

تأثیر تمرین تناوبی پرشدت بر سنتز پروتئین از طریق مسیر کمپلکس: یک هدف رایپامایسین در پستانداران (mTORC1) در بافت عضله قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱

ندا آقایی بهمن‌بگلو^۱، محمد شرافتی‌مقدم^۲، فرهاد دریانوش^{۳*}، سعیده شادمهری^۴، شیوا جهانی‌گلبر^۵

۱. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی‌آباد کتول، ایران.
۲. استادیار، گروه عمومی و پایه، واحد هشتگرد، دانشگاه آزاد اسلامی، البرز، ایران.
۳. دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۰

زمینه و هدف: مسیر کمپلکس یک هدف رایپامایسین در پستانداران (mTORC1) از مسیرهای مهم سنتز پروتئین در قلب می‌باشد که در بیماران دیابتی نوع ۱ می‌تواند منجر به نقص شود و عاملی برای هیپرتروفی پاتولوژیک باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) بر مسیر mTORC1 در بافت عضله قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۱۶ سر موش صحرایی نر ۳ ماهه نر از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 30.0 ± 2.0 گرم انتخاب شدند و پس از دیابتی شدن نوع ۱ از طریق محلول استرپتوزوتوسین، 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 ۴ هفته به تمرین ورزشی پرداختند؛ در حالی که گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون t-مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های AKT1 ($p < 0.027$)، mTOR ($p < 0.003$) و P70S6K1 ($p < 0.024$) در گروه تمرین نسبت به کنترل مشاهده شد؛ اما تغییر معنی‌داری در محتوای 4EBP1 ($p < 0.075$) در گروه تمرین نسبت به کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی پرشدت به مدت ۴ هفته توانست مسیر AKT1/mTOR/P70S6K1 را در مسیر mTORC1 فعال کند. بنابراین، HIIT از این مسیر می‌تواند منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک در قلب آزمودنی‌های دیابتی نوع ۱ شود.

کلیدواژه‌ها:

عضله قلبی، تمرین تناوبی پرشدت، مسیر mTORC1، دیابت نوع ۱.

فعالیت ورزشی همراه با چاقی، استرس و عوامل ژنتیکی، از مهم‌ترین دلایل ایجاد دیابت است و این موضوع می‌تواند روی ساختار و عملکرد برخی از دستگاه‌های بدن از جمله سیستم قلبی-عروقی تأثیر منفی بر جای بگذارد. تحقیقات نشان می‌دهد بیماری قلبی که اغلب تحت عنوان

۱. مقدمه

دیابت، یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها می‌باشد و پیش‌بینی شده است در سال ۲۰۳۰ تعداد ۳۶۶ میلیون نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند. عوامل محیطی؛ از جمله نداشتن

* نویسنده مسئول: دکتر فرهاد دریانوش

نشانی: شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، بخش علوم ورزشی

تلفن: ۰۹۱۷۳۰۱۴۰۳۲

رایانامه: daryanoosh@shirazu.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0003-2125-896x

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0003-0972-1288

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۰، ص ۴۷-۵۴

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

فیزیولوژیست‌ها به مکانیسم‌های رشد سلولی قلب و به‌ویژه مسیر سیگنالینگ mTOR که نقش مهمی در تعدیل ساختاری و سازگاری عملکردی از قلب به هر دو عوامل فشار همودینامیک و غیرهمودینامیک دارد علاقه زیادی نشان داده‌اند [۱۵]. مشخص شده است که تمرین ورزشی، منجر به تغییراتی در بیان پروتئین AKT یا اهداف پایین‌دست مرتبط با سنتز پروتئین مانند mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 می‌شود [۱۶]. امروزه تمرینات تناوبی پرشدت (HIIT) به‌عنوان یکی از روش‌های تمرینی سودمند، مورد توجه قرار گرفته است. استفاده از تمرینات HIIT به‌عنوان بخشی از برنامه مدیریت پزشکی برای بیماران دیابتی، ثابت و امیدوارکننده است. مطالعات اخیر پیشنهاد داده‌اند استفاده از تمرینات HIIT می‌تواند برای به‌دست آوردن بهبود در کنترل قند خون و آمادگی قلبی-تنفسی در بیماران مبتلا به ارائه دیابت مفید باشد [۱۷، ۱۸]. علاوه بر این، با توجه به ماهیت برنامه‌های تمرینی (برای مثال شدت، حجم و نوع فعالیت ورزشی) پیشنهاد شده است که تمرینات HIIT سبب تغییر پروتئوم مختلف در عضلات می‌شود که این امر معمولاً منجر به یک تغییر مفید در بیان پروتئین‌ها می‌شود [۱۹]. همچنین هنوز تأثیرات فیزیولوژیکی تمرینات HIIT که به‌واسطه آن‌ها عملکرد بهبود می‌یابد، به‌خوبی درک نشده است [۲۰]. با این حال، تأثیر فیزیولوژیک تمرینات HIIT بر مسیر سیگنالینگ mTORC1 به‌درستی درک نشده است.

لیائو و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی تنظیم مسیر mTOR در هیپرتروفی قلبی ناشی از تمرین ورزشی در موش‌های صحرائی پرداختند. تمرین ورزشی هوازی با شدت‌های بالا و با شدت متوسط منجر به تغییرات معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های AKT، mTOR و P70S6K1 شد [۸]. در تحقیقی دیگر، باکورو و همکاران (۲۰۱۶) به بررسی تمرین هوازی بر محتوای پروتئین‌های AKT و P70S6K1 و 4EBP1 موش‌های دارای نقص قلبی پرداختند. نتایج افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین 4EBP1 و محتوای پروتئین P70S6K1 در گروه تمرین+نقص قلبی بدون تغییر بود [۲۱].

نشان داده شده است که تمرین ورزشی (استقامتی و مقاومتی) می‌تواند تنظیم‌کننده مسیر mTORC1 باشد که این فعال‌شدن توسط تمرین‌های ورزشی مختلف نتایج متناقضی را به دنبال داشته است [۲۲]. از طرفی از جنبه پیام‌رسانی سلولی تمرین HIIT برای تأثیر بر مسیر

کاردیومیوپاتی دیابتی اطلاق می‌شود، علت اصلی مرگ در میان بیماران دیابتی است [۱].

بیماران کاردیومیوپاتی دیابتی، در معرض خطر فشار خون بالا، آتروژنز، بیماری عروق کرونری و انفارکتوس قلبی قرار می‌گیرند [۲]. عارضه کاردیومیوپاتی با کاهش توده عضلانی قلب، ضعف عضلانی قلب و کاهش فیزیکی ظرفیت عملکردی قلب مشخص می‌شود [۳، ۴]. مکانسیم دقیق بروز کاردیومیوپاتی دیابتی به‌خوبی شناخته نشده است؛ اما مکانسیم‌های متعددی از جمله نقص در بیان پروتئین‌های مسیر هدف راپامایسین در پستانداران (mTOR) [۵]، اختلال در متابولیسم انسولین [۶] و ناهنجاری‌های میوفیلامنت‌ها در بروز این عارضه، دخیل هستند [۷]. مسیر سیگنالینگ کمپلکس یک هدف راپامایسین در پستانداران (mTORC1) و پروتئین‌های بسیار مهم این مسیر از جمله پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 در سنتز پروتئین بافت عضله قلب بسیار مهم هستند [۸].

mTOR یک پروتئین سرین/ترئونین کیناز به‌شدت حفاظت شده است که در تمام یوکاریوت‌ها یافت می‌شود [۹]. این پروتئین به اسیدهای آمینه، فشار، انرژی، وضعیت اکسیژن و عوامل رشدی پاسخ می‌دهد و هنگامی که فعال شود سبب ترویج اساسی فرایندهای سلولی از جمله رونویسی، ترجمه، سنتز پروتئین و چربی، رشد/اندازه و متابولیسم سلولی می‌شود [۱۰]. افزایش فعالیت کمپلکس mTORC1 منجر به هر دو هیپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک در پاسخ به سیگنالینگ بیوشیمیایی-مکانیکی و سوخت‌وساز می‌شود [۱۱]. mTORC1 منجر به فعال‌شدن پروتئین‌های پایین‌دست خود یعنی پروتئین‌های p70 ریپوزومی S6 پروتئین کیناز ۱ (P70S6K1) و عامل شروع‌کننده ترجمه یوکاریوتی 4E متصل به پروتئین ۱ (4E-BP1) می‌شود. فعال‌شدن این دو پروتئین منجر به سنتز پروتئین و هیپرتروفی قلبی می‌شود [۱۲]. mTORC1 تنظیم‌کننده مثبت عملکرد سلول‌های بتا است و فعال‌سازی آن در سلول‌های بتا باعث بهبود ترشح انسولین و کاهش سطح گلوکز خون مرتبط با افزایش اندازه و تعداد سلول بتا می‌شود [۱۳].

فعالیت‌های ورزشی را می‌توان به‌عنوان یک فاکتور محافظتی برای قلب بیماران دیابتی در نظر گرفت. تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که هنگام فعالیت ورزشی، تغییرات ساختاری و عملکردی بطنی نسبت به سایر بخش‌های قلب بیشتر است [۱۴]. در چند سال گذشته،

۵ دوره تمرین ۴ دقیقه‌ای با تناوب شدید (۷۰ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت)، ۴ دوره تمرین ۳ دقیقه‌ای با شدت کم (۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت) و ۶ دقیقه سرد کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه) بود. شیب نوارگردان، صفر درجه و در ۴ هفته تغییری نداشت [۲۴].

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه سرعت ترمیم 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 [۲۵].

در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را 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 عضله قلب از بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریزر شد. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن- بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا مخلوط بافت عضله قلب در لیزکننده RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتریفوژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با محلول نمونه، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکرلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS)^۱ تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی روی غشای ترانسفر شده (غشای دیفورید پلی‌وینیلیدین Polyvinylidene difluoride (PVDF) membrane sigma) و بعد از پوشاندن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه در معرض آنتی‌بادی اولیه خرگوشی فرم تام‌ها (anti-AKT1 (sc-135829)، anti-anti-P70S6K1 (Sc-230)، mTOR (Sc-1550-R) و anti-AKT1 (sc-4E-BP1 (Sc-9977) فرم فسفریله‌ها anti-P70S6K1 (Sc-293133)، anti-mTOR (Sc-52940)

پیام‌رسانی انسولین و مسیر سیگنالینگ mTORC1 به خوبی مشخص نشده است. بنابراین، این پژوهش، جنبه‌های متفاوتی از قبیل تاثیر تمرین HIIT بر مسیر سنتز پروتئین mTORC1 در عضله بافت قلبی و همچنین، جنبه دیابت نوع ۱ و تاثیر تمرین HIIT بر این مسیر را بررسی خواهد کرد.

۲. 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 ۳ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 300 ± 20 گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. 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 ویژه حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. اصول اخلاقی (کد اخلاقی IR.SUMS.REC.1396.S1062) مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد توجه قرار گرفت.

برای ایجاد دیابت نوع ۱ در موش‌ها، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با $\text{pH}=4/5$) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید. برای اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع ۱ در نظر گرفته شد [۲۳].

پس از القای دیابت موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه: 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 ۴ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. کل مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه روی نوارگردان ۴۴ دقیقه، شامل ۶ دقیقه گرم کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه)،

1 Sodium dodecyl sulfate

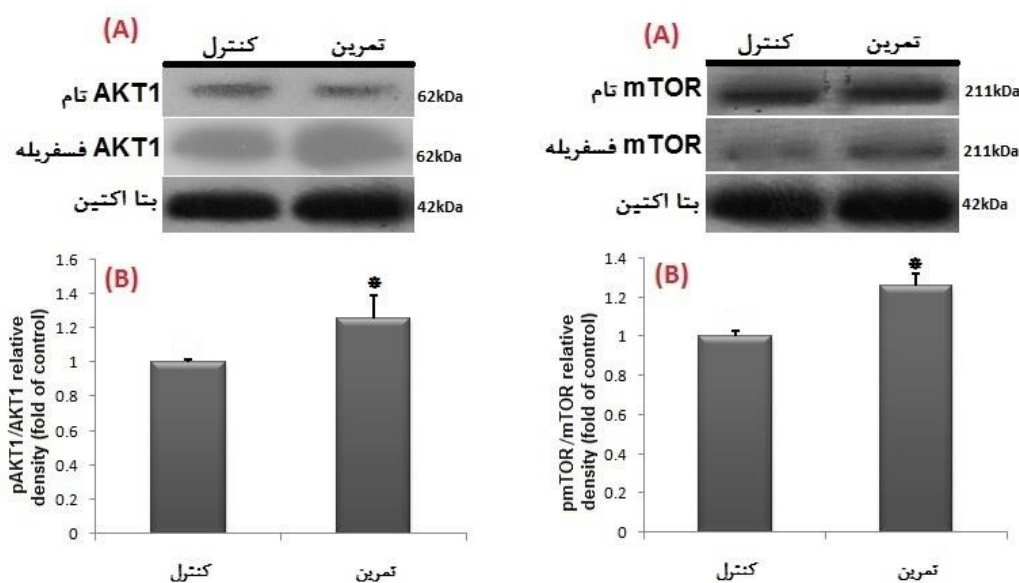
تجزیه و تحلیل داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفته است. سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل آماری تحقیق حاضر، $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شده است.

۳. یافته‌های پژوهش

در پایان پژوهش، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که به دنبال ۴ هفته تمرین HIIT، افزایش معنی‌داری میان محتوای پروتئین‌های $p\text{-AKT1}^{\text{ser473}}/\text{AKT1}$ ($p < 0.027$)، $p\text{-mTOR}^{\text{ser2448}}/\text{mTOR}$ ($p < 0.003$)، $\text{P70S6K1}^{\text{Thr389}}/\text{P70S6K1}$ ($p < 0.024$) در بین گروه تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل وجود دارد. اما تغییر معنی‌داری میان محتوای پروتئین $p\text{-4E-BP1}^{\text{Thr37/46}}/4\text{E-BP1}$ در بین گروه تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل وجود ندارد (شکل ۱ و ۲).

(Sc-11759) و anti-4E-BP1 (#-2855) رقیق شده (۱/۵۰۰) در محلول پوشاننده به مدت یک شب در دمای ۴ درجه قرار داده شدند. پس از سه بار شستشو با محلول فسفات نمکی توین‌دار با آنتی‌بادی ثانویه ضد خرگوشی متصل به HRP (sc-2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور گردیدند. ایمون کمپلکس‌های ایجاد شده با روش پرتوزایی شیمیایی و استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته باندها توسط نرم‌افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی (بتا اکتین) به صورت چند برابر گروه از کنترل ارائه شدند [۲۶].

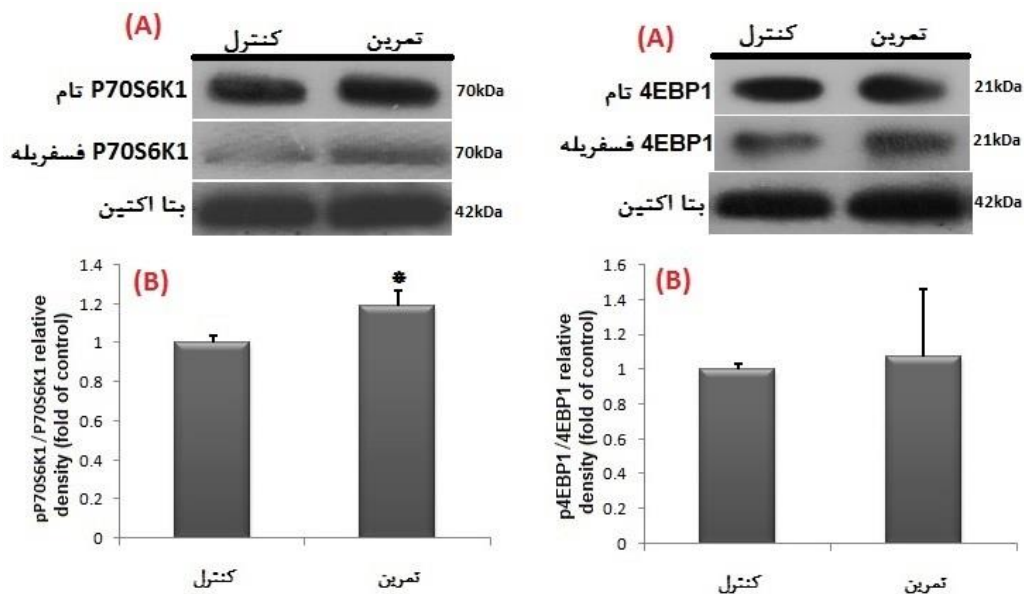
ابتدا از آزمون کالموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده‌های پژوهش استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع نمرات در متغیرها، از آزمون پارامتریک t مستقل برای مقایسه بین گروهی استفاده شده است. اطلاعات در قالب جدول مربوطه ارائه شده است.



شکل ۱. مقایسه محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین‌های AKT1 و mTOR در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد هر گروه ۸ سر موش صحرایی).

مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) که به صورت چند برابر از گروه کنترل ارائه شده است. * وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل در پروتئین‌های AKT1 و mTOR ($p < 0.027$) و ($p < 0.003$).

A، تصاویر وسترن بلات پروتئین‌های AKT1 و mTOR و بتا-اکتین به‌عنوان کنترل داخلی در بافت عضله قلب. B، نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین AKT1 و mTOR در



شکل ۲. مقایسه محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین‌های P70S6K1 و 4EBP1 در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد هر گروه ۸ سر موش صحرایی).

سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR در موش‌های صحرایی پرداختند. نتایج، افزایش معنی‌داری را در محتوای پروتئین‌های AKT و mTOR نشان دادند. محققان این پژوهش گزارش کردند که این یافته‌ها با یک مدل، سازگار است و در آن ممکن است تمرین ورزشی باعث هیپرتروفی بطن چپ از طریق مسیر سیگنالینگ PIK3/AKT/mTOR شود [۲۸]. نتایج تحقیق مای و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا می‌باشد؛ زیرا در هر دو تحقیق محتوای پروتئین‌های AKT و mTOR افزایش پیدا کرده است. این افزایش به این معنی می‌باشد که تمرین HIIT می‌تواند از طریق مسیر mTORC1 منجر به سنتز پروتئین یا هیپرتروفی فیزیولوژیک شود. همچنین می‌توان گفت با توجه به آتروفی عضله قلبی در افراد دیابت نوع ۱ و کاردیومیوپاتی دیابتی، تمرین HIIT می‌تواند روشی مؤثر برای جلوگیری از این نقص‌های قلبی در این افراد باشد. سیگنالینگ mTOR به پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های مرتبط است و در انواع بیماری‌هایی از جمله دیابت دچار بی‌نظمی می‌شود؛ بنابراین، یکی از مکانسیم‌های احتمالی تأثیرگذار دیگر بر مسیر mTORC1 بیماری دیابت می‌باشد. فعالیت بیش‌ازحد mTOR/P70S6K1 موجب بروز اختلالات متابولیکی و قلبی- عروقی می‌شود. نقص و کمبود در پروتئین P70S6K1 منجر به هیپوانسولینمی، عدم تحمل گلوکز و کاهش اندازه سلول β می‌شود [۲۹]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که محور mTOR/P70S6K1 رفتارهای گوناگونی برای تنظیم ترشح انسولین و دیگر تنظیم‌های

A، تصاویر وسترن‌بلات پروتئین‌های P70S6K1 و 4EBP1 و بتا-اکتین به عنوان کنترل داخلی (بتا-اکتین) در بافت عضله قلب. B، نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین P70S6K1 و 4EBP1 در مقابل کنترل داخلی که به صورت چند برابر از گروه کنترل ارائه شده است. * وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل در پروتئین P70S6K1 ($p < 0.024$). این تفاوت در پروتئین 4EBP1 معنی‌دار نبود ($p < 0.075$)

۴. بحث و نتیجه‌گیری

نتایج افزایش معنی‌داری را به دنبال ۴ هفته تمرین HIIT در محتوای پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 در گروه تمرین نسبت به کنترل نشان داد. اما این افزایش در محتوای پروتئین 4EBP1 معنی‌دار نبود.

تمرین ورزشی، اثر محافظتی عمیقی در برابر کاردیومیوپاتی دیابتی یا بیماری قلبی دیابتی دارد. این نشان‌دهنده تأثیر تمرین ورزشی در جلوگیری از بیماری‌های مزمن است. بنابراین می‌توان از تمرین ورزشی به‌عنوان یک استراتژی جدید قدرتمند برای جلوگیری از تأثیرات آسیب‌پذیر در افراد یا کسانی که در حال حاضر مبتلا به دیابت هستند، استفاده کرد و می‌توان از کاردیومیوپاتی دیابتی در این افراد جلوگیری کرد [۲۷]. در تحقیق مای و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تأثیر تمرین شنا بر هیپرتروفی بطن چپ از طریق مسیر

بدن وابسته به دیابت دارد که نتایج گوناگونی را باعث می‌شود [۳۰]. در کل سیگنالینگ مسیر mTOR/S6K1 ممکن است به‌عنوان یک شمشیر دو طرفه در حفظ عملکرد سلول‌های بتا و متابولیسم گلوکز عمل کند. در ابتدا، در شرایط طبیعی، سیگنالینگ mTORC1/S6K1 منجر به عملکرد مثبت سلول‌های β می‌شود و ترشح انسولین را تنظیم می‌کند. با این حال، فعال‌شدن مزمن سیگنال mTORC1/S6K1، مقاومت انسولین در جزایر را از طریق مهار بازخورد IRS-1 و IRS-2 افزایش می‌دهد که بقای سلول β را کاهش و آپوپتوز را افزایش می‌دهد [۳۱].

راهبردهای بالقوه درمانی برای کاهش این اختلالات هنوز مورد بحث است. اما نشان داده شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به تنظیم مسیر mTOR شود. نتایج تحقیق حاضر نیز توانست با افزایش پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 منجر به سنتز پروتئین در قلب شود که معمولاً این مسیر در افراد دیابتی دچار نقص است و مهار می‌شود. کیمی و همکاران (۲۰۰۸) به بررسی فعالیت ورزشی بر بیان ژن پروتئین‌های AKT، P70S6K1 و 4EBP1 عضله قلبی موش‌های صحرایی پرداختند. فعالیت ورزشی با شدت ۹۰-۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) انجام شد. در این تحقیق، بیان ژن AKT، P70S6K1 و 4EBP1 افزایش معنی‌داری یافته بود [۳۲].

نتایج تحقیق کیمی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در محتوای پروتئین‌های AKT، P70S6K1 هم‌راستا است؛ زیرا در هر دو تحقیق ما افزایش را مشاهده کردیم اما محتوای پروتئین 4EBP1 در تحقیق کیمی و همکاران افزایش یافت است و در تحقیق حاضر با وجود افزایش محتوای پروتئین 4EBP1 معنی‌دار نبود. بنابراین، در هر دو تحقیق، تمرین ورزشی توانسته است مسیر AKT/P70S6K1 را فعال کند که می‌توان به عامل شدت تمرین ورزشی اشاره کرد. در تحقیق کیمی و همکاران، شدت تمرین ورزشی ۹۰-۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و در تحقیق حاضر ۷۰ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت بوده است که تمرین هر دو در سطح، پرشدت بوده است. مسیر سیگنالینگ mTOR نقش مهمی در سیگنالینگ انسولین و تنظیم عملکرد قلبی-عروقی دارد. مسیر mTOR با تنظیم و فعال‌شدن از طریق پروتئین‌های بالادست خود مانند AKT، در پایین دست از طریق دو پروتئین مهم

می‌تواند منجر به سنتز پروتئین شود. نتایج تحقیق حاضر نیز توانست با افزایش پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 منجر به سنتز پروتئین در قلب شود که معمولاً این مسیر در افراد دیابتی دچار نقص است و مهار می‌شود. کیمی و همکاران (۲۰۰۸) به بررسی فعالیت ورزشی بر بیان ژن پروتئین‌های AKT، P70S6K1 و 4EBP1 عضله قلبی موش‌های صحرایی پرداختند. فعالیت ورزشی با شدت ۹۰-۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) انجام شد. در این تحقیق، بیان ژن AKT، P70S6K1 و 4EBP1 افزایش معنی‌داری یافته بود [۳۲].

نتایج تحقیق کیمی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در محتوای پروتئین‌های AKT، P70S6K1 هم‌راستا است؛ زیرا در هر دو تحقیق ما افزایش را مشاهده کردیم اما محتوای پروتئین 4EBP1 در تحقیق کیمی و همکاران افزایش یافت است و در تحقیق حاضر با وجود افزایش محتوای پروتئین 4EBP1 معنی‌دار نبود. بنابراین، در هر دو تحقیق، تمرین ورزشی توانسته است مسیر AKT/P70S6K1 را فعال کند که می‌توان به عامل شدت تمرین ورزشی اشاره کرد. در تحقیق کیمی و همکاران، شدت تمرین ورزشی ۹۰-۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و در تحقیق حاضر ۷۰ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت بوده است که تمرین هر دو در سطح، پرشدت بوده است. مسیر سیگنالینگ mTOR نقش مهمی در سیگنالینگ انسولین و تنظیم عملکرد قلبی-عروقی دارد. مسیر mTOR با تنظیم و فعال‌شدن از طریق پروتئین‌های بالادست خود مانند AKT، در پایین دست از طریق دو پروتئین مهم

تشکر و قدردانی

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

References

- [1]. Darvanoosh F, Bazgir B, Alizadeh H. Effect of aerobic trainings on heart's functioned and structure in diabetic Sprague-dawely albino species male rats. *Res Appl Exercise Physiol* 2010; 6(12):59-72.
- [2]. Hölscher M, Bode C, Bugger H. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter?. *International journal of molecular sciences* 2016; 17(12):2136.
- [3]. Zhao J, Randive R, Stewart JA. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart. *World journal of diabetes* 2014; 5(6):860.
- [4]. Grøntved A, Pan A, Mekary RA, Stampfer M, Willett WC, Manson JE, et al. Muscle-strengthening and conditioning activities and risk of type 2 diabetes: a prospective study in two cohorts of US women. *PLoS medicine* 2014; 11(1): 1-15.
- [5]. Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2011; 302(2): 201-8.
- [6]. Jia G, Habibi I, DeMarco VG, Martinez-Lemus LA, Ma L, Whaley-Connell AT, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. *Hypertension* 2015; 66(6): 1159-67.
- [7]. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature Reviews Endocrinology* 2016;12(3):144-53.
- [8]. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. *International journal of sports medicine* 2015; 36(05):343-50.
- [9]. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GR. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: dyslipidemia and atherosclerosis. *Transplantation* 2018; 102(25): 44-6.
- [10]. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149:274-293.
- [11]. Gharaat M A, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac structure and Hand2 expression of rats. *JSSU*. 2017; 25 (9) :748-758.
- [12]. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. *Circulation research* 2018; 122(3):489-505.
- [13]. Vergès B. mTOR and cardiovascular diseases: diabetes mellitus. *Transplantation* 2018; 102(25): 47-9.
- [14]. Mohammadi R, Matin Homae H, Azarbavjani MA, Baesi K. The Effects of 12 week Endurance Training on glucose amount, Blood insulin and Heart Structure in type 2 diabetic Rats. *Community Health journal* 2015; 9(3): 29-36.
- [15]. Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease. *Circ Res* 2014; 114:549-564.
- [16]. Lane MT, Herda TJ, Fry AC, Cooper MA, Andre MJ, Gallagher PM. Endocrine responses and acute mTOR pathway phosphorylation to resistance exercise with leucine and whey. *Biol Sport* 2017; 34(2): 197-203.
- [17]. Khoramshahi S. Effect of five weeks of high-intensity interval training on the expression of miR-23a and Atrogin-1 in gastrocnemius muscles of diabetic male rats. *Iran J Endo Metab* 2017; 18 (5): 361-7.[farsi]
- [18]. Bird SR, Hawley JA. Exercise and type 2 diabetes: new prescription for an old problem. *Maturitas*. 2012 1;72(4):311-6.
- [19]. Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of highintensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2015 1;28(1):39-44.
- [20]. Padrão AI, Ferreira R, Amado F, Vitorino R, Duarte JA. Uncovering the exercise - related proteome signature in skeletal muscle. *Proteomics*. 2016 Mar;16(5):816-30.
- [21]. Bacurau AV, Jannig PR, de Moraes WM, Cunha TF, Medeiros A, Barberi L, et al. Akt/mTOR pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice. *International journal of cardiology* 2016; 214:137-47.
- [22]. Kwon I, Jang Y, Cho IY, Jang YC, Lee Y. Long-term resistance exercise-induced muscular hypertrophy is associated with autophagy modulation in rats. *J Physiol Sci* 2018; 68 (3): 269-80.
- [23]. Thakur V, Gonzalez M, Pennington K, Nargis S, Chattopadhyay M. Effect of exercise on neurogenic inflammation in spinal cord of Type 1 diabetic rats. *Brain research* 2016; 1642:87-94.
- [24]. Fallahi A, Gaeini A, Shekarfroush S, Khoshbaten A. Cardioprotective effect of high intensity interval training and nitric oxide metabolites (NO₂⁻, NO₃⁻). *Iran J Public Health* 2015; 44 (9):1270-6.
- [25]. 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(2):64-71.
- [26]. Khani M, Motamedi P, Dehkoda MR, Nikukheslat SD, Karimi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 α content and endurance exercise performance in rats. *J Int Soc Sports Nutr* 2017; 14 (1): 1-8.
- [27]. Call JA, Chain KH, Martin KS, Lira VA, Okutsu M, Zhang M, et al. Enhanced Skeletal Muscle Expression of Extracellular Superoxide Dismutase Mitigates Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy by Reducing Oxidative Stress and Aberrant Cell SignalingCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Heart Failure* 2015; 8(1):188-97.
- [28]. Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *European journal of applied physiology* 2013; 113(10):2473-86.
- [29]. Pende M, Kozma SC, Jaquet M, Oorschot V, Burcelin R, Le Marchand-Brustel Y, et al. Hypoinsulinaemia, glucose intolerance and diminished β -cell size in S6K1-deficient mice. *Nature* 2000; 408(6815):994-7.
- [30]. Shigevama Y, Kobayashi T, Kido Y, Hashimoto N, Asahara SI, Matsuda T, et al. Biphasic response of pancreatic β -cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. *Molecular and cellular biology* 2008; 28(9):2971-9.
- [31]. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149(2):274-93.
- [32]. Kemi OI, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *Journal of cellular physiology* 2008; 214(2):316-21.
- [33]. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017; 168(6):960-76.
- [34]. Figueiredo VC, Markworth JF, Cameron-Smith D. Considerations on mTOR regulation at serine 2448: implications for muscle metabolism studies. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2017; 74(14):2537-45.

High intensity interval training leads to protein synthesis through the complex pathway of a target of rapamycin (mTORC1) in the heart muscle tissue of a type 1 diabetic rats.

Neda Aghaei Bahmanbeglou¹, Mohammad Sherafati Moghadam², Farhad Daryanoosh^{3*}, Saeedeh Shadmehri⁴, Shiva Jahani Golbar⁵

1. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Pure and Basic Science, Hashtgerd Branch, Islamic Azad University, Alborz, Iran.
3. Associate Professor, Department of exercise physiology, Faculty of Education and Psychology, University of Shiraz, Shiraz, Iran.
- 4, 5. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Yadegar-e-imam Khomeini (RAH) Shahr-e Ray Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: The complex pathway of a rapamycin target in mammals (mTORC1) is one of the important pathways in protein synthesis in the heart, which in type 1 diabetes can lead to impairment and is a factor for hypertrophy. The aim of this study is to investigate the effect of high intensity interval training (HIIT) on the mTORC1 pathway in heart muscle tissue of type 1 diabetic rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 16 Sprague-Dawley male rats (with mean weight of 300 ± 20 gr) were selected and after induction of diabetes by STZ and nicotinamide were randomly assigned into two groups: diabetic training (8 head) and diabetic control (8 head). The experimental group performed 4 days a week the exercise training for 4 weeks, while the control group did not have any training program. Independent T-test was used to analyze the data.

Results: There was a significant increase in the content of AKT1 ($p < 0.027$), mTOR ($p < 0.003$) and P70S6K1 ($p < 0.024$) proteins in the training group compared to control group, while significant change was not observed in the content of 4EBP1 ($p < 0.75$) in the training group compared to control group.

Conclusion: HIIT for 4 weeks can activate the pathway AKT1/mTOR/P70S6K1 on the mTORC1 pathway. Therefore, HIIT by this pathway could lead to physiologic hypertrophy in the heart of type 1 diabetic subjects.

Received: 2018/12/17

Accepted: 2019/10/12

Keywords: Heart Muscle, High-Intensity Interval Training, mTORC1 Pathway, Type 1 Diabetes