌های صحرایی نر پس از یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی پس از تعلیق اندام تحتانی ارزیابی شد. یافته‌های به‌دست‌آمده از تحلیل‌های آماری نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن ATF4 تفاوت معناداری وجود دارد ($F=16/57$) ($p=0/0001$). افزون بر آن، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در بیان ژن ATF4 در گروه‌های G2، G3 و G4 در مقایسه با G1 کاهش معناداری مشاهده شد. همچنین بیان ژن ATF4 در گروه G2 در مقایسه با G3 کاهش معناداری داشت ($p<0/05$) (شکل 1).

از آمار توصیفی و استنباطی به ترتیب برای توصیف اطلاعات و آزمون فرضیه‌های پژوهش استفاده شد. جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها و نیز همگن بودن واریانس‌ها به ترتیب از آزمون‌های آماری کولموگروف اسمیرنوف (Kolmogorov–Smirnov) و لون (Levene) استفاده شد. برای تعیین تفاوت میان متغیرهای پژوهش از آزمون تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) در سطح معناداری 0/05 استفاده شد. تمامی تحلیل‌های آماری با نرم افزار SPSS22 انجام شد.

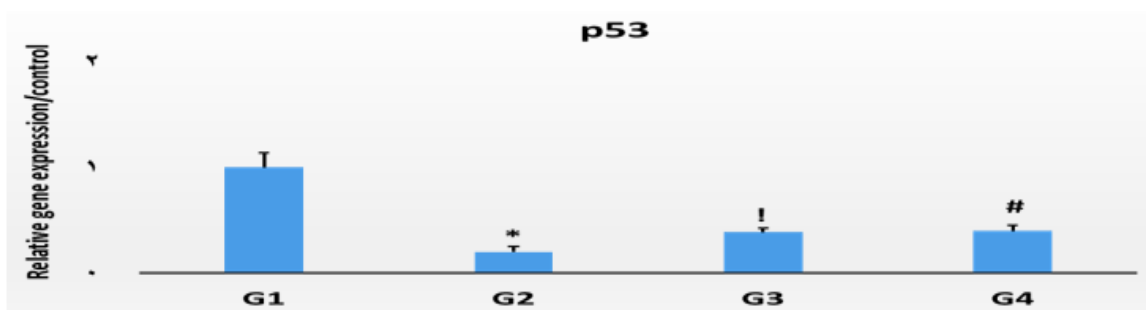
یافته‌ها

شکل 1. تغییرات بیان ژن ATF4 در گروه‌های پژوهش در پایان پژوهش. علامت‌های * و ! و \$ نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه G1؛ علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه G1؛ G3 = گروه کنترل، G2 = گروه تمرین-تعلیق-بازتمرینی، G3 = گروه بی‌تمرینی-تعلیق-بازتمرینی و G4 = گروه تمرین-تعلیق-بی‌تمرینی.



یافته‌های به‌دست‌آمده از تحلیل‌های آماری نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در بیان آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در بیان ژن p53 در گروه‌های G2، G3 و G4 در مقایسه با G1 کاهش معناداری مشاهده شد ($p < 0/05$) (شکل 2).

شکل 2. تغییرات بیان ژن p53 در گروه‌های پژوهش در پایان پژوهش. علامت‌های * و ! و # نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه G1: G1 = گروه کنترل، G2 = گروه تمرین-تعلیق-بازتمرینی، G3 = گروه بی‌تمرینی-تعلیق-بازتمرینی و G4 = گروه تمرین-تعلیق-بی‌تمرینی.



بحث

اسکلتی تند و کند، انقباض به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد [20]. همچنین با استفاده از مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که سه روز بی‌حرکتی باعث آتروفی عضلانی و افزایش بیان ATF4 و p53 می‌شود که با پژوهش پیش رو همخوانی دارد. افزون بر آن، تارهای عضلانی بدون ATF4 و p53 تا حدی در برابر آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی، مقاوم هستند و بیان اجباری ATF4 و p53 باعث آتروفی تارهای عضلانی در غیاب بی‌حرکتی می‌شود [11]. کریس مک‌گلوری (Chris Mcglory) و همکاران (2019) نیز در زنان جوان،

در پژوهش پیش رو تاثیر یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی بر بیان ژن‌های ATF4 و p53 در عضله پلانتریس موش صحرایی نر پس از تعلیق اندام تحتانی بررسی شد. یافته‌ها نشان می‌دهد که تعلیق اندام تحتانی منجر به افزایش نامتعارف در بیان ژن‌های ATF4 و p53 می‌شود. همسو با این پژوهش، رحمتی و همکاران (2021) در پژوهشی با عنوان پاسخ تطبیقی عضلات اسکلتی تند و کند انقباض به دنبال تعلیق مکانیکی اندام عقبی در موش‌های صحرایی نر ویستار نشان داده‌اند که سطوح بیان ATF4 و p53 در عضلات

عضله پلاتناریس موش‌های صحرای وپستار پرداخته شد، آشکار شد که در بیان ژن MAFbx در گروه تمرین استقامتی-لیگاسیون عصبی در مقایسه با گروه کنترل-لیگاسیون عصبی افزایش معناداری مشاهده شد. به طور کلی یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که فعالیت کاهش یافته به شکل لیگاسیون عصبی پس از تمرین استقامتی می‌تواند منجر به ایجاد اثرهای مخربی بر دستگاه عضلانی و ظهور نشانه‌های آتروفی عضلانی شود [24]. مداحی و همکاران (1401) در بررسی اثر کاهش فعالیت بدنی پس از یک دوره تمرین مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر بیان ژن‌های Atrogin-1 و MuRF-1 که نشانگرهای معتبری برای آتروفی عضلانی هستند، نشان دادند که میزان بیان ژن MuRF-1 در گروه تمرین ترکیبی/کاهش فعالیت بدنی و گروه تمرین مقاومتی/کاهش فعالیت بدنی در مقایسه با گروه کنترل/کاهش فعالیت بدنی به طور معناداری کمتر است. از سوی دیگر، درباره ژن Atrogin-1 تنها گروه تمرین ترکیبی/کاهش فعالیت بدنی در مقایسه با گروه کنترل/کاهش فعالیت بدنی کاهش معناداری داشت. با توجه به این یافته‌ها، به نظر می‌رسد موش‌هایی که در برنامه تمرینی آن‌ها تمرین مقاومتی بود، در مقایسه با گروهی که تنها تمرین استقامتی انجام دادند، در برابر آتروفی ناشی از کاهش فعالیت بدنی مقاوم‌تر هستند [25].

آتروفی عضله اسکلتی ناشی از بی‌حرکتی، یک بیماری شایع و جدی است، اما مکانیسم‌های مولکولی آن به خوبی شناخته نشده است. نشان داده شده است که ATF4 به آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی (تعلیق اندام) کمک می‌کند؛ با این حال، واضح است که ATF4 تنها عامل دخیل در این باره نیست [26]. گزارش شده است که p53، یک واسطه کلیدی مستقل از ATF4 در آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی است. یافته‌های پژوهشی از این نتیجه‌گیری حمایت می‌کنند؛ چراکه بی‌حرکتی باعث افزایش بیان p53 می‌شود و p53 حتی در غیاب ATF4 باعث آتروفی تارهای عضلانی می‌شود. بیان ترکیبی p53 و ATF4 باعث آتروفی بیشتر در مقایسه با هر یک از این فاکتورهای رونویسی به تنهایی می‌شود. کاهش بیان p53 در تارهای عضلانی، محافظت نسبی را در برابر آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی ایجاد می‌کند و هنگامی که با کاهش بیان ATF4 همراه باشد، تقریباً محافظت کامل در برابر آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی ایجاد می‌کند. این نتایج، نشان می‌دهد که بی‌حرکتی، بیان p53 و ATF4 را افزایش می‌دهد، که مسیرهای مستقل و افزودنی (Additive) را برای آتروفی عضله اسکلتی وساطت می‌کنند [11]. ماهیت مسیرهای p53 و ATF4 امکان کنترل ترکیبی حداقل یک عامل پایین دست به نام p21 را فراهم می‌کند. بی‌حرکتی به شدت بیان mRNA p21 را (به روشی که هم به p53 و هم به ATF4 وابسته است) القا می‌کند. علاوه بر این، p53، مانند ATF4، برای افزایش بیان mRNA p21 و پروتئین p21

نشان دادند که در پاسخ به بی‌حرکتی، بیان ژن ATF4 و p53 افزایش می‌یابد [21]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ژن‌های ATF4 و p53 شاخص‌های معتبری برای آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی هستند.

از سوی دیگر نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام یک دوره تمرین مقاومتی (پیش از تعلیق، پس از تعلیق و پیش و پس از تعلیق) منجر به کاهش در بیان ژن‌های ATF4 و p53 می‌شود. همچنین در موش‌هایی که برنامه تمرینی را هم در مرحله پیش از تعلیق انجام تحتانی و هم در مرحله پس از تعلیق اندام تحتانی انجام دادند، در مقایسه با گروهی که برنامه تمرینی را تنها در مرحله پس از تعلیق انجام تحتانی انجام دادند، کاهش بیشتری در بیان ژن ATF4 مشاهده شد که نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر تمرین-بازتمرینی در این باره دارد. همچنین در این پژوهش برای نخستین بار به بررسی تاثیر یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی بر بیان ژن‌های ATF4 و p53 در عضله اسکلتی به دنبال تعلیق اندام تحتانی پرداخته شد و این امر مقایسه نتایج پژوهش را با پژوهش‌های دیگر دشوار می‌کند، با این حال در پژوهش پیشین تأثیر تعلیق مکانیکی اندام تحتانی بر بیان ژن‌های آتروژنیک (TRAF6 (Tumor necrosis factor 6 (TNFR)-associated factor) و MuRF1) در عضله نعلی موش‌های صحرایی پرداخته شد. نتایج نشان داد که پس از 14 روز تعلیق اندام تحتانی، وزن نسبی عضله نعلی، به طور معناداری کاهش یافت، که با افزایش معنادار بیان ژن TRAF6 و افزایش غیرمعنادار بیان ژن MuRF1 همراه بود. با توجه به این نتایج، می‌توان گفت که TRAF6 و عامل پایین دست آن، MuRF1 می‌توانند در تنظیم توده عضلانی در شرایط تعلیق اندام تحتانی درگیر باشند [22]. همچنین در پژوهشی دیگر که در آن اثر کاهش فعالیت بدنی از طریق خراش عصب نخاعی (CCI) (Chronic Constriction Injury) بر بیان ژن‌های درگیر در جریان کلسیم (ژن‌های STIM1 (Stromal interaction molecule 1) ORAI1 (Calcium release-activated calcium channel) protein 1) و MG29 (Mitsugumin 29)) در عضله نعلی موش‌های صحرایی پس از سه مدل تمرین ورزشی بررسی شد، نشان داده شد که بیان ژن‌های STIM1 و MG29 در گروه CCI-تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه sham-CCI و تمرین استقامتی به طور معناداری بیشتر است. همچنین بیان ژن ORAI1 در گروه CCI-تمرین ترکیبی در مقایسه با سایر گروه‌های پژوهش به طور معناداری بیشتر است. این نتایج نشان می‌دهد که احتمالاً کاهش فعالیت بدنی به شکل CCI سبب اختلال در هموستاز کلسیم شده و از طرف دیگر تمرین‌های ورزشی ترکیبی بیان ژن‌های درگیر در جریان کلسیم را افزایش داده و با اختلال در هموستاز کلسیم و در نتیجه آتروفی عضلانی مقابله می‌کند [23]. در پژوهش دیگری که در آن به بررسی اثر لیگاسیون عصب نخاعی پس از تمرین‌های استقامتی بر بیان ژن‌های MST1 و MAFbx

عضله اسکلتی کافی است.

همکاران (2017) نشان دادند که تمرین مقاومتی با کاهش مسیرهای داخل سلولی کاتابولیک مانند TNF- α ، TWEAK/Fn14، FOXO-1، Atrogin-1، Myostatin و افزایش مسیرهای آنابولیک مانند IGF-1-mTOR-MyoD و p70S6sk-1 (Myoblast determination protein 1) در عضلات موش‌های تمرین کرده مرتبط است. این یافته‌ها به اهمیت تمرین مقاومتی در تعدیل بیان ژن‌های درون سلولی مرتبط با سازگاری‌های مورفولوژیک و سوخت و سازی در عضله اسکلتی اشاره دارد [31]. همچنین تمرین‌های مقاومتی با افزایش بیان PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) منجر به حفظ توده عضلانی و به تأخیر انداختن آتروفی عضلانی می‌شود. PGC-1 α از فاکتورهای بسیار مهمی است که در تنظیم و هماهنگ کردن ژن‌های مربوط به هایپرتروفی عضلانی نقش موثری دارد [32]. علاوه بر این، PGC-1 α تا حد زیادی از آتروفی عضلانی در برابر شرایطی مانند گرسنگی، تعلیق اندام و قطع عصب جلوگیری می‌کند [33].

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به محدودیت در ارزیابی تنها دو ژن از ژن‌های مرتبط با آتروفی ناشی از بی‌حرکی (ژن‌های ATF4 و P53) اشاره کرد که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی به این محدودیت توجه و به ارزیابی سایر ژن‌های مرتبط با آتروفی عضلانی پرداخته شود. همچنین از دیگر محدودیت‌های این پژوهش، اندازه‌گیری نکردن میزان پروتئین ژن‌های مد نظر است؛ چراکه اندازه‌گیری میزان پروتئین نسبت به بیان ژن، شاخص مناسب‌تری است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش نشان داد که تعلیق اندام تحتانی ممکن است منجر به افزایش نامتعارف در بیان ژن‌های ATF4 و P53 شود؛ زیرا در نتیجه انجام یک دوره تمرین مقاومتی (پیش از تعلیق، پس از تعلیق و پیش و پس از تعلیق)، بیان ژن‌های ATF4 و P53 کاهش یافت. همچنین در گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین در مقایسه با گروه بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین کاهش بیشتری در بیان ژن ATF4 مشاهده شد که ممکن است به دلیل اثربخشی بیشتر تمرین-بازتمرین باشد. در مجموع این یافته‌ها تمرین مقاومتی را یک ابزار بسیار کارآمد در جهت پیشگیری و مهار آتروفی ناشی از بی‌حرکتی اندام در عضله اسکلتی مدل حیوانی تقویت می‌کند؛ اگرچه، هنوز به تحقیقات حیوانی و انسانی بیشتری در این باره نیاز است.

همچنین p21 برای آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی، و ناشی از p53 و ATF4 ضروری است؛ بنابراین، p53 و ATF4 به طور مشترک بیان p21 را در طول بی‌حرکتی القا می‌کنند که منجر به آتروفی عضلانی می‌شود [11]. اگرچه p21 یک واسطه کلیدی پایین دست p53 و ATF4 است، به روشنی مشخص شده است که p53 و ATF4 بسیاری از ژن‌ها را تنظیم می‌کنند و با مکانیسم‌های اضافی، آتروفی عضلانی را القا می‌کنند. برای مثال، ATF4 با فعال کردن ژن Gadd45a (Growth arrest and DNA-damage-inducible protein 45a) باعث آتروفی عضلانی می‌شود. Gadd45a برای القای آتروفی عضلانی کافی است و تا حدی آتروفی عضلانی در زمان تعلیق اندام، نیازمند به آن است [26].

در آتروفی ناشی از بی‌حرکتی، مسیر AKT (Protein kinase B)-mTOR (Mammalian target of rapamycin) یکی از مسیرهای بسیار مهم است. همچنین از آنجایی که IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) از طریق مسیر AKT-mTOR نقش مهمی در تولید پروتئین‌های عضلانی دارد، کاهش آن می‌تواند منجر به آتروفی شود. از سوی دیگر، مهار مسیر IGF1-PI3K-AKT با افزایش بیان ژن‌های MuRF-1 و MAFbx ارتباط دارد [27]. پیشنهاد شده است که AKT می‌تواند تحت شرایط آنابولیک منجر به فسفریله شدن FoxO (The forkhead box, subgroup O) و مهار آن شود که در نتیجه آن، آتروفی نیز مهار می‌شود. از سوی دیگر، در شرایط کاتابولیک، AKT غیرفعال شده و FoxO به شکل دفسفریله خود برمی‌گردد. این فرایند منجر به فعال‌سازی ژن‌های مرتبط با مرگ سلولی می‌شود. همچنین بیش‌فعالی FoxO با افزایش MAFbx و MuRF-1 منجر به آتروفی می‌شود [28]. از دیگر ساز و کارهای مرتبط با آتروفی عضلانی می‌توان به نقش سایتوکاین‌های التهابی اشاره کرد. سایتوکاین‌های التهابی با فعال‌سازی مسیرهای کاتابولیک، مهار فعالیت عوامل رشدی و کاهش ظرفیت بازسازی توده عضلانی منجر به تحلیل توده عضلات می‌شوند [29]. TWEAK (Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) از اعضای خانواده TNF- α است که با گیرنده Fn14 (Fibroblast growth factor-inducible 14) آتروفی عضلانی را تحریک می‌کند [20]. به این منظور گفته شده است که مسیر TWEAK/Fn14 با TRAF-6 (Nuclear factor kappa B) فعال شده و به دنبال آن، NF- κ B (Nuclear factor kappa B) منجر به بیان افزایش یافته MuRF-1 و ایجاد آتروفی عضلانی می‌شود [30].

تمرین‌های مقاومتی از طریق ساز و کارهای مختلفی بر توده و سطح مقطع تارهای عضلانی تأثیر می‌گذارند. مانوئل بنیشیو (Manoel Benício) و

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پژوهش حاضر بر اساس کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات در دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان با تاییدیه اخلاق به شماره IR.RUMS.REC.1400.272 انجام شد.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

مشارکت نویسندگان

امور مربوط به اجرای پژوهش، گردآوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها و همچنین نگارش مقاله را فاطمه زین‌الدینی راویز انجام داد. عبدالرضا کاظمی وظیفه نظارت، راهنمایی و مشاوره در اجرای پژوهش و اصلاحات مقاله را بر عهده داشت.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

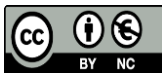
این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان است. از تمامی کسانی که در این پژوهش ما را یاری کردند تقدیر و تشکر می‌شود.

References

- [1] Lynch RL, Konicek BW, McNulty AM, Hanna KR, Lewis JE, Neubauer BL, Graff JR. The progression of LNCaP human prostate cancer cells to androgen independence involves decreased FOXO3a expression and reduced p27KIP1 promoter transactivation. *Molecular Cancer Research*. 2005 Mar 1;3(3):163-9. [[10.1158/1541-7786.MCR-04-0163](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-04-0163)] [PMID]
- [2] Rodriguez J, Vernus B, Chelhi I, Cassar-Malek I, Gabillard JC, Hadj Sassi A, Seillie I, Picard B, Bonniet A. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014 Nov;71:4361-71. [[10.1007/s00018-014-1689-x](https://doi.org/10.1007/s00018-014-1689-x)] [PMID]
- [3] Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Kaneko T, Tahara S, Ohno H, Goto S. Single bout of exercise eliminates the immobilization-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochemistry international*. 2001 Jul 1;39(1):33-8. [[10.1016/s0197-0186\(01\)00003-1](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00003-1)] [PMID]
- [4] Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calfon M, Sadri N, Yun C, Popko B, Paules R, Stojdl DF. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Molecular cell*. 2003 Mar 1;11(3):619-33. [[10.1016/s1097-2765\(03\)00105-9](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00105-9)] [PMID]
- [5] Adams CM, Ebert SM, Dyle MC. Role of ATF4 in skeletal muscle atrophy. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2017 May 1;20(3):164-8. [[10.1097/MCO.0000000000000362](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000362)] [PMID]
- [6] Ebert SM, Monteys AM, Fox DK, Bongers KS, Shields BE, Malmberg SE, Davidson BL, Suneja M, Adams CM. The transcription factor ATF4 promotes skeletal myofiber atrophy during fasting. *Molecular endocrinology*. 2010 Apr 1;24(4):790-9. [[10.1210/me.2009-0345](https://doi.org/10.1210/me.2009-0345)] [PMID]
- [7] Puzio-Kuter AM. The role of p53 in metabolic regulation. *Genes & cancer*. 2011 Apr;2(4):385-91. [[10.1177/1947601911409738](https://doi.org/10.1177/1947601911409738)] [PMID]
- [8] Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international*. 2015 Mar;96:183-95. [[10.1007/s00223-014-9915-y](https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y)] [PMID]
- [9] Schwarzkopf M, Coletti D, Sassoon D, Marazzi G. Muscle cachexia is regulated by a p53-PW1/Peg3-dependent pathway. *Genes & development*. 2006 Dec 15;20(24):3440-52. [[10.1101/gad.412606](https://doi.org/10.1101/gad.412606)] [PMID]
- [10] Schwarzkopf M, Coletti D, Marazzi G, Sassoon D. Chronic p53 activity leads to skeletal muscle atrophy and muscle stem cell perturbation. *Basic Appl Myol*. 2008;18(5):131-8.
- [11] Fox DK, Ebert SM, Bongers KS, Dyle MC, Bullard SA, Dierdorff JM, Kunkel SD, Adams CM. p53 and ATF4 mediate distinct and additive pathways to skeletal muscle atrophy during limb immobilization. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014 Aug 1;307(3):E245-61. [[10.1152/ajpendo.00010.2014](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00010.2014)] [PMID]
- [12] Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Volpi E, Wolf SE, Morio B, Chinkes DL, Paddon-Jones D, Wolfe RR. Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004 Sep;287(3):E513-22. [[10.1152/ajpendo.00334.2003](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2003)] [PMID]
- [13] Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixao NA, Campos JC, Ferreira JC, Leal ML, Negro CE, Moriscot AS, Wisløff U, Brum PC. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. [[10.1371/journal.pone.0041701](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041701)] [PMID]
- [14] Shefer G, Rauner G, Yablonka-Reuveni Z, Benayahu D. Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PLoS one*. 2010 Oct 12;5(10):e13307. [[10.1371/journal.pone.0013307](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013307)] [PMID]
- [15] Jung S, Ahn N, Kim S, Byun J, Joo Y, Kim S, Jung Y, Park S, Hwang I, Kim K. The effect of ladder-climbing exercise on atrophy/hypertrophy-related myokine expression in middle-aged male Wistar rats. *The Journal of Physiological Sciences*. 2015 Nov;65:515-21. [[10.1007/s12576-015-0388-1](https://doi.org/10.1007/s12576-015-0388-1)] [PMID]
- [16] Camera DM, Hawley JA, Coffey VG. Resistance exercise with low glycogen increases p53 phosphorylation and PGC-1 α mRNA in skeletal muscle. *European journal of applied physiology*. 2015 Jun;115:1185-94. [[10.1007/s00421-015-3116-x](https://doi.org/10.1007/s00421-015-3116-x)] [PMID]
- [17] D'Hulst G, Masschelein E, De Bock K. Resistance exercise enhances long-term mTORC1 sensitivity to leucine. *Molecular metabolism*. 2022 Dec 1;66:101615. [[10.1016/j.molmet.2022.101615](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101615)] [PMID]
- [18] Zhang BT, Yeung SS, Liu Y, Wang HH, Wan YM, Ling SK, Zhang HY, Li YH, Yeung EW. The effects of low frequency electrical stimulation on satellite cell activity in rat skeletal muscle during hindlimb suspension. *BMC cell biology*. 2010 Dec;11:1-9. [[10.1186/1471-2121-11-87](https://doi.org/10.1186/1471-2121-11-87)] [PMID]
- [19] Kraemer WJ, Flanagan SD, Volek JS, Nindl BC, Vingren JL, Dunn-Lewis C, Comstock BA, Hooper DR, Szivak TK, Looney DP, Maresh CM. Resistance exercise induces region-specific adaptations in anterior pituitary gland structure and function in rats. *Journal of Applied Physiology*. 2013 Dec 1;115(11):1641-7. [[10.1152/jappphysiol.00687.2013](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00687.2013)] [PMID]
- [20] Rahmati M, Kazemi A, Zarei L, Abbasi Moghadam M. Adaptive response of slow and fast skeletal muscle following mechanical hindlimb suspension in Wistar male rats. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2021 Dec 1;1(3):124-32.
- [21] Mcglory C, Gorissen SH, Kamal M, Bahniwal R, Hector AJ, Baker SK, Chabowski A, Phillips SM. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates skeletal muscle disuse atrophy during two weeks of unilateral leg immobilization in healthy young women. *The FASEB Journal*. 2019 Mar;33(3):4586-97. [[10.1096/fj.201801857RRR](https://doi.org/10.1096/fj.201801857RRR)] [PMID]
- [22] Kazemi A, Masoumpor Z, Dakhili A, Zangiabadi A, Fathi I. The Effect of mechanical unloading on TRAF6 and MuRF1 genes expression in soleus muscle of male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021 Feb 19;13(2):67-74.
- [23] Kazemi AR, Navidi Z, Nekoie N, Salari S. The Effect of Decreased Physical Activity Through Chronic Constriction Injury on Calcium Flux Gene Expression in Soleus Muscle of Wistar Rats After Three Exercise Models. *Community Health Journal*. 2022 Sep 23;16(3):47-58.
- [24] Kazemi A, Kerendi H, Khajehpour Z. Effect of Spinal Nerve Ligation after Endurance Training on the Gene Expression of MST1 and MAFbx in Plantaris Muscle of Male Wistar Rats.

Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2022 May 10;32(209):1-2.

- [25] Madahi M, Gharakhanlou R, Kazemi A, Azarbayjani MA. Effect of Reduced Physical Activity on Murf-1 and Atrogin-1 Gene Expression in Soleus Muscle of Wistar Rats Following Endurance, Resistance and Combined Training. *The Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2022 May 1;11(2):250-63.
- [26] Ebert SM, Dyle MC, Kunkel SD, Bullard SA, Bongers KS, Fox DK, Dierdorff JM, Foster ED, Adams CM. Stress-induced skeletal muscle Gadd45a expression reprograms myonuclei and causes muscle atrophy. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Aug 10;287(33):27290-301. [[10.1074/jbc.M112.374777](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.374777)] [PMID]
- [27] Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014 Sep 15;307(6):E469-84. [[10.1152/ajpendo.00204.2014](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014)] [PMID]
- [28] Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, Goldberg AL, Spiegelman BM. PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 Oct 31;103(44):16260-5. [[10.1073/pnas.0607795103](https://doi.org/10.1073/pnas.0607795103)] [PMID]
- [29] Rahmati M, Ghanbarzadeh M, Aghaei MH. The Effect of Decreased Activity in the Form of Neuropathic Pain on GSK-3 β Gene Expression in Sciatic Nerve Fiber of Male Wistar Rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2018 Apr 10;12(2):11-8.
- [30] Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H, Makonchuk DY, Glass DJ, Kumar A. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *The Journal of cell biology*. 2010 Mar 3;188(6):833. [[10.1083/jcb.200909117](https://doi.org/10.1083/jcb.200909117)] [PMID]
- [31] Ribeiro MB, Guzzoni V, Hord JM, Lopes GN, Marqueti RD, de Andrade RV, Selistre-de-Araujo HS, Durigan JL. Resistance training regulates gene expression of molecules associated with intramyocellular lipids, glucose signaling and fiber size in old rats. *Scientific reports*. 2017 Aug 17;7(1):8593. [[10.1038/s41598-017-09343-6](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09343-6)] [PMID]
- [32] Ruas JL, White JP, Rao RR, Kleiner S, Brannan KT, Harrison BC, Greene NP, Wu J, Estall JL, Irving BA, Lanza IR. A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell*. 2012 Dec 7;151(6):1319-31. [[10.1016/j.cell.2012.10.050](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.050)] [PMID]
- [33] Zhang Z, Wang B, Fei A. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophic effect of exercise training through AMPK-PGC1 α signaling in heart failure mice. *Archives of Medical Science*. 2019 Jan 1;15(1):214-22. [[10.5114/aoms.2018.81037](https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81037)] [PMID]



©2024 by the authors. Licensee AJUMS, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).