



تمرین تناوبی شدید از طریق پروتئین‌های mTOR و SREBP1 منجر به تنظیم بافت چربی در موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود

فاطمه زارعی*، اکرم جعفری^۱

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی - واحد شهرکرد- دانشگاه آزاد اسلامی - شهرکرد- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۱۳، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۷

چکیده

مقدمه: پروتئین‌های mTOR و SREBP1 پروتئین‌های کلیدی در متابولیسم و تنظیم بافت چربی هستند. چاقی و دیابت نوع ۲ می‌تواند در عملکرد این دو پروتئین اختلال ایجاد کند. هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید بر محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگوداولی با میانگین وزن 30 ± 20 گرم انتخاب و پس از دیابتی شدن از طریق القاء STZ و نیکوتین‌آمید به روش تصادفی به ۲ گروه، تمرین دیابتی (۸ سر) و کنترل دیابتی (۸ سر) تقسیم شدند. گروه تمرینی ۴ روز در هفته مطابق با برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته به تمرین HIIT پرداختند؛ در حالی که گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون t-مستقل استفاده شد.

نتایج: افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین mTOR ($P=0/001$) و SREBP1 ($P=0/001$) در گروه تمرین نسبت به کنترل مشاهده شد؛ وزن موش‌های صحرایی گروه کنترل ($P=0/001$) و تمرین ($P=0/009$) در پایان هفته هشتم نسبت به هفته اول افزایش معنی‌داری یافته بود؛ همچنین میزان قند خون در گروه کنترل در هفته هشتم نسبت به هفته اول افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/006$). اما در گروه تمرین در پایان هفته هشتم نسبت به هفته اول کاهش یافته بود ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: تمرین HIIT توانست وزن، میزان قند خون و محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 را تنظیم کند؛ بنابراین تمرین HIIT می‌تواند راه‌کار مناسبی برای تنظیم متابولیسم و بافت چربی باشد.

واژه‌های کلیدی: بافت چربی، تمرین تناوبی شدید، پروتئین mTOR، پروتئین SREBP1، دیابت نوع ۲.

*نویسنده مسئول: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد. تلفن: ۰۹۱۳۲۱۷۳۸۰۲، نامبر: ۰۳۱۶۶۷۳۶۰۰

Email: fatemeh.zarei742@gmail.com

ارجاع: زارعی فاطمه، جعفری اکرم. تمرین تناوبی شدید از طریق پروتئین‌های mTOR و SREBP1 منجر به تنظیم بافت چربی در موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۹؛ ۱۵(۱): ۴۸-۴۱.

مقدمه

دیابت نوع ۲ از جمله بیماری‌های مزمن مرتبط با چاقی است که در نتیجه اختلال در تولید و عملکرد انسولین در بدن به وجود می‌آید (۱). روند ابتلا به دیابت به‌عنوان شایع‌ترین بیماری ناشی از اختلال متابولیسم در سال‌های اخیر روبه افزایش است. طبق گزارش سازمان جهانی دیابت (IDF) تا سال ۲۰۱۳ تعداد ۳۸۲ میلیون نفر مبتلا به دیابت بوده‌اند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۵ این میزان به بیش از ۵۹۲ میلیون نفر برسد (۲). نقش فعالیت بدنی در کاهش وزن و چاقی، جلوگیری از گسترش دیابت نوع ۲ و همچنین بهبود حساسیت انسولین در عضله اسکلتی مهم است، مطالعات نشان می‌دهند که افراد فعال حساسیت انسولین بالاتری نسبت به افراد غیرفعال دارند (۳).

با این حال شناخت سازوکارها و عواملی که موجب بهبود حساسیت انسولین و کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند می‌تواند ما را در کنترل چاقی و مهم‌تر از آن پیشگیری از دیابت نوع ۲ یاری نماید. پروتئین هدف مکانیکی اپامایاسین در پستانداران (mTOR) که در هسته مرکزی مسیر سیگنالینگ mTORC1 قرار دارد می‌تواند به‌وسیله عوامل مختلفی از جمله انسولین، هورمون رشدی شبه انسولین (IGF-1)، اسیدهای آمینه و فعالیت ورزشی فعال شود. فعال شدن پروتئین mTOR می‌تواند در پایین دست مسیر خود از طریق پروتئین متصل به عنصر پاسخ استرول ۱ (SREBP1) منجر به تنظیم سوخت‌وساز بافت چربی شود (۴). mTOR یک سرین/ترونین کیناز بزرگ به شدت حفاظت‌شده است که ۲۸۹ کیلو دالتون وزن دارد. این پروتئین از ۲۵۴۹ اسید آمینه تشکیل شده است و توسط چندین ساختار دامنه حفظ می‌شود (۵). از لحاظ ساختاری mTOR به شکل دو کمپلکس چند پروتئینی با عملکردهای مجزا است. این کمپلکس‌ها شامل کمپلکس mTOR (mTORC1) و کمپلکس mTOR (mTORC2) است (۶). mTORC1 باعث فعال شدن پروتئین SREBP1 می‌شود (۴).

پروتئین SREBP1 همچنین به‌عنوان فاکتور رونویسی پروتئین متصل به عنصر پاسخ استرول ۱ (SREBF1) شناخته می‌شود و پروتئینی است که در انسان توسط ژن SREBF1 رمزگذاری می‌شود. این ژن بر روی کروموزوم ۱۷ واقع شده است. SREBP1 ژن‌های مورد نیاز برای متابولیسم گلوکز و تولید اسید چرب و لیپید را تنظیم می‌کند و بیان آن توسط انسولین تنظیم می‌شود (۷). همچنین، تحریک شدن این پروتئین توسط انسولین منجر به فعال‌سازی آنزیم گلوکوکیناز می‌شود که گلیکولیز را افزایش می‌دهد و متعاقباً منجر به افزایش لیپوژنز (تبدیل کربوهیدرات به اسیدهای چرب) می‌شود. از طرفی، ژن‌های مربوط به تولید لیپید و کلسترول را نیز تنظیم می‌کند و فعالیت آن توسط سطوح استرول در سلول تنظیم می‌شود. استرول علاوه بر نقش ساختاری به‌عنوان پیش‌ساز برای انواع ترکیبات دارای فعالیت بیولوژیکی ویژه عملکردی می‌باشد که

می‌توان به هورمون‌های استروئیدی، اسیدهای صفراوی و کلسترول اشاره کرد (۸).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که با رعایت درمان‌های غیردارویی همانند فعالیت فیزیکی منظم می‌توان از بروز بسیاری از عوارض دیابت جلوگیری نمود. یکی از روش‌های تمرینی که توسط عده‌ای از پژوهشگران این عرصه توصیه می‌گردد تمرین تناوبی شدید (HIIT: High-Intensity Interval Training) است. این نوع تمرینات، ترکیبی از دوره‌های شدید هوازی به همراه دوره‌های بازیافت فعال یا غیرفعال با شدت متوسط است (۹). تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که تمرینات HIIT نسبت به تمرینات استقامتی تداومی، از لحاظ زمانی دارای مزیت است. از سوی دیگر، شناخت روش‌های جدید تمرینی که بتواند در درمان دیابت مؤثر باشد ارزشمند است.

از ویژگی‌های بارز این‌گونه تمرینات، حجم کم و در عین حال، اثربخشی بر هر سه سیستم انرژی می‌باشد. هر چند هر وهله فعالیت شدید، نیاز به میزان بیشتری از باسازی ATP از سیستم تولید انرژی بی‌هوازی دارد اما با افزایش تواتر تکرارهای شدید و اجرای آن به صورت متناوب با ریکاوری بین وهله‌های فعالیت، نیاز سلول و مسیرهای متابولیکی را تغییر می‌دهد، به گونه‌ای که سهم باسازی انرژی از سیستم بی‌هوازی، به سمت سیستم هوازی تغییر کرده و هم‌زمان، این دو سیستم درگیر در باسازی ATP می‌شوند. در مجموع سازگاری‌های فیزیولوژیکی درگیر در بهبود اجرا در تمرینات HIIT را می‌توان به تعامل نزدیک و هم‌زمانی سه بعد مهم از بدن انسان، یعنی سازگاری‌های محیطی، عصبی و قلبی-عروقی داد (۱۰).

با توجه به اثر مثبت فعالیت بدنی به نظر می‌آید که پژوهش‌ها بر عملکردهای سلولی و مولکولی ناشی از ورزش بتواند در آینده به‌عنوان یک درمان هدفمند و بدون عوارض مورد توجه قرار گیرد (۱۱). در تحقیقی هدایتی کتولی و همکاران به بررسی اثر تمرین استقامتی و HIIT بر بیان پروتئین SREBP-1C در موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای پرچرب پرداختند. تمرین استقامتی و HIIT اثر معنی‌داری بر کاهش بیان ژن این پروتئین داشتند (۱۲). در تحقیقی آسانو و همکاران به بررسی اثرات رژیم غذایی ژاپنی در ترکیب با تمرین ورزشی بر تجمع چربی احشایی پرداختند. در این تحقیق محتوای پروتئین SREBP1 اندازه‌گیری شد. تفاوت معنی‌داری به دنبال تمرین ورزشی همراه با رژیم غذایی ژاپنی مشاهده نشد (۱۳).

برای به‌دست آوردن اطلاعات بیشتر در زمینه‌ی کنترل تعادل متابولیسم لیپید، به‌ویژه به‌دنبال تمرینات گوناگون که اطلاعات کمی در این رابطه در دست می‌باشد، نیاز به مطالعه‌ی ژن‌ها و مسیرهای متابولیک در شرایط مختلف است؛ بنابراین، شناخت عوامل تأثیرگذار به خصوص فعالیت ورزشی بر روی پروتئین‌های mTOR و SREBP1 می‌تواند به درمان بیماری چاقی و دیابت نوع ۲ کمک شایانی کند؛ بنابراین هدف از

تمرینی شامل ۵ وهله ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه سرد می‌کردند. کل مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوارگردان ۴۴ دقیقه بود. شب نوارگردان صفر درجه بود و در ۶ هفته تغییری نداشت (۱۷).

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه، سرعت تردمیل ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌های صحرایی به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای تردمیل) برسند. سرعتی که در آن موش‌های صحرایی به خستگی رسیدند، به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۱۸). در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین در طول دوره پژوهش نداشتند.

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت چربی زیر جلدی از مکان لایه چربی اپیدیدیمال (Epididymal Fat Pad) بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت، منجمد (از بخش فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد) و برای سنجش‌های بعدی در دمای ۸۰- در فریزر (مدل AFR-80، شرکت آرمینکو، ساخت ایران) گذاشته شد.

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا هموژنه‌ی بافت چربی زیر جلدی در لیز بافر RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتریفوژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با سمپل Loading بافر، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (Sodium dodecyl sulfate; SDS) تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشاء انتقال داده شد و بعد از بلوکه کردن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه با آنتی‌بادی اولیه‌ی خرگوشی anti-SREBP1 (SC-13551) و anti-mTOR (SC-293133) رقیق شده (۱/۵۰۰) در محلول بلاکینگ به مدت یک شب در دمای ۴ درجه پروب شدند. پس از سه بار شستشو با بافر فسفات نمکی توین‌دار با آنتی‌بادی ثانویه ضد خرگوشی کونژوگه با sc-HRP (2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور گردیدند. کمپلکس‌های ایمنی ایجاد شده با روش کمی لومینسانس و استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته باندها توسط نرم‌افزار Image J (نسخه

پژوهش حاضر، تأثیر تمرین تناوبی شدید بر محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 بافت چربی موش‌های صحرایی در اسپراگوداولی مبتلابه دیابت نوع ۲ چاق می‌باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی می‌باشد، که به صورت گروه آزمایش و کنترل انجام گرفت؛ در این پژوهش، ۱۶ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگوداولی از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند. موش‌های صحرایی به مدت ۴ هفته تحت غذای کنترل‌شده پرچرب به صورت پلت (خریداری شده از شرکت به پرور؛ ترکیبی از پودر غذای استاندارد موش (۳۶۵ گرم/کیلوگرم)، چربی گوسفندی (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین‌ها و مواد معدنی (۶۰ گرم/کیلوگرم)، DL میتونین (۳ گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم) و کلریدسدیم (۱ گرم/کیلوگرم)) جهت اضافه وزن به میانگین وزن 300 ± 20 گرم قرار گرفتند (۱۴). موش‌های صحرایی در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری می‌شدند. غذای حیوانات به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب موردنیاز حیوانات به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. اصول اخلاقی مطالعه (کد اخلاقی IR.IAU.SHK.REC.1398.023) مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد مورد توجه قرار گرفت.

در هفته دهم بعد از به وزن رسیدن موش‌ها برای ایجاد دیابت در موش‌های صحرایی، محلول استرپتوزوتوسین (Streptozotocin; STZ) (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با $pH=4/5$) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعد از ۱۵ دقیقه تزریق نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق گردید (۱۵). جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۶).

پس از القای دیابت، موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه تمرین دیابتی (۸ سر) و کنترل دیابتی (۸ سر) تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های تمرین برای آشنایی با نوارگردان به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، روی نوارگردان دویدند. برنامه گروه تمرینی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم می‌کردند. سپس برنامه

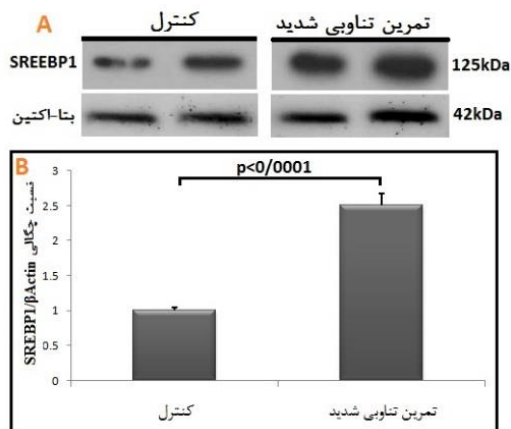
نتایج

در پایان پژوهش، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که وزن (گرم) موش‌های صحرایی گروه کنترل در هفته هشتم نسبت به هفته اول افزایش معنی‌داری دارد ($P=0/001$)؛ همچنین وزن موش‌های گروه تمرین به دنبال ۸ هفته تمرین HIIT، نسبت به هفته اول افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/009$). از طرفی، قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) موش‌های صحرایی گروه کنترل در هفته هشتم نسبت به هفته اول افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/001$)؛ اما قند خون موش‌های گروه تمرین به دنبال ۸ هفته تمرین HIIT نیز نسبت به هفته اول کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/001$) (جدول ۱).

جدول ۱- نتایج آماری t-وابسته برای متغیرهای وزن (گرم) و قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	مقدار t	سطح معناداری
وزن (گرم)	کنترل (هفته اول)	۳۰۱/۵۲	۱۳/۵۰	۸/۷۷	*0/001
	کنترل (هفته هشتم)	۳۳۷/۹۸	۸/۳۵		
قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	تمرین (هفته اول)	۳۰۸/۳۶	۶/۳۸	۴/۷۹	*0/009
	تمرین (هفته هشتم)	۳۱۲/۸۰	۵/۱۱		
وزن (گرم)	کنترل (هفته اول)	۱۸۱/۸۰	۱۹/۲۵	۹/۲۳	*0/001
	کنترل (هفته هشتم)	۲۱۷/۰۰	۲۴/۳۸		
	تمرین (هفته اول)	۲۱۵/۴۰	۱۶/۴۲		
	تمرین (هفته هشتم)	۱۸۲/۲۰	۱۰/۹۶	۱۲/۲۵	*0/0001

* نشان‌دهنده معنی‌داری در سطح ($P \leq 0/05$) است.



شکل ۲- مقایسه محتوای پروتئین SREBP1 در گروه‌های مورد مطالعه

A، تصاویر وسترن بلات پروتئین SREBP1 و β -actin به‌عنوان کنترل داخلی در بافت چربی زیر جلدی. B، میانگین و انحراف معیار، نشان‌دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین SREBP1 در مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) که به‌صورت چند برابر از گروه شاهد ارایه شده است.

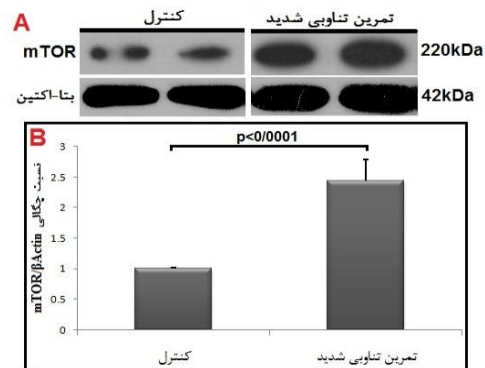
بحث

نتایج، تغییر معنی‌داری را بین گروه‌های تمرین HIIT و کنترل در وزن موش‌های صحرایی در پایان هفته هشتم نسبت به هفته اول نشان داد؛ میزان قند خون نیز در گروه کنترل در هفته هشتم نسبت به هفته اول

اندازه‌گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل لودینگ کنترل (بتا اکتین) به‌صورت چند برابر گروه کنترل ارایه شدند (۱۹).

ابتدا از آزمون کالموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده‌های پژوهش استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها در متغیرها، از آزمون پارامتریک t-وابسته و t-مستقل برای مقایسه گروه‌ها استفاده شده است. اطلاعات در قالب جدول مربوطه ارایه شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS.19 انجام گرفته است. سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل آماری تحقیق حاضر، $P < 0/05$ در نظر گرفته شده است.

در پایان پژوهش، نتایج نشان دادند که به دنبال هشت هفته تمرین HIIT، تفاوت معنی‌داری میان محتوای پروتئین mTOR در بین گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی در بافت چربی وجود دارد (شکل ۱). همچنین، هشت هفته تمرین HIIT منجر به افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین SREBP1، بین گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی در بافت چربی شد ($P=0/001$) (شکل ۲).



شکل ۱- مقایسه محتوای پروتئین mTOR در گروه‌های مورد مطالعه

A، تصاویر وسترن بلات پروتئین mTOR و β -actin به‌عنوان کنترل داخلی در بافت چربی زیر جلدی. B، میانگین و انحراف معیار، نشان‌دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین mTOR در مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) که به‌صورت چند برابر از گروه شاهد ارایه شده است.

روی محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP در بافت چربی موش‌های باردار پرداختند و در آن، افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (۲۶). نتایج تحقیق سیموندز و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد؛ زیرا محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP در هر دو تحقیق در بافت چربی افزایش یافته است. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند تنظیم‌کننده بسیار مهمی برای بافت چربی باشد؛ بنابراین، می‌توان گفت تمرینات ورزشی HIIT می‌تواند عامل غیردارویی مهمی برای افراد بیمار چاق یا دیابتی مبتلا به چاقی در نظر گرفته شود.

در اینجا باید به نقش این دو پروتئین در تنظیم سوخت‌وساز و سنتز بافت چربی دقت کرد. پروتئین SREBP-1 از طریق انسولین وابسته به آبشار سیگنالینگ انسولین می‌تواند تحریک و فعال شود. انسولین با فعال کردن پروتئین‌های پایین دست یعنی، IRS-1/2 و PI3K منجر به فعال شدن پروتئین AKT می‌شود. پروتئین AKT پروتئین بالادست mTOR است که می‌تواند منجر به فعال شدن mTOR شود. mTOR یک پروتئین کلیدی در تنظیم فرآیندهای سلولی از جمله تنظیم سوخت‌وساز و متابولیسم بافت چربی است که این فرآیندها را از طریق تنظیم پروتئین SREBP-1 انجام می‌دهد.

در تحقیقی ابراهیمی و همکاران به بررسی بیان نسبی ژن‌های کلیدی متابولیسم لیپید به دنبال مصرف رژیم غذایی پرچرب و تمرین هوازی در کبد موش‌های صحرایی پرداختند. موش‌های صحرایی در دو گروه با رژیم غذایی طبیعی و پرچرب قرار گرفتند. هر گروه به سه زیر گروه کنترل، گروه با تمرین هوازی متوسط و گروه با تمرین هوازی شدید تقسیم شد. در رژیم غذایی پرچرب بیان ژن SREBP-1 افزایش یافته بود؛ همچنین بیان SREBP-1 در گروه با تغذیه طبیعی با تمرین شدید کاهش پیدا کرده بود (۲۷). با وجود تفاوت‌های بین تحقیق حاضر و تحقیق ابراهیمی و همکاران، در گروه با رژیم غذایی پرچرب و تحقیق حاضر که موش‌ها نیز چاق شده بودند محتوای پروتئین SREBP-1 به دنبال انجام تمرین ورزشی شدید افزایش یافته است که نشان می‌دهد موش‌های چاق به این پروتئین حساس‌تر می‌باشند. شایان ذکر است که افزایش محتوای پروتئین SREBP-1 تحقیق ابراهیمی و همکاران در کبد بوده است اما در تحقیق حاضر محتوای پروتئین SREBP-1 در بافت چربی افزایش یافته است. این نتایج در تحقیق Tsuzuki و همکاران نیز نشان داده شده است. در این تحقیق تأثیر تمرین ورزشی داوطلبانه (دویدن موش‌ها به صورت داوطلبانه در چرخ‌گردان) بر روی مقاومت انسولین و محتوای پروتئین SREBP1 در کبد موش‌های صحرایی بررسی شد. موش‌های صحرایی تمرین ورزشی را به مدت ۲۰ هفته در چرخ‌گردان به صورت اختیاری انجام دادند. نتایج، افزایش محتوای پروتئین SREBP1 را بعد از تمرین ورزشی نشان دادند (۲۸).

افزایش معنی‌داری را نشان داد؛ اما در گروه تمرین کاهش معنی‌داری را نشان داد. همچنین نتایج، تغییر معنی‌داری را بین گروه‌های تمرین HIIT و کنترل در محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 نشان داد؛ تمرینات HIIT به تازگی یک استراتژی محبوب کاهش وزن در جمعیت عمومی می‌باشد (۲۰). در تحقیقی ترک و همکاران بیان کردند تمرینات HIIT برای بهبود آمادگی قلبی و تنفسی و کاهش چربی بدن در بزرگسالان نسبت به تمرینات سنتی (استقامتی) برتری دارد (۲۱). همچنین بر اساس یک تحقیق دیگر جیلی من و همکاران نشان دادند که تمرینات HIIT منجر به کاهش قابل توجهی در وزن گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل غیرمعمول می‌شود (۲۲). در تحقیق حاضر سطوح وزن موش‌های صحرایی در گروه کنترل که هیچ‌گونه فعالیتی نداشتند در پایان هفته هشتم نسبت به هفته اول حدود ۳۷ گرم (حدود ۱۲/۱۱ درصد) افزایش داشته است؛ اما در گروه تمرین حدود ۵ گرم (۱/۴۴ درصد) افزایش داشته است. این نتایج نشان می‌دهد که تمرینات HIIT منجر به کاهش قابل توجهی در وزن نسبت به گروه کنترل شده است. همچنین تمرینات HIIT با شدت بالایی که انجام می‌شود می‌تواند منجر به هیپرتروفی عضلانی نیز شود؛ بنابراین، این افزایش وزن در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل ممکن است بر اساس تغییر بافت چربی به بافت عضلانی باشد (۲۳).

همچنین مشخص شده است که انجام تمرین HIIT علاوه بر تنظیم وزن منجر به تنظیم قند خون نیز می‌شود. در تحقیقی بازاریار و همکاران به مقایسه دو شیوه تمرین (تمرین شدید تناوبی و ترکیبی (استقامتی+مقاومتی)) بر سطوح قند خون زنان مبتلا به دیابت ملیتوس پرداختند. نتایج تحقیق نشان داد که میزان قند خون ناشتا در گروه تمرین شدید تناوبی، کاهش معنی‌داری دارد؛ اما در گروه تمرین هم‌زمان قدرتی-استقامتی، کاهش معنی‌داری مشاهده نشد (۲۴). نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد؛ زیرا در هر دو تحقیق سطوح قند خون بر اثر تمرین HIIT کاهش یافته است (در تمرین حاضر ۱۵/۴۴ درصد کاهش داشته است). این عمل موجب صرفه‌جویی در گلیکوژن عضله و گلوکز خون می‌شود که در نهایت باعث کاهش آنی کمتر گلیکوژن پس از تمرین ورزشی می‌گردد. در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز انجام فعالیت ورزشی منجر به تنظیم وزن، قند خون و افزایش مقاومت به انسولین می‌شود (۲۵)؛ بنابراین تمرین HIIT می‌تواند مزیت‌های مهمی مانند تنظیم وزن و قند خون داشته باشد که البته باید به عوامل این تمرین مانند شدت، مدت و زمان ریکاوری نیز دقت کرد. در تحقیق حاضر، تغییر معنی‌داری بین گروه‌های تمرین HIIT و کنترل در محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 مشاهده شد؛ تحقیقات بسیار کمی محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 را در بافت چربی آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کرده‌اند. با این حال در تحقیق سیموندز و همکاران به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر

8. Hagen RM, Rodriguez-Cuenca S, Vidal-Puig A. An allostatic control of membrane lipid composition by SREBP1. *FEBS Letters* 2010;584:2689-98. doi:10.1016/j.febslet.2010.04.004
9. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology* 2012;590:1077-84. doi:10.1113/jphysiol.2011.224725
10. Bayati M, Gharakhanlou R, Farzad B. Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. *Sport Physiology* 2015;7:15-32.[Persian].
11. Shabani M, Salehi M, Daryanoosh F. The effect of high-intensity interval training on the level of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and pr domain containing 16 proteins in adipose tissue in overweight type 2 diabetic male sprague-dawley rats with diabetes. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences* 2018;16:1-10.[Persian].
12. Azarbayjani M, Banaeifar A, Arshadi S. The effect of aerobic training and adenosine on the expression of SREBP-1C and A1 receptor in hepatic fat-fed rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 2019;14:1-9.[Persian].
13. Asano M, Iwagaki Y, Sugawara S, Kushida M, Okouchi R, Yamamoto K, et al. Effects of Japanese diet in combination with exercise on visceral fat accumulation. *Nutrition* 2019;57:173-82. doi:10.1016/j.nut.2018.05.023
14. Fathi R, Ebrahimi M, Khenar Sanami S. Effects of high fat diet and high intensity aerobic training on interleukin 6 plasma levels in rats. *Pathobiology Research* 2015;18:109-16.[Persian].
15. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Moni Sivakumar S, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 2018;22:493-501. doi:10.4196/kjpp.2018.22.5.493
16. Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. *Journal of Asian Natural Products Research* 2017;19:1011-21. doi:10.1080/10286020.2017.1307834
17. Sherafati-Moghadam M, Salehi M, Daryanoosh F, Hemati-Nafar M, Fallahi A. The effect of 4 weeks of high intensity interval training on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in soleus skeletal muscle of rats with type 2 diabetes: An experimental study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2018;17:843-54.[Persian].
18. 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. *American Journal of Cardiovascular Disease* 2017;7:64-74.
19. Shabani M, Daryanoosh F, Salehi M, Kooshki Jahromi M, Fallahi AA. Effect of continuous training on the level of PPAR-γ and PRDM16 proteins in adipose tissue in overweight diabetes rats. *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences* 2018;22:4-12.[Persian].
20. Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular weight loss strategies: a review of four weight loss techniques. *Current Gastroenterology Reports* 2017;19:61-70. doi:10.1007/s11894-017-0603-8
21. Türk Y, Theel W, Kasteleyn M, Franssen F, Hiemstra P, Rudolphus A, et al. High intensity training in obesity: a Meta-analysis. *Obesity Science & Practice* 2017;3:258-71. doi:10.1002/osp4.109
22. Jelleman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 2015;16:942-61. doi:10.1111/obr.12317

با توجه به نتایج تحقیق حاضر که تمرینات HIIT منجر به افزایش محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 در بافت چربی شد، شدت بالای تمرینات می‌تواند از طریق فرآیندهای سلولی، تنظیم‌کننده متابولیسم بافت چربی باشد که احتمالاً از طریق فعال شدن مسیر mTOR/SREBP1 می‌باشد. SREBP1 عامل رونویسی حس‌گر مواد غذایی است که با فعال کردن ژن‌های مسیر لیپوژنیک، سنتز لیپیدها را کنترل می‌کند؛ SREBP1 همچنین از ژن‌های گیرنده X کبدی (LXR) و سیگنالینگ انسولین می‌باشد که سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را تحریک می‌کند (۲۹).

به‌طور کلی، تنظیم متابولیسم لیپید و سطوح آن‌ها برای حفظ هموستاز سلولی ضروری است. براساس نتایج تحقیق حاضر، تمرین HIIT توانست وزن موش‌های صحرایی و همچنین میزان قند خون را تنظیم کند؛ که نشان می‌دهد تمرینات HIIT می‌توانند راه‌کار تازه و مناسبی برای افراد چاق مبتلابه دیابت نوع ۲ باشد. اما در تنظیم این تمرینات حتماً باید شدت، مدت و نوع ریکاوری (فعال یا غیرفعال) مدنظر قرار گیرد تا بهترین نتیجه حاصل شود. همچنین افزایش محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP1 در تحقیق حاضر منجر به فعال شدن مسیر تنظیم متابولیسم چربی توسط تمرینات HIIT شده است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل پایان‌نامه ارشد نویسندگان این تحقیق می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد و دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

References

1. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:S157-63. doi: 10.2337/dc09-S302
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Journal of Clinical Exercise Physiology* 2019;8:86-90. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002
3. Banaeifar A, Ebrahimpour S, Tabatabaie H. The effect of resistance training on GLUT4 expression in muscle tissue, glucose and insulin resistance in rats. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2019;26:46-57.[Persian].
4. Laplante M, Sabatini DM. An emerging role of mTOR in lipid biosynthesis. *Current Biology* 2009;19:R1046-R52. doi:10.1016/j.cub.2009.09.058
5. Showkat M, Beigh MA, Andrabi KI. mTOR signaling in protein translation regulation: implications in cancer genesis and therapeutic interventions. *Molecular Biology International* 2014;2014. doi:10.1155/2014/686984
6. Beauchamp EM, Plataniias LC. The evolution of the TOR pathway and its role in cancer. *Oncogene* 2013;32:3923-32. doi:10.1038/onc.2012.567
7. Ferre P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12:83-92.

23. Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Salesi M, Fallahi A, Hemati Nafar M. The effect of high intensity interval training on complex mammalian target of Rapamycin 1 (mTORC1) pathway in Flexor hallucis longus muscle (FHL) of streptozotocin-induced diabetic rats. *Daneshvar Medicine* 2019;27:1-10.[Persian].
24. Bazyar F, Banitalebi E, Amirhosseini SE. The comparison of two methods of exercise (intense interval training and concurrent resistance-endurance training) on fasting sugar, insulin and insulin resistance in women with mellitus diabetes. *Armaghane Danesh* 2016;21:123-34.[Persian].
25. Galbo H, Tobin L, van Loon LJ. Responses to acute exercise in type 2 diabetes, with an emphasis on metabolism and interaction with oral hypoglycemic agents and food intake. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:567-75. doi:10.1139/H09-110
26. Symonds M, Bloor I, Galvez F, Domfeh E, Maicas B, Poston L, et al. Effect of a dietary and exercise intervention during pregnancy and lactation on white adipose tissue gene profiles and adiposity with maternal obesity. *The FASEB Journal* 2016;30:1214.3-3. doi:10.1096/fasebj.30.1_supplement.1214.3
27. Ebrahimi M, Fathi R, Ansari PZ, Talebi GE. Relative gene expression of key genes involved in lipid metabolism, following high fat diet and moderate and high intensity aerobic training in rat's liver. *Sport Physiology* 2017;9:201-16.[Persian].
28. Tsuzuki T, Shinozaki S, Nakamoto H, Kaneki M, Goto S, Shimokado K, et al. Voluntary exercise can ameliorate insulin resistance by reducing iNOS-mediated S-nitrosylation of Akt in the liver in obese rats. *PLoS One* 2015;10:e0132029. doi:10.1371/journal.pone.0132029
29. Karagianni P, Talianidis I. Transcription factor networks regulating hepatic fatty acid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2015;1851:2-8. doi:10.1016/j.bbalip.2014.05.001



High-Intensity Interval Training Through mTOR and SREBP1 Proteins leads to the Regulation of Adipose Tissue in Rats Obese with Type 2 Diabetes

Fatemeh Zarei (M.Sc.)^{1*}, Akram Jafari (Ph.D.)¹

1- Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Sharekord Branch, Sharekord, Iran.

Received: 4 August 2019, Accepted: 7 July 2020

Abstract:

Introduction: The mTOR and SREBP1 proteins are key proteins in the metabolism and adipose tissue regulation. Obesity and type 2 diabetes can disorder with the function of these two proteins. The purpose of the present study was to investigate the effect of high-intensity interval training on the content of mTOR and SREBP1 proteins in subcutaneous fat tissue in obese type 2 diabetic male Sprague-Dawley rats with diabetes.

Methods: In this experimental study, 16 two-month-old Sprague-Dawley rats with a mean weight of 300 ± 20 g were selected. After diabetic induction with STZ and Nicotinamide, rats were randomly assigned to two groups, diabetic training (8 heads) and diabetic control (8 heads). The training group trained HIIT for 4 days a week in accordance with the training program for 8 weeks, while the control group did not have any training program. The independent t-test was used to analyze the data.

Results: There was a significant increase in the content of mTOR ($P=0.001$) and SREBP1 ($P=0.001$) proteins in the training group compared to control; The control group weight ($P=0.001$) and training group ($P=0.009$) significantly increased at the end of the eighth week compared to the first week; Also, blood glucose levels in the control group showed a significant increase in the 8th week compared to the first week ($P=0.001$). But in the training group at the end of the eighth week, it was lower than the first week ($P=0.001$).

Conclusion: Endurance training can adjust the weight, blood glucose and proteins content of mTOR and SREBP1; therefore, the HIIT exercise can be a good way to regulate metabolism and adipose tissue.

Keywords: Adipose tissue, High-intensity interval training, mTOR protein, SREBP1 protein, Type 2 diabetic.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: F. Zarei, Email: fatemeh.zarei742@gmail.com

Citation: Zarei F, Jafari A. High-intensity interval training through mTOR and SREBP1 proteins leads to the regulation of adipose tissue in rats obese with type 2 diabetes. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2019;15(1):41-48.