Pars Journal of Medical Sciences
Pars J Med Sci 2026;24(1):56-64
https:// jmj.jums.ac.ir

Original Article

The effect of the eighth week of aerobic training on the autophagy proteins AMP-activated protein kinase (AMPK), autophagy-activating kinase 1 (ULK1), and autophagy-activating kinase 2 (ULK2) in the fast-twitch extensor digitorum longus (EDL) muscle of aged rats

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

Received: 04.04.2026 Revised: 13.06.2026 Accepted: 20.06.2026

1. Assistant Professor, Department of Physical Education & Sports Sciences, AK. C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
2. Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran

DOI: 10.22034/pjms.2026.2090694.1288

Abstract

Introduction: Aerobic training can help improve cellular homeostasis in aging muscle. This study was conducted to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on the levels of AMPK, ULK1, and ULK2 proteins in the fast-twitch EDL muscle of aged rats.

Methods and Materials: This study was of an experimental-basic type with experimental and control groups, in which 12 elderly male rats with an age of about 20 months and an average weight of 400±30 grams were selected and then divided into two aerobic training and control groups. The training group performed a program including warm-up, main activity with an intensity of about 45 to 50% VO2max, and cool-down for eight weeks. The Shapiro-Wilk test and independent t-test were used to analyze the data.

Results: The results showed that aerobic training significantly increased the levels of AMPK and ULK1 in the EDL muscle (p=0.001 and p=0.005); but no significant change was observed in the levels of ULK2 between the two groups (p=0.018).

Conclusion: The findings indicate that aerobic exercise can activate AMPK and ULK1 factors in the EDL muscle of aged rats and may play a role in the initiation of molecular adaptations related to autophagy, although a different intensity, duration, or type of exercise may be required to fully stimulate the autophagy pathway.

Keywords: Endurance Exercise, Autophagy, Aging, Fast-Twitch Muscle

* Corresponding author: Neda Aghaeibahmanbeglou. Assistant Professor, Department of Physical Education & Sports Sciences, AK. C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran. Email: nedaaghaei@aliabadiau.ac.ir

Copyright © 2026 The Authors. Published by Jahrom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مجله علوم پزشکی پارس
دوره بیست و چهارم، شماره یک، بهار ۱۴۰۵، صفحات:۶۴-۵۶
https:// jmj.jums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر پروتئین‌های اتوفاژی پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)، کیناز فعال کننده اتوفاژی ۱ (ULK1) و کیناز فعال کننده اتوفاژی ۲ (ULK2) در عضله تند انقباض بازکننده طویل انگشتان (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، تهران، ایران

DOI: 10.22034/pjms.2026.2090694.1288

چکیده

مقدمه: تمرین هوازی می تواند به بهبود هم‌ایستایی سلولی در عضله سالمند کمک کند. این پژوهش با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر میزان پروتئین‌های AMPK، ULK1 و ULK2 در بافت عضله تند انقباض EDL موش‌های صحرایی سالمند انجام شد.

روش کار: این مطالعه از نوع تجربی-بنیادی همراه با گروه تجربی و کنترل بود که در آن ۱۲ سر موش صحرایی نر سالمند با سن حدود ۲۰ ماه و میانگین وزن ۳۰±۴۰۰ گرم انتخاب شدند و سپس به دو گروه تمرین هوازی و کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین طی هشت هفته، برنامه‌ای شامل گرم‌کردن، فعالیت اصلی با شدت حدود ۴۵ تا ۵۰ درصد VO2maxو سردکردن را انجام دادند. برای تحلیل داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و t مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش معنادار میزان AMPK و ULK1 در عضله EDL شد (p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۵)؛ اما تغییر معناداری در مقادیر ULK2 بین دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۰۱۸).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین هوازی می‌تواند عوامل AMPK و ULK1 را در عضله EDL موش‌های سالمند فعال کنند و احتمالاً در آغاز سازگاری‌های مولکولی مرتبط با اتوفاژی نقش داشته باشند، هرچند برای تحریک کامل مسیر اتوفاژی ممکن است به شدت، مدت یا نوع متفاوتی از تمرین نیاز باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، اتوفاژی، سالمندی، عضله بازکننده طویل انگشتان

* نویسنده مسئول: ندا آقایی بهمن بگلو. گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران
تلفن تماس: ۰۹۱۹۱۹۹۲۹۹۶ پست الکترونیک: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۱۵ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۳۰

مقدمه

پیری یکی از فرایندهای طبیعی و اجتناب‌ناپذیر زیستی است که با تغییرات گسترده در ساختار و عملکرد دستگاه‌های مختلف بدن همراه می‌شود. یکی از مهم‌ترین پیامدهای افزایش سن، کاهش تدریجی توده و قدرت عضلانی است که با عنوان سارکوپنیا شناخته می‌شود. این پدیده نه‌تنها توانایی انجام فعالیت‌های روزمره را کاهش می‌دهد، بلکه خطر زمین‌خوردن، ناتوانی، وابستگی عملکردی و کاهش کیفیت زندگی را نیز افزایش می‌دهد (۱). در میان بافت‌های بدن، عضله اسکلتی به‌طور ویژه تحت تأثیر روند پیری قرار می‌گیرد؛ زیرا این بافت به محرک‌های مکانیکی، متابولیکی و تغذیه‌ای بسیار حساس است (۱، ۲).

از جمله تغییرات مهم در عضله سالمند، اختلال در تعادل میان سنتز پروتئین و تجزیه پروتئین، کاهش توانایی ترمیمی، افت عملکرد میتوکندری و کاهش ظرفیت سازگاری به تمرین است (۱، ۳). در این میان، اتوفاژی به‌عنوان یکی از مسیرهای اساسی حفظ هم‌ایستایی سلولی، نقش تعیین‌کننده‌ای در سلامت عضله دارد. اتوفاژی فرآیندی محافظتی است که طی آن اجزای آسیب‌دیده یا فرسوده سلول، از جمله پروتئین‌های معیوب و اندامک‌های تخریب‌شده، شناسایی، جداسازی و تجزیه می‌شوند تا مواد بازیافتی برای فعالیت‌های حیاتی سلول مورد استفاده قرار گیرند (۳، ۴). اختلال در این مسیر می‌تواند به انباشت اجزای آسیب‌دیده، اختلال عملکرد میتوکندری و در نهایت تحلیل رفتن عضله منجر شود (۱، ۲).

در این راستا، پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMP-activated protein kinase (AMPK)) به‌عنوان یک حسگر مرکزی انرژی سلولی، جایگاه بسیار مهمی در تنظیم پاسخ‌های متابولیکی و سازگاری به استرس دارد. AMPK در شرایط کاهش انرژی سلولی، یعنی زمانی که نسبت AMP/ATP افزایش می‌یابد، فعال می‌شود و با هدف حفظ بقا، مسیرهای تولید انرژی را تقویت و مسیرهای پرهزینه را مهار می‌کند (۵). یکی از عملکردهای مهم AMPK، تحریک اتوفاژی است؛ به‌طوری که این پروتئین با فعال‌سازی مسیرهای بالادستی، زمینه آغاز فرایند تخریب و بازیافت اجزای سلولی را فراهم می‌کند. در عضله اسکلتی، AMPK نه‌تنها در تنظیم سوخت‌وساز نقش دارد، بلکه در پاسخ به تمرین ورزشی نیز فعال می‌شود و می‌تواند به‌عنوان یک میانجی مهم در سازگاری عضله به فعالیت بدنی مطرح باشد (۶، ۷).

از سوی دیگر، کیناز فعال کننده اتوفاژی (ULK1) (unc-51 like autophagy activating kinase 1) و (ULK2) دو کیناز کلیدی در آغاز فرایند اتوفاژی هستند و به‌عنوان اجزای اصلی کمپلکس آغازگر اتوفاژی شناخته می‌شوند. این پروتئین‌ها در مرحله ابتدایی تشکیل اتوفاگوزوم نقش دارند و فعالیت آن‌ها تحت تأثیر مسیرهای بالادستی مانند AMPK و mTOR تنظیم می‌شود. در شرایطی که انرژی سلولی کاهش می‌یابد یا سلول در معرض استرس قرار می‌گیرد، فعال‌سازی ULK1 و ULK2 می‌تواند منجر به شروع اتوفاژی و در نتیجه حفظ سلامت سلول شود (۸، ۹). مطالعات نشان داده‌اند که تعامل میان AMPK و ULKها یکی از نقاط کلیدی تنظیم اتوفاژی است و تغییر در این محور می‌تواند تعیین‌کننده شدت و کارایی پاسخ سلول به استرس باشد (۹، ۱۰).

عضله اکستنسور دیجیتروم لانگوس (Extensor digitorum (EDL) (longus muscle به دلیل غلبه فیبرهای تند انقباض، یکی از مدل‌های مناسب برای مطالعه پاسخ‌های عضلانی به پیری و تمرین محسوب می‌شود. فیبرهای تند انقباض به‌طور معمول بیش از فیبرهای کند انقباض در معرض کاهش عملکرد، کاهش ظرفیت اکسیداتیو و تحلیل در سالمندی قرار دارند (۱۱). از سوی دیگر، این نوع عضله نسبت به تغییرات ناشی از تمرین نیز پاسخ‌های متفاوتی نسبت به عضلات کند انقباض نشان می‌دهد. بنابراین، انتخاب بافت EDL در این مطالعه می‌تواند به روشن شدن این موضوع کمک کند که آیا تمرین هوازی قادر است مسیرهای مولکولی مرتبط با اتوفاژی را در عضله‌ای با ویژگی‌های تند انقباض نیز تحت تأثیر قرار دهد یا خیر.

تمرین هوازی یکی از شناخته‌شده‌ترین مداخلات غیردارویی برای مقابله با آثار منفی سالمندی بر عضله اسکلتی است. این نوع تمرین با افزایش مصرف اکسیژن، بهبود عملکرد میتوکندری، ارتقای ظرفیت اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای متابولیک همراه است. همچنین، تمرین هوازی می‌تواند محرک مهمی برای فعال‌سازی AMPK و در ادامه تنظیم مسیرهای مرتبط با اتوفاژی باشد (۱۲).

از آنجا که اتوفاژی در مقادیر مناسب یک سازوکار حفاظتی و ضروری برای حفظ عملکرد سلول است، این احتمال وجود دارد که هشت هفته تمرین هوازی بتواند با افزایش یا تنظیم هدفمند AMPK، ULK1 و ULK2، به بهبود هم‌ایستایی سلولی در عضله سالمند کمک کند. با این حال، شدت، مدت و نوع تمرین از عوامل تعیین‌کننده در نحوه پاسخ این مسیرها هستند و نتایج آن‌ها لزوماً در همه انواع عضله یکسان نیست. در مجموع، با توجه به افزایش جمعیت سالمند، شیوع بالای ضعف و تحلیل عضلانی، و نقش محوری اتوفاژی در حفظ سلامت سلول، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر میزان درون‌سلولی پروتئین‌های AMPK، ULK1 و ULK2 در عضله تند انقباض EDL موش‌های صحرایی سالمند، از نظر علمی و کاربردی دارای اهمیت فراوان است. این مطالعه می‌تواند به روشن‌تر شدن مکانیسم‌های مولکولی سازگاری عضله سالمند با تمرین کمک کرده و خلأهای موجود در زمینه نقش مسیر AMPK-ULK در عضلات تند انقباض را تا حدی برطرف سازد.

روش کار

این پژوهش به صورت تجربی با رویکرد بنیادی و با طرح کنترل‌شده انجام شد. جامعه آماری متشکل از ۱۲ سر موش صحرایی نر از نژاد اسپراگ‌داولی با سن حدود ۲۰ ماه و میانگین وزن ۳۰±۴۰۰ گرم خریداری شده از دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. معیار ورود، سن برابر یا بالاتر از ۲۰ ماه تعیین شد (۱۳، ۱۴). شرایط محیطی استاندارد شامل دمای کنترل‌شده ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۰ تا ۵۰ درصد و چرخه نوردهی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به دقت حفظ گردید. جیره غذایی استاندارد مخصوص جوندگان و آب شیرین به صورت آزاد و نامحدود در اختیار حیوانات قرار گرفت. موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه تمرین هوازی (۶ سر) و گروه کنترل (۶ سر) که هیچگونه مداخله ورزشی نداشتند.

مؤلفه‌های تمرین

در مرحله آشناسازی به مدت ۵ روز، موش‌های صحرایی با سرعتی بین ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان (تردمیل ۱۰ کاناله، شرکت پیشرو صنعت، ساخت ایران) تمرین کردند. پروتکل تمرینی برای گروه تمرین هوازی در هر جلسه شامل سه مرحله مشخص بود: گرم‌کردن، اجرای بدنه 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 دویدنی خود، فرآیند 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 دویدنی آن‌ها تعیین گردد. 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 گردید 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 عدم توانایی در حفظ حرکت بر روی نوارگردان در نظر گرفته شد. آخرین سرعت ثبت‌شده قبل از وقوع خستگی، به عنوان حداکثر سرعت (Vmax) برای تنظیم شدت‌های تمرینی در گروه اصلی استفاده گردید (۱۵).

برنامه تمرین هوازی

پروتکل اصلی تمرین هوازی برای گروه تمرین هوازی سالمند به مدت ۸ هفته، با تواتر ۵ روز در هفته بود. هفته اول به مدت زمان ۱۵ دقیقه با سرعت ۷/۵ متر در دقیقه شروع شد؛ در هفته دوم به ۲۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، در هفته سوم به ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۱ متر در دقیقه، در هفته چهارم به ۴۰ دقیقه و با سرعت ۱۲ متر در دقیقه، در هفته پنجم به ۴۵ دقیقه با سرعت ۱۳ متر در دقیقه، در هفته ششم به ۵۰ دقیقه و با سرعت ۱۴ متر در دقیقه، در هفته هفتم به ۶۰ دقیقه و با سرعت ۱۵ متر در دقیقه رسید و در هفته هشتم در همان شدت و حجم هفته هفتم یعنی ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه حفظ گردید (۱۶، ۱۷).

جدول ۱. برنامه تمرین هوازی

هفته	گرم‌کردن (دقیقه)	بدنه اصلی تمرین			سردکردن (دقیقه)
		مدت زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	حدود حداکثر سرعت سرعت (متر بر دقیقه)	حدود شدت نسبی (درصد)
اول	۵	۱۵	۷.۵	۱۷	۴۵	۵
دوم	۵	۲۰	۱۰	۲۱	۴۷	۵
سوم	۵	۳۰	۱۱	۲۲	۴۹	۵
چهارم	۵	۴۰	۱۲	۲۳	۵۱	۵
پنجم	۵	۴۵	۱۳	۲۴	۵۴	۵
ششم	۵	۵۰	۱۴	۲۴	۵۷	۵
هفتم	۵	۶۰	۱۵	۲۵	۶۰	۵
هشتم	۵	۶۰	۱۵	۲۵	۶۰	۵

روش بافت‌برداری

به منظور حذف آثار حاد ناشی از آخرین جلسه تمرین و کنترل متغیرهای استرسی، فرآیند نمونه‌برداری ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی در زمان صبح انجام شد. حیوانات با رعایت کامل دستورالعمل‌های اخلاقی و تحت بیهوشی عمیق، با تزریق درون صفاقی 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 EDL از هر حیوان، در ساعات صبحگاهی برداشته شد. نمونه‌ها بلافاصله پس از برداشت در محلول سرم فیزیولوژیک شستشو و سپس در تانک نیتروژن مایع منجمد گردیدند.

نمونه‌های بافتی نهایتاً جهت نگهداری بلندمدت و انجام آزمون‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند (۱۸).

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی به روش وسترن‌بلات

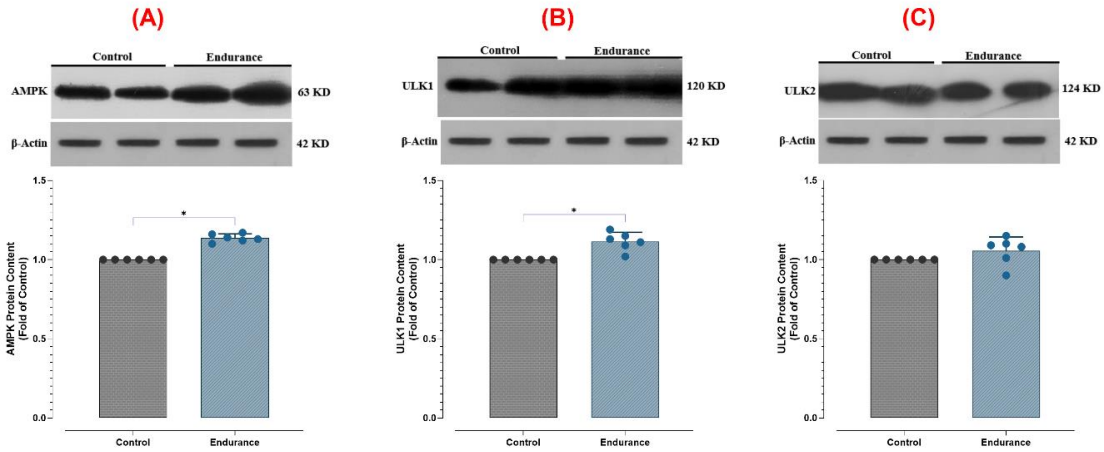
جهت سنجش سطوح پروتئین‌های مورد مطالعه از روش وسترن بلات استفاده شد. ابتدا برای استخراج پروتئین از بافت عضله EDL، بافر RIPA حاوی ۰/۰۵ میلی‌مولار تریس (pH=۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار NaCl، ۰/۰۱ درصد EGTA و ۱ درصد SDS به‌علاوه ۰/۱ درصد کوکتایل آنتی‌پروتئاز (Sigma) مورد استفاده قرار گرفت. بدین منظور، ۱۰۰ میلی‌گرم 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) با ۱۲۰۰۰ دور به مدت 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 کننده جذب نوری در طول‌موج ۵۹۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها تا مرحله بعد در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. سپس هموژن به دست‌آمده به نسبت ۱:۱ با بافر لودینگ (حاوی ۵۰ میلی‌مولار Tris-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) پروتئین AMPK (شماره :AMPKα1/2 (D-6) sc-74461، شرکت سانتاکروز و ساخت آمریکا)، پروتئین ULK1 (شماره Anti-ULK1 antibody (EPR4885(2)) ab128859، شرکت Abcam و ساخت بریتانیا) و پروتئین ULK2 (شماره Anti-ULK2 antibody (HL2206)، Abcam و ساخت بریتانیا) در 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. تجزیه و تحلیل نیمه‌کمی باندها با استفاده از نرم‌افزار ImageJ (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) و بر اساس شدت سیگنال انجام گرفت.

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری t-مستقل تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۵ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق آزمون Choen'd بررسی شد. نمودارها در نرم‌افزار گراف‌پد پریسم طراحی و گزارش شد. سطح معناداری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل نتایج نسبت محتوای پروتئین‌های AMPK از طریق آزمون t-مستقل نشان داد که افزایش معناداری بین گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل وجود دارد (Choen'd=۷/۴۸ ؛ p=۰/۰۰۱ ؛ t=۱۲/۹۶) (شکل A۱). اندازه اثر ضریب کوهن-d نسبت محتوای پروتئین‌های ULK1 برابر با ۷/۴۸ بود.

در مقابل نتایج محتوای پروتئین ULK1 از طریق آزمون t-مستقل نشان داد که تغییر معناداری بین گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل وجود دارد (Choen'd=۲/۸۱ ؛ p=۰/۰۰۵؛ t=۴/۸۶) (شکل B۱). اندازه اثر ضریب کوهن-d محتوای پروتئین ULK1 برابر با ۲/۸۱ بود. ار طرفی دیگر تجزیه و تحلیل نتایج محتوای پروتئین ULK2 از طریق آزمون t-مستقل نشان داد که تغییر معناداری بین گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل وجود ندارد (Choen'd=۰/۸۸ ؛ p=۰/۱۸ ؛ t=۱/۵۲) (شکل C۱). اندازه اثر ضریب کوهن-d محتوای پروتئین ULK2 برابر با ۰/۸۸ بود.



شکل ۱. تغییرات محتوای پروتئین‌های AMPK، ULK1 و ULK2 در گروه تمرین هوازی و کنترل در عضله EDL

(A). تصویر وسترن‌بلات و نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین AMPK در گروه‌ها

(B). تصویر وسترن‌بلات و نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین ULK1 در گروه‌ها

(C). تصویر وسترن‌بلات و نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین ULK2 در گروه‌ها

(* وجود افزایش معنی‌دار بین گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل در سطح P=۰/۰۵)

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین هوازی طی یک دوره هشت‌هفته‌ای منجر به افزایش معنادار در میزان درون‌سلولی پروتئین AMPK در عضله تند انقباض (EDL) موش‌های صحرایی سالمند شد، در حالی که تغییرات پروتئین‌های ULK1 و ULK2 افزایش آماری معناداری نشان ندادند. اگرچه مقادیر ULK1 و ULK2 در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش نسبی داشتند، اما این افزایش به حد معنی‌داری آماری نرسید. تحلیل اندازه اثرها نیز بیانگر آن است که تمرین هوازی اثر زیادی بر AMPK (d = 7.48) و اثر متوسط تا بزرگ بر ULK1 (d = 2.81) داشته، اما تأثیر آن بر ULK2 نسبتاً ضعیف‌تر (d = 0.88) بوده است. این نتایج تصویر نسبتاً روشنی از سازگاری مولکولی عضله سالمند به تمرین هوازی ارائه می‌دهد.

نتیجه افزایش معنی‌دار محتوای درون‌سلولی AMPK در عضله تند انقباض موش‌های سالمند پس از تمرین هوازی ، همسو با یافته‌های متعددی است که نقش کلیدی این پروتئین را در پاسخ تمرینی و هم‌ایستایی انرژی تأیید کرده‌اند. مطالعات پیشین، تحقیقی نشان داده‌اند که AMPK به‌عنوان حسگر اصلی انرژی سلولی، در شرایطی که نسبت AMP/ATP افزایش می‌یابد یا در اثر استرس متابولیکی ناشی از تمرین، فعال می‌شود و مسیرهای مولکولی مختلفی را برای افزایش اکسیداسیون چربی، برداشت گلوکز و القای اتوفاژی تحریک می‌کند (۶، ۱۰). نتایج این تحقیق با پژوهشی هم‌راستا است که نشان دادند فعالیت AMPK در عضلات اسکلتی حیوانات و انسان‌های سالمند نسبت به جوان‌ترها کاهش می‌یابد، اما تمرین هوازی منظم می‌تواند این افت را تا حدودی جبران کرده و حساسیت مسیر AMPK را بازیابی کند. در واقع، تمرین منظم از طریق افزایش مصرف انرژی، کاهش ذخایر گلیکوژن عضله و افزایش نسبت AMP/ATP در سلول، شرایط مساعدی را برای فعال‌سازی این کیناز ایجاد می‌کند (۲۱-۱۹). مطالعات دیگری نیز نتایج مشابهی ارائه کرده‌اند. برای مثال، در پژوهشی بر روی موش‌ها نشان دادند که تمرین هوازی موجب افزایش فعالیت AMPK در عضلات مختلف از جمله عضلات تند انقباض می‌شود و این افزایش با بهبود عملکرد میتوکندری و افزایش ظرفیت اکسیداتیو همراه است (۲۲). همچنین مطالعه دیگر در بررسی اثر تمرین بر عضله گاسترُکنمیوس در موش‌های پیر گزارش کردند که سطوح AMPK فسفریله پس از هشت هفته تمرین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و این موضوع با افزایش در بیان PGC-1α و بهبود شاخص‌های متابولیکی عضله همراه بود (۲۱). بنابراین، یافته حاضر که نشان‌دهنده افزایش معنادار AMPK در عضله EDL سالمندان است، بر نقش حیاتی تمرین در بازگرداندن پاسخ‌های مولکولی متابولیکی در بافت‌های سالمند تأیید می‌کند. این امر به‌ویژه در عضلات تند انقباض که معمولاً نسبت به تمرین هوازی پاسخ کمتر و تأخیردار دارند، دارای اهمیت مضاعف است؛ زیرا نشان می‌دهد حتی در سالمندی نیز محرک‌های تمرینی قادر به فعال‌سازی مسیرهای انرژی‌زای سلولی هستند.

عدم تغییر معنادار در سطح پروتئین ULK1 پس از تمرین هوازی، با وجود افزایش ظاهری میانگین مقدار آن در گروه تمرین، می‌تواند تفسیرهای چندوجهی داشته باشد. در مسیر تنظیم اتوفاژی، ULK1 یکی از نخستین پروتئین‌هایی است که در پاسخ به کاهش انرژی سلولی توسط AMPK فسفوریله و فعال می‌شود. اما باید توجه داشت که فعالیت این کیناز بیشتر بر پایه فسفوریلاسیون و تنظیم پس از انتقال انجام می‌شود و لزوماً با افزایش مقدار کل پروتئین همراه نیست. به عبارت دیگر، ممکن است تمرین هوازی سبب فعال‌سازی عملکردی ULK1 از طریق فسفوریلاسیون شده باشد، بدون آن‌که مقدار کل آن

تغییر محسوسی نشان دهد. در نتایج مشابهی گزارش شد در سلول‌های عضله اسکلتی، تحریک مسیر AMPK موجب فسفوریلاسیون ULK1 در جایگاه Ser317 و Ser777 می‌شود و این امر باعث فعال شدن کمپلکس آغازگر اتوفاژی می‌گردد، در حالی که میزان کل پروتئین ULK1 ثابت می‌ماند (۲۳، ۲۴). این یافته با نتایج حاضر سازگار است؛ چراکه نشان می‌دهد تغییر در میزان کل ULK1 الزاماً شاخص مناسبی از فعالیت اتوفاژی نیست و برای ارزیابی دقیق‌تر، بررسی سطح فسفوریله یا نسبت فعال به غیرفعال ULK1 ضروری است.

از سوی دیگر، پژوهشی دیگر نشان داد که پاسخ ULK1 به تمرین هوازی به شدت، نوع عضله، و وضعیت متابولیکی بافت بستگی دارد. در عضلات کندانقباض مانند سولئوس افزایش بیشتری در پی تمرین گزارش شد، در حالی‌که در عضلات تندانقباض مانند EDL تغییرات خفیف‌تر بودند (۲۵). دلیل این تفاوت می‌تواند وابستگی بیشتر فیبرهای کندانقباض به متابولیسم هوازی و استفاده از مسیرهای تنظیم انرژی مبتنی بر AMPK باشد. در سالمندان که ظرفیت متابولیکی تند انقباض‌ها کاهش یافته است، ممکن است توانایی این عضلات برای فعال‌سازی مسیر ULK1 کمتر باشد؛ موضوعی که با نتایج این پژوهش هماهنگی دارد. مطالعه دیگر نشان داد فعال‌سازی اتوفاژی زمانی محتمل‌تر است که شدت تمرین بالا باشد و تمرین در حالت ناشتا انجام شود؛ به طوری که برنامه اتوفاژی و محتوای اتوفاگوزوم پس از مسابقات دویدن فوق استقامتی افزایش می‌یابد. با این حال، نشان داده شد محتوای اتوفاگوزوم پس از ورزش استقامتی با شدت متوسط (۵۰–۷۰ درصد VO2max) به مدت ۶۰ تا ۱۲۰ دقیقه کاهش می‌یابد. این مطالعه گزارش داد هیپوکسی شدید حاد، محتوای اتوفاگوزوم را در عضله اسکلتی انسان افزایش می‌دهد، که با ۲۰ دقیقه ورزش با شدت کم، به حالت اولیه برمی‌گردد (۲۶). از این‌رو، ممکن است در مطالعه حاضر شدت تمرین، طول دوره تمرین (هشت هفته) و وضعیت ناشتا برای ایجاد تغییر چشمگیر در سطح کل ULK1 کافی نبوده باشد. بنابراین، تفسیر نهایی از این یافته چنین است که تمرین هوازی احتمالاً مسیر ULK1 را از نظر عملکردی فعال کرده، اما به دلیل کنترل پس از انتقال، افزایش معنی‌داری در سطح کل پروتئین مشاهده نشده است. با درنظرگرفتن اندازه اثر بالا کوهن برابر با ۲/۸۱، می‌توان گفت گرایش بیولوژیکی به افزایش ULK1 وجود داشته و ممکن است با افزایش شدت تمرین، مدت تمرین یا وضعیت ناشتا و مصرف مکمل‌های انرژی‌زا، این تغییر به سطح معنادار برسد.

ULK2 به‌عنوان هم‌خانواده ULK1، نقش مشابه اما با کارکرد و مکانیزم‌های تاحدی متفاوت دارد. برخلاف ULK1 که عمدتاً در آغاز فرایند اتوفاژی تحت استرس‌های انرژی‌زای حاد فعال می‌شود، ULK2 به‌طور ویژه‌تر در تنظیم مراحل پایدارتر و بلندمدت اتوفاژی و پاسخ‌های ترمیمی سلول نقش دارد (۲۷). در پژوهش حاضر، تغییر معنی‌داری در سطح این پروتئین پس از هشت هفته تمرین هوازی مشاهده نشد، هرچند افزایش خفیفی در گروه تمرینی نسبت به کنترل وجود داشت. در این راستا، مطالعه‌ای نشان داده است که ULK2 نسبت به ULK1 حساسیت کمتری به پیام‌های انرژی دارد و بیشتر در پاسخ به سیگنال‌های هورمونی و تغذیه‌ای عمل می‌کند. بنابراین، از تمرین هوازی که اساساً استرس متابولیکی و انرژی‌زا ایجاد می‌کند، انتظار نمی‌رود که اثر شدیدی بر ULK2 داشته باشد (۲۸، ۲۹). همچنین بر اساس یافته‌های Drake و همکاران گزارش شد تمرینات ورزشی معمولاً تغییرات عمده‌ای در بیان ULK2 ایجاد نمی‌کنند و اثر بیشتر آنها از طریق فعال‌سازی مستقیم AMPK و کمپلکس ULK1 اعمال می‌شود. آنها بیان کردند ULK1، نه ULK2، برای بهبود پاسخ انسولین ناشی از تمرین ورزشی در عضله اسکلتی مورد نیاز است (۲۷). در تأیید این موضوع مطالعه دیگری بر روی داوطلبان انسانی نشان داد که تمرین‌های با شدت متوسط تنها منجر به افزایش اندکی در بیان mRNA پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی از جمله ULK1 و ULK2 شدند، در حالی‌که سطوح پروتئینی تغییر محسوسی نیافت (۲۶). این یافته‌ها نشان می‌دهند که اتوفاژی ناشی از تمرین ممکن است به‌جای افزایش میزان پروتئین‌ها، از طریق افزایش فعالیت آن‌ها یا تغییر در توزیع درون‌سلولی تحقق یابد. با این حال، نتایجی نشان دادند که تمرین شنای تناوبی با شدت بالا باعث افزایش معنی‌دار محتوای پروتئین ULK بافت هیپوکامپ در موش‌های مسن می‌شود (۳۰). این تفاوت در نتایج می‌تواند ناشی از بافت مورد اندازه‌گیری در مطالعات باشد زیرا مطالعه حاضر بافت عضله را اندازه‌گیری کرده است در حالی که مطالعه مذکور بافت هیپوکامپ را سنجش کرده است. علاوه بر این، می‌توان استنباط کرد که در مطالعه حاضر، تمرین هوازی هرچند منجر به تحریک مسیرهای انرژی و فعال شدن AMPK شده است، اما اثر کافی برای تغییر محسوس در بیان یا سطح کل ULK2 نداشته است. از دیدگاه فیزیولوژیک، این نتیجه می‌تواند منعکس‌کننده نوعی سازوکار تطابقی محافظتی باشد که طی آن عضله با حداقل تغییر در ساختار پروتئینی، حداکثر کارایی متابولیکی را حفظ می‌کند.

یکی از نکات کلیدی پژوهش حاضر این است که افزایش AMPK بدون همراهی با تغییر آماری معنی‌دار در ULK1 و ULK2 مشاهده شده است. این موضوع در نگاه اول ممکن است متناقض به‌نظر برسد، زیرا AMPK به‌عنوان محرک اصلی مسیر اتوفاژی شناخته می‌شود. با این حال، باید توجه داشت که AMPK در سطوح مختلفی عملکرد دارد و به‌جای افزایش بیان ژنی یا تجمع پروتئین ULKها، ممکن است از طریق فعال‌سازی فسفوریلاسیون آن‌ها مسیر اتوفاژی را تنظیم کند. به عبارت دیگر، افزایش در سطح کل AMPK منجر به بهبود ظرفیت سلول برای پاسخ به محرک‌ها می‌شود، اما الزاما باعث افزایش محتوای کلی ULKها نمی‌گردد. در این راستا، پژوهشی در عضلات موش‌ها نشان داد که اختلال در فسفوریلاسیون S555 در ULK1، ناکارآمدی میتوکندری را به انعطاف‌ناپذیری متابولیک سیستمیک افزایش می‌دهد (۲۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که مسیر فعال‌سازی اتوفاژی در پاسخ به تمرین بیشتر از طریق تغییر حالت فعال پروتئین‌ها (نه لزوماً افزایش

بیان آن‌ها) رخ می‌دهد. از این‌رو، نتایج حاضر با مکانیسم شناخته‌شده فیزیولوژیکی سازگار است.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، یافته‌های این پژوهش تأیید می‌کنند که تمرین هوازی یک محرک مؤثر برای فعال‌سازی مسیرهای انرژی‌زای سلولی از جمله AMPK در عضله تند انقباض موش‌های سالمند است. افزایش قابل توجه AMPK نشان می‌دهد که حتی با وجود افت طبیعی متابولیسم در سنین بالا، عضلات هنوز قابلیت واکنش به تحریک‌های هوازی و احیای نسبی مسیرهای تنظیم انرژی را دارند. با این حال، عدم تغییر معنادار در ULK1 و ULK2 بیانگر آن است که فعال شدن کامل مسیر اتوفاژی نیازمند شدت یا مدت تمرین بیشتری است یا اینکه در عضله تند انقباض سالمندان، مسیرهای پایین‌دستی AMPK با محدودیت‌های ساختاری و ترجمه‌ای مواجه‌اند. این تفاوت‌ها را می‌توان به نوع مدل حیوانی، ویژگی‌های فیبر عضلانی، شدت و مدت تمرین، و سن حیوانات نسبت داد. بر اساس شواهد موجود، در عضلات سالمند به‌ویژه از نوع تند انقباض، حساسیت مسیرهای اتوفاژی کمتر از عضلات کند انقباض است، و فعال‌سازی آن‌ها نیازمند تحریک طولانی‌تر یا ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی است.

به لحاظ کاربردی، یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تمرین هوازی به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی، قادر است بستر مولکولی لازم را برای حفظ سلامت و بازسازی عضله در سالمندان فراهم آورد، هرچند ممکن است برای فعال‌سازی کامل مسیرهای مرتبط با اتوفاژی به مداخلات مکمل مانند تغذیه مناسب، ترکیب تمرین‌های گوناگون یا دوره‌های زمانی طولانی‌تر نیاز باشد. در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت که فعال‌سازی AMPK به‌دنبال تمرین هوازی، محرک اولیه و ضروری برای بازآرایی متابولیک عضله سالمند است، اما برای تکمیل زنجیره اتوفاژی و فعال‌سازی ULK1 و ULK2، لازم است شرایط تمرینی بهینه‌تر یا شدت‌های بالاتری مورد استفاده قرار گیرد. این یافته‌ها مسیر ارزشمندی را برای تحقیقات آینده می‌گشاید تا با بررسی‌های مولکولی دقیق‌تر (از جمله سطوح فسفریلاسیون ULKها، فعالیت mTOR، و شاخص‌های تخریب میتوکندری) سازوکار دقیق نقش تمرین در بازسازی سلولی عضله سالمند تبیین گردد.

این پژوهش با وجود ارائه شواهد ارزشمند درباره تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی در عضله EDL موش‌های صحرایی سالمند، دارای محدودیت‌هایی است که باید در تعمیم نتایج مورد توجه قرار گیرند. نخست، حجم نمونه نسبتاً کم (۱۲ سر موش) ممکن است توان آماری مطالعه را برای شناسایی برخی تغییرات ظریف، به‌ویژه در پروتئین‌های ULK1 و ULK2، کاهش داده باشد. دوم، در این مطالعه تنها از موش‌های نر سالمند استفاده شد؛ بنابراین تعمیم نتایج به جنس ماده یا سایر گروه‌های سنی با احتیاط باید انجام شود. سوم، ارزیابی تنها بر میزان کل پروتئین‌های AMPK، ULK1 و ULK2 متمرکز بود و شاخص‌های عملکردی مانند میزان فسفریلاسیون این پروتئین‌ها، فعالیت mTOR، LC3-II/I و p62 که می‌توانند وضعیت واقعی اتوفاژی را بهتر نشان دهند، اندازه‌گیری نشدند. همچنین، بررسی فقط یک نوع عضله تند انقباض (EDL) و استفاده از یک شدت و مدت مشخص تمرین، امکان مقایسه پاسخ سایر عضلات یا پروتکل‌های تمرینی متفاوت را محدود می‌کند. در نهایت، به دلیل استفاده از مدل حیوانی، تعمیم مستقیم یافته‌ها به انسان نیازمند انجام مطالعات بالینی و پژوهش‌های تکمیلی با نمونه‌های بزرگ‌تر و طراحی‌های متنوع‌تر است.

ملاحظات اخلاقی

کلیه فرآیندهای پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی و دستورالعمل‌های پژوهش‌های آزمایشگاهی سامانه ملی کد اخلاق IR.US.PSYEDU.REC.1404.066 انجام پذیرفت.

تضاد منافع

هیچگونه تعارض منافعی توسط نویسندگان بیان نشده است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان در نگارش مقاله مشارکت یکسانی داشتند.

حمایت مالی

این مطالعه هیچ‌گونه حمایت مالی یا گرنتی دریافت نکرده است.

تشکر و قدردانی

از همه همکارانی که ما را در این مطالعه یاری کردند تشکر و قدردانی داریم.

References

1. Alizadeh Pahlavani, H., et al., Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. Front Physiol 2022;13:1040381.
2. Alizadeh Pahlavani, H., Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. Front Endocrinol. 2022; 13: 811751.
3. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. Front Cell Dev Biol. 2022; 10:950927.
4. Pahlavani HA, Laher I, Weiss K, Knechtle B, Zouhal H. Physical exercise for a healthy pregnancy: the role of

placentokines and exerkines. J Physiol Sci. 2023; 73(1): 30.
5. Mirzaei S, Ghodratnama A, Moayedi R. The Effect of Moderate Intensity Interval Training (MIIT) on the Total and Phosphorylated Content of Ampkα1/2 Protein in the Soleus Skeletal Muscle of Diabetic Rats. Iranian J Diabetes Metab. 2024;24(5):310-8.
6. Wang S, Li H, Yuan M, Fan H, Cai Z. Role of AMPK in autophagy. Front Physiol. 2022;13:1015500.
7. Park, J.-M., D.-H. Lee, and D.-H. Kim, Redefining the role of AMPK in autophagy and the energy stress response. Nat Commun. 2023; 14(1): 2994.
8. Roach PJ. AMPK -> ULK1 -> autophagy. Mol Cell Biol. 2011;31(15):3082-4.
9. Mandic M, Misirkic Marjanovic M, Janjetovic K, Bosnjak M, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V, Vucicevic L. Multifaceted role of AMPK in autophagy: more than a simple trigger? Am J Physiol Cell Physiol. 2025;329(5):C1380-C1397.
10. Li Y, Chen Y. AMPK and Autophagy. Adv Exp Med Biol. 2019;1206:85-108.
11. Tallis J, James RS, Little AG, Cox VM, Duncan MJ, Seebacher F. Early effects of ageing on the mechanical performance of isolated locomotory (EDL) and respiratory (diaphragm) skeletal muscle using the work-loop technique. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014;307(6):R670-84.
12. Liang J, Zhang H, Zeng Z, Wu L, Zhang Y, Guo Y, Lv J, Wang C, Fan J, Chen N. Lifelong Aerobic Exercise Alleviates Sarcopenia by Activating Autophagy and Inhibiting Protein Degradation via the AMPK/PGC-1α Signaling Pathway. Metabolites. 2021;11(5):323.
13. Soheili, B., S.A. Hoseini, and A. Hematfar, Effect of High-intensity Interval Training and Genistein on Antioxidant Capacity in the Heart Tissue of Elderly Rats. scientific magazine yafte, 2023. 25(2): p. 85-93.
14. Marezloo M., Aghaei Bahmanbeglou N., Alizadeh Pahlavani H., Asgharpour H. The Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on the Contents of Dynamin-Like Protein 1 (DRP1) and Optic Atrophy 1 (OPA1) in the Left Ventricle of Aged Male Rats. J Isfahan Med Sch. 2024;42(776):615-23. (In Persian).
15. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, de Moraes C. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/- mice: role of aerobic exercise training. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(2):64-71.
16. Sadegh Ghomi, M., et al., The Effect of Eight Weeks of Endurance Training on amount of KIF5B Protein in Soleus and Extensor Digital Longus Muscle Tissue in Aged Male Wistar Race Rats. J Isfahan Med Sch. 40(698): 999-1007.
17. Deschenes MR, Roby MA, Glass EK. Aging influences adaptations of the neuromuscular junction to endurance training. Neuroscience. 2011;190:56-66.
18. Marezloo M., Aghaei Bahmanbeglou N., Alizadeh pahlavani H., Asgharpour H. The effect of eight weeks of endurance training on the contents of dynamin-related protein 1 (DRP1) and optic atrophy 1 (OPA1) related to mitochondrial fission and fusion in the left ventricle of aged rats. Daneshvar Med. 2024;32(4):11–22 (In Persian).
19. Stancu AL. AMPK activation can delay aging. Discoveries (Craiova). 2015;3(4):e53.
20. Bujak AL, Crane JD, Lally JS, Ford RJ, Kang SJ, Rebalka IA, Green AE, Kemp BE, Hawke TJ, Schertzer JD, Steinberg GR. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging. Cell Metab. 2015;21(6):883-90.
21. 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):e23214.
22. Lantier L, Fentz J, Mounier R, Leclerc J, Treebak JT, Pehmøller C, Sanz N, Sakakibara I, Saint-Amand E, Rimbaud S, Maire P, Marette A, Ventura-Clapier R, Ferry A, Wojtaszewski JF, Foretz M, Viollet B. AMPK controls exercise endurance, mitochondrial oxidative capacity, and skeletal muscle integrity. FASEB J. 2014;28(7):3211-24.
23. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat Cell Biol. 2011;13(2):132-41.
24. Nwadike C, Williamson LE, Gallagher LE, Guan JL, Chan EYW. AMPK Inhibits ULK1-Dependent Autophagosome Formation and Lysosomal Acidification via Distinct Mechanisms. Mol Cell Biol. 2018 Apr 30;38(10):e00023-18.
25. Lira VA, Okutsu M, Zhang M, Greene NP, Laker RC, Breen DS, Hoehn KL, Yan Z. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. FASEB J. 2013 Oct;27(10):4184-93.
26. Martin-Rincon M, Morales-Alamo D, Calbet JAL. Exercise-mediated modulation of autophagy in skeletal muscle. Scand J Med Sci Sports. 2018;28(3):772-81.
27. Drake JC, Wilson RJ, Cui D, Guan Y, Kundu M, Zhang M, Yan Z. Ulk1, Not Ulk2, Is Required for Exercise Training-Induced Improvement of Insulin Response in Skeletal Muscle. Front Physiol. 2021;12:732308.
28. Guan Y, Spaulding H, Yu Q, Zhang M, Willoughby O, Drake JC, Yan Z. Ulk1 phosphorylation at S555 is not required for endurance training-induced improvements in exercise and metabolic capacity in mice. J Appl Physiol (1985). 2024 Aug 1;137(2):223-32.
29. Ro SH, Jung CH, Hahn WS, Xu X, Kim YM, Yun YS, Park JM, Kim KH, Seo M, Ha TY, Arriaga EA, Bernlohr DA, Kim DH. Distinct functions of Ulk1 and Ulk2 in the regulation of lipid metabolism in adipocytes. Autophagy. 2013;9(12):2103-14.
30. Salmanizadeh Qomi, M. and S. Shadmehri, The effect of high-intensity interval swimming training on ULK and TSC1/2 proteins of hippocampus tissue in elderly rats. J Exer Organ Cross Talk. 2022; 2(1): 22-7.