مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر و آبان ۱۴۰۲؛ دوره ۲۳ (شماره ۴) ۲۴۴-۲۳۶

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان پروتئین‌های اتوفاژی خانواده بکلین ۲/۱ (BECLIN1/2) در بطن چپ قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع یک

حامد علیزاده پهلوانی*[۱]، مهدی یغمائی[۲]، صنم میرزایی مغامیر[۳]، رضا صلبوخی[٤]

چکیده

مقدمه: چندین پروتئین مسیر اتوفاژی را تنظیم می‌کنند و یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌ها پروتئین‌های خانوادهٔ BECLIN است. بنابراین، این تحقیق با هدف بررسی تأثیر تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) بر میزان پروتئین‌های اتوفاژی خانوادهٔ BECLIN1/2 در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعهٔ تجربی، ۱۸ سر رت نر سه ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم انتخاب شدند. ۱۲ سر از رت از طریق تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزوتوسین مبتلا به دیابت نوع یک شدند. این رت‌ها به روش تصادفی به دو گروه، تمرین دیابتی و کنترل دیابتی تقسیم شدند؛ یک گروه کنترل سالم نیز درنظر گرفته شد؛ HIIT به‌مدت ٦ هفته و هر هفته ٤ جلسه شامل ۵ وهله ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از طریق آزمون‌های آنوای-یک‌طرفه و تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲٦ انجام شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN1 و BECLIN2 پس از شش هفته HIIT، بین گروه‌های پژوهش در بطن چپ قلب کاهش معناداری را نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد پروتئین‌های خانوادهٔ BECLIN از طریق HIIT کاهش می‌یابند و این می‌تواند سازِکار اتوفاژی را در سلول‌های قلبی کاهش دهد.

واژگان کلیدی: پروتئین‌های بکلین ۲/۱، تمرین تناوبی پرشدت، دیابت نوع یک، بطن چپ قلب

۱- گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران
۲- دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء بهبهان، بهبهان، ایران
۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
٤- دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

* ***نشانی:*** اصفهان، خیابان کاوه، خیابان تربیت معلم، دانشگاه فرهنگیان شهید باهنر، صندوق پستی:۸۸۹-۱٤٦٦۵، تلفن: ۰۹۱٦۳۷۱۲۱۹۹، پست الکترونیک: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۳ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۲/۰۳/۱۶** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۳**

مقدمه

اتوفاژی یک مسیر تخریب درون سلولی کاملاً تنظیم شده است که مسئول حفظ سطوح انرژی در طول استرس‌ها (مانند گرسنگی و تمرین‌های ورزشی) با تأمین مواد مغذی بازیافتی به سلول‌ها است. اتوفاژی همچنین یک سازِکار مهم کنترل کیفیت سلولی است که در حذف توده‌های پروتئینی و اندامک‌های آسیب‌دیده نقش دارد [۱]. افزایش اتوفاژی می‌تواند از بیماری محافظت کند و طول عمر را افزایش دهد. در مقابل، نقص در اتوفاژی با ایجاد بیماری‌های مختلف از جمله سرطان، تخریب عصبی و نارسایی قلبی همراه است [۲]. بنابراین، به‌دلیل پتانسیل درمانی امیدوار کنندهٔ آن، علاقه زیادی به ترسیم سازِکارهای دخیل در تنظیم اتوفاژی وجود دارد [۳].

ماکرواتوفاژی نوعی از اتوفاژی شناخته می‌شود و یک مسیر تخریب درون سلولی است که در آن اجزای سیتوزولی در ساختارهای دو غشایی (اتوفاگوزوم‌ها)[1] برای تخریب آنها به لیزوزوم فرو می‌روند. از طریق این مسیر، سلول می‌تواند با بازیافت اجزای سیتوپلاسمی انرژی تولید کند؛ اما می‌تواند کیفیت سیتوپلاسمی را با تخریب پروتئین‌ها و اندامک‌های آسیب‌دیده، قطرات چربی یا پاتوژن‌های درون سلولی نیز کنترل کند [٦-٤].

بکلین-۱ (BECLIN1) یک ارتولوگ است که نقش مهمی در فرآیند اتوفاژی و مرتب‌سازی پروتئین دارد. BECLIN1 یک تنظیم‌کننده اصلی اتوفاژی و جزء اصلی کمپلکس‌های کلاس ۳ فسفواینوزیتید کیناز ۳ (PI3K III)[2] است. BECLIN1 یک پروتئین بسیار حفاظت شده می‌باشد و عملکرد آن به روش‌های مختلفی از جمله اصلاحات پس از ترجمه تنظیم می‌شود [۷]. عملکرد BECLIN1 به تعامل با چندین ژن مرتبط با اتوفاژی و سایر پروتئین‌ها در طول فرآیند اتوفاژی بستگی دارد [۸]. نقش میانجی‌شده توسط BECLIN1 توسط شرایط و عوامل مختلفی کنترل می‌شود. BECLIN1 در سطح ژن و پروتئین توسط عوامل مختلف تنظیم می‌شود. این تنظیمات می‌تواند متعاقباً فرآیند اتوفاژی ناشی از BECLIN1 را تغییر دهد [۷]. BECLIN2 باعث تخریب گیرنده‌های پروتئین سرمی مرتبط با فاکتور رشد نوع ۱ (GASP1)[3] با واسطهٔ آندوزوم می‌شود [۹]. همچنین یک مهارکنندهٔ مسیرهای سیگنالینگ ایمنی ذاتی برای سرکوب تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی است [۱۰]. مشابه BECLIN1، BECLIN2 در تنظیم اتوفاژی نقش دارد و گزارش شده است که با اجزای کلاس کمپلکس PI3K III تعامل دارد [۹].

فعالیت‌های ورزشی سنگ بنای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی است. چندین مطالعه مرگ‌و میر ناشی از همهٔ علل کمتر [۱۱] و کاهش بروز بیماری‌های قلبی عروقی [۱۲]، سرطان [۱۳] و شرایط متابولیک [۱٤] را در افرادی که به‌طور منظم فعالیت‌های ورزشی را انجام می‌دهند نشان داده‌اند [۱٤]. فعالیت‌های ورزشی منجر به تغییرات همودینامیکی مکرر و گذرا می‌شود که اغلب شامل افزایش فشار و/یا بار حجمی همراه با افزایش پیش‌بار و بار اضافی می‌شود. برونده قلبی باید افزایش یابد تا نیازهای فعالیت‌های ورزشی، به‌ویژه در سطوح بالا برآورده شود [۱٦]. فعالیت‌های ورزشی مداوم و مکرر در طول زمان منجر به بازسازی قلب و عروق برای برآوردن این نیازها می‌شود. با توجه به میزان و شدت فعالیت‌های ورزشی، تغییرات ساختاری، عملکردی و الکتریکی مانند هایپرتروفی بطنی، افزایش تودهٔ بطنی، افزایش حجم محفظه، افزایش پُر شدن و افزایش حجم قلبی را نشان دهند [۱۷].

در تحقیقی Fernández و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تعامل بین پروتئین اتوفاژی BECLIN1 و پمپ Na^+,K^+-ATPase در هنگام گرسنگی، فعالیت ورزشی و ایسکمی پرداختند. گلیکوزیدهای قلبی درون‌زا باعث افزایش تعامل BECLIN1 و پمپ Na^+,K^+-ATPase و مرگ سلولی خودکار در قلب موش‌ها در هنگام فعالیت ورزشی شد؛ بنابراین، برهمکنش BECLIN1 و پمپ Na^+,K^+-ATPase در شرایط استرس افزایش می‌یابد و گلیکوزیدهای قلبی این تعامل و اتوفاژی را در هر دو محیط پاتوفیزیولوژیکی و فیزیولوژیکی کاهش می‌دهند. این تضاد بین عوامل سلولی که در هنگام استرس انرژی تولید و مصرف می‌کنند، ممکن است یک سازِکار هموستاتیک اساسی را نشان دهد [۱۸].

علی‌رغم بررسی‌های روایی گسترده در مورد اتوفاژی ناشی از فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی در مطالعات حیوانی و انسانی

[1] Autophagosome
[2] Class 3 Phosphoinositide 3-Kinase
[3] G protein-Coupled Receptor Associated Sorting Protein 1

اثرات نظارتی فعالیت‌های ورزشی بر اتوفاژی هنوز نامشخص است. هدف از این تحقیق، ارزیابی پاسخ‌های اتوفاژیک دو عضو اساسی و کلیدی پروتئین‌های BECLIN1/2 به تمرین ورزشی تناوبی و تأثیر عوامل تعیین‌کننده است. بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تأثیر HIIT بر میزان پروتئین‌های درون سلولی خانوادهٔ بکلین ۲/۱ در بطن چپ قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع یک است.

روش‌ها

نمونه و نوع پژوهش

پژوهش حاضر به‌صورت تجربی-بنیادی است که در آن ۱۸ سر رت نر دو ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم شرکت داشتند. رت‌ها از دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند. رت‌ها با چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ و دمای هوای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد با رطوبت ۴۰-۵۰ درصد در آزمایشگاه مخصوص حیوانات نگه‌داری شدند. غذای حیوانات در قالب پلت و آب در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری به‌صورت آزادانه و استاندارد در اختیار رت‌ها قرار داده شد.

روش القاء دیابت

۱۲ سر رت از ۱۸ سر به‌صورت تصادفی انتخاب و برای ایجاد دیابت نوع یک، محلول استرپتوزوتوسین (STZ)[1] (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=۴/۵) به‌صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید. جهت اطمینان از دیابتی شدن موش‌های صحرایی، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، از نمونه‌خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها توسط دشتگاه قند خون اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد [۱۹،۲۰]. پس از القای دیابت رت‌ها به‌صورت تصادفی به دو گروه: تمرین دیابتی (شش سر) و کنترل دیابتی (شش سر) تقسیم شدند؛ یک گروه کنترل سالم (شش سر) نیز در نظر گرفته شد.

برنامهٔ تمرینی

قبل از شروع برنامهٔ تمرین اصلی HIIT، آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت بر روی گروه پایلوت که حدوداً یک هفته جلوتر از گروه تمرین اصلی بودند، جهت تنظیم و کنترل سرعت رت‌های گروه تمرین اصلی انجام می‌گرفت. این رت‌های گروه پایلوت با سرعت پنج متر بر دقیقه شروع به دویدن می‌کردند و هر سه دقیقه سرعت نوارگردان پنج متر بر دقیقه افزایش می‌یافت تا رت‌ها به خستگی برسند. معیار خستگی رت‌ها چسبیدن به انتهای تردمیل بود. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی می‌رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته می‌شد [۲۱].

گروه تمرینی HIIT به‌مدت ٦ هفته و هر هفته ٤ جلسه بود. تمرین HIIT، موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به‌مدت ٦ دقیقه گرم کردند. سپس برنامهٔ تمرینی شامل ۵ وهله ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به‌مدت ٦ دقیقه سرد کردند. کل مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوارگردان ٤٤ دقیقه بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ٦ هفته تغییری نداشت [۲۲].

روش بافت‌برداری و آزمایشگاهی

بعد از ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کتامین و سه تا پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن زایلازین، بی‌هوش شدند. بعد از آن بافت بطن چپ جدا و در سرم فیزیولوژیک جهت بر طرف کردن آلودگی‌های خونی و بافتی تمیز و درون میکروتیوب‌ها قرار داده شدند. سپس با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- منجمد شدند. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN1 و BECLIN2 اندازه‌گیری شد. [۲۳].

تجزیه‌وتحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری کالموگروف-

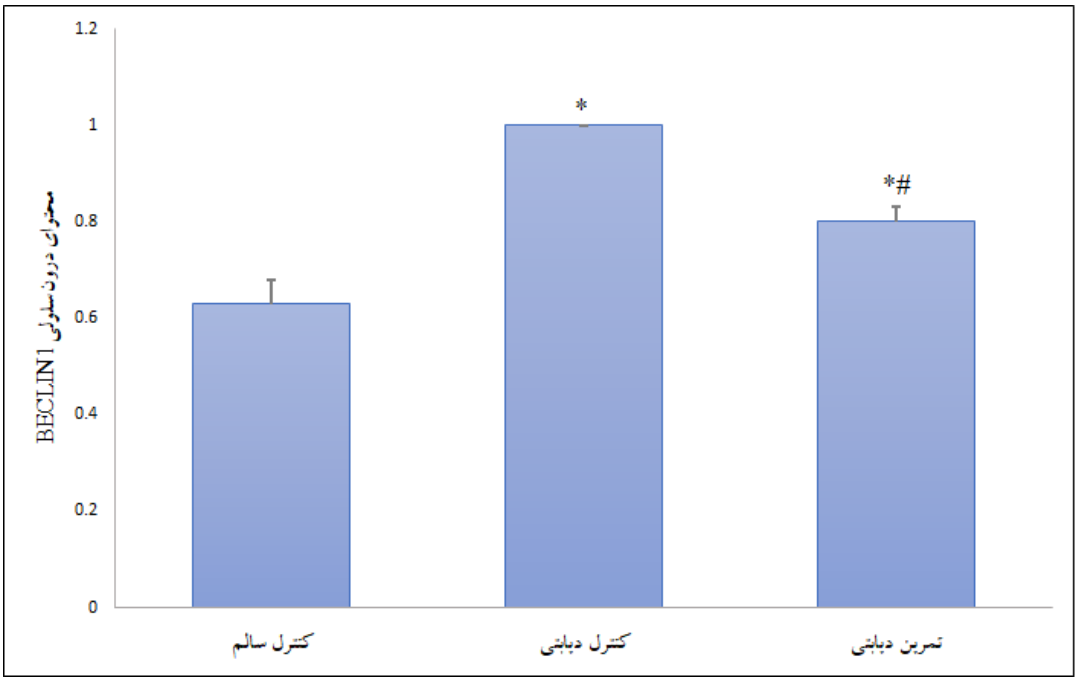
[1] Streptozotocin

اسمیرنوف بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری آنوای یک‌راهه و تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر، P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. نمودارها توسط نرم‌افزار اکسل نسخهٔ ۲۰۲۱ طراحی شد.

یافته‌ها

بررسی داده‌ها براساس آزمون آماری آنوای-یک‌طرفه نشان داد، محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN1 به دنبال شش هفته تمرین تناوبی پرشدت، بین گروه‌های پژوهش در بافت بطن چپ عضله قلبی تغییر معناداری را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تغییر معنادار بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی نسبت به کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۲)، بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی نسبت به کنترل سالم (P=۰/۰۰٤) و همچنین جفت گروه‌های کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم است (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱).

همچنین محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN2 به‌دنبال شش هفته تمرین تناوبی پرشدت، بین گروه‌های پژوهش در بافت بطن چپ عضلهٔ قلبی تغییر معناداری را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۲). آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تغییر معنادار بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی نسبت به کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۳) و همچنین بین جفت گروه‌های کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم (P=۰/۰۲) و همچنین جفت گروه‌های کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم است (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۲).



شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN1

(* وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی)

(# وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم)

شکل ۲- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN2

(* وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی)

(# وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم)

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، محتوای پروتئین BECLIN1 و BECLIN2 به دنبال شش هفته تمرین تناوبی پرشدت، کاهش معناداری می‌یابد.

حفظ سطوح فیزیولوژیکی اتوفاژی برای هموستاز طبیعی در کاردیومیوسیت‌ها ضروری است. عدم وجود اتوفاژی با سرکوب کنترل کیفیت پروتئین، سمیت پروتئوتوکسیک را در سلول‌ها تشدید می‌کند، که به نوبهٔ خود باعث مرگ کاردیومیوسیت‌ها می‌شود. با این حال، سطوح بیش از حد اتوفاژی نیز باعث مرگ سلولی احتمالاً از طریق خود هضم نامناسب می‌شود. بنابراین اتوفاژی هم نقش محافظتی و هم نقش مضر در قلب دارد [۲٤].

در تحقیقی Moradi و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر تمرین ورزشی منظم به همراه محدودیت غذایی بر بازسازی پاتولوژیک بطن چپ در موش‌های صحرایی ناشی از نارسایی قلبی پرداختند. دورهٔ تمرینی ٤ هفته روی تردمیل بود. تمرین ورزشی منظم به همراه محدودیت غذایی بیان ژن‌های BECLIN1 را افزایش داد. این محققان بیان کردند که تمرین ورزشی به همراه محدودیت غذایی برای حفظ دفاع داخلی قلب در برابر پیامدهای نارسایی قلبی و بازسازی مؤثرتر از هر دو درمان به تنهایی است [۲۵].

نتایج تحقیق Moradi و همکاران با نتایج تحقیق حاضر متناقض است. نتایج تحقیق حاضر کاهش محتوای پروتئین BECLIN1 را به‌دنبال تمرین تناوبی پُرشدت نشان داد و این درحالی است که در تحقیق Moradi و همکاران ما شاهد افزایش بیان ژن BECLIN1 به‌دنبال انجام تمرین هوازی منظم هستیم. از عوامل مهم به شرایط آزمودنی‌ها می‌توان اشاره کرد که در تحقیق حاضر مبتلا به دیابت نوع یک بودند و این درحالی است که در تحقیق Moradi و همکاران آزمودنی‌ها نارسایی قلبی داشتند. مدت زمان و نوع تمرین انجام شده نیز می‌تواند از عوامل اصلی برای این تناقض در نتایج باشد. در تحقیق حاضر تمرین تناوبی پرشدت با دورهٔ زمانی ٦ هفته انجام شد و این درحالی است که در تحقیق Moradi دورهٔ تمرینی ٤ هفته و تمرین هوازی با شدت یکنواخت بوده است.

از آنجایی که BECLIN1 یک مولکول کلیدی در کنترل فعالیت اتوفاژیک است، فعالیت آن توسط سازکارهای متعددی از جمله اصلاح پس از ترجمه، برهم‌کنش پروتئین-پروتئین و محلی‌سازی درون سلولی تنظیم می‌شود. تعامل بین BECLIN1 و Bcl-2 به خوبی مشخص شده است و نشان‌دهندهٔ یک هدف مولکولی امیدوارکننده از درمان پزشکی برای تعدیل اتوفاژی است [۲٦]. نکتهٔ مهم، تغییر فعالیت BECLIN1 از طریق

مدولاسیون تعامل آن با پروتئین‌های خانوادهٔ Bcl-2 به‌طور بالقوه نه تنها بر اتوفاژی بلکه آپوپتوز را با تعدیل غیرمستقیم تعامل بین Bcl-2 و Bax تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲٤]. سازکارهای تنظیم تعامل BECLIN1 با Bcl-2 از طریق برهمکنش آنها توسط کیناز شبه استریل ۲۰ در پستانداران-۱ (Mst1)[1] تنظیم می‌شود که BECLIN1 را در ترئونین ۱۰۸ فسفریله می‌کند. اتصال BECLIN1 به Bcl-2 همودایمر BECLIN1 را تثبیت می‌کند و فعالیت کیناز Vps34 را سرکوب و در نتیجه تشکیل اتوفاگوزوم را مهار می‌کند. در مقابل فسفوریلاسیون BECLIN1 در ترئونین ۱۱۹ توسط پروتئین کیناز مرتبط با مرگ (DAPK)[2] یا پروتئین کیناز ۱ حاوی شاختار فنری پیچ‌خورده مرتبط با پروتئین Rho (ROCK1)[3] باعث جدا شدن BECLIN1 از Bcl-2 می‌شود. فسفوریلاسیون Bcl-2 در ترئونین ٦۹، ۷۹ و ۸۷ تفکیک BECLIN1 از Bcl-2 را تسهیل می‌کند. پروتئین کینازهای فسفریله‌کننده ناحیه N ترمینال BECLIN1، از جمله MAP-کینازهای ۲ و ۳ (MK2/MK3)، ULK1 و AMPK، باعث تشکیل هترودایمر BECLIN1 از پروتئین مرتبط با اتوفاژی ۱٤ (Atg14)[4] می‌شود که منجر به فعال‌شدن Vps34 کیناز و در نتیجه تحریک تشکیل اتوفاگوزوم می‌شود [۲۷-۳۰].

در تحقیقی McCormick و همکاران (۲۰۲۲) پاسخ اتوفاژیک وابسته به شدت تمرین ورزشی را بر BECLIN2 بررسی کردند. تمرین ورزشی به‌مدت ۳۰ دقیقه دوچرخه‌سواری نیمه‌خوابیده با شدت کم، متوسط و بالا انجام شد. قبل، بلافاصله بعد و تا ٦ ساعت پس از تمرین ریکاوری محتوای درون سلولی BECLIN2 سنجیده شد. محتوای درون سلولی BECLIN2 به‌دنبال انجام تمرین ورزشی افزایش یافت؛ با این حال، BECLIN2 در مدت زمان ریکاوری کاهش یافت [۳۱]. در تحقیقی دیگر Delshad و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی تأثیر HIIT بر BECLIN2 در عضلهٔ اسکلتی موش‌های نر سالمند پرداختند. هشت هفته HIIT دویدن روی تردمیل، ۵ جلسه در هفته شرکت کردند. میزان BECLIN2 به‌دنبال تمرین تناوبی شدید افزایش یافت [۳۲]. نتایج تحقیق‌های گزارش‌شده با نتایج تحقیق حاضر متناقض است. عواملی مانند شدت و زمان تمرین انجام شده می‌تواند در نتایج به‌دست آمده مؤثر باشد. در تحقیق McCormick و همکاران محتوای درون سلولی پروتئین BECLIN2 به‌دنبال تمرین دوچرخه‌سواری با شدت‌های متفاوت بر روی انسان سالم انجام شده است و در تحقیق Delshad تمرین HIIT با مدت زمان هشت هفته و بر روی عضلهٔ اسکلتی موش‌های صحرایی سالمند انجام شده است. این در حالی است که در تحقیق حاضر تمرین HIIT به‌دنبال شش هفته و در موش‌های مبتلا به دیابت نوع یک بوده است. همهٔ این عوامل متناقض می‌تواند بر نتایج تأثیرگذار باشد.

در کل نشان داده شده است که غیرفعال شدن BECLIN2 منجر به کاهش اتوفاژی در سلول‌ها می‌شود. بنابراین، مشابه BECLIN1، BECLIN2 اتوفاژی را تنظیم می‌کند. BECLIN2 به‌طور فیزیکی با چندین اجزای مجموعه کلاس III PI3K سازماندهی‌شده در اطراف BECLIN1، از جمله زیرواحد کاتالیزوری VPS34 و همچنین فاکتورهای تنظیمی ATG14، پروتئین ۱ اتوفاژی و تنظیم کنندهٔ بکلین ۱ (AMBRA1)[5] و UVRAG تعامل فیزیکی دارد. به‌نظر می‌رسد که BECLIN2 با BECLIN1 توانایی اتصال به BCL-2 را دارد [۹، ۳۳].

در نهایت نتایج تحقیق حاضر کاهش محتوای درون سلولی پروتئین‌های BECLIN1/2 را به‌دنبال انجام شش هفته تمرین HIIT در آزمودنی‌های دیابتی نوع یک نشان داده شد. از آنجایی که پروتئین‌های خانواده BECLIN مولکول‌های کلیدی در کنترل فعالیت مسیر اتوفاژی است، کنترل فعالیت آنها می‌تواند راه درمانی جدیدی در حوزه‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک باشد. همچنین این نتایج می‌تواند گواه این مطلب باشد که تمرین‌های ورزشی می‌تواند سازکار اتوفاژی را از طریق تنظیم پروتئین‌های کلیدی مانند BECLIN1/2 رقم بزند.

سپاسگزاری

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق است که با حمایت مالی دانشگاه فرهنگیان شهید باهنر اصفهان انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

[1] Mammalian sterile 20-Like Kinase 1
[2] Death-Associated Protein Kinase
[3] Rho-Associated Coiled-Coil Containing Protein Kinase 1
[4] Autophagy Related 14
[5] autophagy and beclin 1 regulator 1

مآخذ

1. Gustafsson ÅB, Dorn GW. Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process. *Physiological reviews*. 2019; 99(1):853-92.
2. Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(16):1564-76.
3. Quiles JM, Najor RH, Gonzalez E, Jeung M, Liang W, Burbach SM, et al. Deciphering functional roles and interplay between Beclin1 and Beclin2 in autophagosome formation and mitophagy. *Science Signaling*. 2023; 16(770):eabo4457.
4. Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell*. 2019; 176(1-2):11-42.
5. Sarkar S. Chemical screening platforms for autophagy drug discovery to identify therapeutic candidates for Huntington's disease and other neurodegenerative disorders. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2013; 10(1):e137-e44.
6. Schneider JL, Cuervo AM. Autophagy and human disease: emerging themes. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2014; 26:16-23.
7. Vega-Rubín-de-Celis S, Kinch L, Peña-Llopis S. Regulation of beclin 1-mediated autophagy by oncogenic tyrosine kinases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(23):9210.
8. Kaur S, Changotra H. The beclin 1 interactome: Modification and roles in the pathology of autophagy-related disorders. *Biochimie*. 2020; 175:34-49.
9. He C, Wei Y, Sun K, Li B, Dong X, Zou Z, et al. Beclin 2 functions in autophagy, degradation of G protein-coupled receptors, and metabolism. *Cell*. 2013; 154(5):1085-99.
10. Zhu M, Deng G, Tan P, Xing C, Guan C, Jiang C, et al. Beclin 2 negatively regulates innate immune signaling and tumor development. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020; 130(10):5349-69.
11. Lee DH, Rezende LF, Joh H-K, Keum N, Ferrari G, Rey-Lopez JP, et al. Long-term leisure-time physical activity intensity and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort of US adults. *Circulation*. 2022; 146(7):523-34.
12. Ramakrishnan R, Doherty A, Smith-Byrne K, Rahimi K, Bennett D, Woodward M, et al. Accelerometer measured physical activity and the incidence of cardiovascular disease: Evidence from the UK Biobank cohort study. *PLoS medicine*. 2021; 18(1):e1003487.
13. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(7):686.
14. Ostman C, Smart N, Morcos D, Duller A, Ridley W, Jewiss D. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16(1):1-11.
15. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta diabetologica*. 2017; 54:983-91.
16. La Gerche A, Wasfy MM, Brosnan MJ, Claessen G, Fatkin D, Heidbuchel H, et al. The athlete's heart—challenges and controversies: JACC focus seminar 4/4. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 1-10.
17. Mannakkara NN, Finocchiaro G. Exercise and the Heart: Benefits, Risks and Adverse Effects of Exercise Training. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023; 24(3):94.
18. Fernández ÁF, Liu Y, Ginet V, Shi M, Nah J, Zou Z, et al. Interaction between the autophagy protein Beclin 1 and Na+, K+-ATPase during starvation, exercise, and ischemia. *JCI insight*. 2020;5(1).
19. Zarei F, Sherafati Moghadam M, Shabani M, Jokar M. the effects of 4 weeks high intensity interval training on mammalian rapamycin target protein (mtor) and sterol transcription factor regulatory protein-1 (srebp1) proteins content in diabetics obese rats adipose tissue. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2020; 19(1):26-35.
20. Ghodratnama A, Sherafati Moghadam M, Shabani M. The effect of endurance and high-intensity interval training on the content of mTOR, CRTC1 and CRTC2 proteins in subcutaneous adipose tissue of type 1 and 2 diabetic rats. *Daneshvar Medicine*. 2022; 30(2):24-36.
21. 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.
22. Khanjani H, Esmaelzadeh Toloee M. The effect of six weeks of high-intensity interval training (HIIT) and endurance on blood glucose and Follistatin protein content in the left ventricular tissue of the heart of male rats with type 1 diabetes. *Journal of Sport Biosciences*. 2021; 13(3):351-65.
23. Kazemi F. Myostatin alters with exercise training in diabetic rats; possible interaction with glycosylated hemoglobin and inflammatory cytokines. *Cytokine.* 2019; 120:99-106.
24. Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016; 95:19-25.
25. Moradi F, Imani A, Faghihi M. Effects of regular exercise plus food restriction on left ventricular pathological remodeling in heart failure-induced rats. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2019;120(4):243-8.
26. Papini N, Todisco R, Giussani P, Dei Cas M, Paroni R, Giallanza C, et al. Impaired Autophagy in Krabbe Disease: The Role of BCL2 and Beclin-1 Phosphorylation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(6):5984.
27. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science.* 2011; 331(6016):456-61.

28. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan K-L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*. 2011; 13(2):132-41.
29. Russell RC, Tian Y, Yuan H, Park HW, Chang Y-Y, Kim J, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nature Cell Biology*. 2013; 15(7):741-50.
30. Wei Y, An Z, Zou Z, Sumpter Jr R, Su M, Zang X, et al. The stress-responsive kinases MAPKAPK2/MAPKAPK3 activate starvation-induced autophagy through Beclin 1 phosphorylation. *Elife*. 2015; 4:e05289.
31. McCormick JJ, Côté MD, King KE, McManus MK, Goulet N, Dokladny K, et al. Autophagic response to exercise in peripheral blood mononuclear cells from young men is intensity-dependent and is altered by exposure to environmental heat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2022; 323(4):R467-R82.
32. Delshad S, Yaghoubi A, Rezaeian N. The effect of high intensity interval training on skeletal muscle autophagy biomarkers in male elderly rats. *Daneshvar Medicine*. 2021; 28(6):37-48.
33. Galluzzi L, Kroemer G. Common and divergent functions of Beclin 1 and Beclin 2. *Cell Research*. 2013; 23(12):1341-2.

The Effect of High-Intensity Interval Training on the Amount of BECLIN1/2 Family Autophagy Proteins in the Left Ventricle of the Heart in Rats with Type 1 Diabetes

Hamed Alizadeh Pahlavani[1*], Mehdi Yaghmaei[2], Sanam Mirzaee Moghamir[3], Reza Salboukhi[4]

1. *Department of Physical Education, Farhangian University,Tehran, Iran*
2. *Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran*
3. *Department of exercise physiology, Faculty of Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran*
4. *Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran*

ABSTRACT

Background: Several proteins regulate the autophagy pathway, and one of the most important regulators is the BECLIN family proteins. Therefore, this research aims to investigate the effect of high-intensity interval training on the amount of BECLIN1/2 family autophagy proteins in the left ventricle of the heart of rats with type 1 diabetes.

Methods: In this experimental study, 18 three-month-old male Sprague Dawley rats with an average weight of 300±20 grams were selected. 12 rats were diagnosed with type 1 diabetes through intraperitoneal injection of streptozotocin solution. These rats were randomly divided into two groups, diabetic exercise, and diabetic control; A healthy control group was also considered; The HIIT was performed for 6 weeks and 4 sessions each week including 5 bursts of 4 minutes with an intensity equal to 85-95% of the maximum speed and 3-minute active rest periods with an intensity equal to 50-60% of the maximum speed. Data analysis was done through one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests in SPSS version 26 software. A significance level of 0.05 was considered.

Results*:* The intracellular content of BECLIN1 and BECLIN2 protein showed a significant decrease between the research groups in the left ventricle of the heart after six weeks of HIIT (p=0.0001).

Conclusion: It seems that BECLIN family proteins are decreased by HIIT and this can decrease the autophagy mechanism in cardiac cells.

Keywords: BECLIN 1/2 Proteins, High-Intensity Interval Training, Type 1 Diabetes, Left Ventricle Heart

* Bahonar Branch, Farhangian University, Tarbiat Moalem St, Kaveh St, Isfahan, Iran. P.O. Box 14665-889, Tel: +989163712199, Email: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

Copyright © 2023 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.