Journal of Sport and Exercise Physiology
2025, 18(3): 52-67

Orginal Article

Comparing the effect of 8 weeks of continuous aerobic and high intensity interval training on soleus muscle gene expression of mTORC1, eEF2K, and eEF2 in male Wistar rats

Kia Salimi[1*], Masoomeh Alvandi[2], Rahman Soori[1], Ali Asghar Ravasi[1]

[1] Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport and Exercise Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran
[2] Department of Biological Science in Sport and Health, University of Shahid Beheshti, Tehran, Iran

Abstract

Background and Purpose: The mechanism of muscle protein synthesis is regulated by the mTORC1 pathway and specific downstream signaling factors such as Eukaryotic Translation Elongation Factor 2 (eEF2), which maximize skeletal muscle fiber hypertrophy. The aim of the present study was to compare the effects of eight weeks of continuous aerobic training and high-intensity interval training (HIIT) on the gene expression of mTORC1, eEF2K, and eEF2 in the soleus muscle of male Wistar rats.

Material and Methods: For this purpose, twenty-four male Wistar rats (8 weeks old; weight, 280-300 g) were randomly divided into three groups: HIIT (n=8), continuous aerobic training (n=8) and control (n=8). The training protocol consisted of eight weeks of continuous aerobic and HIIT program (three times per week) at a 15° incline. The HIIT protocol included eight minutes of high intensity repetitions at an intensity of 85-95% VO_2max followed by active recovery at an intensity of 50-60% VO_2max. The intensity of the exercise increased from two full repetitions in the first week to five repetitions. In the continuous aerobic group, the rats ran at an intensity of 65-75% of VO_2max and the training time increased from 30 minutes in the first week to 60 minutes in the fourth to last week. For warm-up and cool-down, the subjects ran at 40-50% of VO_2max for 10 minutes at the beginning and end of each training session. Fourty eight hours after the last training session, the soleus muscle of the rats was extracted and the factors were evaluated by real-time PCR. Data were analyzed using one-way ANOVA with LSD post-hoc test at a significance level of α=0.05.

Results: The results of the study showed that continuous training significantly increased the ratio of soleus muscle weight to body weight (p=0.01) and the expression of eEF2K (p=0.002). Moreover, mTORC1 expression was significantly elevated in the continuous aerobic group (p=0.001). However, changes in eEF2 expression were not statistically significant (p>0.05). The HIIT also led to significant increases in mTORC1 (p=0.001), eEF2K (p=0.05), and the soleus muscle-to-body weight ratio (p=0.05), while no significant changes were observed in eEF2 expression (p>0.05).

[*] Corresponding Author's E-mail: kia.salimi@ut.ac.ir
https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.238426.1333
Received: 20/01/2025 Revised: 26/04/2025 Accepted: 13/05/2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Conclusion: Our results showed that 8 weeks of continuous aerobic training and HIIT on a treadmill at a 15° incline increased mTORC1 gene expression and the ratio of soleus muscle weight to body weight. Given the increased expression of eEF2K and no changes in eEF2 in both exercise groups, it appears that the elongation pathway does not play a major role in the potential hypertrophy caused by either training modality.

Keywords: Continuous aerobic training, high intensity interval training, eEF2, eEF2K, mTORC1

How to cite this article: Salimi K, Alvandi M, Soori R, Ravasi AA. Comparing the effect of 8 weeks of continuous aerobic and high intensity interval training on soleus muscle gene expression of mTORC1, eEF2K eEF2 in male Wistar rats. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(3):52-67.

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۴، دوره ۱۸، شماره ۳، صفحه‌های ۵۲-۶۷

مقاله پژوهشی

مقایسهٔ تأثیر هشت هفته تمرین تداومی هوازی و تناوبی پرشدت بر بیان ژن‌های eF2K، mTORC1 و eEF2 در ماهیچه نعلی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

کیا سلیمی[1*]، معصومه الوندی[2]، رحمان سوری[1]، علی‌اصغر رواسی[1]

[1] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[2] گروه علوم زیستی ورزش و سلامت، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سازوکار ساخت پروتئین ماهیچه از مسیر mTORC1 و مسیرهای پایین‌دستی خاصی از جمله eEF2 کنترل می‌شود که افزایش اندازهٔ تار ماهیچهٔ اسکلتی را به حداکثر می‌رساند. هدف از پژوهش حاضر مقایسهٔ تأثیر هشت هفته تمرین تداومی هوازی و تناوبی پرشدت بر بیان ژن‌های eEF2, eEF2K, mTORC1 در ماهیچهٔ نعلی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها: بدین منظور ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۸۰-۳۰۰ گرم و سن هشت هفته، تصادفی به سه گروه تمرین تناوبی با شدت بالا، تمرین تداومی استقامتی و کنترل تقسیم شدند. روش تمرین عبارت بود از هشت هفته تمرین تداومی هوازی و تناوبی با شدت بالا که با شیب ۱۵ درجه آغاز شد. در تمرین تناوبی شدت تمرین از دو تکرار با شدت بالا (۸۵-۹۵٪ VO2 max) در هفتهٔ اول به پنج تکرار پرشدت و مدت تمرین از ۴۰ دقیقه در هفتهٔ اول به ۷۰ دقیقه در هفتهٔ آخر رسید. در گروه تدامی هوازی نیز این افزایش در شدت و مدت رعایت شد. در این برنامهٔ تمرینی مدت زمان تمرین از ۵۰ دقیقه در هفتهٔ اول با شدت ۶۵-۷۵٪ VO2 max به ۸۰ دقیقه در هفتهٔ آخر افزایش یافت. برای گرم کردن و سرد کردن، آزمودنی‌ها در شروع و پایان هر جلسهٔ تمرین ۱۰ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه فعالیت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، ماهیچهٔ نعلی موش‌های صحرایی استخراج و بیان عوامل موردنظر توسط Real Time PCR سنجش شد. از تحلیل واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی LSD و سطح معناداری α=۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج پژوهش نشان داد تمرین استقامتی روی نوار گردان موجب افزایش معنادار نسبت وزن ماهیچهٔ نعلی به وزن بدن (P=۰/۰۱) و بیان ژن eEF2K (P=۰/۰۰۲) شد. همچنین تمرین استقامتی سبب افزایش بیان mTORC1 در گروه تمرین (p=۰/۰۰۱) شد، حال آنکه تغییرات eEF2(P ≥۰.۰۵)از دید آماری معنادار نبود. از طرف دیگر هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت سبب افزایش معناداری در بیان mTORC1 (P=۰/۰۰۱)، eEF2K (P=۰/۰۵) و نسبت وزن ماهیچهٔ نعلی به وزن بدن شد (p=۰/۰۵). این در حالی است که تفاوت معناداری در بیان eEF2 دیده نشد (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد که انجام تمرین استقامتی و تمرین تناوبی با شدت بالا روی نوار گردان با شیب ۱۵ درجه سبب افزایش بیان ژن mTORC1 و افزایش نسبت وزن ماهیچهٔ نعلی به وزن بدن شد. با توجه افزایش بیان eEF2K و عدم تغییر eEF2 در هر دو گروه تمرین به‌نظر می‌رسد مسیر طویل‌سازی پروتئین‌ها نقشی در هایپرتروفی احتمالی ناشی از هر دو تمرین نداشته است.

واژه‌های کلیدی: تمرین تداومی هوازی، تمرین تناوبی با شدت بالا, eEF2, eEF2K, mTORC1 .

* رایانامه نویسنده مسئول: kia.salimi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۳

نحوه استناد به این مقاله: سلیمی ک، الوندی م، سوری ر، رواسی ع. مقایسهٔ تأثیر هشت هفته تمرین تداومی هوازی و تناوبی پرشدت بر بیان ژن‌های mTORC1, eEF2K eEF2, در ماهیچهٔ نعلی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی .۱۴۰۴؛۱۸(۳):۵۲-۶۷.

مقدمه

ماهیچهٔ اسکلتی به‌شدت نسبت به تغییرات فعالیت‌های انقباضی ناشی از فعالیت ورزشی سازگار است. یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های فیزیولوژیایی ماهیچهٔ اسکلتی در پاسخ به فعالیت ورزشی، پروتئین‌سازی ماهیچه‌ای (MPS[1]) است. پروتئین‌سازی ماهیچه‌ای تحت تأثیر عوامل فیزیولوژیایی و مسیرهای پیام‌رسانی گوناگون سلولی تنظیم می‌شود. تغییرات فعالیت انقباضی به‌وسیلهٔ حسگرهای داخل‌سلولی حس شده و آغازگر آبشارهای پیام‌رسانی سلولی می‌شود که این به نوبهٔ خود به تنظیمات رونویسی و در نتیجه برنامه‌ریزی مجدد متابولیکی و پروتئین‌سازی ماهیچه‌ای منجر می‌شود (۱). یافته‌ها نشان می‌دهد که پروتئین‌سازی ماهیچه‌ای در مراحل مختلفی انجام می‌شود که یکی از این مراحل، مرحلهٔ طویل‌سازی (elongation) است (۲). عامل طویل‌سازی یوکاریوتی ۲ (eEF2[2]) و عامل طویل‌سازی یوکاریوتی ۲ کیناز (eEF2K[3]) دو عامل اصلی این مرحله به‌شمار می‌روند (۳). eEF2 از جمله عواملی است که واسطهٔ قرارگیری ریبوزوم بین دو رمز پشت سرهم طی مرحلهٔ ترجمهٔ mRNA است، یعنی محلی که بیشترین میزان انرژی و آمینواسید برای ساخت پروتئین استفاده می‌شود. فعالیت eEF2 با فسفوریلاسیون آن قابل تنظیم است که در اثر فسفوریلاسیون، ارتباط eEF2 با ریبوزوم قطع و در نتیجه مهار می‌شود. فسفوریلاسیون eEF2 از طریق یک پروتئین کیناز بسیار ویژه یعنی eEF2K اتفاق می‌افتد. فعالیت eEF2K از مسیرهای پیام‌رسانی متعددی کنترل می‌شود که می‌توان به mTORC1[4]، AMPK[5] و Ca2+ اشاره کرد. نشان داده شده است که مسیر mTORC1 فسفوریلاسیون eEF2K در سایت‌های مهاری را افزایش می‌دهد. بنابراین پیام‌رسانی mTORC1، بر eEF2K اثر مهاری دارد و در نتیجه دفسفوریلاسیون و فعال‌سازی eEF2 را بهبود می‌بخشد (۴). در مقابل مسیر AMPK و Ca2+ با فعال کردن eEF2K سبب فسفوریله و غیرفعال شدن eEF2 می‌شوند (۴، ۵). نشان داده شده است که انجام فعالیت ورزشی هریک از این مسیرهای بالادستی eEF2K را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اما نوع و شدت فعالیت ورزشی بر پاسخ هریک از این مسیرها و متعاقب آن فعال یا غیرفعال شدن مسیر طویل‌سازی اثر می‌گذارد (۵). یافته‌های پژوهشی پیشین نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی مقاومتی سبب مهار eEF2K و در نتیجه فعال شدن مسیر طویل‌سازی (۶) و فعالیت استقامتی سبب افزایش فسفوریله شدن eEF2 و در نتیجه مهار مسیر طویل‌سازی می‌شود (۷).

به‌نظر می‌رسد انجام تمرینات استقامتی با مهار مسیر طویل‌سازی پروتئین‌ها سبب بروز اختلال در شرایط آنابولیکی می‌شود و متعاقب آن هایپرتروفی و رشد ماهیچه‌ای را متوقف می‌کند. با توجه به اهمیت بالای پروتئین‌سازی ماهیچه‌ای جهت حفظ شرایط آنابولیکی، سازوکاری لازم است که تا حدودی بتواند از متوقف شدن مسیر طویل‌سازی پروتئین‌ها و در ادامه هایپرتروفی ماهیچه‌ای جلوگیری کند. از این‌رو به‌کارگیری روش‌های تمرینی در ورزشکاران استقامتی که بتواند تا حدودی سبب فعال شدن مرحلهٔ طویل‌سازی شود و از کاهش تودهٔ ماهیچه‌ای ناشی از تمرینات استقامتی بلندمدت جلوگیری کند، امری ضروری است.

تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT[6]) یک مدل منحصربه‌فرد تمرینی و شـــامل تناوب‌های فعالیت ورزشی با شدت بالا و تناوب‌های استراحتی فعال با شدت کم است (۸). به‌نظر می‌رسد فرکانس، مدت و شدت فعالیت ورزشی مسیر پیام‌رسانی خاصی را در عضلات اسکلتی فعال می‌کند (۹، ۱۰). نشان داده شده است HIIT راهبرد توانمندی در تغییرات ساختاری و عملکردی ماهیچهٔ اسکلتی است و تغییراتی مشابه تمرینات استقامتی سنتی را به‌همراه دارد (۸). با وجود این، به‌تازگی برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که انجام

تمرینات HIIT برخلاف تمرین‌های استقامتی سنتی، تداخلی با هایپرتروفی ماهیچه‌ای ندارد (۱۱). هرچند که سازوکار HIIT بر عوامل و مسیرهای سلولی هایپرتروفی ماهیچه‌ای مشخص نیست. به‌نظر می‌رسد تکرار دوره‌های کوتاه‌مدت و کار شدید HIIT تارهای ماهیچه‌ای نوع II بیشتری را به‌کار می‌گیرد، استرس متابولیک بیشتری ایجاد کرده و مسیرهای پیام‌رسانی آنابولیک را تحریک می‌کند.

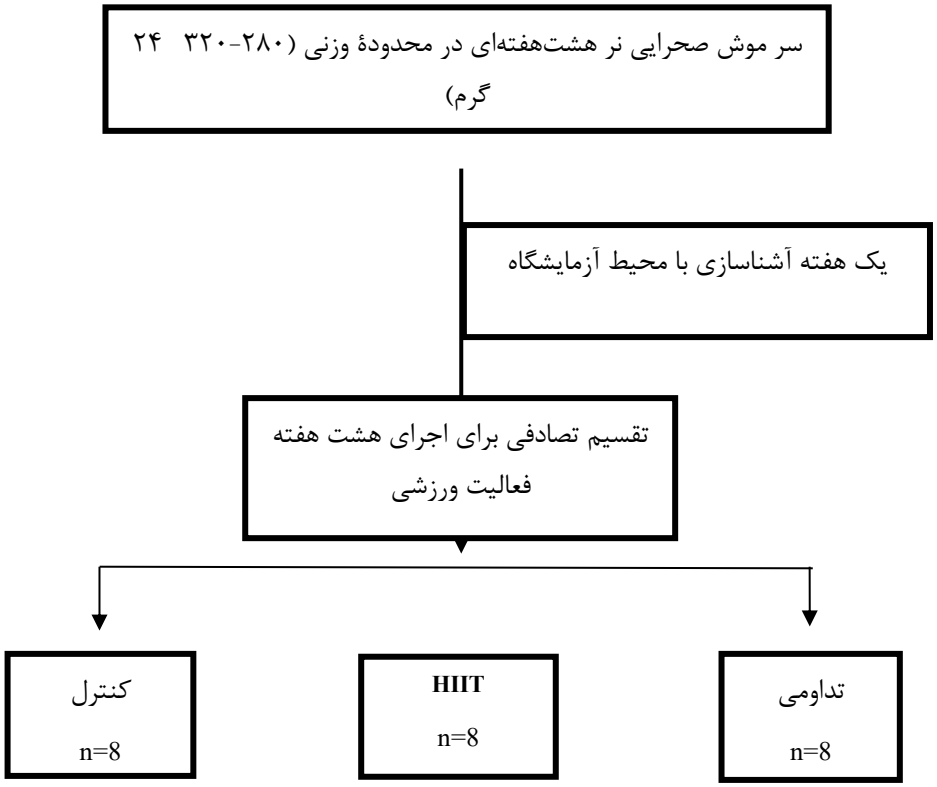
از سوی دیگر اگرچه به‌خوبی نشان داده شده است که افزایش شیب و سرعت دویدن، سبب افزایش فعالیت ماهیچه‌ای می‌شود، لیکن بر اساس اطلاعات موجود، هیچ پژوهشی تأثیرات این تغییرات را روی عوامل درگیر در تنظیم پروتئین‌سازی عضلات و به‌ویژه مسیر طویل‌سازی را بررسی نکرده است. افزودن شیب به تمرینات استقامتی به‌نوعی افزودن مقاومت و ترکیب تمرین استقامتی و مقاومتی است. از این‌رو مقایسهٔ تأثیرات دو نوع دویدن استقامتی تداومی و تناوبی با شدت بالا در شیب ۱۵ درجه بر عوامل eEF2 و eEF2K از جمله اهداف پژوهش حاضر است.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر تجربی و از نوع توسعه‌ای است. ۲۴ سر موش صحرایی نر هشت‌هفته‌ای از نژاد ویستار در این پژوهش آزمون شدند. وزن این موش‌های صحرایی در محدودهٔ ۲۸۰-۳۲۰ گرم بود که از بخش تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی مرکز انستیتو پاستور ایران تهیه و به آزمایشگاه حیوانات دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران منتقل شدند. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای ۲ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰±۵٪ و چرخهٔ روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، درون قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات پوشیده‌شده با خاک اره با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. نمونه‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه و قرار گرفتن در محل پژوهش و آشنایی با فعالیت ورزشی روی نوار گردان مخصوص جوندگان، به‌طور تصادفی در سه گروه تداومی هوازی، تناوبی پرشدت و کنترل (بدون فعالیت ورزشی) قرار گرفتند. تمامی مراحل آزمایش با رعایت قوانین و مقررات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیتهٔ اخلاق دانشگاه تهران (IR.UT.SPORT.REC.1397.014) انجام و تأیید شد.

روش اجرای پژوهش: پس از مطالعات مقدماتی، انتخاب نمونه‌ها و تعیین و تهیهٔ ابزار و وسایل لازم برای اجرای پژوهش و در شروع اجرای روش تمرین آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه تداومی هوازی (n=8)، تناوبی با شدت بالا (n=8) و کنترل (n=8) تقسیم شدند. سپس روش تمرین (شکل ۱) برای هر گروه تناوبی و تدامی به‌طور جداگانه انجام شد.

روش تمرین عبارت بود از هشت هفته تمرین تداومی هوازی و تناوبی با شدت بالا (سه جلسه در هفته) که با شیب ۱۵ درجه آغاز شد. در روش تمرین تناوبی شدت تمرین از چهار تکرار با شدت بالا در هفتهٔ اول به هفت تکرار پرشدت و مدت تمرین از ۴۴ دقیقه در هفتهٔ اول به ۶۲ دقیقه در هفتهٔ آخر رسید (جدول ۱). در گروه تدامی هوازی نیز این افزایش در حجم تمرین رعایت شد. در این برنامهٔ تمرینی مدت زمان تمرین از ۵۰ دقیقه در هفتهٔ اول به ۸۰ دقیقه در هفتهٔ آخر افزایش یافت (جدول ۲). برای گرم کردن و سرد کردن، آزمودنی‌ها در شروع و پایان هر جلسهٔ تمرین ۱۰ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه فعالیت کردند. برای تعیین اکسیژن مصرفی بیشینه از آزمون فزایندهٔ ویسلاف (۲۰۰۱) استفاده شد. پس از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه گرم کردن با ۴۰-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، بر سرعت اولیه در هر دو دقیقه، ۰/۳ کیلومتر بر ساعت افزوده خواهد شد تا جایی که موش صحرایی قادر به دویدن بیشتر نباشد (۱۶).



شکل ۱. طرح کلی پژوهش

جدول ۱. روش تمرین تناوبی با شدت بالا (شیب ۱۵ درجه)

	گرم کردن	تناوبی با شدت بالا	با شدت تناوبی پایین	تعداد تکرار تناوبی با شدت بالا	سرد کردن	زمان کل (دقیقه)
هفتهٔ اول	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۴ دقیقه ۹۵-۸۵% VO2 max	۲ دقیقه ۶۰-۵۰ % VO2 max	چهار	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۴۴
هفتهٔ دوم	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۴ دقیقه ۹۵-۸۵% VO2 max	۲ دقیقه ۶۰-۵۰ % VO2 max	پنج	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۵۰
هفتهٔ سوم	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۴ دقیقه ۹۵-۸۵% VO2 max	۲ دقیقه ۶۰-۵۰ % VO2 max	شش	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۵۶
هفتهٔ چهارم به بعد	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۴ دقیقه ۹۵-۸۵% VO2 max	۲ دقیقه ۶۰-۵۰ % VO2 max	هفت	۱۰ دقیقه ۵۰-۴۰ % VO2 max	۶۲

جدول ۲. روش تمرین تداومی هوازی (شیب ۱۵ درجه)

طرح تمرین تداومی هوازی					
گرم کردن	**هفتهٔ اول**	**هفتهٔ دوم**	**هفتهٔ سوم**	**هفتهٔ چهارم**	**سرد کردن**
۱۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۴۰ دقیقه	۵۰ دقیقه	۶۰ دقیقه	۱۰ دقیقه
۵۰-۴۰%	۷۵-۶۵%	۷۵-۶۵ %	۷۵-۶۵ %	۷۵-۶۵ %	۵۰-۴۰ %
VO2 max	VO2 max	VO2 max	VO2 max	VO2 max	VO2 max

روش‌های آزمایشگاهی: استخراج بافت: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، موش‌های صحرایی با تزریق ۸۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین بی‌هوش و ماهیچهٔ نعلی آن‌ها استخراج شد. سپس بافت‌ها به‌منظور استخراج RNA به آزمایشگاه انتقال داده شده و در دمای ۸۰- درجه تا زمان اجرای پروتکل آزمایشگاهی موردنظر نگهداری شدند.

بررسی بیان ژن: برای ارزیابی کمی بیان ژن‌ها، از تکنیک RT-qPCR استفاده شد. ابتدا RNA کل با محلول کیاژول و طبق شیوه‌نامهٔ شرکت سیناژن استخراج و با آنزیم DNase I (Fermentas) از آلودگی DNA پاک‌سازی شد. کیفیت RNA با دستگاه اسپکتروفتومتر (DPI-1، Kiagen) بررسی شد. سنتز cDNA با آغازگر Oligo(dT) (MWG-Biotech) و آنزیم نسخه‌بردار معکوس (Fermentas) انجام شد. واکنش‌های PCR با استفاده از SYBR Green و Master Mix (Applied Biosystems) در دستگاه ABI Step One و طی ۴۰ سیکل حرارتی انجام شد. نمودار Melting و کنترل منفی برای بررسی اختصاصی بودن و آلودگی واکنش‌ها به‌کار رفتند. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با روش مقایسه‌ای CT انجام گرفت. برای هر ژن منحنی استاندارد از رقت‌های لگاریتمی کنترل مثبت ترسیم شد. بیان ژن‌ها نسبت به ژن مرجع نرمال‌سازی و گروه سالم به‌عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد.

تحلیل آماری: از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌ها و از نرم‌افزار اکسل برای رسم نمودار استفاده شد. به‌منظور تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و به‌منظور مقایسهٔ میانگین‌های سه گروه کنترل، تمرین تداومی هوازی و تناوبی پرشدت از تحلیل واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. داده‌ها در سطح معناداری α=۰/۰۵ با استفاده از نرم‌افزار SPSS 20 بررسی شد.

نتایج

نتایج حاصل از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) در این پژوهش در جدول ۴ بیان شده است. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد در گروه تمرین تداومی هوازی وزن کل و نسبت ماهیچهٔ نعلی به وزن کل از سایر گروه‌ها بیشتر است. در mTORC1 بالاترین میزان در گروه HIIT به‌دست آمد. eEF2K در گروه تداومی هوازی بیشترین مقدار را داشت و eEF2 در گروه کنترل بالاتر است.

جدول ۳. توالی آغازگرهای ژن‌های موردنظر

Genes	Primer sequence
r-eEF2-f	AGTGAGGACAAGGACAAGGAGGG
r-eEF2-r	GGGACGGCAAGTGGATGGTGA
r-eEF2K-f	GGGAGAGAGGAGAAGTGTGGGAG
r-eEF2K-r	TGGATGAAGACGGGGAGGAAGG
rGap R	CAT ACT CAG CAC CAG CAT CAC C
rGap F	AAG TTC AAC GGC ACA GTC AAG G
r-Mtor-f	TGATTTTGGGAGAACAGAAGATGA
r-Mtor-r	GAGGTAACAGGATGGTGGAGTG

جدول ۴. نتایج حاصل از آمار توصیفی

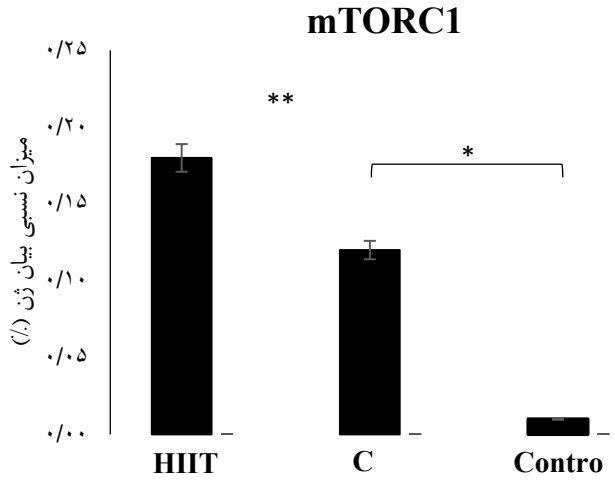
گروه	متغیرها	تعداد	میانگین ± انحراف استاندارد
تمرین تناوبی	کل وزن(g)	۸	۳۰۷/۵±۱۸/۵
	وزن نعلی(g)	۸	۰/۲۸±۰/۰۲
	وزن نعلی(g) / وزن کل(g)	۸	۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۰۰۷
	eEF2	۸	۰/۰۱۸±۰/۰۰۵۷
	eEF2K	۸	۰/۰۰۴۳±۰/۰۰۱
	mTORC1	۸	۰/۰۱۸±۰/۰۰۳
تمرین استقامتی	کل وزن(g)	۸	۳۲۶/۴±۳۲/۷
	وزن نعلی(g)	۸	۰/۳۰۸±۰/۰۴
	وزن نعلی(g) / وزن کل(g)	۸	۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۰۰۸
	eEF2	۸	۰/۰۱۷±۰/۰۰۴
	eEF2K	۸	۰/۰۱±۰/۰۰۱
	mTORC1	۸	۰/۰۱۱±۰/۰۰۲
کنترل	کل وزن(g)	۷	۳۲۶/۲±۱۹/۹
	وزن نعلی(g)	۷	۰/۲۶۵±۰/۰۳
	وزن نعلی(g) / وزن کل(g)	۷	۰/۰۰۰۸±۰/۰۰۰۰۷
	eEF2	۷	۰/۰۱۹±۰/۰۰۶
	eEF2K	۷	۰/۰۰۲۳±۰/۰۰۰۳
	mTORC1	۷	۰/۰۰۹ ± ۰/۰۰۲

۱) نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یکطرفه در پژوهش حاضر نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه HIIT با گروه تداومی هوازی و کنترل وجود دارد (P=۰/۰۰۱). همچنین تفاوت بین گروه تداومی هوازی با کنترل معنادار بود (P=۰/۰۰۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات HIIT تأثیر بیشتری بر بیان mTORC1 داشته است (شکل ۱).

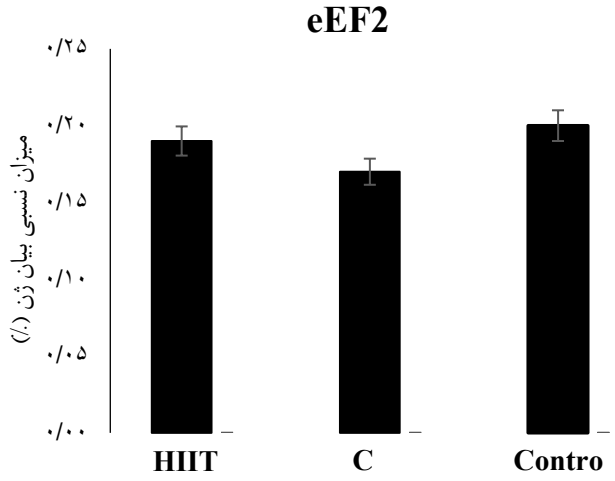
۲) نتایج پژوهش حاضر نشان داد که به‌دنبال هشت هفته تمرین HIIT و تداومی هوازی تغییری در بیان ژن eEF2 در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل حاصل نشد (P>۰/۰۵) (شکل ۲).

۳) نتایج آزمون تحلیل واریانس تک متغیره نشان داد که در شاخص eEF2K (شکل ۳) میان گروه‌های تمرین و کنترل تفاوت معناداری وجود دارد (P ≤۰/۰۱). این نتایج نشان می‌دهد که پاسخ eEF2K به تمرین تداومی هوازی در مقایسه با تمرین HIIT بیشتر بوده است.

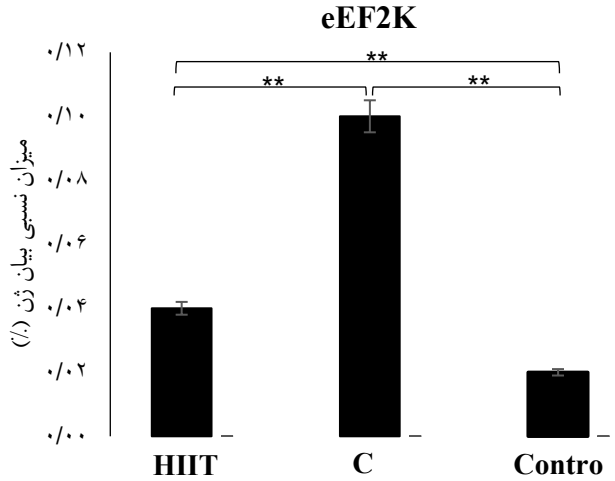
۴) نتایج آزمون تحلیل واریانس تک متغیره نشان داد که در شاخص S/W (نسبت وزن ماهیچه نعلی به وزن بدن) تفاوت معناداری وجود دارد (P ≤۰/۰۵). همچنین تفاوت بین گروه HIIT و تداومی هوازی معنادار نبود.



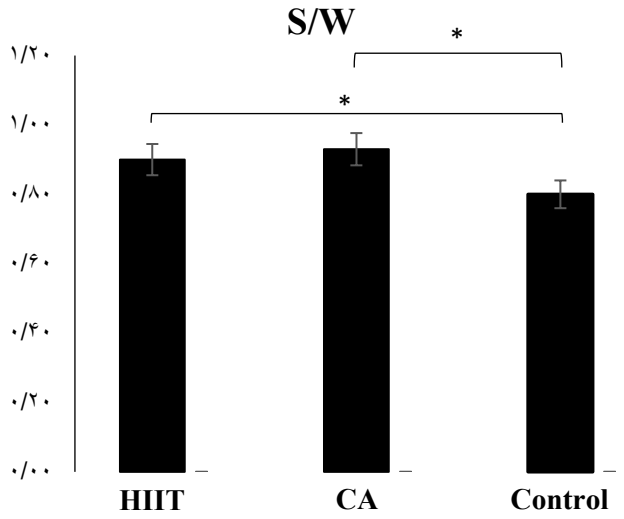
شکل ۱. میانگین تغییرات بیان mTORC1 mRNA گروه HIIT و استقامتی در مقایسه با گروه کنترل؛ $p \leq 0.01$ ** . (CA): تداومی هوازی



شکل ۲. میانگین تغییرات بیان eEF2 mRNA گروه HIIT و تداومی هوازی در مقایسه با گروه کنترل. (CA): تداومی هوازی



شکل ۳. میانگین تغییرات بیان eEF2K mRNA گروه HIIT و تداومی هوازی در مقایسه با گروه کنترل؛ $P \leq 0.01$ ** .(CA): تداومی هوازی



شکل ۴. میانگین تغییرات S/W گروه HIIT و استقامتی در مقایسه با گروه کنترل؛ $p \leq 0.05$ * . (CA): تداومی هوازی.

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تداومی هوازی بر بیان ژن‌های mTORC1, eEF2, eEF2K در ماهیچهٔ نعلی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت ورزش هوازی تداومی با شیب ۱۵ درجه موجب افزایش معنادار وزن ماهیچهٔ نعلی رت‌ها شد. همچنین افزایش معناداری نیز در بیان ژن mTORC1 دیده شد.

ماهیچهٔ اسکلتی بزرگ‌ترین ذخیره‌کنندهٔ پروتئین بدن و mTOR، مولکول مرکزی در تعیین فنوتیپ ماهیچهٔ اسکلتی است. میزان ذخیرهٔ پروتئین ماهیچه (تودهٔ ماهیچه‌ای) نتیجهٔ جمع جبری ساخت و یا کاهش تودهٔ پروتئین تارچه‌ای است (۱۲). در مقایسه با تمرینات قدرتی، فعال‌سازی mTOR در تمرینات استقامتی با پیچیدگی بیشتری همراه است و به‌طور بالقوه از طریق تغییر در AMPK، TSC2[۷] و RHEB[۸] فعال‌سازی mTORC1 مهار می‌شود (۱۳). آترتون و همکاران (۲۰۰۷) عدم هایپرتروفی ماهیچه‌ای در اثر فعالیت استقامتی گزارش کردند (۱۴). ویلکینسون و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که افزایش پروتئین‌سازی پس از یک وهله فعالیت ورزشی استقامتی کاملاً به بخش پروتئین‌های میتوکندریایی محدود می‌شود (۱۵). همچنین گزارش شده است تمرینات هوازی فسفوریلاسیون AMPK را افزایش می‌دهد و از طریق TSC2 سبب مهار mTOR می‌شود؛ یعنی در واقع می‌توان انتظار داشت که این نوع تمرین پروتئین‌سازی را مهار کند. افزون بر این، نشان داده شده است که فعالیت AMPK شاید Raptor را که یکی از اجزای کمپلکس mTOR است، فسفوریله کرده و این مسئله می‌تواند فعالیت mTOR را خاموش کند (۱۶). نتیجهٔ به‌دست‌آمده یعنی افزایش وزن ماهیچه در این پژوهش را که خلاف انتظارات پژوهش‌های یادشده در بالاست، می‌توان همسو با نتایج کونوپکا و همکاران (۲۰۱۴) دانست که نشان دادند تمرین استقامتی می‌تواند سبب افزایش پروتئین‌سازی شود و افزایش تودهٔ ماهیچه‌ای را به‌همراه داشته باشد (۱۷). همچنین قلی‌پور و همکاران (۲۰۲۲) نشان داند که تمرین استقامتی سبب فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی پروتئین‌سازی می‌شود؛ اما برخلاف پژوهش حاضر، افزایش بیانِ ژن mTOR گزارش نشده است (۱۸). احتمال می‌رود افزایش معنادار در بیان ژن mTORC1 نتیجهٔ شیب ۱۵ درجه در تمرینات این

پژوهش دانست که نوع مداخله را از استقامتی صرف خارج کرده و مقاومت هم به آن افزوده است. در واقع اثر فعالیت ورزشی دوطرفه است و می‌تواند هم سبب افزایش میزان ساخت پروتئین و هم کاهش آن شود که نوع پروتئینی که انباشته می‌شود به نوع فعالیت ورزش بستگی دارد. اگرچه هنگام انجام فعالیت ورزشی قدرتی، افزایش زیاد پروتئین‌های انقباضی (تارچه‌ها) دیده می‌شود، اما با انجام فعالیت ورزشی استقامتی نیز، افزایش در هر دو بخش ساخت تارچه و پروتئین‌های میتوکندری دیده شده است (۱۲). همچنین مخالف با نتایج این پژوهش، نه هفته تمرین اختیاری بر افزایش پروتئین‌های mTOR و eEF2 موش‌های صحرایی بی‌تأثیر بود. اما برخلاف نتایج پژوهش حاضر، افزایشی نیز در وزن ماهیچهٔ نعلی دیده نشد (۱۹). این محققان فعال شدن مسیر AMPK را مسئول کاهش mTORC1 دانستند. همچنین علت تفاوت دیده‌شده در وزن ماهیچهٔ نعلی می‌تواند ناشی از اضافه شدن شیب نوار گردان و در نتیجه افزایش مقاومت دویدن در پژوهش حاضر باشد.

با توجه به اینکه mTOR به‌عنوان عامل مرکزی تنظیم دامنهٔ وسیعی از پیام‌های وابسته به سوخت‌وساز پروتئین و رشد سلول، مطرح بوده و گفته می‌شود که mTOR و فعال شدن p70S6K[9] می‌توانند به‌عنوان واسطهٔ تأثیرات هایپرتروفیک ناشی از تمرینات قدرتی نقش داشته باشند (۱۶). به‌نظر می‌رسد معنادار بودن افزایش مقادیر mTORC1 سبب هایپرتروفی ماهیچه‌ای می‌شود که با فسفریله شدن mTOR که با تمرینات قدرتی ایجاد می‌شود، در ارتباط است و بر ترجمهٔ پروتئین در میزان کلی اثر می‌گذارد (۱۶). دریر و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که پس از تمرین مقاومتی ۷۵ درصد افزایش در AMPK، عدم تغییر در فسفوریلاسیون AKT , mTOR ، ۳۰ درصد کاهش در فسفوریلاسیون 4EBP1، ۲۰ درصد افزایش غیرمعنادار در فسفوریلاسیون eEF2 و افزایش دوبرابری غیرمعناداری در p70S6k دیده شد (۲۰). همچنین تحقیقی دیگر نشان داد که افزایش در AMPK، موجب افزایش سریع و قوی وضعیت فسفوریلاسیون eEF2 شد (تنظیم کاهشی و شدید سرعت مرحلهٔ طویل‌سازی ترجمه) (۲۱). افزون بر این، بولستر و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که تزریقAICAR[10] (ترکیبی آلی است که توسط بیشتر سلول‌ها برداشت و به شکل مشابهی از AMP تبدیل می‌شود و از این راه AMPK را فعال می‌کند) به موش‌ها سبب افزایش ۵۱ درصدی فعالیت AMPK در ماهیچهٔ اسکلتی شد و میزان پروتئین‌سازی را به کمتر از نصف کاهش داد. همچنین کاهش موازی زیادی نیز در وضعیت فسفوریلاسیون mTOR، p70S6K و 4EBP1[11] دیده شد (۲۲). به‌طور کلی می‌توان گفت که فعالیت ورزشی مقاومتی سبب افزایشAMPK می‌شود که این امر موجب کاهش پروتئین‌سازی ماهیچه خواهد شد. سازوکار زیربنایی این است که فعال‌سازی AMPK از طریق کاهش فسفوریلاسیون 4EBP1 (کاهش سرعت مرحلهٔ آغازین ترجمه) و افزایش فسفوریلاسیون eEF2 (کاهش سرعت مرحلهٔ طویل‌سازی ترجمه) پروتئین‌سازی را کاهش می‌دهد. نتیجهٔ به‌دست‌آمده از بررسی بیان ژن eEF2 در این پژوهش، کاهش غیرمعنادار آن را نشان می‌دهد، که با افزایش معنادار eEF2K تقریباً منطبق است. با توجه به اثر پیام‌رسانی mTOR بر مهار eEF2K (۵)، افزایش معنادار eEF2K می‌تواند از مسیرهای مؤثر بر افزایش آن مانند AMPK باشد که ثابت شده است یکی از مسیرهایی است که در اثر تمرینات ورزشی و فشار اکسایشی فعال می‌شود (۲۳).

یکی از دلایل عدم افزایش eEF2 را احتمالاً می‌توان به افزایش eEF2K ارتباط داد که با فسفریله کردن eEF2، بیان ژن آن را متوقف کرده است. وانگ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که eEF2K به‌وسیلهٔ AMPK که یک حسگر مهم انرژی است و همین‌طور پیام‌رسانی ناقص mTORC1، فعال می‌شود (۲۴). روزه و همکاران (۲۰۰۵)

نیز دریافتند eEF2 در اثر فعالیت ورزشی در ماهیچهٔ نعلی انسان غیرفعال شده است (۲۵). اما عدم تغییر eEF2، با افزایش معنادار وزن ماهیچهٔ نعلی و نیز افزایش معنادار mTOR مغایر است. یکی از دلایل این مسئله این است که مسیر mTOR، از طریق سه مسیر پایین‌دستی تأثیرات خود را اعمال می‌کند که عبارت‌اند از: P70s6k، 4E-BPI و eEF2 که هر سه آغاز مرحلهٔ ترجمه را تسهیل می‌کنند (۱۶). بنابراین، اگرچه این نوع تمرین استقامتی بر شیب ۱۵ درجه نتوانسته از طریق eEF2 بر افزایش هایپرتروفی اثرگذار باشد، اما این اثرگذاری می‌تواند از طریق دو جزء دیگر یعنی P70s6k و 4EBPI اتفاق افتاده باشد. علاوه بر mTOR مسیر پیام‌رسانی دیگری نیز رشد ماهیچهٔ اسکلتی را کنترل می‌کند، مسیر mTOR به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ مثبت رشد ماهیچه مطرح است و مسیر دیگر مایوستاتین است که به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ منفی مطرح است (۲۶). بنابراین افزایش تودهٔ ماهیچه‌ای در اثر تمرین ممکن است با تنظیم منفی مایوستاتین در ارتباط باشد (۱۶). در رت‌هایی که با تردمیل تمرین کرده بودند، کاهش بیان مایوستاتین دیده شده است. تمرین هوازی سبب کاهش بیان فرم مایوستاتین می‌شود و این تأثیر در مقایسه با تمرینات مقاومتی کمتر بود (۱۶).

بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی پرشدت بر بیان ژن‌های mTORC1, eEF2, eEF2K در ماهیچهٔ نعلی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا سبب افزایش معناداری در بیان mTORC1 و eEF2K و نیز نسبت وزن ماهیچه به وزن بدن شد. همچنین تغییرات معناداری در بیان eEF2 دیده نشد که با افزایش eEF2K همسوست.

یافته‌های جدید نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی HIIT سطح مقطع تارهای ماهیچه‌ای را افزایش می‌دهد (۲۷، ۲۸). از دید عملکردی، HIIT درست مثل تمرین‌های هوازی است، به‌طوری‌که در برخی مقالات، HIIT را به‌عنوان یکی از روش‌های تمرین هوازی مطرح کرده‌اند (۲۷). معلوم شده است تمرین هوازی سبب مهار مایوستاتین درون‌سلولی می‌شود و در نتیجه، فعالیت مسیر AKT-mTOR را افزایش می‌دهد که نتیجهٔ آن پروتئین‌سازی است. افون بر این انقباض‌های ماهیچه‌ای پیاپی در تمرین هوازی بیان PGC-1a را افزایش می‌دهد که این به نوبهٔ خود از راه مهار FOXO3a، سبب کاهش تجزیهٔ پروتئین ماهیچه‌ای می‌شود. بنابراین، این دو سازگاری ناشی از تمرین‌های هوازی به تعادل مثبت پروتئین ماهیچه منجر می‌شود (۲۷). همچنین افزایش تارهای ماهیچه‌ای FSR پس از HIIT این فرضیه را تقویت کرده است که HIIT موجب هایپرتروفی تارهای ماهیچه‌ای می‌شود. انقباض‌های پیاپی و شدید HIIT شاید بتواند همانند تمرین مقاومتی سبب آسیب ماهیچه‌ای شود و در نهایت به بازسازی پروتئین‌های انقباضی منجر شود و در نتیجه پروتئین‌سازی تارهای ماهیچه‌ای را تحریک می‌کند (۲۹). با وجود این، از آنجایی که در پژوهش حاضر ابعاد سلول‌های ماهیچه‌ای از دید ریخت‌شناسی سنجیده نشده، نمی‌توان با قاطعیت گفت هایپرتروفی اتفاق افتاده است، اما به‌طور کلی با توجه به افزایش وزن ماهیچه می‌توان گفت هایپرتروفی از مسیرهای پایین‌دستی دیگر mTOR یعنی p70S6K و 4E-BPI اتفاق افتاده باشد.

از سوی دیگر نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان بیان ژن mTORC1 در فعالیت ورزشی HIIT نسبت به فعالیت هوازی تداومی به‌طور معناداری بیشتر بود. به‌نظر می‌رسد با وجود ماهیت همسان این دو نوع تمرین (استقامتی) و همچنین شیب یکسان هر دو تمرین (۱۵ درجه) فعالیت HIIT سبب تحریک بیشتر مسیر mTOR شده است. این یافتهٔ پژوهش حاضر همسو با یافته‌های فایف و همکاران (۲۰۱۶) است که نشان دادند در مقایسه با تمرین هوازی تدامی، تمرین HIIT سبب القای

فسفوریلاسیون mTOR بیشتری شده است (۳۰). از این‌رو همانند آنچه در تحقیق دان و همکاران (۲۰۱۹) دیده شد، به‌نظر می‌رسد تمرین HIIT در مقایسه با تمرین تداومی هوازی، ماهیچهٔ اسکلتی را به شیوهٔ مؤثرتری تحریک می‌کند (۳۱). افزون بر این، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی هوازی تداومی با افزایش بیشتر بیان ژن eEF2K سبب سرکوب بیشتر مسیر طویل‌سازی پروتئین‌ها شد. در انتها نتایج نشان داد که هر دو تمرین هوازی تداومی و تناوبی با شدت بالا تفاوت معناداری در بیان ژن eEF2 ایجاد نکرد که نشان می‌دهد پاسخ eEF2 تحت تأثیر شدت و زمان تمرین قرار نگرفته است که با نتایج پژوهش روزه و همکاران (۲۰۰۹) همسوست (۳۲).

به‌طور خلاصه، نتایج این پژوهش نشان داد که فعالیت هوازی تداومی و تناوبی با شدت بالا بر شیب ۱۵ درجه موجب افزایش هایپرتروفی ماهیچهٔ نعلی رت‌های صحرایی شد. با توجه به افزایش معنادار بیان ژن mTORC1 در گروهی تمرین تناوبی با شدت بالا و نیز افزایش معنادار آن در گروه تمرین هوازی تداومی و عدم معنادار بودن تغییرات بیان eEF2 هم در گروه تمرین تداومی و هم در گروه تناوبی انتظار می‌رود که این نوع تمرین، از طریق مسیرهای پیام‌رسانی دیگر، موجب هایپرتروفی شده باشد. پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده سایر پروتئین‌های پایین‌دستی mTOR مانند p70S6K و 4EBPI اندازه‌گیری شوند.

تشکر و قدردانی

از همهٔ عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

حمایت مالی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامهٔ ارشد رشتهٔ علوم ورزشی، گرایش فیزیولوژی ورزشی است و با هزینهٔ شخصی دانشجو و بدون هیچ‌گونه حمایت مالی انجام گرفته است.

مشارکت نویسندگان

همهٔ نویسندگان در مفهوم‌سازی و طراحی پژوهش مشارکت داشتند. پیش‌نویس اولیه توسط کیا سلیمی نگارش شده است. تهیه، گردآوری و تحلیل داده‌ها توسط کیا سلیمی و معصومه الوندی انجام شد. علی‌اصغر رواسی، رحمان سوری و کیا سلیمی در بررسی و ویرایش مقاله مشارکت داشتند. همهٔ نویسندگان نسخهٔ نهایی را خواندند و تأیید کردند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

پی‌نوشت‌ها

1 Muscle protein synthesis
2 eukaryotic Translation Elongation Factor 2
3 eukaryotic Translation Elongation Factor 2 Kinase
4 mammalian target of rapamycin complex 1
5 AMP-activated protein kinase
6 High-Intensity Interval Training
7 Tuberous sclerosis complex 2
8 Ras homolog enriched in brain
9 Ribosomal protein S6 kinase beta-1
10 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside
11 eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1

منابع

1. Ferraro, E., et al., Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy. Antioxidants & redox signaling, 2014. 21(1): p. 154-176.

2. Neelagandan, N., et al., What determines eukaryotic translation elongation: recent molecular and quantitative analyses of protein synthesis. Open Biol, 2020. 10(12): p. 200292.

3. Sanchez, M., et al., Cross Talk between eIF2α and eEF2 Phosphorylation Pathways Optimizes Translational Arrest in Response to Oxidative Stress. iScience, 2019. 20: p. 466-480.

4. Wang, X., et al., Eukaryotic elongation factor 2 kinase activity is controlled by multiple inputs from oncogenic signaling. Mol Cell Biol, 2014. 34(22): p. 4088-103.

5. Salimi, K., et al., Regulating eEF2 and eEF2K in skeletal muscle by exercise. Arch Physiol Biochem, 2024. 130(5): p. 503-514.

6. Ahtiainen, J.P., et al., Exercise type and volume alter signaling pathways regulating skeletal muscle glucose uptake and protein synthesis. Eur J Appl Physiol, 2015. 115(9): p. 1835-45.

7. Atherton, P.J., et al., Selective activation of AMPK-PGC-1alpha or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. Faseb j, 2005. 19(7): p. 786-8.

8. Gibala, M.J. and S.L. McGee, Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? Exercise and sport sciences reviews, 2008. 36(2): p. 58-63.

9. Coffey, V.G. and J.A. Hawley, The molecular bases of training adaptation. Sports medicine, 2007. 37(9): p. 737-763.

10. Baar, K., Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2006. 38(11): p. 1939-1944.

11. Murach, K.A. and J.R. Bagley, Skeletal Muscle Hypertrophy with Concurrent Exercise Training: Contrary Evidence for an Interference Effect. Sports Med, 2016. 46(8): p. 1029-39.

12. Watson, K. and K. Baar. mTOR and the health benefits of exercise. in Seminars in cell & developmental biology. 2014. Elsevier.

13. Inoki, K., T. Zhu, and K.-L. Guan, TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. Cell, 2003. 115(5): p. 577-590.

14. Atherton, P.J., et al., Selective activation of AMPK-PGC-1α or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. The FASEB journal, 2005. 19(7): p. 786-788.

15. Wilkinson, S.B., et al., Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. J Physiol, 2008. 586(15): p. 3701-17.

16. Fernandes, T., et al., Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy: effects of exercise training, in Skeletal Muscle-From Myogenesis to Clinical Relations. 2012, InTech.

17. Konopka, A.R. and M.P. Harber, Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. Exerc Sport Sci Rev, 2014. 42(2): p. 53-61.

18. Gholipour, M., Endurance exercise training under normal diet conditions activates skeletal muscle protein synthesis and inhibits protein degradation signaling except MuRF1. Sport Sciences for Health, 2022. 18: p. 1033–1041.

19. Glynn, E.L., et al., A chronic increase in physical activity inhibits fed-state mTOR/S6K1 signaling and reduces IRS-1 serine phosphorylation in rat skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2008. 33(1): p. 93-101.

20. Dreyer, H.C., et al., Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. J Physiol, 2006. 576(Pt 2): p. 613-24.

21. Browne, G.J. and C.G. Proud, Regulation of peptide-chain elongation in mammalian cells. European Journal of Biochemistry, 2002. 269(22): p. 5360-5368.

22. Bolster, D.R., et al., AMP-activated protein kinase suppresses protein synthesis in rat skeletal muscle through down-regulated mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling. J Biol Chem, 2002. 277(27): p. 23977-80.

23. Hizli, A.A., et al., Phosphorylation of eukaryotic elongation factor 2 (eEF2) by cyclin A–cyclin-dependent kinase 2 regulates its inhibition by eEF2 kinase. Molecular and cellular biology, 2013. 33(3): p. 596-604.

24. Wang, X., et al., Eukaryotic elongation factor 2 kinase activity is controlled by multiple inputs from oncogenic signaling. Molecular and cellular biology, 2014. 34(22): p. 4088-4103.

25. Rose, A.J., et al., Exercise rapidly increases eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation in skeletal muscle of men. The Journal of physiology, 2005. 569(1): p. 223-228.

26. Schiaffino, S., et al., Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. The FEBS journal, 2013. 280(17): p. 4294-4314.

27. ESTES, R.R., et al., The effect of high intensity interval run training on cross-sectional area of the vastus lateralis in untrained college students. International journal of exercise science, 2017. 10(1): p. 137.

28. Robinson, M.M., et al., Enhanced protein translation underlies improved metabolic and physical adaptations to different exercise training modes in young and old humans. Cell metabolism, 2017. 25(3): p. 581-592.

29. Bell, K.E., et al., Day-to-day changes in muscle protein synthesis in recovery from resistance, aerobic, and high-intensity interval exercise in older men. The Journals of Gerontology: Series A, 2015. 70(8): p. 1024-1029.

30. Fyfe, J.J., et al., 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. 310(11): p. R1297-311.

31. Dun, Y., et al., High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. Clin Geriatr Med, 2019. 35(4): p. 469-487.

32. Rose, A.J., et al., Skeletal muscle eEF2 and 4EBP1 phosphorylation during endurance exercise is dependent on intensity and muscle fiber type. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009. 296(2): p. R326-33.