Feyz Medical Sciences Journal
2026, Volume 30, Issue 4
Pages: 404-414
Doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404
Orginal Article

The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on Intracellular FIP200 and ATG13 Protein Levels and the ULK1/ULK2 Ratio in Fast-Twitch Muscle (EDL) of Aged Rats

Salman Nosrati[1], Neda Aghaeibahmanbeglou[1*], Hamed Alizadeh Pahlavani[2]

[1] Department of Physical Education and Sports Sciences, AK. C, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
[2] Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 889-14665, Tehran, Iran

[*]**Corresponding author: Neda Aghaei Bahmanbegloo,** Department of Physical Education and Sports Sciences, Aliabad Katol Unit, Islamic Azad University, Aliabad Katol, Iran
Email: nedaaghaei@aliabadiau.ac.ir

Received: 8 June 2026 **Revised:** 16 September 2026 **Accepted:** 16 September 2026

Abstract

Background and Aim: The aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) on some molecular markers related to the initiation of the autophagy process, including FIP200 and ATG13 protein levels and the ULK1/ULK2 ratio in fast-twitch muscle tissue (EDL) of aged rats.

Methods: In this experimental study, the rats were randomly divided into two groups: a HIIT group and a control group (6 rats per group). The training group underwent a high-intensity interval training protocol for eight weeks, while the control group continued their normal activity. After the training period, EDL muscle tissue was extracted, and the intracellular levels of the target proteins were measured. The data were analyzed using an independent samples t-test and Cohen's d effect size.

Results: The results showed that HIIT significantly increased the levels of FIP200 (t = 9.28; P=0.001; Cohen's d=5.35) and ATG13 (t=8.61; P=0.001; Cohen's d=4.97) proteins compared with the control group. However, no significant difference was observed in the ULK1/ULK2 ratio between the two groups (t =1.60; P=0.17; Cohen's d=0.92).

Conclusion: Overall, the findings indicate that high-intensity interval training can enhance the autophagic capacity of aged skeletal muscle by increasing key components of the autophagy initiation complex, although the ULK1/ULK2 ratio was not affected. These results suggest that HIIT may play a role in improving cellular clearance mechanisms and mitigating age-related changes in skeletal muscle.

Keywords: High-intensity interval training, autophagy, FIP200, ATG13, ULK1/ULK2, Aging, Skeletal muscle

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

Copyright© 2026. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

Extended Abstract

Background and Objective

Aging is a complex and multidimensional process that is accompanied by structural and functional changes in various tissues and organs of the body. One of the tissues that is particularly affected by aging is skeletal muscle. One of the vital mechanisms for maintaining cellular homeostasis and normal muscle function is the process of autophagy. Autophagy is a protective catabolic pathway through which damaged or unnecessary cellular components, including proteins and organelles, are degraded and recycled. At the molecular level, the initiation of the autophagy process is precisely regulated by a set of proteins, among which the ULK complex plays a central role. This complex includes the kinases ULK1 and ULK2 and associated proteins such as ATG13 and FIP200. One type of exercise that has attracted considerable attention in recent years is high-intensity interval training (HIIT). This type of exercise, by combining short periods of very intense activity with periods of rest or low-intensity activity can induce significant metabolic and functional adaptations in a relatively short period of time. A better understanding of the molecular mechanisms underlying the effects of high-intensity interval training on aging skeletal muscle can pave the way for designing more targeted training programs to prevent or reduce sarcopenia and improve the quality of life of the elderly. Accordingly, the present study was designed to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training on the intracellular levels of FIP200 and ATG13 proteins, and the ULK1/ ULK2 ratio in fast-twitch EDL muscle tissue of aged rats.

Methods

This study was an experimental study with a controlled design. The study population consisted of 12 male Sprague-Dawley rats, approximately 20 months old and weighing 400 ± 30 g. The inclusion criterion was an age of ≥20 months. Standard environmental conditions were carefully maintained, including a controlled temperature of 22 ± 2°C, relative humidity of 40–50%, and a 12-hour light/12-hour dark cycle. The animals were provided with a standard rodent diet and fresh water ad libitum. The rats were divided into two groups by simple randomization: the first group underwent the HIIT protocol (6 rats), and the second group served as the control group (6 rats) and received no exercise intervention.

The HIIT training program in the first to fourth weeks consisted of four 2-minute intervals at an intensity of 85–90% of maximum speed and four 1-minute intervals at an intensity of 45–50% of maximum speed. The fifth and sixth weeks consisted of five 2-minute intervals at an intensity of 85–90% of maximum speed and five 1-minute intervals at an intensity of 45–50% of maximum speed. The training program in the seventh and eighth weeks consisted of six 2-minute intervals at an intensity of 85–90% of maximum speed and six 1-minute intervals at an intensity of 45–50% of maximum speed. The training protocol was performed 5 days a week for 8 weeks. Forty-eight hours after the final training session, the animals were anesthetized with intraperitoneal injections of ketamine (30–50 mg/kg body weight) and xylazine (3–5 mg/kg body weight) in accordance with ethical guidelines and under deep anesthesia. Subsequently, the extensor digitorum longus (EDL) muscle was excised from each animal in the morning.

Results

Analysis of the ULK1/ULK2 protein content ratio using an independent-samples t-test showed no significant difference between the HIIT group and the control group ($t = 1.60$; $P = 0.17$; Cohen's $d = 0.92$) (Figure 1A). In contrast, analysis of FIP200 protein content using an independent-samples t-test showed a significant increase in the HIIT group compared with the control group ($t = 9.28$; $P = 0.001$; Cohen's $d = 5.35$) (Figure 1B). Similarly, analysis of

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

ATG13 protein content using an independent-samples t-test showed a significant increase in the HIIT group compared with the control group ($t = 8.61$; $P = 0.001$; Cohen's $d = 4.97$) (Figure 1C).

Conclusion

The present study investigated the effects of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) on molecular markers related to the autophagy initiation pathway, including FIP200, ATG13 proteins, and the ULK1/ULK2 ratio in fast-twitch muscle tissue (EDL) of aged rats. The results showed that high-intensity interval training significantly increased the intracellular levels of FIP200 and ATG13 proteins, while no significant change was observed in the ULK1/ULK2 ratio. These findings may reflect the complex mechanisms of autophagy regulation in aged skeletal muscle in response to exercise stimuli.

Taken together, these findings, together with previous evidence, suggest that high-intensity interval training can modulate key components of the autophagy initiation pathway in aged fast-twitch muscle. This is of considerable importance from the perspective of maintaining cellular health and preventing sarcopenia.

Enhancing autophagy facilitates the removal of defective proteins, promotes mitochondrial turnover, and preserves muscle function. Furthermore, at a clinical and applied level, this suggests that even in old age, the application of appropriate training stimuli can restore some cellular repair capacity. Importantly, despite its high intensity, HIIT, in the form of short-term and controlled protocols, may be a more efficient approach than traditional training to promote muscle health in older adults because, in addition to increasing aerobic capacity, it may also activate cellular pathways responsible for cellular clearance and regeneration. Overall, the results showed that high-intensity interval training in aged rats significantly increased the content of FIP200 and ATG13 proteins in EDL muscle but had no significant effect on the ULK1/ULK2 ratio. These findings indicate that HIIT, despite the limited response at the upstream levels of the ULK pathway, may enhance the structural components of the autophagy initiation complex and thus improve the autophagic capacity of aged muscle. It appears that high-intensity interval training may represent an effective biological strategy to activate cellular clearance pathways and potentially mitigate age-related muscle wasting.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۳۰، شماره ٤ مهر و آبان
صفحات: ۴۱۴-۴۰۳
Doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404
اصیل پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان درون‌سلولی پروتئین‌های FIP200 و ATG13 و نسبت ULK1/2 در بافت عضله تندانقباض (EDL) موش‌های صحرایی سالمند

سلمان نصرتی[۱]، ندا آقایی بهمن‌بگلو[۱*]، حامد علیزاده پهلوانی[۲]

[۱] گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران
[۲] گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹- ۱۴۶۶۵ تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۵/۰۳/۱۸ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۵/۰۶/۲۵ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۵/۰۶/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر برخی شاخص‌های مولکولی مرتبط با آغاز فرایند اتوفاژی، شامل پروتئین‌های FIP200 و ATG13 و نسبت ULK1/ULK2، در بافت عضله تندانقباض (EDL) موش‌های صحرایی سالمند بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، نمونه‌ها به دو گروه تمرین HIIT و کنترل تقسیم شدند (هر گروه ۶ رت). گروه تمرین به مدت هشت هفته تحت پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا قرار گرفت، در حالی که گروه کنترل فعالیت عادی خود را ادامه داد. پس از پایان دوره تمرینی، بافت عضله EDL استخراج و میزان درون‌سلولی پروتئین‌های موردنظر اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t مستقل و اندازه اثر کوهن (Cohen's d) تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمرین HIIT موجب افزایش معنی‌دار در میزان پروتئین FIP200 (Choen’d=۵/۳۵؛ P=۰/۰۰۱؛ t=۹/۲۸) و ATG13 (Choen’d=۴/۹۷؛ P=۰/۰۰۱؛ t=۸/۶۱) در مقایسه با گروه کنترل شد. با این حال، تفاوت معناداری در نسبت ULK1/ULK2 بین دو گروه مشاهده نشد (Choen’d=۰/۹۲؛ P=۰/۱۷؛ t=۱/۶۰).

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، یافته‌ها نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا می‌تواند با افزایش اجزای کلیدی کمپلکس آغازگر اتوفاژی، ظرفیت اتوفاژیک عضله اسکلتی سالمند را تقویت کند، هرچند نسبت ULK1/ULK2 تحت تأثیر قرار نگرفت. این نتایج بیانگر نقش بالقوه HIIT در بهبود سازوکارهای پاکسازی سلولی و مقابله با تغییرات وابسته به سالمندی در عضله اسکلتی است.

کلیدواژه‌ها: تمرین تناوبی با شدت بالا، اتوفاژی، FIP200، ATG13، ULK1/ULK2، سالمندی، عضله اسکلتی

*نویسنده مسئول: **ندا آقایی بهمن‌بگلو** پست الکترونیک: nedaaghaei@aliabadiau.ac.ir
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

مقدمه

در دهه‌های اخیر، رشد جمعیت سالمندان توجه پژوهشگران علوم زیستی و ورزشی را به پیامدهای زیستی سالمندی معطوف کرده است. یکی از بافت‌هایی که به‌طور ویژه تحت تأثیر سالمندی قرار می‌گیرد، بافت عضلانی اسکلتی است. کاهش تدریجی توده و قدرت عضلانی که با عنوان سارکوپنیا شناخته می‌شود، از پیامدهای بارز سالمندی به شمار می‌رود و می‌تواند استقلال عملکردی، کیفیت زندگی و سلامت عمومی سالمندان را به‌طور جدی تهدید کند [۲،۱].

اتوفاژی، مسیر کاتابولیک محافظتی محسوب می‌شود که اجزای آسیب‌دیده یا غیرضروری سلول، نظیر پروتئین‌ها و اندامک‌ها، را تجزیه و بازیافت می‌کند. این فرایند نقش کلیدی در تطابق سلول با شرایط استرس‌زا، حفظ کیفیت پروتئین‌ها و پیشگیری از تجمع ساختارهای معیوب ایفا می‌کند. شواهد علمی نشان می‌دهد که با افزایش سن، کارایی سیستم اتوفاژی در بسیاری از بافت‌ها، به‌ویژه عضله اسکلتی، کاهش می‌یابد و این اختلال می‌تواند در بروز سارکوپنیا و ضعف عضلانی نقش داشته باشد [۲].

آغاز فرایند اتوفاژی به‌طور دقیق توسط مجموعه‌ای از کینازهای فعال‌کننده اتوفاژی(ULK)، شامل کینازهای ULK1 و ULK2 و پروتئین‌های همراهی مانند پروتئین ۱۳ مرتبط با اتوفاژی (ATG13; Autophagy-related protein 13) و پروتئین ۲۰۰ کیلودالتونی تعامل‌کننده با خانواده کینازهای چسبان کانونی (FIP200; focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD)، تنظیم می‌شود [۳]. مطالعات نشان داده‌اند که تحت شرایط فیزیولوژیک مختلف، نظیر گرسنگی، استرس اکسیداتیو و فعالیت بدنی، تنظیم این پروتئین‌ها دستخوش تغییر می‌شود [۸-۴].

پروتئین FIP200 به‌عنوان یک پروتئین داربستی مهم، نقش اساسی در پایداری و عملکرد کمپلکس ULK ایفا می‌کند. این پروتئین با اتصال به ULK1/2 وATG13، زمینه را برای فعال‌سازی مسیر اتوفاژی فراهم می‌سازد [۹]. کاهش سطح FIP200می‌تواند موجب اختلال در شروع اتوفاژی و کاهش توان سلول برای حذف اجزای آسیب‌دیده شود [۱۰]. از سوی دیگر، ATG13 به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی این کمپلکس، در تنظیم فعالیت کینازی ULK1/2 نقش دارد و تغییرات در میزان آن می‌تواند نشان‌دهنده تغییر در ظرفیت اتوفاژیک سلول باشد [۱۱]. نسبت ULK1 به ULK2 نیز به‌عنوان شاخصی از تعادل عملکردی مسیر آغاز اتوفاژی مطرح شده و بررسی آن می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درخصوص وضعیت مولکولی این مسیر ارائه دهد [۱۲].

بافت عضله اسکلتی از نظر ترکیب فیبری، ناهمگن بوده و شامل فیبرهای کندانقباض و تندانقباض است. عضله اکستنسور دیجیتوروم لانگوس(EDL; Extensor digitorum longus) به‌عنوان نمونه‌ای شاخص از عضلات تندانقباض، به دلیل وابستگی بالا به مسیرهای متابولیکی گلیکولیتیک و حساسیت بیشتر به تغییرات مرتبط با سالمندی، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. شواهد نشان می‌دهد که فیبرهای تندانقباض در مقایسه با فیبرهای کندانقباض، آسیب‌پذیری بیشتری در برابر تحلیل رفتن ناشی از سن دارند [۱۳].

در این میان، فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از مؤثرترین مداخلات غیردارویی برای مقابله با پیامدهای منفی سالمندی شناخته می‌شود. تمرین ورزشی می‌تواند از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش سنتز پروتئین، کاهش التهاب و تنظیم مسیرهای تخریبی و ترمیمی سلول، نقش محافظتی قابل توجهی ایفا کند [۱۴]. یکی از انواع تمرینات که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT; High-intensity interval training) است. این نوع تمرین با ترکیب دوره‌های کوتاه فعالیت بسیار شدید و دوره‌های استراحت یا فعالیت کم‌شدت، قادر است در مدت‌زمان نسبتاً کوتاه، سازگاری‌های متابولیکی و عملکردی قابل توجهی ایجاد کند [۱۶،۱۵]. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند بر مسیرهای مولکولی مرتبط با اتوفاژی اثرگذار باشد. افزایش استرس متابولیکی ناشی از HIIT می‌تواند به فعال‌سازی مسیر پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK; AMP-activated protein kinase) و مهار هدف راپامایسین در پستانداران (mTOR; Mammalian Target of Rapamycin) منجر شود که هر دو از تنظیم‌کننده‌های اصلی کمپلکس ULK و فرایند اتوفاژی به شمار می‌روند. بااین‌حال، بیشتر پژوهش‌های انجام‌شده در این زمینه بر جمعیت‌های جوان یا میان‌سال متمرکز بوده و اطلاعات مربوط به اثرات این نوع تمرین بر بافت عضلانی سالمندان، به‌ویژه در سطح پروتئین‌های آغازگر اتوفاژی، محدود است [۲۰-۱۷].

علاوه بر این، نتایج مطالعات پیشین درخصوص پاسخ پروتئین‌های FIP200، ATG13 و ULK1/2 به تمرینات ورزشی، یکدست و قطعی نیست. برخی پژوهش‌ها افزایش بیان این پروتئین‌ها را گزارش کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر تغییرات اندک یا حتی کاهش آن‌ها را مشاهده کرده‌اند [۵ ،۲۱-۲۳]. این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از اختلاف در نوع تمرین، شدت و مدت آن، بافت مورد بررسی، گونه جانوری و وضعیت سنی نمونه‌ها باشد. از طرف دیگر، موش‌های صحرایی سالمند به‌عنوان یک مدل حیوانی مناسب، امکان بررسی دقیق سازوکارهای سلولی و مولکولی سالمندی را فراهم می‌کنند [۲۴، ۲۵]. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان برخی پروتئین‌های درگیر در مسیر اتوفاژی (FIP200، ATG13 و نسبت ULK1/2) در بافت عضله تندانقباض EDL موش‌های صحرایی سالمند طراحی شده است.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

روش‌ها

جامعه و نمونه آماری

– نوع مطالعه و ملاحظات اخلاقی

این پژوهش به‌صورت تجربی، با رویکرد بنیادی و با گروه کنترل انجام شد. نمونه آماری متشکل از ۱۲ سر موش صحرایی نر از نژاد اسپراگ‌داولی، با سن حدود ۲۰ ماه و میانگین وزن ۳۰±۴۰۰ گرم بود. معیار ورود، سن برابر یا بالاتر از ۲۰ ماه تعیین شد. شرایط محیطی استاندارد شامل دمای کنترل‌شده ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۰ تا ۵۰ درصد و چرخه نوردهی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به‌دقت حفظ شد. جیره غذایی استاندارد مخصوص جوندگان و آب شیرین به‌صورت آزاد و نامحدود در اختیار حیوانات قرار گرفت. موش‌های صحرایی به‌روش تصادفی به گروه HIIT (۶ سر) و گروه کنترل (۶ سر) تقسیم شدند.

مؤلفه‌های تمرین

در مرحله آشنایی، که به مدت یک هفته (۵ روز) اجرا شد، موش‌های صحرایی با سرعتی بین ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان تمرین کردند. پروتکل تمرینی برای گروه HIIT در هر جلسه شامل سه مرحله مشخص بود: گرم‌کردن، اجرای بخش اصلی تمرین و سردکردن. در شروع و پایان هر جلسه، حیوانات به مدت ۵ دقیقه با شدتی معادل ۴۵ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت دویدن خود، فرایند گرم‌سازی و سردسازی را انجام دادند.

آزمون حداکثر سرعت(Vmax)

پیش از اجرای پروتکل اصلی، یک گروه پایلوت متشکل از ۵ سر موش صحرایی (با مشخصات مشابه گروه اصلی) مورد آزمون قرار گرفتند تا حداکثر سرعت دویدن آن‌ها تعیین شود. این ارزیابی با فاصله زمانی تقریبی یک هفته قبل از آغاز تمرینات گروه اصلی انجام شد. پروتکل آزمون به این صورت بود که دویدن از سرعت اولیه ۵ متر بر دقیقه آغاز شد و هر ۳ دقیقه، سرعت نوارگردان به میزان ۵ متر بر دقیقه افزایش یافت. این روند تا رسیدن حیوانات به نقطه خستگی ادامه پیدا کرد. معیار خستگی، چسبیدن مکرر و ناتوانی در حفظ حرکت روی نوارگردان در نظر گرفته شد. آخرین سرعت ثبت‌شده پیش از وقوع خستگی، به‌عنوان حداکثر سرعت (Vmax) برای تنظیم شدت‌های تمرینی در گروه اصلی استفاده شد [۲۶].

برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا(HIIT)

برنامه تمرین HIIT در هفته‌های اول تا چهارم شامل ۴ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت و ۴ تکرار ۱ دقیقه‌ای با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت بود. هفته‌های پنجم و ششم شامل ۵ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت و ۵ تکرار ۱ دقیقه‌ای با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت بود. برنامه تمرینی در هفته‌های هفتم و هشتم شامل ۶ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت و ۶ تکرار ۱ دقیقه‌ای با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت بود. پروتکل تمرینی ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته اجرا شد [۲۷].

روش بافت‌برداری

به‌منظور حذف آثار حاد ناشی از آخرین جلسه تمرین و کنترل متغیرهای استرسی، فرایند نمونه‌برداری ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی انجام شد. حیوانات با رعایت کامل دستورالعمل‌های اخلاقی و تحت بیهوشی عمیق، با تزریق درون‌صفاقی کتامین (دوز ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (دوز ۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بیهوش شدند. در ادامه، بافت عضله اکستنسور دیجیتوروم لونگوس (EDL)از هر حیوان در ساعات صبحگاهی برداشته شد. نمونه‌ها بلافاصله پس از برداشت با محلول سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شدند و سپس در تانک نیتروژن مایع منجمد شدند. نمونه‌های بافتی نهایتاً برای نگهداری بلندمدت و انجام آزمون‌های بعدی در دمای ۸۰– درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند.

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی به روش وسترن بلات

برای اندازه‌گیری میزان پروتئین‌های مورد بررسی، از روش وسترن بلات استفاده شد و تمام تست‌ها به شکل کورسازی (بدون اطلاع از هویت نمونه‌ها) انجام گرفت تا خطای آزمایشگاهی کاهش یابد. ابتدا برای استخراج پروتئین از بافت عضله EDL، بافر RIPA حاوی ۰/۰۵ میلی‌مولار تریس (pH=۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار NaCl، ۰/۰۱ درصد EGTA و ۱ درصد SDS به‌علاوه ۰/۱ درصد کوکتایل آنتی‌پروتئاز (Sigma) مورد استفاده قرار گرفت. بدین منظور، ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۵۰۰ میکرولیتر از بافر مذکور با استفاده از هموژنایزر دستی کاملاً هموژن گردید. سپس نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری و پس از آن با سانتریفیوژ یخچال‌دار (Bo,Sw14rfroil) در دور g×۱۲۰۰۰ به‌مدت ۱۰ دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. مایع رویی (سوپرناتانت) جمع‌آوری و غلظت پروتئین آن با استفاده از کیت تعیین پروتئین (Bio-Rad) و قرائت جذب نوری در طول‌موج ۵۹۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها تا مرحله بعد در دمای ۲۰– درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. سپس هموژن بهدست‌آمده به نسبت ۱:۱ با بافر لودینگ (حاوی ۵۰ میلی‌مولار تریس–HCl، ۲ درصد SDS، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتا–مرکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول بلو) مخلوط و به مدت ۵ دقیقه در دمای جوش قرار داده شد تا پروتئین‌ها به طور کامل دناتوره شوند. جداسازی پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل آمید (SDS-PAGE) و سپس انتقال به غشای نیتروسلولز انجام گرفت. غشاها به مدت ۱ ساعت در محلول مسدودکننده حاوی ۵ درصد BSA در بافر TBS-T (Tris-Buffered Saline با ۰/۱ درصد Tween 20) انکوبه شدند. پس از شستشو، انکوباسیون با آنتی‌بادی اولیه (با رقت ۱:۵۰۰) در

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و به صورت شبانه انجام شد. در روز بعد، غشاها با آنتی‌بادی ثانویه مزدوج با آنزیم، به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق و در ۴ درصد TBS-T انکوبه گردیدند. در نهایت، باندهای پروتئینی با استفاده از سوبسترای شیمی لومینسانس (ECL) آشکارسازی و کمی‌سازی شدند. برای نرمال‌سازی نتایج، شدت باندهای پروتئین‌های FIP200، ATG13 و ULK1/2 نسبت به پروتئین بتا-اکتین (β-actin) به عنوان لودینگ کنترل داخلی محاسبه گردید. به این ترتیب که پس از اسکن و کمی‌سازی دانسیتومتری باندها با نرم‌افزار ImageJ (نسخه ۱.۸.۰.۱۱۲)، نسبت شدت باند پروتئین هدف به شدت باند β-actin در همان نمونه محاسبه شد. این نسبت‌های نرمال‌شده (Target/β-actin) به عنوان مقادیر نهایی وارد تحلیل آماری شدند و کلیه داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار از حداقل سه تکرار مستقل گزارش گردیدند. تجزیه و تحلیل نیمه‌کمی باندها با استفاده از نرم‌افزار ImageJ (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) و بر اساس شدت سیگنال انجام گرفت.

محاسبات آماری: طبیعی‌بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو–ویلک بررسی شد و در ادامه، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون آماری t مستقل تجزیه‌وتحلیل شدند. بررسی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۵ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق شاخص Cohen's d بررسی شد. نمودارها در نرم‌افزار گراف‌پد پریسم طراحی و گزارش شدند. سطح معناداری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

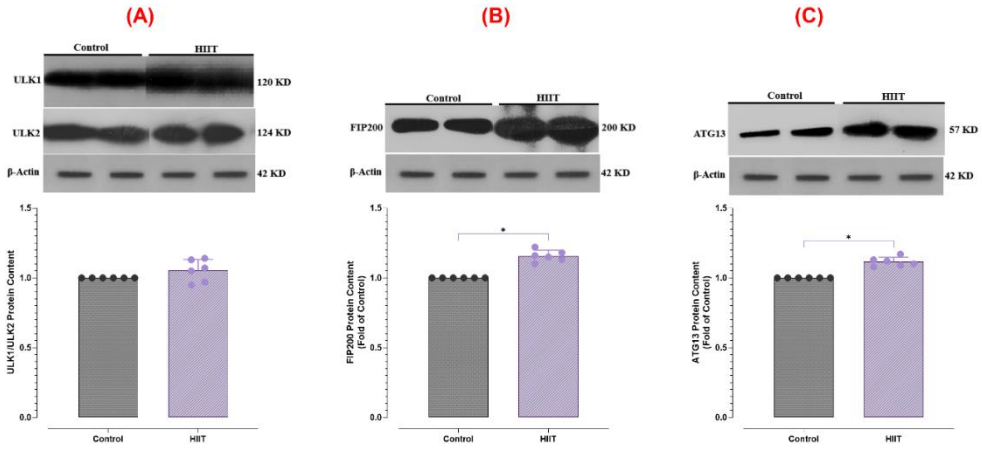
ملاحظات اخلاقی: کلیه فرایندهای پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی و دستورالعمل‌های پژوهش‌های آزمایشگاهی و با کد اخلاق IR.US.PSYEDU.REC.1404.066 انجام پذیرفت.

نتایج

تجزیه و تحلیل نتایج نسبت محتوای پروتئین‌های ULK1/ULK2 از طریق آزمون t مستقل نشان داد که تغییر معناداری بین گروه HIIT نسبت به گروه کنترل وجود ندارد (Choen'd=۰/۹۲؛ P=۰/۱۷ ؛ t=۱/۶۰) (شکل A۱). اندازه اثر ضریب کوهن (Cohen's d) نسبت محتوای پروتئین‌های ULK1/ULK2 برابر با ۰/۹۲ بود که در فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۰/۲۹- و ۲/۱۰ قرار داشت.

در مقابل، نتایج محتوای پروتئین FIP200 از طریق آزمون t مستقل نشان داد که میزان این پروتئین در گروه HIIT در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری دارد (Choen'd=۵/۳۵؛ P=۰/۰۰۱؛ t=۹/۲۸) (شکل-B۱). اندازه اثر ضریب کوهن (Cohen's d) محتوای پروتئین FIP200 برابر با ۵/۳۵ بود که در فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۲/۷۶ و ۷/۹۱ قرار داشت.

ار طرفی دیگر، تجزیه و تحلیل نتایج محتوای پروتئین ATG13 از طریق آزمون t-مستقل نشان داد که افزایش معناداری بین گروه HIIT نسبت به گروه کنترل وجود دارد (Choen'd=۴/۹۷؛ P=۰/۰۰۱؛ t=۸/۶۱) (شکل-C۱). اندازه اثر ضریب کوهن (Cohen's d) محتوای پروتئین ATG13 برابر با ۴/۹۷ بود که در فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۲/۵۲ و ۷/۳۷ قرار داشت.



شکل-۱. تغییرات محتوای پروتئین‌های ULK1/2، FIP200 و ATG13 در گروه HIIT و کنترل در عضله EDL. (A). تصویر وسترن‌بلات و نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی باندهای پروتئین ULK1/2 در گروه‌ها. (B). تصویر وسترن‌بلات و نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی باندهای پروتئین FIP200 در گروه‌ها. (C). تصویر وسترن‌بلات و نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی باندهای پروتئین ATG13 در گروه‌ها.
(* وجود افزایش معنی‌دار بین گروه HIIT نسبت به گروه کنترل در سطح P=۰/۰۵)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

بحث

بحث حاضر با هدف تبیین و تفسیر یافته‌های حاصل از بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر شاخص‌های مولکولی مرتبط با مسیر آغاز اتوفاژی، شامل پروتئین‌های FIP200، ATG13و نسبت ULK1/ULK2 در بافت عضله تندانقباض (EDL) موش‌های صحرایی سالمند، ارائه می‌شود. نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا موجب افزایش معنادار میزان درون‌سلولی دو پروتئین FIP200 و ATG13 شده است، در حالی که تغییر معناداری در نسبت ULK1/ULK2مشاهده نشد. این یافته‌ها می‌تواند بازتابی از سازوکارهای پیچیده تنظیم اتوفاژی در عضله اسکلتی سالمندان در پاسخ به محرک‌های تمرینی باشد.

مطابق با نتایج به‌دست‌آمده، نسبت محتوای پروتئین‌های ULK1 به ULK2 پس از هشت هفته تمرین HIIT در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت آماری معناداری نداشت (P=۰/۱۷؛ ۱/۶۰= Cohen's d=۰/۹۲؛t). اگرچه مقدار اندازه اثر (۰/۹۲) نسبتاً متوسط تا زیاد محسوب می‌شود، اما به نظر می‌رسد تغییرات ایجادشده از نظر آماری قابل تأیید نبوده است. ULK1 و ULK2 به‌عنوان کینازهای اصلی کمپلکسULK ، نقش آغازگر در فرایند اتوفاژی دارند و از طریق فسفریلاسیون مجموعه‌ای از پروتئین‌های اتوفاژی، از جمله ATG13 وFIP200 ، تشکیل اتوفاگوزوم را تسهیل می‌کنند [۹]. در حالت پایه، فعالیت این کمپلکس توسط مسیر mTOR مهار و در شرایط استرس متابولیکی از طریق مسیر AMPK فعال می‌شود. عدم تغییر معنادار نسبت ULK1/ULK2ممکن است نشان‌دهنده نوعی تعادل عملکردی میان این دو ایزوفرم باشد؛ به‌گونه‌ای که افزایش در یکی با کاهش در دیگری جبران شده باشد. از سوی دیگر، ULK1 و ULK2 تاحدی عملکردهای مشترکی دارند و تغییرات آن‌ها ممکن است در سطح بیان پروتئین نسبتاً پایدار باقی بماند. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که در حین تمرینات استقامتی یا تناوبی، به‌جای تغییرات بزرگ در غلظت پروتئینیULK ها، تنظیم آن‌ها بیشتر در سطح فسفریلاسیون (فعال‌سازی) رخ می‌دهد [۱۹، ۲۸]. بنابراین، ممکن است در پژوهش حاضر تغییرات عمده‌ای در میزان کلی پروتئین ULK1/2رخ نداده باشد؛ اما سطح فعالیت یا فسفریلاسیون آن‌ها افزایش یافته باشد. افزون بر این، احتمال دارد که وضعیت سالمندی بر حساسیت مسیر اتوفاژی و شروع اتوفاژی تأثیر گذاشته باشد؛ زیرا در مطالعه‌ای مشخص شد که پروتئین‌های غشایی مرتبط با لیزوزوم در عضلات EDL و گاستروکنمیوس موش‌های پیر در مقایسه با موش‌های جوان کمتر است [۲۹]. لذا، این کاهش توانایی سلول‌های عضلات پیر در فرایند اتوفاژی می‌تواند پاسخ مسیر ULKبه تمرین را محدود کرده و از تغییر معنادار نسبت ULK1/ULK2جلوگیری کرده باشد. به بیانی دیگر، ممکن است فعال‌سازی مسیر اتوفاژی به‌طور کامل به واسطه ULK رخ ندهد و در عوض، پروتئین‌های پایین‌دست مانند FIP200 و ATG13 نقش برجسته‌تری در اتوفاژی ایفا کنند. در تأیید این موضوع، مطالعه‌ای نشان داد FIP200 و ATG13 مستقل از ULK1 و ULK2 در القای اتوفاژی عمل می‌کنند [۳۰]؛ به‌گونه‌ای که این امر در نتایج مشاهده‌شده نمایان است.

سایر یافته‌ها نشان دادند که تمرین HIIT موجب افزایش چشمگیر میزان پروتئین FIP200 در عضله EDL سالمندان شد (P=۰/۰۰۱؛t=۲۸/۹؛Cohen's d=۵/۳۵)، نشانگر اثری بسیار بزرگ از لحاظ اندازه اثر آماری است. این نتیجه بیانگر آن است که تمرین تناوبی با شدت بالا توانسته است مسیر آغازین اتوفاژی را در سطح مولکولی تحریک کند. پروتئین FIP200 یکی از اجزای کلیدی کمپلکس ULK است و نقش داربستی مهمی در اتصال ULK1/2 و ATG13 دارد. افزایش سطح FIP200 معمولاً با تسهیل تشکیل اتوفاگوزوم و افزایش تجزیه اجزای آسیب‌دیده سلولی همراه است [۳۱]. افزایش قابل‌توجه این پروتئین پس از دوره تمرینی نشان می‌دهد که تمرین HIIT در سالمندان می‌تواند به‌صورت مؤثری محرک مسیرهای ترمیمی سلولی و حفظ هموستاز پروتئین باشد. در این راستا، مطالعاتی نشان داده‌اند که تمرینات تناوبی با شدت بالا با القای استرس متابولیکی کوتاه‌مدت، اما شدید، از طریق افزایش لاکتات، فعال‌سازی AMPK و مهار mTOR موجب افزایش فعالیت خودخواری و اتوفاژی در سلول می‌شوند [۱۶، ۳۲]. به نظر می‌رسد فعال شدن AMPK به‌عنوان حسگر انرژی سلولی، پیام‌رسان اصلی فعال‌سازی کمپلکس ULK است که از طریق فسفریلاسیونFIP200، شروع اتوفاژی را تحریک می‌کند. به عبارت دیگر، هنگامی که AMPK فعال و mTORC1غیرفعال می‌شود و mTORC1 از کمپلکس ULK1-ATG13-FIP200جدا می‌شود، ULK1 فعال می‌گردد و mAtg13 و FIP200 را فسفریله می‌کند و متعاقباً فرایند اتوفاژی آغاز می‌گردد [۳۱]. شایان ذکر است که مطالعه‌ای گزارش داد کمپلکس ULK1-ATG13-FIP200 پیام‌دهی mTORرا تنظیم می‌کند و برای اتوفاژی ضروری است [۸]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که برهم‌کنش سه‌گانهULK1 ، ATG13 و FIP200 برای تشکیل کمپلکس اتوفاژی مورد نیاز است [۹]. بنابراین، سازگاری متابولیکی ناشی از HIIT می‌تواند علت افزایش مشاهده‌شده در میزان FIP200 باشد. افزایش FIP200 ممکن است همچنین بخشی از سازوکار جبرانی در عضله سالمند برای مقابله با انباشت پروتئین‌های آسیب‌دیده و اختلال عملکرد میتوکندریایی باشد. نامتعادل شدن تولید و تخریب پروتئین‌ها، ویژگی شاخص سالمندی است و افزایش ظرفیت تجزیه از طریق اتوفاژی، راهکاری دفاعی در برابر این وضعیت محسوب می‌شود. از این‌رو، نتایج حاضر حاکی از آن است که تمرین HIIT می‌تواند با برقراری تعادل مجدد در فرایندهای ساخت و تخریب پروتئینی، به حفظ کیفیت سلولی عضله در سالمندان کمک کند.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

نتیجه دیگر پژوهش نشان داد که میزان پروتئین ATG13 نیز پس از تمرین HIIT به‌طور معناداری افزایش یافت (۰/۰۰۱ =P؛ t=۸/۶۱؛ Cohen's d= ٤/٩٧). مقدار بسیار بالای ضریب کوهن نیز نشانگر اندازه اثر قوی تمرین بر این متغیر است . ATG13 یکی دیگر از اجزای اساسی کمپلکس آغازگر اتوفاژی است که با ULK1/2 و FIP200 در تعامل بوده و نقش مستمری در تنظیم تجمع وزیکول‌های اتوفاژیک دارد. افزایش ATG13 می‌تواند بیانگر فعال شدن مؤثر اتوفاژی در سطح بیوسنتز پروتئین باشد. مطالعه‌ای نتیجه گرفت که اتوفاژی با واسطه خانواده ATGs برای به تأخیر انداختن پیری عضلات اسکلتی ضروری است، زیرا در تنظیم اتوفاژی دخیل هستند و فرایند اتوفاژی را به‌صورت تسهیل‌کننده یا بازدارنده تنظیم می‌کنند تا مورفولوژی فیزیولوژیکی و عملکرد عضله اسکلتی را بهبود بخشند. این مطالعه همچنین بیان کرد که الگوهای ورزشی با زمان یا شدت مختلف ممکن است اثرات ناهمگنی بر بیان پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی داشته باشند [۵]. با این حال، در مطالعه‌ای مشابه گزارش شده است که تمرینات با شدت متوسط(MIIT؛ Moderate-intensity interval training) موجب افزایش غیرمعنادار پروتئین ATG می‌شود [۳۳]. این تفاوت در نتیجه می‌تواند ناشی از شدت تمرین و نوع عضله مورد اندازه‌گیری باشد، زیرا مطالعه حاضر شدت تمرین بالا و عضله EDL را اندازه‌گیری کرده است، در حالی که مطالعه مذکور شدت تمرین متوسط و عضله نعلی را سنجش کرده است. از منظر فیزیولوژیک، این افزایش ATG13 ممکن است یکی از سازوکارهای اصلی بهبود بازسازی عضلات تندانقباض در پاسخ به تمرین با شدت بالا باشد، زیرا افزایش ATG13 تسهیل‌گر تجزیه سلولی هدفمند و حذف اجزای فرسوده است. ممکن است در زمینه عضله سالمند، افزایش ATG13 برای بازسازی عضلات تندانقباض اهمیت ویژه‌ای داشته باشد؛ زیرا با افزایش سن، سطح پایه اتوفاژی کاهش یافته و سلول‌های عضلانی تمایل پیدا می‌کنند که اجزای آسیب‌دیده را حفظ کنند، امری که منجر به اختلال عملکرد میتوکندریایی و کاهش قدرت انقباضی می‌شود. بالا رفتن ATG13در عضله EDL موش‌های سالمند تمرین‌دیده می‌تواند نشانه‌ای از بازگشت جزئی ظرفیت اتوفاژیک سلول به سطح جوان‌تر باشد. این تطابق، احتمالاً به بهبود کیفیت پروتئینی و ترمیم ساختارهای سلولی کمک کرده و از تحلیل عضلانی جلوگیری می‌کند. نکته جالب‌توجه این است که افزایش FIP200 و ATG13به‌صورت همزمان مشاهده شده است؛ و از آنجا که این دو پروتئین در یک کمپلکس فعالیت دارند، افزایش همبسته آن‌ها می‌تواند حاکی از سازمان‌دهی مجدد مؤثر کمپلکس ULK در پاسخ به محرک تمرینی باشد. در واقع، اگرچه نسبت ULK1/ULK2 بدون تغییر مانده است، اما اجزای ساختاری مکمل آن FIP200) و (ATG13 افزایش یافته‌اند که نشانگر تقویت کارکرد داربستی و شاید افزایش کارایی همانULK های موجود است.

برخی مطالعات پیشین گزارش داده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند مسیرهای اتوفاژیک را حتی در بافت‌های سالمند تاحدی احیا کند. برای مثال، برخی مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات استقامتی منظم باعث افزایش بیان ژن‌های ATG و بهبود ظرفیت حذف مواد زائد سلولی در عضلات سالمندان می‌شود [۳۴]. نتایج حاضر با این یافته‌ها همخوانی دارد، با این تفاوت که نوع تمرین (HIIT به جای تمرین استقامتی ممتد) منجر به سازگاری‌های سریع‌تر و شدیدتر در شاخص‌های پروتئینی FIP200 و ATG13شده است. از دیدگاه انرژی سلولی، HIITبا ایجاد نوسانات شدید در نسبت AMP/ATP به فعال شدن AMPK منجر می‌شود AMPK .هم به‌طور مستقیم ULK1 را فسفریله می‌کند و هم با مهار مسیر mTORC1 شرایط فعال‌سازی اتوفاژی را فراهم می‌سازد. بنابراین، افزایش مشاهده‌شده در پروتئین‌های وابسته به ULK می‌تواند ناشی از همین مکانیسم باشد. در حالی که در عضله‌های جوان این فرایند به‌سرعت رخ می‌دهد، در عضله سالمند به دلیل کاهش حساسیت مسیرهای سیگنال‌دهی، ممکن است تنها بخشی از پاسخ (یعنی افزایش اجزای داربستی کمپلکس) فعال شود و ULK1/2 هنوز به سطح تغییریافته قابل‌ملاحظه نرسیده باشند. افزون بر آن، تفاوت ترکیب فیبری عضله EDL نیز در تبیین نتایج اهمیت دارد. عضلات تندانقباض نسبت به عضلات کندانقباض پاسخ متفاوتی به تمرینات HIIT نشان می‌دهند؛ زیرا اولی بیشتر متکی بر مسیر گلیکولیتیک هستند و HIIT معمولاً این نوع عضلات را به‌صورت اختصاصی تحریک می‌کند و موجب تطابق‌های قابل‌توجه در سیستم‌های انرژی و اتوفاژی آن‌ها می‌شود. بنابراین، افزایش FIP200 و ATG13 احتمالاً بازتاب فعال‌سازی مستقیم این مسیر در فیبرهای تندانقباض بوده است.

مجموع یافته‌ها در کنار نتایج پیشین حاکی از آن است که تمرین تناوبی با شدت بالا احتمالاً قادر است اجزای کلیدی مسیر آغاز اتوفاژی را در عضله تندانقباض سالمندان تعدیل کند. این موضوع از منظر حفظ سلامت سلولی و جلوگیری از سارکوپنیا اهمیت بالایی دارد؛ زیرا تقویت اتوفاژی موجب حذف پروتئین‌های معیوب، تسهیل بازسازی میتوکندریایی و حفظ عملکرد عضله می‌شود. به‌علاوه، در سطح بالینی و کاربردی، این امر بیانگر آن است که حتی در سنین بالا، اعمال محرک‌های تمرینی مناسب می‌تواند به بازگشت بخشی از ظرفیت‌های ترمیمی سلول منجر شود. نکته مهم این است که HIIT، علی‌رغم شدت بالای خود، در قالب پروتکل‌های کوتاه‌مدت و کنترل‌شده، ممکن است رویکردی کارآمدتر از تمرینات سنتی برای ارتقای سلامت عضله در سالمندان باشد؛ چراکه علاوه بر افزایش ظرفیت هوازی، مسیرهای سلولی مسئول پاکسازی و بازسازی را نیز فعال می‌کند.

هرچند نتایج حاضر بسیار گویاست، چند محدودیت باید مدنظر قرار گیرد. نخست آن‌که مطالعه حاضر تنها به اندازه محتوای

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

پروتئین‌ها پرداخته و وضعیت فسفریلاسیون (فعال‌سازی) آن‌ها را بررسی نکرده است. دوم آن‌که اندازه نمونه ممکن است برای آشکارسازی تغییرات ظریف در نسبت ULK1/ULK2 کافی نبوده باشد. سوم، بررسی دیگر شاخص‌های مرتبط با اتوفاژی مانند LC3-II یا Beclin-1 ، به‌ویژه نقش AMPK و mTOR در افزایش FIP200 و ATG13، می‌تواند به تبیین جامع‌تر یافته‌ها کمک کند. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی، علاوه بر مقدار پروتئینی، فعالیت کینازی ULK1 و سطوح فسفریلاسیون هدف‌های پایین‌دست آن سنجیده شود. همچنین، مقایسه پاسخ عضلات کند و تند انقباض به HIIT در سالمندان می‌تواند دید دقیق‌تری نسبت به تفاوت‌های فیبری و حساسیت متابولیکی فراهم کند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) در موش‌های صحرایی سالمند موجب افزایش معنادار محتوای پروتئین‌های FIP200 و ATG13 در عضله EDL شد، اما تأثیر معناداری بر نسبت ULK1/ULK2 نداشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که HIIT، با وجود محدودیت پاسخ در سطوح بالادست مسیر ULK ، قادر است احتمالاً اجزای داربستی کمپلکس آغازگر اتوفاژی را تقویت کرده و بدین‌ترتیب ظرفیت اتوفاژیک عضله سالمند را بهبود بخشد. به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت بالا بتواند به‌عنوان استراتژی زیستی مؤثر در فعال‌سازی مسیرهای پاکسازی سلولی و پیشگیری از تحلیل عضلانی ناشی از سالمندی مورد استفاده قرار گیرد.

پیشنهادات برای تحقیقات آینده

با این حال، پیشنهاد می‌شود شاخص‌های عملکردی اتوفاژی نظیر LC3-II/I، Beclin-1 و p62 در مطالعات آینده اندازه‌گیری شوند تا ارزیابی دقیق‌تری از جریان اتوفاژی ارائه گردد. همچنین، پیشنهاد می‌شود سطوح p-ULK1، p-AMPK و p-mTOR نیز ارزیابی شوند تا سنجش دقیق‌تری از فرایند بالادست آبشار اتوفاژی بررسی گردد. از آنجا که پاسخ مسیرهای اتوفاژی در عضلات تندانقباض و کندانقباض می‌تواند متفاوت باشد، پیشنهاد می‌گردد بررسی همزمان عضلات نعلی و دوقلو نسبت به تأثیر HIIT در سالمندی بررسی شود تا امکان مقایسه تفاوت‌های فیبرهای عضلانی مختلف فراهم گردد. همچنین، پیشنهاد می‌شود به دلیل شاخص Cohen's d بالا ناشی از نمونه‌های آماری کم و پراکندگی پایین، در مطالعات آینده از نمونه‌های آماری بیشتری استفاده شود. در نهایت، پیشنهاد می‌گردد از طریق بررسی بافت‌شناسی، ارگان‌های داخل سلولی، و میزان کل پروتئین و همچنین تعداد و حجم سلولی، نتایج بصری بهتری در تحقیقات آینده نشان داده شود.

تشکر و قدردانی: بدین‌وسیله از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش با ارائه حمایت‌های علمی، اجرایی و فنی، پژوهشگران را یاری کردند، صمیمانه قدردانی می‌شود.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. Front Endocrinol. 2022;13:811751. doi:10.3389/fendo.2022.811751 PMid:35250869 PMCid:PMC8892203
2. Alizadeh Pahlavani H, Laher I, Knechtle B, Zouhal H. Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. Front Physiol. 2022;13:1040381. doi:10.3389/fphys.2022.1040381 PMid:36561214 PMCid:PMC9767441
3. Jung CH, Jun CB, Ro SH, Kim YM, Otto NM, Cao J, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. Mol Biol Cell. 2009;20(7):1992-2003. doi:10.1091/mbc.e08-12-1249 PMid:19225151 PMCid:PMC2663920
4. Sanchez AM, Candau R, Raibon A, Bernardi H. Autophagy, a highly regulated intracellular system essential to skeletal muscle homeostasis-role in disease, exercise and altitude exposure. MCT. InTechOpen; 2015. doi:10.5772/60698
5. Wang J, Wen D, Wang S, Gao Y. Atg-mediated autophagy, exercise and skeletal muscle aging. CJTER. 2024;28(2):295.
6. Botella J, Shaw CS, Bishop DJ. Autophagy and exercise: current insights and future research directions. Int J Sports Med. 2024;45(3):171-82. doi:10.1055/a-2153-9258 PMid:37582398
7. Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. Mol Biol Cell. 2009; 20(7):1981-91. doi:10.1091/mbc.e08-12-1248 PMid:19211835 PMCid:PMC2663915
8. Ganley IG, Lam DH, Wang J, Ding X, Chen S, Jiang X. ULK1·ATG13·FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. J Biol Chem. 2009;284(18):12297-305. doi:10.1074/jbc.M900573200 PMid:19258318 PMCid:PMC2673298
9. Hama Y, Fujioka Y, Yamamoto H, Mizushima N, Noda NN. The triad interaction of ULK1, ATG13, and FIP200 is required for ULK complex formation and autophagy. Elife. 2025;13. doi:10.7554/eLife.101531.3 PMCid:PMC12187132
10. Wei H, Wei S, Gan B, Peng X, Zou W, Guan JL. Suppression of autophagy by FIP200 deletion inhibits mammary tumorigenesis. Genes Dev. 2011;25(14):1510-27. doi:10.1101/gad.2051011 PMid:21764854

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]

11. Wallot-Hieke N, Verma N, Schlütermann D, Berleth N, Deitersen J, Böhler P, et al. Systematic analysis of ATG13 domain requirements for autophagy induction. Autophagy. 2018;14(5):743-63. doi:10.1080/15548627.2017.1387342 PMid:29173006 PMCid:PMC6070014
12. Lee EJ, Tournier C. The requirement of uncoordinated 51-like kinase 1 (ULK1) and ULK2 in the regulation of autophagy. Autophagy. 2011; 7(7):689-95. doi:10.4161/auto.7.7.15450 PMid:21460635 PMCid:PMC3149696
13. Zimmerman SD, McCormick RJ, Vadlamudi RK, Thomas DP. Age and training alter collagen characteristics in fast- and slow-twitch rat limb muscle. J Appl Physiol (1985). 1993;75(4):1670-4. doi:10.1152/jappl.1993.75.4.1670 PMid:8282619
14. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. Front Cell Dev Biol. 2022;10:950927. doi:10.3389/fcell.2022.950927 PMid:36036015 PMCid:PMC9403089
15. Sherafati-Moghadam M, Pahlavani HA, Daryanoosh F, Salesi M. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on protein expression in flexor hallucis longus (FHL) and soleus (SOL) in rats with type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2022;21(2):1499-508. doi:10.1007/s40200-022-01091-3 PMid:36404870 PMCid:PMC9672293
16. Daryanoosh F, Moghadam MS, Pahlavani HA, Bahmanbeglou NA, Mirzaei S. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on the expression of proteins involved in autophagy, apoptosis, and atrophy pathways in the myocardium of male rats with type 2 diabetes. 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-2105962/v1
17. Cui K. Human skeletal muscle transcriptomic analysis of pathways associated with autophagy and mitophagy in response to a single session of high-intensity interval exercise in hypoxia [thesis]. Victoria University; 2024.
18. Uemichi K, Shirai T, Shinkai H, Iwai R, Iwata T, Sugiyama S, et al. Combined effects of high-intensity interval training in the form of swimming exercise and rapamycin-sensitive mTORC1 inhibition on mitochondrial adaptations in mouse skeletal muscles. 2026. doi:10.1139/apnm-2025-0316 PMid:41618876
19. Salmanizadeh Qomi M, Shadmehri S. The effect of high-intensity interval swimming training on ULK and TSC1/2 proteins of hippocampus tissue in elderly rats. J Exerc Organ? 2022;2(1):22-7.
20. Zarei M, Hematfar A, Hosseini SA, Sameni A. The effects of eight weeks of high-intensity interval training and gallic acid supplementation on mTORC1 and ULK1 gene expression in the kidney tissue of cadmium-exposed rats. Faiz J Med Sci. 2025; 29(4):303-15.
21. Rocchi A, He C. Regulation of exercise-induced autophagy in skeletal muscle. Cell Physiol Biochem. 2017;5(2):177-86. doi:10.1007/s40139-017-0135-9 PMid:29057166 PMCid:PMC5646231
22. Tam BT, Siu PM. Autophagic cellular responses to physical exercise in skeletal muscle. Sports Med. 2014;44(5):625-40. doi:10.1007/s40279-013-0140-z PMid:24549475
23. Ribeiro DN, de Assis AP, Pinto AP, Ropelle ER, Pauli JR, de Freitas EC, et al. AE and HS. Stress. 2015;15:23-6.
24. Rydell-Törmänen K, Johnson JR. The applicability of mouse models to the study of human disease. In: Mouse cell culture: methods and protocols. Springer; 2019. p. 3-22. doi:10.1007/978-1-4939-9086-3_1 PMid:30788814 PMCid:PMC7121329
25. Vanhooren V, Libert C. The mouse as a model organism in aging research: usefulness, pitfalls and possibilities. Ageing Res Rev. 2013;12(1):8-21. doi:10.1016/j.arr.2012.03.010 PMid:22543101
26. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/- mice: role of aerobic exercise training. Arq Bras Cardiol. 2017;7(2):64.
27. Hurst C, Weston KL, Weston M. The effect of 12 weeks of combined upper- and lower-body high-intensity interval training on muscular and cardiorespiratory fitness in older adults. Appl Physiol Nutr Metab. 2019;31(5):661-71. doi:10.1007/s40520-018-1015-9 PMid:30051418 PMCid:PMC6491660
28. Hosseinzadeh M, Taheri A. The effect of endurance training on expression of autophagy genes (Beclin-1, ULK-1) in the heart tissue of male rats with experimental diabetes. IJDO. 2022; 14(1):51-54. doi:10.18502/ijdo.v14i1.8742
29. Kim YA, Kim YS, Oh SL, Kim HJ, Song W. Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age. Pflugers Arch. 2013;69(4):697-705. doi:10.1007/s13105-013-0246-7 PMid:23471597
30. Alers S, Löffler AS, Paasch F, Dieterle AM, Keppeler H, Lauber K, et al. Atg13 and FIP200 act independently of Ulk1 and Ulk2 in autophagy induction. Autophagy. 2011;7(12):1424-33. doi:10.4161/auto.7.12.18027 PMid:22024743 PMCid:PMC3327613
31. Zhao M, Klionsky DJ. AMPK-dependent phosphorylation of ULK1 induces autophagy. Cell Metab. 2011;13(2):119-20. doi:10.1016/j.cmet.2011.01.009 PMid:21284977 PMCid:PMC3056410
32. Sharif Bigdeli M, Aghaei Bahmanbeglou N, Rezaee Shirazi R, Ahmadi M. The effect of moderate-intensity interval training (MIIT) on the intracellular content of proteins related to the mitophagy pathway in the soleus muscle of male Wistar rats. J Sport Biomech. 2024;16(1):49-60.
33. Alizadeh PH, Tajari M, Hozouri M. The effect of moderate-intensity interval training (MIIT) on autophagy-related proteins in the soleus muscle of type 2 diabetic rats. Tehran Univ Med J. 2024; 82(2): 170-177.
34. Wang JF, Wen DT, Wang SJ, Gao YH, Yin XY. Muscle-specific overexpression of Atg2 gene and endurance exercise delay age-related deteriorations of skeletal muscle and heart function via activating the AMPK/Sirt1/PGC-1α pathway in male Drosophila. FASEB J. 2023;37(11). doi:10.1096/fj.202301312R PMid:37773768

How to Cite this Article:
Nosrati S, Aghaei Bahmanbegloo N, alizadeh pahlavani H. The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on Intracellular FIP200 and ATG13 Protein Levels and the ULK1/ULK2 Ratio in Fast-Twitch Muscle (EDL) of Aged Rats. Feyz Med Sci J 2026; 30 (4): 404-414. doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.4.404]