تاثیر تمرینات تداومی و مصرف هم زمان رزوراترول بر سطوح پروتئین های $SIRT_3$ و OGG_1 بافت کبد موش های صحرایی نر

زوفا زنجیریان[1]، محمد اسماعیل افضل پور[1]، هادی سریر[2]، محسن محمدنیا احمدی[1]*

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲) گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۱۳　　　　تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱/۲۱

چکیده

مقدمه: سیرتوئین-۳ ($SIRT_3$)، آنزیم های میتوکندریایی را استیل زدایی و فعال کرده و با تنظیم اگزو-گوانین گلیکوسیلاز-۱ (OGG_1) در حفظ یکپارچگی میتوکندری و جلوگیری از آپوپتوز ایفای نقش می نماید. رزوراترول محرک $SIRT_3$ بوده و ورزشکاران از این مکمل به منظور تقویت تمرین بهره می برند. در مطالعه حاضر تاثیر تمرین تداومی و مصرف رزوراترول بر سطوح پروتئینی $SIRT_3$ و OGG_1 بافت کبد موش های صحرایی نر بررسی شد.

مواد و روش ها: ۳۲ سر موش نر به صورت تصادفی در گروه های ۱.کنترل، ۲.رزوراترول، ۳. تمرین تداومی و ۴. تمرین تداومی و رزوراترول تقسیم شدند. تمرین تداومی ۶ هفته(۶ روز) با شدت ۸۰ درصد VO_2 max روی نوار گردان اجرا گردید. رزوراترول به میزان ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن/روز توسط گروه های ۲ و ۴ مصرف شد. در انتهای ۶ هفته، حیوانات با ترکیب کتامین-زایلازین بی هوش و نمونه کبدی آن ها جهت اندازه گیری سطوح پروتئینی $SIRT_3$ و OGG_1 به روش الایزا برداشته شد. تحلیل آماری داده ها نیز با روش آنوا یک طرفه و در سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته های پژوهش: مصرف رزوراترول موجب افزایش سطوح $SIRT_3$ گروه های رزوراتول($P=0.01$) و تمرین تداومی و مصرف رزوراتول($P=0.0001$) و افزایش سطوح OGG_1 گروه تمرین تداومی و مصرف رزوراتول($P=0.0001$) شد؛ اما بر سطح OGG_1 گروه رزوراتول($P=0.91$) تاثیر نداشت. به علاوه، سطح $SIRT_3$ و OGG_1 نیز با افزایش معنی داری در گروه تمرین تداومی($P=0.0001$) در مقایسه با گروه رزوراتول همراه بود.

بحث و نتیجه گیری: احتمالاً ترکیب تمرین تداومی با مصرف مکمل رزوراترول اثر مثبت بیشتری بر شاخص های $SIRT_3$ و OGG_1 در مقایسه با تمرین تدوامی یا مصرف مکمل تنها دارند، از این رو مصرف این مکمل همراه با تمرین تداومی توصیه می شود.

واژه های کلیدی: رزوراترول، تمرین تداومی، آنزیم سیرتوئین-۳ ($SIRT_3$)، آنزیم ۸- اگزو گوانین DNA گلیکوسیلاز(OGG_1)

---

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

Email:m.m.ahmadi2005@birjand.ac.ir

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

مقدمه

پژوهش های دهه اخیر از وجود خانواده ای از ژن ها به نام سیرتوئین(SIRT 1-7) خبر می دهند که با استرس های سلولی فعال شده و باعث واکنش های دفاعی و ترمیمی در برابر سالخوردگی، سلامت ارگان و طول عمر می شوند(۱،۲). با وجود این که هنوز از نظر علمی، اثرات سیرتوئین ها در افزایش طول عمر ثابت نشده است، ولی در مورد اثرات مفیدشان در سلامت بدنی و کیفیت زندگی اطمینان خوبی حاصل شده است(۱). در میان سیرتوئین ها، آنزیم سیرتوئین-۳ ($SIRT_3$) که یک پروتئین میتوکندریایی وابسته به NAD^+ می باشد(۲)، یک استیل زدای میتوکندریایی است که در بافت هایی با سوخت و ساز بالا هم چون کبد، قلب، مغز و بافت چرب قهوه ای به وفور یافت می شود. سیرتوئین، آنزیم های میتوکندریایی دخیل در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب، متابولیسم اسیدهای آمینه، زنجیره انتقال الکترون و دفاع آنتی اکسیدانی را استیل زدایی و فعال می سازد و به عنوان واسطه ای برای افزایش طول عمر از طریق کاهش کالری رژیم غذایی پیشنهاد می شود(۳).

در مقابل، آنزیم ۸-اگزو گوانین DNA گلیکوسیلاز (OGG_1) به عنوان یک هدف جدید $SIRT_3$ شناخته شده و رابطه آن با $SIRT_3$ نشان داده شده است؛ به گونه ای که احتمالاً توسط $SIRT_3$ استیل زدایی شده و از کاهش آن جلوگیری می کند. تنظیم استیلاسیون پروتئین OGG_1 توسط $SIRT_3$، یک نقش بحث برانگیز در ترمیم آسیب های DNA میتوکندریایی، حفظ یکپارچگی میتوکندریایی و جلوگیری از آپوپتوزیس سلولی ناشی از فشار اکسایشی دارد(۴). عواملی از جمله محدودیت کالری، گرسنگی و ورزش باعث افزایش متابولیسم و فشار اکسایشی خفیف شده و $SIRT_3$ را فعال می سازند. کاهش بیان $SIRT_3$ در سلول های اسکلتی انسان با سالخوردگی، عدم تحرک و کاهش بازده متابولیسمی همراه است(۵).

فعالیت ورزشی احتمالاً یک مداخله گر در تغییر سطح میتوکندریایی خانواده سیرتوئین ها می باشد، با این حال مطالعات بیشتری در این خصوص نیاز است(۶). بو و همکاران(۲۰۱۴) پیشنهاد دادند که فعالیت ورزشی طولانی روی نوارگردان بر سطح OGG_1 موثر است و ظرفیت ترمیم DNA میتوکندریایی را در هیپوکمپ موش افزایش می دهد و باعث حفاظت در مقابل اختلال میتوکندری در اثر بیماری آلزایمر می گردد(۷). در مقابل، راداک و همکاران(۲۰۰۸) گزارش کردند که تمرینات ورزشی باعث کاهش فعالیت OGG_1 میتوکندریایی کبد می گردد. سوارس و همکاران(۲۰۱۵) متعاقب تمرین ورزشی منظم ۱۶ هفته ای، کاهش معنی دار شکسته شدن DNA را گزارش و از آن جایی‌که در سطوح ۸-اگزو-گوانین(8-oxo-G) و OGG_1 تغییر معنی داری دیده نشد، اذعان داشتند که اثرات محافظتی در برابر آسیب DNA لنفوسیت ها، احتمالاً نه به خاطر افزایش شاخص ترمیمی OGG_1، بلکه به دلیل افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی رخ داده است(۸). نتیجه کلی آن که نتایج موجود در خصوص تاثیر ورزش تداومی بر سطح OGG_1، ناهمسو می باشد و هنوز اطلاعات کافی در این مورد وجود ندارد.

با توجه به این که فعالیت ورزشی شدید با ایجاد فشار اکسایشی، باعث مصرف آنتی اکسیدان ها در بدن می گردد، استفاده از مکمل های آنتی اکسیدانی برای حمایت از سیستم دفاعی بدن توصیه می شود. رزوراترول یک ترکیب گیاهی و غذایی شناخته شده است که دارای فعالیت آنتی اکسیدانی(۹)، کاهنده التهاب(۱۰)، جلوگیری از آسیب اکسایشی از طریق مهار آپوپتوزیس سلولی، سرکوب پتانسیل فروپاشی غشاء میتوکندری و کاهش رادیکال آزاد میتوکندریایی می باشد(۱۱). به علاوه، در تنظیم متابولیسم انرژی درگیر است و احتمالاً دوزهای پایین آن باعث تحریک NADH دهیدروژناز و مخصوصاً فعالیت کمپلکس-۱ میتوکندریایی و افزایش نسبت $NAD^+/NADH$ می شود. اعتقاد بر آن است که این سطح بالاتر NAD^+، باعث افزایش مسیرهای وابسته به $SIRT_3$ (مانند چرخه کربس و اکسیداسیون اسیدهای چرب) می شود(۹). فعالیت $SIRT_3$ با دوزهای مختلف رزوراترول تغییر می کند، به طوری که نتایج پژوهش گرتز و همکاران(۲۰۱۲) حاکی از تحریک فعالیت های استیل زدایی $SIRT_5$ و مهار فعالیت های وابسته به

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

$SIRT_3$ به دنبال مصرف دوز بالای رزوراترول بود. هم چنین مصرف مکمل، باعث تنظیم افزایشی ژن های آنتی اکسیدانی از جمله ژن OGG_1 گردید(۳). در کل، یافته های گوناگون نشان از آن دارند که تنظیم OGG_1 در هسته و میتوکندری بافت های مختلف یا در شدت های گوناگون تمرینی، متفاوت می باشد(۸).

مطالعه بر روی $SIRT_3$ و OGG_1 به عنوان دو شاخصی که در بیوژنز بافتی، تنظیم اعمال حیاتی و عملکرد بافتی مطلوب تاثیر دارند، در نوع خود جالب است و تعامل تمرینات ورزشی تداومی با این دو شاخص، موضوعی جدید و بکر در حوزه فیزیولوژی می باشد. به ویژه آن که تاثیر مکمل رزوراترول نیز هم زمان سنجیده خواهد شد. بافت کبد از میزان انرژی مصرفی بیشتری در مقایسه با سایر بافت ها از جمله عضله اسکلتی و مغز برخوردار است و تعداد میتوکندری های آن نیز بسیار زیاد است؛ همین وضعیت این بافت را در معرض فشار اکسایشی شدید قرار می دهد و موجب شده این بافت به عنوان یکی از بافت های هدف به منظور بررسی عوامل تعیین کننده و تعدیل کننده فشار اکسایشی(مانند تمرین یا مکمل) از طرف محققان قرار گیرد. بر این اساس، پژوهش حاضر به منظور کمک به توسعه دانش، آگاهی پژوهشگران و مربیان از تاثیر مکمل رزوراترول به تنهایی و در ترکیب با تمرین تداومی و استفاده در علم ژرونتولوژی(علم مطالعه تاثیرات پیری و سالمندی) می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه، ۳۲ سر موش صحرایی نر(نژاد آلبینو ویستار) با سن ۱۲ هفته و با محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند خریداری و به حیوان خانه دانشکده کشاورزی بیرجند منتقل شدند و بر اساس دستورالعمل های استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی(اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی؛ نشر NIH، با شماره ۸۶-۲۳، تجدید نظر ۱۹۹۶) نگهداری شدند. سپس به صورت تصادفی به چهار گروه گروه کنترل(Con)، گروه مصرف کننده مکمل(R)، گروه تمرین ورزشی تداومی(C)، گروه تمرین ورزشی تداومی+مصرف مکمل(C+R) تقسیم شدند. هم چنین قبل از شروع تحقیق، موش های صحرایی دوره یک هفته ای جهت سازش پذیری با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان را طی کردند. پروتکل تمرین تداومی پژوهش حاضر(۱۲) روی نوارگردان ۱۲ ردیفه مخصوص جوندگان(شرکت یارمند سیستم شمال، ایران) برای ۶ هفته، ۶ روز در هفته، و با رعایت اصل اضافه بار اجرا شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. پروتکل تمرین تداومی شدید

هفته	روز					
	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
اول	۲۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۲۲ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۲۴ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۲۶ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۲۸ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۳۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه
دوم	۳۲ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۳۴ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۳۶ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۳۸ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۴۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۴۲ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه
سوم	۴۴ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۴۶ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۴۸ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۵۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۵۲ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۵۴ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه
چهارم	۵۶ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۵۸ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه
پنجم و ششم	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر در دقیقه، تا انتهای هفته ششم					

در پژوهش حاضر رزوراترول از شرکت سیگما آلدریچ آمریکا خریداری شد و روزانه به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم جرم بدن به صورت معلق در آب اتوکلاو از طریق گاواژ دهانی به موش های گروه های مصرف کننده مکمل داده شد. برای خنثی کردن اثر استرس گاواژ به موش های گروه های کنترل و تمرین ورزشی تداومی روزانه ۲۰۰ µL آب اتوکلاو گاواژ شد(۱۰). وزن موش های

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

صحرایی قبل از دوره تمرینی(به منظور قرار دادن موش ها در گروه ها بر اساس وزن یکسان)، در حین دوره تمرینی به صورت هفتگی(به منظور گاواژ صحیح رزوراترول) و در انتهای دوره تمرینی(به منظور تعیین اثرات احتمالی بیش تمرینی) توسط ترازوی بونسو اندازه گیری شد.

به منظور جلوگیری از اثرات باقی مانده آخرین جلسه تمرینی، موش های صحرایی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی تحت شرایط بی هوشی عمیق(تزریق صفاقی کتامین ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن، زایلازین ۸ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) در ساعات بین ۱۰ تا ۱۱ صبح معدوم شدند. متعاقباً شکم موش ها توسط قیچی جراحی شکافته و قسمتی از بافت کبد با احتیاط برداشت شد. بعد از شستشو با سالین، برای پاک کردن خون های اضافی، قسمت جدا شده از کبد در داخل میکروتیوب(شرکت کاریز مهر، ایران) قرار داده شد و فوراً برای ۲ دقیقه در داخل تانک ازت XC۳۴/۱۸ (شرکت MVE، آمریکا) در دمای ۱۷۰- درجه سانتی گراد فرو برده شد. در پایان، نمونه ها در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد در داخل فریزر آزمایشگاهی(شرکت GFL، آلمان) برای تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی نگهداری شدند. برای ارزیابی بیوشیمیایی متغیرهای وابسته، کبد توسط نیتروژن مایع پودر شد. برای ارزیابی پروتئین های $SIRT_3$ و OGG_1، فسفات بافر سالین ۱X و مهارکننده پروتئاز (شرکت گولد بایوتکنولوژی، ایالت متحده آمریکا، شماره کاتالوگ: GB-۳۲۶-۱) به میکروتیوب های حاوی بافت کبد پودر شده اضافه شد و برای یک شبانه روز در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید. بعد از دو چرخه فریز-تاو که برای شکستن غشاهای سلولی انجام می شود، هموژنه ورتکس(ورتکس مخلوط کن استوارت، انگلیس) شد و برای ۵ دقیقه در سرعت ۵۰۰۰g× و در دمای بین ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ(سانتریفیوژ اپندورف، آلمان) گردید. حجم مشخصی از رویه شفاف حاصله در بالای میکروتیوب برداشته و داخل چاهک های پلیتریخته شد و ارزیابی ها فوراً مطابق با دستورالعمل شرکت های سازنده کیت های تجاری انجام شد. به علاوه، از کیت های تجاری و به روش ساندویچ الایزا برای سنجش میزان پروتئین بافت از کیت اندازه گیری پروتئین بردفورد(شرکت آمریکایی ترموساینتیفیک) و برای اندازه گیری سطوح پروتئین های $SIRT_3$ (شرکت زلبایو، آلمان، شماره کاتالوگ: ZB-۱۳۰۴R-۹۶۴۸) و OGG_1 (شرکت زلبایو، آلمان، شماره کاتالوگ: ZB-۱۳۰۵-R۹۶۴۸) استفاده شد. حساسیت ارزیابی کیت های $SIRT_3$ و OGG_1 به ترتیب کمتر از ۰/۰۴ و ۰/۰۱ نانوگرم/میلی لیتر بود. جذب $SIRT_3$ و OGG_1 در ۴۵۰ نانومتر توسط الایزا ریدر Tecan (اتریش) قرائت شد و محتوا به صورت وزن بافت بیان گردید.

از آزمون شاپیرو-ویلک جهت تعیین توزیع طبیعی داده ها استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین تغییرات بین گروهی استفاده گردید. کلیه داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۸) در سطح $P \leq 0.05$ محاسبه گردید.

یافته های پژوهش

در جدول شماره ۲، اطلاعات مربوط به تعداد و وزن موش های صحرایی مورد استفاده در گروه های مطالعه ارائه شده است. در جدول شماره ۲ نیز میانگین و انحراف استاندارد OGG_1 و $SIRT_3$ در بافت کبد گروه های مختلف موش های صحرایی آورده شده است.

جدول شماره ۲. میانگین و انحراف معیار وزن موش های صحرایی در گروه های مطالعه

گروه ها	تعداد	وزن(گرم)
کنترل	۸	۳۴۲±۶/۵۸
مصرف کننده مکمل	۸	۳۳۲±۹/۱۴
تمرین ورزشی تداومی	۸	۳۳۵±/۳۳
تداومی و مکمل	۸	۳۳۸±۷/۲۵

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

همان گونه که در جدول شماره ۳ مشاهده می شود، بین سطوح OGG_1 کبد در گروه‌های مختلف متعاقب ۶ هفته تمرین ورزشی تداومی تفاوت معنی داری مشاهده شد($P=0.0001$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که تمرین ورزشی تداومی($P=0.0001$) و تمرین تداومی+مصرف رزوراترول($P=0.0001$) در مقایسه با گروه کنترل، موجب افزایش سطوح OGG_1 کبد شدند؛ و جالب تر که این افزایش در گروه تمرین تداومی+مصرف رزوراترول بیشتر بود($P=0.0001$).

جدول شماره ۳. میانگین و انحراف استاندارد OGG_1 و $SIRT_3$ در بافت کبد گروه های مختلف

گروه ها	OGG_1 (نانوگرم/میلی لیتر پروتئین بافت)	$SIRT_3$ (نانوگرم/میلی‌لیتر پروتئین بافت)
کنترل	۰/۰۹±۰/۰۰۳	۰/۱۲ ± ۰/۰۱
مصرف کننده مکمل	۰/۱۰± ۰/۰۱	۰/۱۷± ۰/۰۱
تمرین ورزشی تداومی	۰/۱۸± ۰/۰۱	۰/۴۱± ۰/۰۱
تداومی+ مکمل	۰/۲۱± ۰/۰۱	۰/۵۲± ۰/۰۲

از طرف دیگر، تمرین ورزشی تداومی در مقایسه با گروه مصرف مکمل($P=0.0001$) موجب افزایش معنی دار بزرگتری در سطوح OGG_1 کبد شد. هم چنین تمرین ورزشی تداومی به همراه مصرف رزوراترول در مقایسه با گروه مصرف مکمل($P=0.0001$) موجب افزایش معنی دار بزرگتری در سطوح OGG_1 کبد گردید. تمرین ورزشی تداومی+مصرف رزوراترول در مقایسه با تمرین ورزشی تداومی($P=0.02$)، تاثیر معنی داری بر محتوای OGG_1 کبد داشت و باعث ایجاد افزایش بزرگتری در سطح OGG_1 کبد گردید، اما مصرف رزوراتول، بر سطح OGG_1 گروه R ($P=0.91$) تاثیر معنی داری نداشت.

بین سطوح $SIRT_3$ کبد در گروه های مختلف متعاقب ۶ هفته تمرین ورزشی تداومی نیز تفاوت معنی داری($P=0.0001$) مشاهده شد(جدول شماره ۴). از این رو آزمون تعقیبی اجرا شد و نشان داد که مصرف رزوراترول($P=0.01$)، تمرین ورزشی تداومی ($P=0.001$) و تمرین ورزشی تداومی به همراه مصرف رزوراترول($P=0.001$) در مقایسه با گروه کنترل، باعث افزایش سطح $SIRT_3$ بافت کبد شده است. هر چند این افزایش در مورد گروه تمرین تداومی با مصرف رزوراترول به طور معنی داری($P=0.001$) بزرگ تر بود. هم چنین، تمرین ورزشی تداومی در مقایسه با گروه مصرف مکمل($P=0.0001$) موجب افزایش معنی دار بزرگ تری در سطح $SIRT_3$ کبد گردید. از طرفی، تمرین ورزشی تداومی+مصرف رزوراترول در مقایسه با گروه های مصرف مکمل($P=0.0001$) و تمرین ورزشی تداومی($P=0.0001$)؛ موجب افزایش معنی دار بزرگ تری در سطوح $SIRT_3$ کبد شد.

جدول شماره ۴. نتایج آزمون آنوای یک سویه در مورد مقایسه محتوای OGG_1 و $SIRT_3$ بافت کبد متعاقب ۶ هفته تمرین ورزشی تداومی با و بدون مصرف رزوراترول

منبع تغییرات		مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	P
OGG_1	عامل بین گروهی	۰/۰۹	۵	۰/۰۲	۶۲/۳۳	*۰/۰۰۰۱
	عامل درون گروهی	۰/۰۱	۴۲	۰/۰۰۰۱		
در کل		۰/۱۰	۴۷			
$SIRT_3$	عامل بین گروهی	۱/۰۹	۵	۰/۲۲	۲۲۱/۵۲	*۰/۰۰۰۱
	عامل درون گروهی	۰/۰۴	۴۲	۰/۰۰۱		
در کل		۱/۱۳	۴۸			

* نشانه تفاوت معنی داری در سطح $P<0.05$

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطح $SIRT_3$ بافت کبد در گروه های مختلف نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری یافت؛ به طوری که این افزایش در مورد گروه تمرین تداومی با مصرف رزوراترول به طور معنی داری بزرگ تر بود. برخی از مطالعات انجام شده در این زمینه یافته های مشابهی با مطالعه حاضر گزارش کرده اند، به گونه ای که بیان قابل ملاحظه $SIRT_3$ در بافت هایی با فعالیت متابولیکی بالا نظیر کلیه، بافت چرب قهوه ای، کبد و مغز(به مقدار کمتر در عضله اسکلتی) گزارش شده است(۵،۱۳). سیرتوئین-۳ در میتوکندری واقع شده است و قاعدتاً بایستی در آن جا نقش آفرینی کند. یافته های اخیر نشان می دهد که $SIRT_3$ آنزیم های میتوکندریایی دخیل در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب، متابولیسم اسیدهای آمینه، زنجیره انتقال الکترون و دفاع آنتی اکسیدانی را استیل زدایی و فعال می سازد. نتایج از این فرضیه حمایت می کنند که احتمالاً تمرین ورزشی به عنوان یک مداخله گر در تغییر سطح میتوکندریایی خانواده سیرتوئین ها محسوب می شود(۶). از لحاظ بالینی به ثبت رسیده است که فعالیت ورزشی یک روش مقرون به صرفه و مداخله گر در جلوگیری از بسیاری از بیماری های مزمن و عوامل تهدیدکننده سلامتی است. پالاسیوس و همکاران(۲۰۰۹) اظهار داشته اند که فعالیت ورزشی روی چرخ گردان به واسطه تحریک انتقال های عصبی گلوتامات، باعث افزایش بیان $SIRT_3$ در نورون های هیپوکمپ می شود که این امر برای هموستاز استیلاسیون پروتئین های میتوکندریایی و اثرات حفاظت نورونی ضروری است(۵). در طی تمرین ورزشی، تنظیمات ساختاری و عملکردی در عضلات اسکلتی پستانداران برای افزایش بیوژنز میتوکندریایی، بهبود حداکثر اکسیژن مصرفی، افزایش آستانه لاکتات، تامین انرژی بیشتر از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب و نهایتاً انتقال تارهای تند انقباض گلیکولیتیک به تارهای کند انقباض اکسایشی ضروری است(۱). سیرتوئین ها می توانند اولین تنظیم کنندگان این تغییرات وابسته به آشفتگی شیمیایی (مانند افزایش NAD^+) در اثر تمرین ورزشی باشند. در حقیقت، مطالعات اخیر از این فرضیه حمایت می کنند که سیرتوئین ها فعالیت بسیاری از آنزیم های متابولیکی درگیر در چرخه کربس، زنجیره انتقال الکترون و چرخه اوره را تنظیم می‌کنند. به عنوان مثال، بعد از تمرینات استقامتی، $SIRT_3$ افزایش می یابد تا احتمالاً از کاهش ظرفیت اکسایشی میتوکندریایی در عضله اسکلتی انسان متعاقب افزایش سن جلوگیری کند. در موش هایی که روی نوارگردان دویدند نیز، سطح پروتئین $SIRT_3$ در عضله سه سر بازویی افزایش یافت و تغییرات آن با بیان پروتئین $PGC_1\alpha$ رابطه داشت. هم چنین در مطالعه دیگری بیان $SIRT_3$ در عضله نعلی موش ها متعاقب از دست دادن حمایت قامتی با تنظیم منفی همراه بود که خود دال بر آن است که توان بخشی ممکن است اثرات مثبت خود را از طریق بازگرداندن ساختارهای قامتی فیزیولوژیک و نهایتاً افزایش فعالیت $SIRT_3$ اعمال نماید. در مجموع این داده ها دال بر آن هستند که سیرتوئین ها تحت تاثیر تمرین ورزشی هستند و متعاقب تمرینات استقامتی درگیر مکانیسم های سازگاری می شوند(۱).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطح $SIRT_3$ بافت کبد موش های نر آلبینو ویستار متعاقب ۶ هفته مصرف رزوراترول به نسبت گروه کنترل افزایش معنی داری یافت. برخی از مطالعات انجام شده در این زمینه یافته های مشابهی با مطالعه حاضر گزارش کرده اند(۱۴،۱۵). بر خلاف نتایج پژوهش حاضر، شیرمر و همکاران(۲۰۱۲) کاهش بیان ژن $SIRT_3$ را در مدل های بدون استرس و بدون هیچ اختلالی متعاقب مصرف رزوراترول نشان دادند، آن ها عدم تغییر ژن-$SIRT_1$ و کاهش بیان ژن $SIRT_3$ متعاقب مصرف رزوراترول را به دلیل عدم تغییر بیان ژن $PGC_1\alpha$ بیان کردند. رزوراترول خود محرک $SIRT_3$ می باشد(۱۵). نشان داده شده است که رزوراترول در تنظیم متابولیسم انرژی درگیر است و احتمالاً دوزهای پایین آن باعث تحریک NADH دهیدروژناز و مخصوصاً فعالیت کمپلکس-۱ میتوکندریایی و افزایش نسبت $NAD^+/NADH$ گردید. اعتقاد بر آن است که این سطح بالاتر NAD^+، باعث افزایش مسیرهای وابسته به $SIRT_3$ (مانند چرخه کربس و اکسیداسیون

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

اسیدهای چرب) می شود(۹). در پرتو پژوهش ها مشخص شده است که فعالیت $SIRT_3$ با دوزهای مختلف رزوراترول تغییر می کند، به طوری که نتایج پژوهش گرتز و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان می دهد که استفاده از مکمل رزوراترول باعث تحریک فعالیت های استیل زدای $SIRT_5$ و مهار فعالیت های وابسته به $SIRT_3$ می شود. در این مطالعه بیان شده است که دوزهای بالای رزوراترول برای اثرات معنی دار لازم است(۳). اولین مطالعه ای که کشف کرد رزوراترول قادر به فعال کردن ژن ضد پیری $SIRT_1$ است، در دانشکده پزشکی هاروارد و آزمایشگاه پژوهشی بیومول انجام گردید. مطالعات بعدی نشان دادند که رزوراترول نه تنها قادر به فعال سازی $SIRT_1$ است بلکه $SIRT_3$ و $SIRT_4$– را همانند FOXO ها و PBEF که همگی پروتئین های مرتبط با طول عمر هستند، نیز فعال کرد(۱۶). برخلاف مطالعه شیرمر و همکاران(۲۰۱۲)، گروه مصرف کننده پژوهش حاضر تنها در معرض استرس ناشی از گاواژ بود، از آن جایی که در شروع بازه پژوهش دارای ۱۲ هفته سن بودند و در طی انجام بررسی ها حدود ۸ هفته دیگر به سن شان افزوده شد، می توان آن ها را مشمول قانون افزایش سن به حساب آورد(۱۵). نظریه «رادیکال های آزاد پیری» اولین بار توسط هارمن در سال ۱۹۵۶ ارائه شد، به طوری که با افزایش سن به دلیل عدم تعادل بین رادیکال های آزاد و تولید گونه های واکنشی از یک سو و مکانیسم دفاعی آنتی اکسیدانی سلولی از سوی دیگر، آسیب اکسایشی رخ می دهد(۱۷). با توجه به این که در پژوهش حاضر دوز مصرفی رزوراترول (روزانه به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم جرم بدن) کم بود، با این حال، افزایش معنی دار سطح $SIRT_3$ در بافت کبد موش ها مشاهده شد. بر اساس نتایج پژوهش حاضر، تمرینات تداومی شدید با و بدون مصرف رزوراترول باعث افزایش معنی دار سطح $SIRT_3$ کبد گردید، در حالی که متعاقب تمرین تداومی+رزوراترول به نسبت تمرین تداومی، افزایش سطح $SIRT_3$ به طور معنی داری بیشتر بود. به نظر می آید مصرف رزوراترول در بالا بردن سطح $SIRT_3$ به تمرین تداومی کمک کرده است.

علاوه بر این ها، نتایج پژوهش حاضر هم چنین نشان داد که سطح OGG_1 بافت کبد در گروه های تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری یافته؛ به طوری که این افزایش در مورد گروه تمرین تداومی با مصرف رزوراترول به طور معنی دار بزرگ تر بود. برخی از مطالعات انجام شده در این زمینه یافته های مشابهی با مطالعه حاضر گزارش کرده اند (۷،۱۸). در حالی که گزارش شده است که تمرین شنا، شاخص OGG_1 افراد را تغییر نمی دهد(۱۹). هم چنین متعاقب ۱۶ هفته تمرینات ورزشی ترکیبی که کاهش معنی دار در شکست تارهای DNA دیده شد، فعالیت آنزیم OGG_1 تغییر نکرد، ولی ظرفیت تام آنتی اکسیدانی افزایش و سطوح پراکسیداسیون چربی کاهش یافت؛ این نتایج به افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن مرتبط بود(۸). تمرینات ورزشی باعث افزایش فعالیت OGG_1 در هسته تارهای قرمز و کاهش فعالیت آن در هسته تارهای سفید و میتوکندری تارهای سفید و قرمز موش گردید. راداک و همکاران (۲۰۰۶) اعلام کردند که احتمالاً تنظیم آنزیم ها در هسته و میتوکندری متفاوت می باشد(۱۹). در میان جایگاه های هسته ای، گوانین به دلیل پتانسیل ردوکس پایین خود، حساسیت زیادی به ROS دارد و مهم ترین فرآورده های اکسیداسیون گوانین می تواند 8-OHG و 8-OHdG باشد. از آن جایی که این دو فرآورده می توانند با سیتوزین و آدنین جفت شوند، به شدت جهش زا و سرطان زا هستند و تولیدات آن بیشترین عامل آسیب های DNA در شرایط اکسایشی می باشد(۲۰). در مراحل اولیه، 8-oxo-G توسط ترمیم برشی بازها با چندین آنزیم مخصوصاً OGG_1 و OGG_2 و گلیکوسیلازهای نیلیک ترمیم می شود؛ و DNA برش خورده توسط AP اندونوکلئازها قبل از این که شکاف هایشان توسط پلیمرآزها بسته و پر شود، ترمیم می گردد(۲۱). آنزیم ۸–اگزو گوانین DNA گلیکوسیلاز(OGG_1) و $NEIL_1$ به آنزیم های گلیکوسیلاز DNA تعلق دارند و آسیب های DNA ناشی از فشار اکسایشی را ترمیم می کنند و همراه با موتی DNA گلیکوسیلازها از آسیب های مرتبط با 8-oxoG جلوگیری می کنند(۶). ترمیم DNA کارآمد،

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

نشانه ای از حفاظت در برابر تخریب نورونی و بنا بر این تقویت ترمیم آسیب های DNA در سیستم تحت فشار است(۲۲). احتمالاً ارتباط معکوسی بین فعالیت OGG_1 و سطح 8-oxoG وجود دارد(۲۳). آنزیم ۸-اگزوگوانین DNA گلیکوسیلاز انسانی ($HOGG_1$) در دو نوع پیوند $h\text{-}OGG_1\alpha$ (موجود در سیتوپلاسم، هسته و میتوکندری) و $h\text{-}OGG_1\beta$ (موجود درمیتوکندری) یافت می شود. آنزیم ۸-اگزو گوانین DNA گلیکوسیلاز توسط $P_{۳۰۰}$ در $Lys_{۳۳۸}/Lys_{۳۴۱}$ استیله و فعالیت آن، افزایش می یابد(۲۴). در مقابل، استوارت و همکاران(۲۰۰۵) دریافتند که موش های فاقد OGG_1، فنوتیپ غیر طبیعی را نشان نمی دهند(۲۵). این حیوانات در میتوکندری DNA دارای تجمع ۹ تا ۲۰ برابری 8-oxoG به نسبت گونه های وحشی خود بودند، اما به نظر نمی رسد که شرایط نامساعدی داشته باشند. حتی گزارش شده است موش هایی با کمبود OGG_1، در برابر التهاب مقاوم هستند که این شواهد حاکی از آن است که OGG_1 در پیام دهی التهابی دخیل است(۲۶). تمرین ورزشی ROS تولید می کند و مفید یا مضرر بودن آن به غلظت ROS، مدت قرار گرفتن در معرض ROS و وضعیت تمرینی فرد بستگی دارد(۸). تمرینات ورزشی می تواند ظرفیت آنتی اکسیدانی را افزایش(۸)، نیازهای متابولیکی سلولی را تغییر و بدن را به سطح سازگاری در برابر فشارهای اکسایشی برساند(۱) احتمالاً افزایش سطح OGG_1 کبد متعاقب تمرین تداومی شدید به همین دلایل رخ داده است.

نتایج پژوهش حاضر بیان کرد که متعاقب ۶ هفته مصرف رزوراترول تغییری در سطح OGG_1 کبد موش های صحرایی نر دیده نشد. قدرت آنتی اکسیدانی رزوراترول به قابلیت بالا بردن بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپر اکسید دیسموتاز و هموکسی ژناز-۱ نسبت داده می شود. هم چنین منجر به حفاظت در برابر آسیب های DNA ناشی از سوء مصرف اتانول در لنفوسیت های محیطی انسان می شود(۲۷). لودوویچی و همکاران(۲۰۱۱) بیان کردند مصرف ۱۴ روز رزوراترول با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث تغییر دفاع آنتی اکسیدانی و افزایش OGG_1 کبد موش هایی شد که دچار آسیب اکسایشی توسط القای ۲NP شده بودند ولی در گروهی که سالم بودند، مصرف رزوراترول تغییری در سطح OGG_1 کبد ایجاد نکرد(۲۸). از طرفی بر خلاف نتایج پژوهش حاضر در بعضی مطالعات نشان داده شد که متعاقب مصرف رزوراترول به مدت ۸ ماه، سطح OGG_1 بافت پستان افزایش یافت که این نتیجه به تنظیم افزایشی NRF_2 نسبت داده شد(۲۹). در سلول های بنیادی جنین یا جنین موش هایی که در معرض مسمومیت با اتانول بودند، مصرف رزوراترول باعث جلوگیری از آپوپتوزیس و افزایش شانس نجات گردید(۳۰). میکلا پتراسیک و همکاران(۲۰۱۲) نشان دادند، با مصرف ۰/۵ میکرومول رزوراترول، آزادسازی گونه های واکنشی اکسیژن افزایش یافت، همراه با آن بیوژنز میتوکندریایی دچار تنظیم افزایشی گردید و پتانسیل غشاء میتوکندری فرو پاشید، با این حال فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و سطح OGG_1 افزایش و آسیب های DNA و سطح 8-oxoG کاهش یافت، افزایش قابلیت ترمیم 8-oxoG به افزایش فعالیت OGG_1 نسبت داده شد، با چنین نتایجی پژوهشگران پیشنهاد دادند که تاخیر در پیری سلول های مزوتلیال صفاقی در اثر مصرف رزوراترول، احتمالاً به دلیل تحرک آنتی اکسیدانی و مکانیسم های ترمیم DNA می باشد(۳۰). در بررسی نتایج سایر پژوهشگران با این که فواید زیادی در رابطه با مصرف رزوراترول بیان شده است ولی موارد ضد و نقیضی در تغییر سطح شاخص OGG_1 مشاهده می شود، این در حالی است که دوز مصرفی و بازه زمانی این پژوهش ها متفاوت هستند که این خود می تواند دلیلی بر این نتایج گوناگون باشد. رزوراترول یک محصول گیاهی است که قادر به تغییرات وسیع درون سلولی می باشد(۲۸). مصرف این ماده قادر به افزایش بسیاری از آنزیم های آنتی اکسیدانی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی بدن می شود(۲۸). عدم تغییر محتوای OGG_1 کبد متعاقب مصرف ۶ هفته ای رزوراترول در پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی می باشد. به طور کلی، نتایج نشان داد که دویدن شدید به صورت تداومی با و بدون

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

مصرف رزوراترول روی نوارگردان باعث افزیش OGG$_1$ و SIRT$_3$کبد می شود، این در حالی است که مصرف رزوراترول حین انجام این تمرینات، افزایش بیشتر این دو شاخص را در پی دارد؛ این بدان معنی است که احتمالاً اثرات تجمعی تمرین تداومی و مصرف رزوراترول بر سازگاری ناشی از فشار اکسایشی و بهبود بیوژنز میتوکندریایی در بافت کبد، موثرتر است.

References

1.Pucci B, Villanova L, Sansone L, Pellegrini L, Tafani M, Carpi A, et al. Sirtuins the molecular basis of beneficial effects of physical activity. Int Emerge Med 2013; 8:23-5. doi:10.1007/s11739-013-0920-3.

2.Chen Y, Fu LL, Wen X, Wang XY, Liu J, Cheng Y, et al. Sirtuin3 a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. Cell Death Dis 2014 Feb; 5:1-7. doi.10.1038/cddis.2014.14.

3.Gertz M, Nguyen GT, Fischer F, Suenkel B, Schlicker C, Franzel B, et al. A molecular mechanism for direct sirtuin activation by resveratrol. Plos One 2012; 7:1-12. doi.org/10.1371/journal.pone.0049761.

4.Cheng A, Yang Y, Zhou Y, Maharana C, Lu D, Peng W, et al. Mitochondrial SIRT3 mediates adaptive responses of neurons to exercise and metabolic and excitatory challenges. Cell Metab 2016; 23:128-42. doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.013.

5. Palacios OM, Carmona JJ, Michan S, Chen KY, Manabe Y, Ward Iii JL, et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC1α in skeletal muscle. Aging 2009; 1:771-83. doi. 10.18632/aging.100075.

6.Marfe G, Tafani M, Pucci B, Di Stefano C, Indelicato M, Andreoli A, et al. retracted article the effect of marathon on mRNA expression of anti apoptotic and pro apoptotic proteins and sirtuins family in male recreational long distance runners. BMC Physiol 2010; 10:1-9. doi.org/10.1186/1472-6793-10-7.

7. Bo H, Li L, Duan FQ, Zhu J. Exercise training in hypoxia prevents hypoxia induced mitochondrial DNA oxidative damage in skeletal muscle. Acta Physiol Sin 2014; 66:597-604.

8. Soares JP, Silva AM, Oliveira MM, Peixoto F, Gaivao I, Mota MP. Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. Ageing 2015; 37:1-12. doi.org/10.1007/s11357-015-9799-4.

9.Desquiret V, Gueguen N, Leman G, Baron S, Nivet V, Chupin S. Resveratrol induces a mitochondrial complex I dependent increase in NADH oxidation responsible for sirtuin activation in liver cells. J Biol Chem 2013; 31: 36662-75. doi: 10.1074/jbc.M113.466490.

10. Gordon BS, Delgado DC, Carson J, Fayad R, Wilson LB, Kostek MC. Resveratrol improves muscle function but not oxidative capacity in young mdx mice. Canadian J Physiol Pharmacol2014; 92:243-51. doi.org/10.1139/cjpp-2013-0350.

11. Zhou X, Chen M, Zeng X, Yang J, Deng H, Yi L, et al. Resveratrol regulates mitochondrial reactive oxygen species homeostasis through Sirt3 signaling pathway in human vascular endothelial cells. Cell Death Dis 2014; 12:1-13. doi.org/10.1038/cddis.2014.530.

12. Chilibeck P, Bell G, Farrar R, Martin T. Higher mitochondrial fatty acid oxidation following intermittent versus continuous endurance exercise training. Can J Physiol Pharmacol 1998; 76: 891-4. https://doi.org/10.1139/y98-094.

13. Brandauer J, Andersen MA, Kellezi H, Risis S, Frosig C, Vienberg SG, et al. AMP activated protein kinase controls exercise training and AICAR induced increases in SIRT3 and MnSOD. Front Physiol 2015; 6:2-16. doi.org/10.3389/fphys.2015.00085.

14. Fu J, Jin J, Cichewicz RH, Hageman SA, Ellis TK, Xiang L, et al. Trans viniferin increases mitochondrial sirtuin 3 activates AMP activated protein kinase and protects cells in models of huntington disease. J Biol Chem 2012; 287:24460-72. doi: 10.1074/jbc.M112.382226.

15. Das M, Das DK. Resveratrol and cardiovascular health. Mole Asp Med 2010; 31:503-12. doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.001.

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

16.Masullo LF, Magalhaes RA, Lemes RG, Almeida TP, Maia PA, Castro MF, et al. Levothyroxine replacement improves oxidative status in primary hypothyroidism. Frontn Endocrinol 2018; 9:1-5. doi.org/10.3389/fendo.2018.00655.

17.Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. Physiol Behavior 2015; 147:78-83. doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.04.012.

18.Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G. The effects of training and detraining on memory neurotrophins and oxidative stress markers in Rat brain. Neurochem Int 2006; 49:387-92. doi.org/10.1016/j.neuint.2006.02.004.

19. Filomeni G, Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy the clash between damage and metabolic needs. Cell Death Dif 2015; 22:377-88. https://doi.org/10.1038/cdd.2014.150.

20. Shah A, Bennett M. Controlling inflammation through DNA damage and repair. Am Heart 2016;2: 698-700. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309505.

21. Liu GS, Zhang ZS, Yang B, He W. Resveratrol attenuates oxidative damage and ameliorates cognitive impairment in the brain of senescence accelerated Mice. Life Sci 2012; 91:872-7. doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.033.

22. Radicella JP, Dherin C, Desmaze C, Fox MS, Boiteux S. Cloning and characterization of the OGG1 a human homolog of the OGG1 gene of Saccharomyces cerevisiae. Proce National Acad Sci1997; 94:8010-5. doi.org/10.1073/pnas.94.15.8010.

23.Robey SM, Barrantes R, Bond JP, Wallace SS, Bandaru V. Clostridium acetobutylicum 8-oxoguanine DNA glycosylase differs from eukaryotic oggs with respect to opposite base discrimination. Biochemistry 2008; 47:7626-36. doi.org/10.1021/bi800162e.

24. Stuart JA, Bourque BM, Souza NC, Bohr VA. No evidence of mitochondrial respiratory dysfunction in OGG1 null Mice deficient in removal ofoxodeoxyguanine from mitochondrial DNA. Free Rad Biol Med 2005; 38:737-45. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.003.

25. Touati E, Michel V, Thiberge JM, Ave P, Huerre M, Bourgade F, et al. Deficiency in OGG1 protects against inflammation and mutagenic effects associated with H. pylori infection in Mouse. Helicobacter 2006; 11:494-505. doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00442.x.

26. Abdel BA, Wahab MM. Protective effect of resveratrol against chronic intermittent hypoxia-induced spatial memory deficits hippocampal oxidative DNA damage and increased p47Phox NADPH oxidase expression in young Rats. Behaviour Brain Res 2016; 305:65-75. doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.030.

27. Lodovici M, Bigagli E, Luceri C, Manni EM, Zaid M. Protective effect of resveratrol against oxidation stress induced by 2 nitropropane in rat liver. Pharmacology 2011; 2:127-35. doi:10.4236/pp.2011.23017.

28. Singh B, Shoulson R, Chatterjee A, Ronghe A, Bhat NK, Dim DC, et al. Resveratrol inhibits estrogen induced breast carcinogenesis through induction of NRF2 mediated protective pathways. Carcinogenesis2014; 35:1872-80. doi.org/10.1093/carcin/bgu120.

29. Denissova NG, Nasello CM, Yeung PL, Tischfield JA, Brenneman MA. Resveratrol protects mouse embryonic stem cells from ionizing radiation by accelerating recovery from DNA strand breakage. Carcinogenesis 2011; 33:149-55. doi.org/10.1093/carcin/bgr236.

30.Mikula J, Kuczmarska A, Rubis B, Filas V, Murias M, Zielinski P, et al. Resveratrol delays replicative senescence of human mesothelial cells via mobilization of antioxidative and DNA repair mechanisms. Free Rad Biol Med2012; 52:2234-45.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.014.

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]

Effect of Continuous Exercise Training on Protein Levels of $SIRT_3$ and OGG_1 in the Liver Tissue of Male Wistar Rats

*Zanjirian Z[1], Afzalpour ME[1], Sarir H[2], Mohammadnia Ahmadi M[*1]*

(Received: November 4, 2018 Accepted: April 10, 2019)

Abstract

Introduction: Sirtuin-3 ($SIRT_3$) acetylates and activates the mitochondrial enzymes and helps to preserve mitochondrial integrity and prevents apoptosis through regulating Oxo-Guanine Glycosylase-1 ($OGG\text{-}_1$). Resveratrol could stimulate $SIRT_3$ and the athletes use this supplement to support the effects of training. This study aimed to evaluate the effect of continuous training and Resveratrol consumption on $SIRT_3$ and OGG_1 proteins in the liver tissue of male rats.

Materials & Methods: In total, 32 adult male rats were divided randomly into four equal groups of control (1. Con), Resveratrol supplement consumption (2.R), Continuous exercise training (3.C), and Continuous exercise+Resveratrol (4.C+R). Continuous exercise training was performed for 6 weeks (6 days per week) at 80% of VO_2max on a treadmill. In addition, groups 2 and 4 received 50 mg/kg body mass/day of Resveratrol. At the end of the protocol, the rats were anesthetized with Ketamine/Xylazine, and their liver samples were removed to evaluate the protein levels of $SIRT_3$ and OGG_1 using an enzyme linked immunosorbent assay. The data were analyzed through a one-way Anova test. A pvalue less than 0.05 were considered statistically significant.

Findings: The results indicated that Resveratrol consumption was significantly increased the $SIRT_3$ levels in the second group (i.e., R) (P=0.01) and the fourth group (i.e., C+R) (P=0.0001); moreover, it led to an increase in the OGG_1 level in the fourth group (i.e., C+R) (P=0.0001); however, it had no effects on the OGG_1 levels in the R group (P=0.91). In addition, $SIRT_3$ and OGG_1 levels were significantly increased in the third group (i.e., C) (P=0.0001), compared to the R group.

Discussion & Conclusions: A combination of Resveratrol supplement with continuous exercise training would have probably more positive effects on $SIRT_3$ and OGG_1 levels, compared to the training or the consumption of the supplement alone; therefore, this supplement is recommended to be used with continuous exercises.

Keywords: Continuous training, Oxo-guanine glycosylase-1, Resveratrol, Sirtuin-3

---

1. Dept of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Birjand University, Birjand, Iran
2. Dept of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Birjand University, Birjand, Iran
**Corresponding author Email: m.m.ahmadi2005@birjand.ac.ir*

[DOI: 10.29252/sjimu.27.5.97]