

Response of agrin, mTOR and AKT proteins in dual resistance-cognitive exercises of healthy people

SaeedAliazam¹, FarshadGhazalian², ShahramSoheili³, HosseinAbedNatanzi⁴, Mandana Gholami.⁵

1.PhD Candidate PhD Candidate, Department of Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2.Associate Professor Associate Professor, Department of Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (Corresponding Author). phdghazalian@gmail.com

3.Assistant Professor Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Guilan, Rasht, Iran.

4.Assistant Professor Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

5.Assistant Professor Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 26/04/2023

Accepted: 19/09/2023

Abstract

Introduction: Considering the importance of agrin, mTOR and AKT proteins in cognitive and physiological function, knowing the effects of different exercise programs is of particular importance.

Aim: The purpose of this study was to investigate the responses of agrin, mTOR and AKT proteins in dual resistance-cognitive exercises of healthy people.

Method: The research method is semi-experimental. 10 healthy men were randomly divided into two groups (resistance-cognitive group of 5 people and resistance group of 5 people). Resistance contraction included eccentric and concentric knee extension with maximum strength and speed. The contractions included 12 sets of 10 repetitions for the right leg, and in the cognitive group, cognitive task exercises included counting numbers in reverse, multiplying and dividing numbers, counting the months of the year, and counting coins simultaneously with facial resistance exercises. Took A biopsy was performed at the beginning and end of the study. To analyze the data, dependent t statistical method and covariance test were performed in SPSS21 software.

Results: The results showed that the intra-group changes of mTOR and AKT proteins after one activity session were significant in the resistance-cognitive and resistance groups ($p \leq 0.05$). However, the inter-group changes of agrin, mTOR and AKT proteins showed no difference between the two groups.

Conclusion: The present study showed that a session of resistance and resistance-cognitive activity leads to changes in the factors involved in the strength and hypertrophy of skeletal muscles. In addition, these changes are generally more resistance-cognitive in the resistance group.

Keywords: Resistance-Cognitive, Cognitive Function, MTOR and AKT

پاسخ پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT در تمرینات دوگانه مقاومتی - شناختی افراد سالم

سعید علی اعظم^۱، فرشاد غزالیان^۲، شهرام سهیلی^۳، حسین عابد نظنزی^۴، ماندانا غلامی^۵.

۱. دانشجوی دکتری گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲. دانشیار دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (نویسنده

phdghazalian@gmail.com مسئول)

۳. استادیار استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۴. استادیار استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۵. استادیار استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۲/۰۶

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT در عملکرد شناختی و فیزیولوژیک، شناخت اثرات برنامه‌های تمرین مختلف از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

هدف: هدف از پژوهش حاضر بررسی پاسخ پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT در تمرینات دوگانه مقاومتی - شناختی افراد سالم بود.

روش: روش پژوهش نیمه تجربی است. ۱۰ مرد سالم به صورت تصادفی در دو گروه (گروه مقاومتی - شناختی ۵ نفر گروه مقاومتی ۵ نفر) تقسیم شدند. انقباض مقاومتی شامل اکستریک و کانستریک اکستنشن زانو با حداکثر قدرت و سرعت بود. انقباضها شامل ۱۲ ست ۱۰ تکراری برای پای راست در نظر گرفته شد و در گروه شناختی نیز تمرینات تکلیف شناختی شامل شمارش اعداد به صورت معکوس، ضرب و تقسیم اعداد، شمارش ماه‌های سال و شمارش پول سکه‌ای به صورت همزمان با انجام تمرینات مقاومتی صورت گرفت. در ابتدا و انتهای مطالعه بایوپسی انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های از روش آماری تی وابسته و آزمون کوواریانس در نرم‌افزار SPSS21 انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، تغییرات درون گروهی پروتئین‌های mTOR و AKT بعد از یک جلسه فعالیت، در گروه مقاومتی - شناختی و مقاومتی معنادار بود ($p \leq 0/05$). با این حال تغییرات بین گروهی پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT نشان دهنده عدم تفاوت بین دو گروه بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد یک جلسه فعالیت مقاومتی و مقاومتی - شناختی منجر به تغییر فاکتورهای درگیر در قدرت و هاپر تروفی عضلات اسکلتی می‌شود. علاوه بر این، این تغییرات در مجموع در گروه مقاومتی بیش مقاومتی - شناختی است.

کلیدواژه‌ها: مقاومتی - شناختی، عملکرد شناختی، mTOR، AKT

مقدمه

راپامایسین هدف یک پروتئین ۲۹۰ کیلو دالتونی است که در دهه ۱۹۷۰ از جداسازی یک مخمر مقاوم در برابر ویژگی‌های مهار رشد سلول بوجود آمده است (هافمن، پارکر و گرادهوری^۱، ۲۰۱۹). راپامایسین می‌تواند یک عامل ضد سرطانی، ضد قارچ و همچنین ضد سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن از طریق یک ترکیب تولید شده از نوعی باکتری به نام راپا نوئی^۲ باشد. اختلال آن منجر به بروز بیماری‌هایی از قبیل سرطان (سینه، پروستات، تخمدان)، هایپرتروفی قلب و آتروفی عضلانی می‌شود. راپامایسین هدف (TOR^۳) به دو شکل وجود دارد: مجموعه راپامایسین هدف ۱ (TORC1^۴) و مجموعه راپامایسین هدف ۲ (TORC2^۵). هر کمپلکس با سوبسترای متفاوتی فسفریله می‌شود و به عنوان کنترل کننده اصلی در رشد سلول شناخته می‌شوند (هانگ، رودریگز، ویساوایا و فیکو^۶، ۲۰۱۹).

یکی از محرک‌های اصلی فعالسازی مسیر mTOR، فشار و بار مکانیکی وارد شده به عضله است. عوامل رشدی، مواد مغذی، هورمون‌ها و سایتوکین‌ها از دیگر محرک‌های مسیر mTOR هستند. تمرین ورزشی از نوع مقاومتی - قدرتی با تحریک مکانیکی همراه است که این تحریک یک عامل بسیار قوی برای افزایش توده عضله اسکلتی است (هافمن و همکاران، ۲۰۱۵). این افزایش به دلیل ترشح فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1^۷) یا فاکتور رشد مکانیکی (MGF^۸) در عضله می‌باشد که متعاقباً منجر به

فعال شدن یک آبشار سیگنالینگ در سلول می‌شود که به ترتیب شامل فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز (PI3K^۹)، کیناز ۱ وابسته به فسفواینوسیتید (PDK1^{۱۰})، کیناز ۲ وابسته به فسفواینوسیتید (PDK2^{۱۱}) و AKT می‌باشد. بعد از این مرحله AKT باعث بهبود فعالیت دو مسیر mTOR و گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا (GSK3-B^{۱۲}) می‌شود که نقش کلیدی در مسیر هایپرتروفی عضله اسکلتی در پاسخ به تمرینات قدرتی دارند (اوگاساوارا، کوبایاشی، تسوتاکی و لی^{۱۳}، ۲۰۱۷). بعد از فسفریله شدن mTOR، PV0s6k که محرک سنتز پروتئین است، فسفریله می‌شود. از طرف دیگر عامل‌های مهار رشد عضله یعنی 4e-BPI و EIF2^{۱۴} مهار می‌شوند. در همین راستا نعمتی (۱۳۹۴) تأثیر اجرای یک دوره تمرین مقاومتی بر مسیر پیام رسانی p70 و mTOR در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار داد. نتایج نشان داد که هایپرتروفی ناشی از تمرین مقاومتی با افزایش فسفریلاسیون p70 و mTOR همراه است.

برخی پژوهش‌ها همچون کو، چن و چن^{۱۵} (۲۰۱۹) و لی، ژی، هو و چن^{۱۶} (۲۰۲۱) معتقداند که بین فعالیت شناختی و فعالیت مسیر mTOR ارتباط وجود دارد و این مسیر ها همدیگر را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ساکسنا، بهاردواج، چیلکوتی، مالیک، تاکور و باجاج^{۱۷} (۲۰۲۱) نیز دریافتند که مداخلات شناختی ممکن است مسیر mTORC1 را تحت تأثیر قرار دهد. لیود، هاک، ایشیواتا، فارمر، لوتتر و

10 . Phosphoinositid Dependent Kinase1

11 . Phosphoinositid Dependent Kinase2

12 . Glycogen synthase kinase 3

13 . Ogasawara R, Kobayashi K, Tsutaki A, Lee

14 . Eukaryotic translation Initiation Factor 4E

15 . Kou, Chen & Chen

16 . Lee, He, Zhao, Chen

17 . Saxena, Bhardwaj, Chilkoti, Malik, Thakur & Bajaj

1 . Hoffman, Parker & Chaudhuri

2 . Rapa nui

3 . Target Of Rapamycin

4 . Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1

5 . Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1

6 . Huang, Rodriguez, Visavadiya & Fico

7 . Insulin-like growth factor

8 . Mechano growth factor

9 . Phosphoinositide 3-kinase

فلشسر^۱ (۲۰۱۷) و چیانگ^۲ و همکاران (۲۰۱۸) اظهار کردند که بهبود عملکرد شناختی سیگنال‌های mTOR را تحت تأثیر قرار می‌دهد و آنها را متعادل می‌کند. با این حال مداخلات شناختی- حرکتی مداخلاتی هستند که یک تکلیف شناختی را با تمرین جسمانی ترکیب می‌کنند. مثل تمرین قدرتی و تعادلی همراه با تمرینات شناختی یا اجرای تمرینات تکالیف دوگانه. مفهوم شناخت حرکتی این مفهوم را می‌رساند که شناخت در عملکرد است و سیستم حرکتی معمولاً به عنوان پردازش ذهنی در نظر گرفته می‌شود، حرکت، کنشی است که به عنوان حرکات تولید شده برای ارضای یک قصد به سوی یک هدف خاص حرکتی یا در واکنش به یک واقعه معنادار در محیط‌های جسمی و اجتماعی تعریف می‌شود. (حسینی پور، بهپور، تدیی و رمضانخانی، ۲۰۱۸). این روش تمرینی مبتنی بر فعالیت‌های شناختی حرکتی که موسوم به تکلیف دوگانه است به دلیل درگیر کردن هر دو بعد شناختی و حرکتی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. یک تکلیف حرکتی و یک تکلیف شناختی به طور هم زمان به اصطلاح تکلیف دوگانه تعریف می‌شود. این تمرینات بر فرایندی تحت عنوان قالب پذیری عصبی تکیه دارد که طی آن مغز می‌تواند ارتباطات نورونی جدید ایجاد کند و دو تکلیفی که به صورت هم زمان انجام می‌شوند را نمی‌توان اعمال مستقل از یکدیگر دانست بنابراین تمرینات باهدف بهبود عملکرد در شرایط تکلیف دوگانه باید با انجام دو تکلیف به صورت هم زمان صورت بگیرند (عباسینا، طهماسبی و هوجبرنیا، ۲۰۲۰). تمرینات جنبش پذیری ارتباط متقابل در درونداد حسی و برون داد حرکتی نیاز داشته و در هنگام انجام تمرینات دستگاه‌های حسی باید موقعیت کل بدن را

نسبت به محل تماس پا با زمین را بررسی کرد و پیشنهاد شده است که تمرینات شناختی حرکتی استمرار در پروسه تمرین را افزایش داده زیرا تمرینات دارای هدف گذاری واقع بینانه، تنوع و توجه به تفاوت‌های فردی، بازخورد فوری و تقویت مثبت هستند (وزینی، حیرانی و اقدسی، ۲۰۱۶)،

با این حال و با توجه به اهمیت پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT در عملکرد شناختی و فیزیولوژیک افراد، شناخت اثرات برنامه‌های تمرین مختلف و همچنین ترکیب راهبردهای شناختی و تمرین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و می‌تواند زمینه بهبود راهبردهای مداخله‌ای برای بهبود پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT را به همراه داشته باشد. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی پاسخ پروتئین‌های آگرین، mTOR و AKT به تمرینات مقاومتی و شناختی-مقاومتی در افراد سالم انجام شده است.

روش

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده و در این راستا ۱۰ مرد سالم با رنج سنی ۱۸ تا ۳۰ سال که به صورت تفریحی تمرین قدرتی انجام می‌دهند (افرادی که به منظور سلامت عمومی بدن و ارتقای ترکیب بدنی ۳ تا ۶ روز در هفته تمرین می‌کنند) و به صورت تصادفی در هر یک از گروه‌ها (گروه مقاومتی- شناختی ۵ نفر- گروه مقاومتی ۵ نفر) تقسیم شدند. در این پژوهش برای به حداقل رساندن تأثیر بین جنسی در بیان ژن، تنها از مردان استفاده شد. به منظور تعیین سلامتی آزمودنی‌ها و به حداقل رساندن خطرهای مرتبط با سیستم قلبی عروقی از راهنمای سلامت دانشکده پزشکی ورزشی آمریکا استفاده شد. از طرفی افراد حاضر

۲. Chiang

۱. Lloyd, Hake, Ishiwata, Farmer, Loetz, Fleshner

در پژوهش با توجه به خود اظهاری، در ۶ ماه منتج به تمرین از هیچ مکمل ورزشی استفاده نکرده بودند.

ابزار

آزمودنی‌ها دو جلسه در آزمایشگاه حضور پیدا کردند. هدف از جلسه اول آشنایی با محیط آزمایشگاه، سیستم آیزو کینتیک (دستگاه دینامومتر آیزو کینتیک ساخت کمپانی Biodex کشور آمریکا) و اندازه‌گیری قد، وزن، توضیح پرسشنامه درک فشار تمرین بورگ و تعیین گشتاور بود. در جلسه دوم، آزمودنی‌ها به صورت تصادفی یکی از پروتکل‌های مقاومتی یا مقاومتی-شناختی را در ساعت ۸ تا ۹ صبح انجام دادند.

پروتکل تمرین:

آزمودنی‌ها در هر جلسه ابتدا پس از مراجعه به آزمایشگاه به مدت ۱۰ دقیقه به حالت نشسته استراحت کردند و مراحل کار بار دیگر برای آن‌ها به منظور اطمینان از درک آن‌ها از نحوه اجرای تمرین مرور شد. پس از آن آزمودنی بر روی صندلی دینامومتر نشسته و تنظیمات برای آماده‌سازی دستگاه صورت گرفت. این تنظیمات شامل جهت-گیری دینامومتر ۹۰ درجه، تیلت دینامومتر. درجه، جهت‌گیری صندلی ۹۰ درجه، تیلت پشتی صندلی ۸۵ درجه، دامنه حرکت ۰ تا ۹۰ درجه و محور چرخش دینامومتر در صفحه ساجیتال در راستای خطی که از کندیل خارجی محور می‌گذرد انتخاب شد. گرم کردن اختصاصی با سیستم آیزو کینتیک شامل ۲ ست ۵ تایی و زمان استراحت بین هر ست ۳۰ ثانیه بود. آزمودنی‌ها سپس یکی از دو پروتکل مختلف انقباض عضلانی آیزو کینتیک که از قبل و به صورت تصادفی برای آن‌ها تعیین شده بود را با پای راست اجرا کردند. پس از اتمام فعالیت پای تمرین کرده بدون هیچ فشاری تا زمان انجام بایوپسی ثابت نگاه

داشته شد. بایوپسی از هر آزمودنی ۳ تا ۴ ساعت پس از اتمام پروتکل تمرینی انجام شد. طی اجرای پروتکل در انتهای هر ست میزان درک فشار با استفاده از مقیاس ۲۰ نمره‌ای بورگ (RPE) تعیین گردید. مقیاس بورگ همبستگی بالایی با میزان HR، میزان تنفس و تجمع اسیدلاکتیک دارد و یکی از راه‌های تعیین شدت فعالیت بدنی می‌باشد. از آزمودنی‌ها خواسته شد که پس از اتمام هر ست عدد مربوط به مقیاس بورگ را اعلام کنند. زمانیکه آزمودنی عدد ۲۰ را اعلام می‌کرد با تشویق کلامی ۲ ست دیگر تمرین ادامه پیدا می‌کرد و هنگامی که توانایی اجرای کامل پروتکل توسط آزمودنی وجود نداشت، تمرین متوقف می‌شد. پروتکل‌های مقاومتی و مقاومتی-شناختی شامل اکستنشن زانو با حداکثر قدرت و سرعت زاویه‌ای ۶۰ درجه بر ثانیه بود. گشتاورهای تعیین شده برای هر آزمودنی به منظور همسان‌سازی بارکاری در هر دو پروتکل یکسان در نظر گرفته شد و سرعت رفت و برگشت ۶۰ درجه بر ثانیه بود. انقباض‌ها شامل حداکثر ۱۲ ست ۱۰ تکراری برای پای راست، زمان استراحت بین هر ست ۳۰ ثانیه در نظر گرفته شد. بدیهی است که زمان اجرای تمرینات مقاومتی-شناختی بیشتر از تمرینات مقاومتی بود. تمرینات تکلیف شناختی شامل شمارش اعداد به صورت معکوس، ضرب و تقسیم اعداد، شمارش ماه‌های سال و شمارش پول سکه‌ای به صورت همزمان با انجام تمرینات قدرتی صورت گرفت (عباسینا و همکاران، ۲۰۲۰).

نمونه برداری بافت عضله: در ابتدا و انتهای مطالعه از بافت عضله پهن جانبی بایوپسی انجام شد. بایوپسی در دو جهت دیستال و پروگزیمال عضله پهن جانبی انجام شد. نمونه بایوپسی در شرایط پایه برای بار اول و ۳ تا ۴ ساعت پس از انجام تمرین در شرایط کاملاً استریلیزه و در

بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌الله و توسط فوق تخصص جراحی ارتوپد انجام شد (۵). بایوپسی‌های عضلانی پوستی (۱۵ تا ۲۰ میلی‌گرم) از قسمت میانی عضله پهن جانبی در نقطه میانی بین کشکک و تروکانتر بزرگتر ران در یک عمق بین ۱ تا ۲ سانتی‌متر بر اساس روش‌های قبلاً تأییدشده به دست آمد. برای تمامی آزمودنی‌ها از پای راست استفاده شد. ناحیه بایوپسی تمیز شده و موهای پا در آن ناحیه کاملاً برداشته شد و با صابون ضدعفونی شسته و با الکل ضدعفونی شد. علاوه بر این، مکان بایوپسی با سم‌زدایی نیز با بتادین (آنتی‌سپتیک مایع) ضدعفونی شد. یک ناحیه کوچک از پوست تمیز شده، تقریباً ۲ سانتی‌متر قطر، با یک تزریق زیر جلدی ۰/۱ میلی‌لیتر موضعی لیدوکائین بی‌حس شد. پس از بی‌حسی، یک نمونه بایوپسی آسپیراسیون سوزنی با اندازه ۱۶ اینچی (Tru-Core I Biopsy Instrument, Techniques Device, Gainesville, FL) در عمق تقریبی ۱ سانتی‌متر برای استخراج نمونه عضلانی قرار گرفت. پس از بایوپسی اولیه، بایوپسی بعدی، با استفاده از نشانه‌های پیش بایوپسی و نشانه‌های عمق روی سوزن، بافت عضلانی را از تقریباً همان مکان اولیه استخراج شد. پس از استخراج عضله، بافت چربی از نمونه‌های عضلانی برداشته شد. نمونه‌ها بلافاصله در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند. در هر یک از دو جلسه آزمون، دو نمونه عضلانی به دست آمد که مجموعاً ۱۰ نمونه عضلانی طی دوره مطالعه برای هر گروه و در کل ۲۰ نمونه به دست آمد. نمونه‌های عضلانی در زمان پایه و ۳ تا ۴ ساعت پس از تمرین به دست آمد.

مکان‌یابی پروتئین یا آنتی‌ژن خاص: سوسپانسیون سلولی بر روی لامل‌های ژلاتیه استریل کشت داده شد.

پس از ۲۴ ساعت با PBS شست‌وشو داده شد. به مدت ۲۰ دقیقه با پارافرمالدئید ۴ درصد در دمای یخچال فیکس شدند. لامل‌ها پس از شست‌وشو با PBS در HCL ۲ نرمالیه به مدت بیست دقیقه در دمای محیط انکوبه شدند. لامل‌ها پس از شست‌وشو با PBS در معرض تریتون ۰,۳ X-1002 درصد به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند. تریتون غشای سلولی را به آنتی‌بادی‌ها نفوذپذیر می‌کند. در مرحله بعد سرم بز ۱۰ درصد به مدت نیم ساعت به سلول‌ها اضافه شد. پروتئین‌های سرم بز باعث می‌شود که محل‌های غیراختصاصی آنتی‌ژنی پوشیده شده و از واکنش غیراختصاصی جلوگیری شود. سلول‌ها به مدت ۱ ساعت با آنتی‌بادی اولیه رقیق‌شده به نسبت ۱ به ۱۰۰ در PBS به مدت یک‌شب در دمای یخچال و در اتاقک مرطوب انکوبه شدند. استفاده از پارافیلیم و مرطوب نگه‌داشتن شرایط از خشک شدن آنتی‌بادی جلوگیری می‌کند. سپس دو بار با PBS شست‌وشو داده شدند و به مدت ۶۰ دقیقه در معرض آنتی‌بادی ثانویه کوئزوگه با رقت ۱ به ۲۰۰ در تاریکی و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. پس از ۳ بار شست‌وشو با PBS به‌منظور رنگ‌آمیزی هسته‌ها از PI یا DAPI استفاده شد و سپس با میکروسکوپ فلورسنت بررسی شدند.

پس از جمع‌آوری داده‌ها برای تجزیه و تحلیل داده‌های این پژوهش از روش‌های آماری توصیفی و استنباطی استفاده شد. از آمار توصیفی برای محاسبه میانگین و انحراف استاندارد داده‌ها استفاده شد و از آمار استنباطی برای مقایسه گروه‌ها باهم استفاده شد. همچنین برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه میانگین‌های درون‌گروهی از روش آماری تی وابسته در سطح معناداری

($P < 0.05$) استفاده شد. برای مقایسه دو گروه از آزمون SPSS21 و برای رسم نمودارها از نرم افزار Exell کوواریانس استفاده شد. برای تحلیل داده ها از نرم افزار 2013 استفاده شد.

جدول ۱- پروتکل تمرین در گروه های مقاومتی و مقاومتی- شناختی

گروه	تعداد ست	تعداد حرکت	استراحت بین ست
مقاومتی	حداکثر ۱۲ ست	۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت بین ست ها با سرعت پایین
مقاومتی- شناختی	حداکثر ۱۲ ست	۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت بین ست ها با سرعت بالا

یافته ها:

در ابتدا شاخص های دموگرافیک آزمودنی ها باید بررسی شود که نتایج آن در دو گروه در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲- شاخص های دموگرافیک آزمودنی ها در دو گروه

متغیر	گروه ها	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد
وزن (کیلوگرم)	گروه فعالیت مقاومتی- شناختی	۷۱/۱۳ $\pm$ ۳/۴۲
	گروه فعالیت مقاومتی	۷۱/۱۱ $\pm$ ۹/۲۵
BMI (kg/m^2)	گروه فعالیت مقاومتی- شناختی	۲۴/۲ $\pm$ ۱/۱۶
	گروه فعالیت مقاومتی	۲۳/۲ $\pm$ ۷/۴۳
قد (سانتیمتر)	گروه فعالیت مقاومتی- شناختی	۱۷۷/۱۳ $\pm$ ۶/۱۵
	گروه فعالیت مقاومتی	۱۷۸/۱۲ $\pm$ ۲/۶۱
سن (سال)	گروه فعالیت مقاومتی- شناختی	۲۷/۵ $\pm$ ۲/۱۸
	گروه فعالیت مقاومتی	۲۶/۴ $\pm$ ۷/۰۹

نتایج جدول ۲ نشان داد که بین دو گروه آزمودنی، تفاوت چندانی در شاخص های وزن، BMI، قد و سن آن ها وجود ندارد.

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در دو گروه

متغیرها	آماره ها	فعالیت شناختی- مقاومتی	گروه فعالیت مقاومتی
mTOR	میانگین	پیش آزمون	پس آزمون
	انحراف استاندارد	پیش آزمون	پس آزمون
		۳۰/۲۵	۴۳/۳۵
		۴/۰۸	۴/۴۹

AKT	میانگین	۲۹/۷۶	۳۸/۹۱	۳۰/۶۴	۳۹/۳۶
انحراف استاندارد	۳/۶۰	۵/۴۳	۳/۴۴	۳/۵۳	

که توزیع داده‌ها طبیعی می باشد یا خیر. به همین خاطر برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرووولیک استفاده شد (جدول ۴).

میانگین متغیرهای پژوهش در دو گروه آزمودنی نشان داد که میانگین پیش آزمون دو گروه با هم تفاوتی ندارد (در هر دو متغیر) اما در پس آزمون، میانگین‌ها با هم متفاوت می شود. برای تعیین میزان معنی داری تفاوت‌ها از آزمون-های آماری استفاده می شود که در ابتدا باید مشخص شود

جدول ۴- نتایج آزمون شاپیرووولیک برای متغیرهای وابسته تحقیق

متغیرها	آماره آزمون	درجه آزادی	سطح معنی داری
پیش آزمون mTor	۰/۹۲۱	۱۰	۰/۰۹۸
پس آزمون mTor	۰/۸۴۸	۱۰	۰/۰۶۶
پس آزمون AKT	۰/۸۴۵	۱۰	۰/۰۸۲
پیش آزمون AKT	۰/۹۲۱	۱۰	۰/۱۲۰

از آزمون تی زوجی به منظور مقایسه پیش آزمون و پس آزمون هر دو متغیر mTOR و AKT استفاده شد. نتایج در جدول ۵ آورده شده است.

نتایج این آزمون نشان داد توزیع تمام داده‌های مورداندازه‌گیری، در متغیر وابسته به صورت طبیعی بوده است. از این رو از لحاظ توزیع داده‌ها، شرایط برای انجام آزمون‌های پارامتریک برقرار است (جدول شماره ۴).

جدول ۵- نتایج آزمون T وابسته جهت مقایسه میانگین‌های پیش آزمون و پس آزمون mTOR و AKT در دو گروه

متغیر	گروه	اختلاف میانگین	T	درجات آزادی	p
mTOR	گروه فعالیت مقاومتی-شناختی	-۱۰/۶۰	-۱۶/۷۴۰	۴	۰/۰۰۱
	گروه فعالیت مقاومتی	-۱۲/۴۶	-۱۰/۳۱۵	۴	۰/۰۰۱
AKT	گروه فعالیت مقاومتی-شناختی	-۸/۳۶	-۱۵/۴۵۲	۴	۰/۰۰۱
	گروه فعالیت مقاومتی	-۹/۴۲	-۱۱/۳۶۷	۴	۰/۰۰۱

پس آزمون استفاده شد. نتایج در جدول ۶ آورده شده است.

نتایج آزمون تی زوجی نشان داد که تفاوت معنی داری بین پیش آزمون و پس آزمون هر دو متغیر در هر دو گروه وجود دارد ($P \leq 0/05$).

از آزمون تی مستقل نیز به منظور مقایسه دو گروه فعالیت مقاومتی - شناختی و مقاومتی در دو حالت پیش آزمون و

جدول ۶- نتایج آزمون تی مستقل به منظور مقایسه دو گروه در دو حالت پیش آزمون و پس آزمون

متغیرها	حالت	درجه آزادی	sig معیار تصمیم گیری
mTOR	پیش آزمون	۸	۰/۳۹۲
	پس آزمون	۸	۰/۲۸۲
AKT	پیش آزمون	۸	۰/۴۷۱
	پس آزمون	۸	۰/۸۸۵

مقاومتی - شناختی ($p=0/019$) معنادار بود. همچنین تغییرات بین گروهی نشان دهنده عدم تفاوت بین دو گروه بود ($p=0/246$). همچنین تغییرات درون گروهی AKT بعد از یک جلسه فعالیت، در گروه مقاومتی ($p=0/007$) و گروه مقاومتی - شناختی ($p=0/040$) معنادار بود. همچنین تغییرات بین گروهی نشان دهنده عدم تفاوت بین دو گروه بود ($p=0/402$). در همین راستا نعمتی و همکاران (۱۳۹۴) به بررسی تعیین تأثیر اجرای یک دوره تمرین مقاومتی بر بیان پروتئین های تام و

بروک، ویلکینسون و میتچل^۱ (۲۰۱۵) به بررسی سازگاری هیپرتروفی عضله اسکلتی در ۳ و ۶ هفته تمرین مقاومتی برای سنتز پروتئین عضله از طریق مسیر سیگنالینگ mTORC1 پرداختند. سطوح پروتئین های mTOR و پروتئین AKT اندازه گیری شد. نتایج این مطالعه هیچ گونه تفاوت معنی داری را نشان نداد. ما، منگ و ون

نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که در هر دو متغیر در دو حالت پیش آزمون و پس آزمون، اختلاف معناداری وجود ندارد ($P \geq 0/05$).

بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی پاسخ پروتئین های آگرین، mTOR و AKT در تمرینات دوگانه مقاومتی - شناختی افراد سالم بود.

نتایج نشان داد که تغییرات درون گروهی mTOR بعد از یک جلسه فعالیت، در گروه مقاومتی ($p=0/006$) و گروه فسفریله mTOR و p70s6k به عنوان تنظیم گر اصلی هایپرتروفی در عضله خم کننده طویل انگشتان پا (FHL) رت های نر سالم پرداختند. نتایج نشان داد، اجرای تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار شکل فسفریله پروتئین های mTOR و p70s6k می شود؛ اما موجب افزایش معنادار محتوی پروتئینی تام mTOR و p70s6k نشد. همچنین

۱. Broo, Wilkinson & Mitchell

۱) (۲۰۱۳) مسیر PI3K/AKT/mTOR را در هیپرتروفی بطن چپ موش‌های صحرایی بررسی کردند. در این تحقیق موش‌ها به دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند و گروه تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته و یک ساعت در روز شنا می‌کردند و بیان سطوح پروتئین قلبی PI3K/AKT/mTOR بر اثر تمرین ۳۶ درصد افزایش داشت که نشان‌دهنده فعال شدن مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR بود.

mTOR از مسیرهای مختلفی می‌تواند فعال شود اما به‌طور کامل مشخص نشده است که تمرینات ورزشی از کدام مسیر باعث فسفوریله و فعال شدن mTOR می‌شود (اسپانگنبورگ^۲، ۲۰۰۸). یکی از مسیرهای پیشنهاد شده مسیر IGF-1/PI3K/AKT است که با توجه به نتایج تحقیق حاضر که منجر به فعال شدن mTOR شده است مورد تأیید است. نظریه‌ای که به‌تازگی ارائه شده است، نظریه گیرنده‌های مکانیکی در سطح سلول‌های مانند انتگرین، دسیتروفن و کانال‌های فعال شده از طریق کشش است. با توجه به نتیجه تحقیق حاضر می‌توان گفت که فعالیت ورزشی با تأثیر بر بعضی از پروتئین‌ها و مکانیسم‌ها می‌تواند به‌صورت مستقل منجر به فعال شدن mTOR شود. با این حال باید مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد. در تحقیقی دیگر لوسیانو، مارکوس، پیری^۳ (۲۰۱۷) به بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر سطوح پروتئین‌های AKT، mTOR پرداختند. نتایج این مطالعه تفاوت معنی‌داری را به دنبال فعالیت ورزشی مقاومتی در عضله چهار سر موش‌های صحرایی نشان دادند.

نتایج تحقیق حاضر افزایش را در فاکتور موردنظر نشان داد. این نتیجه با نتایج کو^۴ و همکاران (۲۰۱۹) و لی^۵ و همکاران (۲۰۲۱)، ساکسا و همکاران (۲۰۲۱)، لیود^۶ و همکاران (۲۰۱۷) و چیانگ^۷ و همکاران (۲۰۱۸) همسو است. مهم‌ترین تأثیر مسیرهای پیام‌رسانی mTORC1 اثر بر پروتئین‌های درگیر در کنترل ترجمه یعنی پروتئین‌های P70S6K1 است. علاوه بر نوع تمرین، نوع و سرعت انقباض (درون‌گرا-برونگرا) نیز در تحریک مسیر رشد عضله تأثیر دارد. بطوریکه انقباض برونگرا به نسبت درون‌گرا باعث افزایش بیشتری در سنتز پروتئین‌های عضلانی می‌شود. چون در این نوع انقباض به نسبت انقباض درون‌گرا، تارهای عضلانی بیشتری درگیر می‌شود در نتیجه نیروی بیشتری نیز تولید شده و مسیر AKT/Mtor بیشتر درگیر می‌شود و اینکه در انقباض برونگرا آسیب بیشتری به عضله وارد می‌شود که این آسیب خود محرک ترشح IGF-1 و IL6 است که بر روی سلول‌های ماهواره‌ای گیرنده دارند و با فعال‌سازی ای سلول‌ها باعث هایپرتروفی عضلانی می‌شوند. از طرفی هرچه انقباض با سرعت بیشتری همراه باشد رشد عضله بیشتر تحریک می‌شود؛ مثلاً در دو گروه که یک جلسه تمرین قدرتی (یک گروه انقباض آهسته برونگرا و گروه دیگر انقباض سریع برونگرا) را با ۵ ست، ۸ تکراری انجام دادند، طی بایوپسی که ۲ ساعت بعد از اتمام فعالیت از قسمت ران دو گروه آزمودنی گرفته شد، مشخص شد که مقدار فسفوریله شدن AKT و P70s6k در گروه انقباض سریع خیلی بیشتر از گروه انقباض آهسته بوده است. در تحقیقی کوون و همکاران (۲۰۱۸) به

۴. Kou

۵. Li

۶. Lloyd

۷. Chiang

۱. Ma, Meng & Wen

۲. Spangenburg

۳. Luciano, Marques, Pieri

مقاومتی و مقاومتی - شناختی منجر به تغییر فاکتورهای درگیر در قدرت، هایپرتروفی می‌شود. علاوه براین، این تغییرات در مجموع در انقباض مقاومتی بیش از مقاومتی - شناختی است.

سپاسگزاری

همچنین کد اخلاق این پژوهش

IR.UT.SPORT.REC.1397.029 که توسط دانشگاه تهران صادر و در سایت وزارت بهداشت جمهوری اسلامی ایران موجود است.

مقاله حاضر مستخرج از رساله دکتری آقای سعید علی اعظم می‌باشد. لذا از مساعدت و همکاری صمیمانه مسئولین دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و بیمارستان بقیه‌الله و تمام افرادی که موجب تسهیل اجرای رساله شدند، تقدیر و تشکر می‌گردد. ضمناً تمامی هزینه‌های رساله به صورت شخصی بوده و هیچ سازمانی حمایت مالی نکرده است.

References

- Brook MS., Wilkinson DJ., Mitchell WK., Lund JN., Szewczyk NJ., Greenhaff PL.(2015). Skeletal muscle hypertrophy adaptations predominate in the early stages of resistance exercise training: matching deuterium oxide-derived measures of muscle protein synthesis and mechanistic target of rapamycin complex 1 signaling. *The FASEB Journal*, 29(11):4485-96.
- Ci Y., Shi K., An J., Yang Y., Hui K., Wu P. (2014). ROS inhibit autophagy by downregulating ULK1 mediated by the phosphorylation of p53 in selenite-treated NB4 cells, *Cell death & disease*, 5(11):e1542.
- Hoffman NJ., Parker BL., Chaudhuri R., Fisher-Wellman KH., Kleinert M., Humphrey SJ.(2015). Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal

بررسی ۷ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی مرتبط با هایپرتروفی عضلانی با مدولاسیون اتوفاژی در موش‌ها پرداختند. نتایج این تحقیق نشان داد که انجام تمرینات مقاومتی منجر به افزایش فاکتورهای p70S6K و AKT، mTOR می‌شود. در زمینه پاسخ پروتئین‌های آگراین، mTOR و AKT در تمرینات دوگانه مقاومتی - شناختی نیز می‌توان اظهار کردن که نتیجه بدست آمده با نتایج کوا^۱ و همکاران (۲۰۱۹) و لی^۲ و همکاران (۲۰۲۱)، ساکسنا و همکاران (۲۰۲۱)، لیود^۳ و همکاران (۲۰۱۷) و چیانگ^۴ و همکاران (۲۰۱۸) همسو است. به نظر می‌رسد که تلفیق تمرینات شناختی حرکتی و مقاومتی می‌تواند با افزایش درون داد گیرنده‌های عمقی و همچنین تنظیم و ثبات بیشتر در بدن منجر به بهبود عملکرد عضلات شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به تحقیقات صورت گرفته و نتایج بدست آمده تمرین مقاومتی در کنار تمرینات شناختی حرکتی نتایج مطلوبی بر عملکرد شناختی حرکتی و بهبود عملکرد عضلات دارد. با این حال پایین بودن میانگین متغیرها در مقایسه با تمرینات مقاومتی محض، ممکن است به دلیل کاهش فشار عضلانی در نتیجه ایحاد بار شناختی در عضلات باشد. با این حال در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد، فعالیت مقاومتی باعث فسفوریلاسیون AKT شده است و این افزایش منجر به بهبود mTOR گردیده است. این نتایج نشان می‌دهد که دو نوع انقباض مقاومتی و مقاومتی - شناختی ممکن است از مکانیسم‌های مختلف فیزیولوژیکی بر تغییرات سنتز پروتئین نقش داشته باشند. در مجموع مطالعه حاضر نشان داد یک جلسه فعالیت

۳. Lloyd

۴. Chiang

۱. Kou

۲. Li

- Li, X., He, Q., Zhao, N., Chen, X., Li, T., & Cheng, B. (2021). High intensity interval training ameliorates cognitive impairment in T2DM mice possibly by improving PI3K/Akt/mTOR Signaling-regulated autophagy in the hippocampus. *Brain Research*, 1773, 147703.
- Saxena, A. K., Bhardwaj, N., Chilkoti, G. T., Malik, A., Thakur, G. K., Bajaj, M & Singal, A. (2021). Modulation of mRNA expression of IL-6 and mTORC1 and efficacy and feasibility of an integrated approach encompassing cognitive behavioral therapy along with pregabalin for management of neuropathic pain in postherpetic neuralgia: a pilot study. *Pain medicine*, 22(10), 2276-2282.
- Lloyd, B. A., Hake, H. S., Ishiwata, T., Farmer, C. E., Loetz, E. C., Fleshner, M., & Greenwood, B. N. (2017). Exercise increases mTOR signaling in brain regions involved in cognition and emotional behavior. *Behavioural brain research*, 323, 56-67.
- Chiang, A. C., Fowler, S. W., Savjani, R. R., Hilsenbeck, S. G., Wallace, C. E., Cinito, J. R., ... & Jankowsky, J. L. (2018). Combination anti-A β treatment maximizes cognitive recovery and rebalances mTOR signaling in APP mice. *Journal of Experimental Medicine*, 215(5), 1349-1364.
- Hosseinpour S, Behpour N, Tadibi V, Ramezankhani A. (2018). Effect of Cognitive-motor Exercises on Physical Health and Cognitive Status in Elderly. *Iran J Health Educ Health Promot*. 5 (4):336-344(In Persian)
- Abasnia A, Tahmasebi Boroujeni S & Hojabmia R. (2020). the Effectiveness of Cognitive-Motor Dual Task Exercise on Spatial Memory of MS Patients Behavior, *journal Neuropsychology* Vol.6, No.2, Series 21, pages (17_30).
- Vazini Taher, A., Heyrani, A., & Aghdasi, M. T. (2016). Effects of Motor-Cognitive Training on Risk Factors of Falling in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis on International Evidence. *Sport Psychology Studies*, 5(15), 1-24. Doi: 10.22089/spsyj.2016.595.
- Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates, *Cell Metab*, 22(5):922-35
- Huang C-J., Rodriguez AL., Visavadiya NP., Fico BG., Slusher AL., Ferandi PJ. (2015). An exploratory investigation of apoptotic and autophagic responses in peripheral blood mononuclear cells following maximal aerobic exercise in obese individuals, *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-8.
- Luciano TF., Marques SO., Pieri BL., de Souza DR., Araujo LV., Nesi RT. (2017). Responses of skeletal muscle hypertrophy in Wistar rats to different resistance exercise models, *Physiological research*, 66(2):317-23
- Luo L., Lu A-M., Wang Y., Hong A., Chen Y., Hu J. (2013). Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats, *Experimental gerontology*, 48(4):427-36
- Ma Z, Qi J, Meng S., Wen B, Zhang J. (2013) Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, *European journal of applied physiology*, 113(10):2473-86.
- Nemati J. (2015). Effect of resistance training on mTOR and P70S6K Signaling pathway in skeletal muscle of rats, *Journal of Sport Physiology and Physical Activity*, 8(1):1149-56. (In Persian)
- Ogasawara R., Kobayashi K., Tsutaki A., Lee K., Abe T., Fujita S. (2013). mTOR signaling response to resistance exercise is altered by chronic resistance training and detraining in skeletal muscle, *Journal of applied physiology*, 114(7):934-40.
- Kou, X., Chen, D., & Chen, N. (2019). Physical activity alleviates cognitive dysfunction of Alzheimer's disease through regulating the mTOR signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1591.