

# تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر محتوای تام و فسفوریله پروتئین-۱- اتصال دهنده-4E- فاکتور شروع ترجمه یوکاریوتی (4EBP1) در بافت عضله دوقلو رت‌های دیابتی نوع یک

مریم‌السادات میری<sup>۱</sup>، حامد علیزاده پهلوانی<sup>۲\*</sup>، محدثه حضوری<sup>۳</sup>

## چکیده

**مقدمه:** دیابت نوع یک با هیپرگلیسمی پایدار مشخص می‌شود و منجر به اختلال سنتز پروتئین عضلانی و در نهایت تحلیل و کاهش عملکرد عضلانی می‌شود. بنابراین، این تحقیق با هدف بررسی تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) بر میزان 4EBP1 در عضله دوقلو رت‌های دیابتی نوع یک انجام شد.

**روش‌ها:** پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی است که در آن ۱۲ رت نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن  $280 \pm 30$  گرم شرکت داشتند. برای ایجاد دیابت نوع یک، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت داخل صفاقی با دوز  $65 \text{ mg/kg}$  تزریق شد. سه روز پس از تزریق، قند خون بالای  $300 \text{ mg/dl}$  به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد. پس از القای دیابت، رت‌ها به روش تصادفی به دو گروه تمرین دیابتی (۶ سر) و کنترل دیابتی (۶ سر) تقسیم شدند. برنامه تمرین تداومی (۳۲ دقیقه با شدت ۵۰-۷۰ درصد حداکثر سرعت) ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه بود. تحلیل داده‌ها از طریق آزمون‌های آماری t-مستقل انجام شد. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار گراف‌پد پریم نسخه ۱۰/۲/۲ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر،  $P \leq 0/05$  در نظر گرفته شد. یافته‌ها: در گروه تمرین پس از ۸ هفته MICT، محتوای درون سلولی فسفوریله (P= 0/0001)، تام (P= 0/0001) و نسبت فسفوریله به تام (P= 0/002) پروتئین 4EBP1 تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بافت عضله دوقلو نشان داد. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد پروتئین 4EBP1 از طریق ۸ هفته MICT افزایش می‌یابد و این سازگار می‌تواند سنتز عضله را در بافت دوقلو افزایش دهد.

**واژگان کلیدی:** تمرین تداومی با شدت متوسط، پروتئین 4EBP1، عضله دوقلو، دیابت نوع یک

۱- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

۳- گروه علوم ورزشی، مؤسسه آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران

\* **نشانی:** اصفهان، خیابان کاوه، دانشگاه فرهنگیان باهنر اصفهان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵، تلفن: ۰۹۱۶۳۷۱۲۱۹۹، پست الکترونیک: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

## مقدمه

دیابت شیرین یک اختلال متابولیک مزمن است که با هیپرگلیسمی پایدار مشخص می‌شود که می‌تواند منجر به عوارض مختلفی شود که بر سیستم‌های چندگانه تأثیر می‌گذارد. دیابت نوع یک، به دلیل تخریب سلول‌های بتای پانکراس تولید کننده انسولین، منجر به کمبود کامل انسولین می‌شود. این کمبود انسولین منجر به اختلال در هموستاز گلوکز و اختلال در تنظیم متابولیک می‌شود که می‌تواند تأثیرات عمیقی بر فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف از جمله عملکرد عضلات اسکلتی، هایپرتروفی عضلانی و متابولیسم پروتئین داشته باشد [۱، ۲].

عضله اسکلتی هدف مهمی است که تحت تأثیر دیابت نوع یک قرار می‌گیرد، زیرا مسئول اکثر متابولیسم گلوکز و پروتئین در کل بدن است. در حالت دیابتی، اختلال در تنظیم سیگنال‌دهی انسولین و هموستاز گلوکز/انرژی می‌تواند منجر به تغییرات قابل توجهی در سنتز و تجزیه پروتئین عضلانی شود که در نهایت منجر به تحلیل رفتن عضلات و کاهش عملکرد عضلانی می‌شود [۳]. درک سازکارهای زیربنایی این تغییرات خاص عضلانی در دیابت نوع یک برای توسعه مداخلات مؤثر برای کاهش اثرات مضر بیماری بر عضله اسکلتی بسیار مهم است.

یکی از مسیرهای تنظیمی کلیدی که در کنترل سنتز پروتئین عضلات نقش دارد، آبشار سیگنال‌دهی راپامایسین (mTOR) است. کمپلکس mTOR1 نقش اصلی را در علائم محیطی مختلف، مانند در دسترس بودن مواد مغذی، فاکتورهای رشد و وضعیت انرژی، برای تعدیل سنتز پروتئین و رشد سلول ایفا می‌کند [۴]. یک هدف کلیدی در پایین دست mTORC1، پروتئین ۱ متصل به فاکتور شروع ترجمه یوکاریوتی-۴ (4EBP1) است که در حالت هیپوفسفوریله شده به‌عنوان سرکوب کننده سنتز پروتئین عمل می‌کند. به‌نظر می‌رسد با فعال‌سازی mTORC1، 4EBP1 فسفوریله می‌شود که منجر به شروع ترجمه پروتئین می‌شود [۵]. در زمینه دیابت نوع یک، اختلال سیگنال‌دهی mTORC1 و 4EBP1 به‌عنوان عوامل مؤثر در اختلال در سنتز پروتئین عضلانی نقش دارند [۵]. با این

حال، اثرات خاص دیابت نوع یک بر تنظیم 4EBP1 در عضله اسکلتی به‌طور کامل شناخته نشده است.

ورزش بدنی مدت‌هاست که به‌عنوان یک مداخله درمانی قوی برای مدیریت دیابت نوع یک شناخته شده است، زیرا می‌تواند حساسیت به انسولین، هموستاز گلوکز و کنترل کلی متابولیک را بهبود بخشد [۶، ۷]. به‌عنوان مثال، گزارش شده است انجام ورزش تناوبی با شدت بالا (HIIT)<sup>۳</sup> منجر به افزایش محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفوریله پروتئین mTOR می‌شود که این امر احتمالاً می‌تواند منجر به سنتز پروتئین و افزایش هایپرتروفی عضلانی شود [۶]. شواهدی وجود دارد که افزایش بیان 4EBP1 در برابر چاقی ناشی از رژیم غذایی و مقاومت به انسولین در موش‌های نر محافظت ایجاد می‌کند [۸]. تمرین مداوم با شدت متوسط (MICT)<sup>۴</sup> یک روش ورزشی است که معمولاً تجویز می‌شود و نشان داده شده است اثرات مفیدی بر عملکرد عضلات و متابولیسم پروتئین در افراد سالم و دیابتی دارد [۹]. با این حال، سازکارهای خاصی که توسط آن MICT بر تنظیم 4EBP1 در عضله اسکلتی افراد مبتلا به دیابت نوع یک تأثیر می‌گذارد، به‌طور گسترده مورد بررسی قرار نگرفته است.

مطالعه حاضر با هدف تبیین اثرات MICT بر تنظیم 4EBP1 در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک انجام می‌شود. با ارزیابی سطح فسفوریلاسیون 4EBP1، یک شاخص کلیدی از فعالیت mTORC1 و سنتز پروتئین، این تحقیق بینش‌هایی را در مورد سازکارهای بالقوه‌ای ارائه می‌دهد که توسط MICT ممکن است متابولیسم پروتئین عضلانی را در زمینه دیابت نوع یک تعدیل کند. درک این سازکارهای اساسی می‌تواند به توسعه مداخلات مبتنی بر ورزش کمک کند و در نهایت به بهینه‌سازی سلامت و عملکرد عضلات در افراد مبتلا به دیابت نوع یک کمک کند.

## روش‌ها

## نمونه و نوع پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی است که به‌صورت گروه تجربی و کنترل انجام گرفت؛ در این پژوهش، ۱۲ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن

<sup>3</sup> High-intensity interval training (HIIT)

<sup>4</sup> Moderate-intensity continuous training (MICT)

<sup>1</sup> The mammalian target of rapamycin (mTOR)

<sup>2</sup> eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E)

شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم (به مدت ۶ دقیقه) کردند. سپس برنامه تمرینی اصلی شامل ۳۲ دقیقه تمرین تداومی با شدتی حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز رت‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه (به مدت ۶ دقیقه) سرد کردند. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۸ هفته تغییری نداشت.

### روش بافت برداری و روش آزمایشگاهی

بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه 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 عضله دوقلو 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 متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. پروتئین‌ها با یک واکنش شیمیایی لومینسانس (ECL) و با تجزیه و تحلیل densitometry با نرم‌افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد. آنتی‌بادی اولیه 4EBP1: (P-1):SC-9977 و آنتی‌بادی‌های ثانویه anti-m-IgGκ BP-HRP: sc-516102 و rabbit IgG-HRP: sc-2357 شرکت سانتاکروز ساخت کشور آمریکا مورد استفاده قرار گرفتند.

### تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری t-مستقل تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۲/۲ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر،  $P \leq 0/05$  در نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

بررسی داده‌ها براساس آزمون آماری t-مستقل نشان داد، محتوای درون سلولی تام پروتئین 4EBP1 پس از ۸ هفته MICT، تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بافت

گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی از مرکز نگه‌داری از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری و در دانشکده فارماکولوژی دانشگاه شیراز با دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگه‌داری شدند. غذای استاندارد (به صورت پلت) و آب (در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری) مورد نیاز حیوانات به صورت آزادانه در اختیار موش‌های صحرایی قرار داده شد.

### روش القاء دیابت نوع یک

برای ایجاد دیابت نوع یک در موش‌های صحرایی (۱۲ سر)، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با  $pH = 4/5$ ) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۶۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید. جهت اطمینان از دیابتی شدن رت‌ها، قند خون ۳ روز پس از تزریق توسط دستگاه قند خون (نمونه خونی از سیاهرگ دمی رت‌ها گرفته شد) اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد. پس از القای دیابت رت‌ها به روش تصادفی به ۲ گروه: گروه تمرین دیابتی (۶ سر) و کنترل دیابتی (۶ سر) تقسیم شدند.

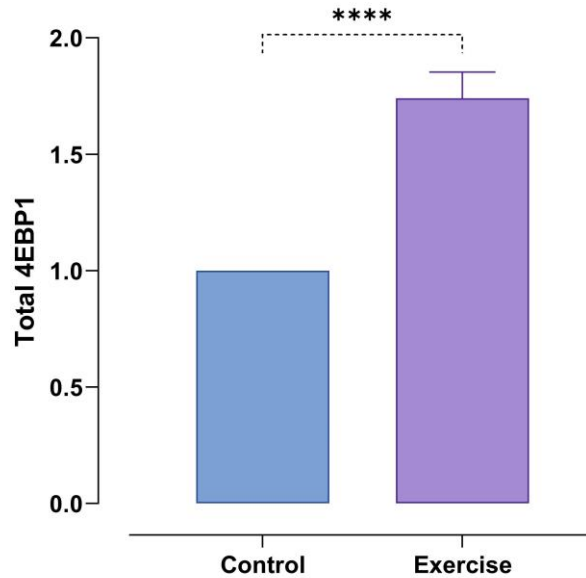
### برنامه تمرینی تداومی با شدت متوسط (MICT)

قبل از شروع برنامه تمرین اصلی MICT، 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، به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته می‌شد.

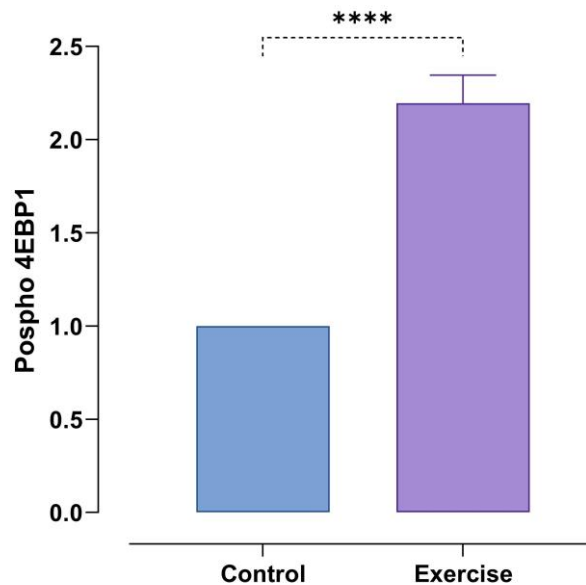
رت‌های گروه تمرین برای آشنایی با تردمیل به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، روی نوارگردان دویدند. برنامه گروه تمرینی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه بود. رت‌ها در

نسبت فرم فسفوریل به تام پروتئین 4EBP1 پس از ۸ هفته MICT، تغییر معنی داری را نسبت به گروه کنترل در بافت عضله دوقلو نشان داد ( $P=0/002$ ) (شکل ۳).

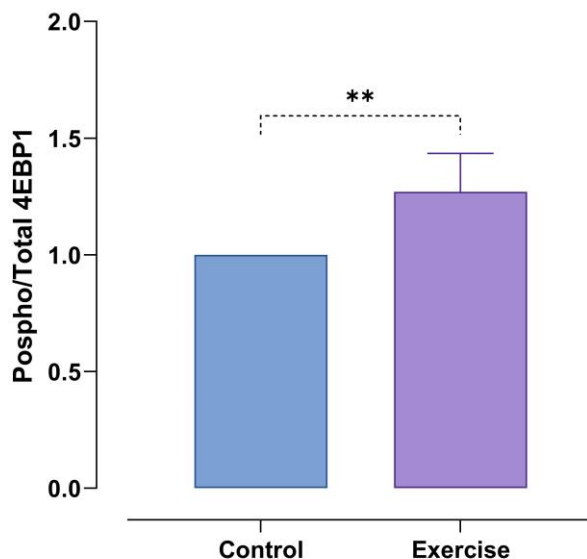
عضله دوقلو نشان داد ( $P=0/0001$ ) (شکل ۱). همچنین محتوای درون سلولی فسفوریل پروتئین 4EBP1 به دنبال ۸ هفته MICT، تغییر معنی داری را نسبت به گروه کنترل در بافت عضله دوقلو نشان داد ( $P=0/0001$ ) (شکل ۲). از طرفی



شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی فرم تام پروتئین 4EBP1 (\*\*\* نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح  $P \leq 0/0001$ )



شکل ۲- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی فرم فسفوریل پروتئین 4EBP1 (\*\*\* نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح  $P \leq 0/0001$ )



شکل ۳- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی نسبت فرم فسفوریله به تام پروتئین 4EBP1 (\*\* نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح  $P \leq 0/001$ )

## بحث

(HIIT) و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)) را بر تنظیم 4EBP1 در عضله اسکلتی انسان بررسی کرد. محققان دریافتند که هر دو پروتکل ورزشی منجر به افزایش فسفوریلاسیون 4EBP1 می‌شود، که نشان می‌دهد 4EBP1 یک تنظیم کننده کلیدی سنتز پروتئین ناشی از ورزش است. علاوه بر این، گزارش شد هر دو HIIT و MICT بیان آتروفی عضلانی را پس از ۴ هفته کاهش می‌دهند؛ درحالی‌که مسیر mTOR را فعال می‌کند، و اتوفازیک در عضله نعلی موش‌های میانسال را افزایش می‌دهد [۱۲]. در مقابل، مطالعات دیگر در این زمینه در سال ۲۰۰۶ و ۲۰۲۰ انجام شدند که اثرات حاد ورزش مقاومتی را بر فسفوریلاسیون 4EBP1 در عضله اسکلتی انسان بررسی کردند. این مطالعات دریافتند که در حین تمرین و مدت زمان ناکافی ریکاوری فسفوریلاسیون 4EBP1 کاهش می‌یابد. درحالی‌که ۷۲ ساعت پس از ورزش، سنتز پروتئین عضلانی همراه با فعال شدن mTOR، S6K1 و 4EBP1 افزایش می‌یابد که با افزایش شروع ترجمه و افزایش سنتز پروتئین مرتبط است [۱۴، ۱۳]. در تأیید این موضوع، مطالعاتی در سال ۲۰۰۶ و ۲۰۱۷ انجام گرفت که اثرات ورزش استقامتی را بر تنظیم 4EBP1 در عضله اسکلتی انسان بررسی کردند. محققان نشان دادند بلافاصله پس از تمرین استقامتی فسفوریلاسیون 4EBP1 کاهش می‌یابد درحالی‌که پس از

مطالعه حاضر افزایش قابل توجهی را در کل محتوای درون سلولی پروتئین 4EBP1 پس از ۸ هفته MICT در مقایسه با گروه کنترل در عضله دوقلو نشان داد؛ که به نظر می‌رسد MTOR به ترتیب سبب فعال‌سازی 4EBP1 و S6K1 برای افزایش سنتز پروتئین می‌شود. این مشاهدات با یافته‌های چندین مطالعه دیگر مطابقت دارد که اثرات فعالیت ورزشی بر تنظیم 4EBP1 را بررسی کرده‌اند. به‌عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط Drummond و همکاران در سال ۲۰۰۹ و مطالعه‌ای توسط Shabani و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد که اثرات حاد ورزش مقاومتی را بر تنظیم 4EBP1 در عضله اسکلتی و قلب بررسی کردند. آنها افزایش قابل توجهی در فسفوریلاسیون 4EBP1 پس از ورزش گزارش کردند که نشان دهنده دخالت این پروتئین در تنظیم سنتز پروتئین عضله اسکلتی و قلبی ناشی از ورزش است [۱۰، ۱۱]. در تأیید این موضوع Shabani و همکاران بیان کردند هشت هفته تمرین استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار پروتئین‌های S6K1 و 4EBP1 در قلب افراد دیابتی می‌شود و همچنین فعال شدن این پروتئین‌ها ممکن است سنتز پروتئین و هیپرتروفی قلب را تنظیم کند [۱۱]. به‌طور مشابه، مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ اثرات دو پروتکل مختلف ورزشی (تمرین تناوبی با شدت بالا

به سنتز پروتئین یا هیپرتروفی عضلانی از طریق این مسیر در عضلهٔ دوقلو موش‌های تحت تمرین شود [۲۰]. شواهدی وجود دارد که تمرین مقاومتی و هوازی بر تنظیم 4EBP1 در گروه سنی ۲ هفته، ۸ هفته و ۹۰ هفته در رت‌ها تأثیرگذار است. به نظر می‌رسد انجام ورزش ترکیبی در سنین مختلف به‌ویژه دوران کودکی تأثیر بیشتری بر 4EBP1 دارد [۱۸]. از این رو، این یافته‌ها از نتایج مطالعهٔ حاضر حمایت می‌کنند و اهمیت فسفوریلاسیون 4EBP1 را در پاسخ تطبیقی عضلهٔ اسکلتی به تمرین ورزشی نشان می‌دهند.

### نتیجه‌گیری

مطالعهٔ حاضر افزایش قابل توجهی را در محتوای پروتئین 4EBP1 در عضلهٔ اسکلتی پس از ۸ هفته MICT نشان می‌دهد که با نتایج مطالعات قبلی همسو است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند ورزش مقاومتی و استقامتی منجر به افزایش فسفوریلاسیون و فعال‌سازی 4EBP1 می‌شود که این امر با افزایش سنتز پروتئین در عضلهٔ اسکلتی و قلبی مرتبط است. همچنین شواهدی وجود دارد که ورزش ترکیبی به‌خصوص در دوران کودکی بر تنظیم 4EBP1 و سنتز پروتئین مرتبط با رشد نقش دارد. در مجموع، تحقیقات قبلی و حاضر نشان می‌دهند ۸-۴ هفته تمرین ورزشی می‌تواند بر فسفوریلاسیون 4EBP1 و سنتز پروتئین عضلانی تأثیرگذار باشد.

### سپاسگزاری

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق است که با همکاری یکدیگر انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

ریکاوری (به مدت ۲۴ و ۷۲ ساعت) ورزش استقامتی فسفوریلاسیون 4EBP1 افزایش می‌یابد، که نشان دهندهٔ دخالت آن در تنظیم سنتز پروتئین ناشی از ورزش است [۱۶، ۱۵]. اخیراً در سال ۲۰۲۳ گزارش شده است که 4EBP1 سنتز پروتئین مرتبط با رشد را کنترل می‌کند و انجام ورزش ترکیبی به‌طور ویژه در دوران کودکی تأثیر بیشتری بر شاخص تکثیر سلول‌های قلب از طریق S6K1 و 4EBP1 دارد [۱۷، ۱۸]. در این راستا مطالعاتی در سال ۲۰۰۱ و ۲۰۲۳، اثرات ورزش مقاومتی را بر تنظیم 4EBP1 در عضلهٔ اسکلتی بررسی کردند. محققان دریافتند که فعال‌سازی 4EBP1 استرس اکسیداتیو را برای جلوگیری از تجمع توده‌های سمی در عضلهٔ اسکلتی کاهش می‌دهد و هموستاز و عملکرد میتوکندری را بازسازی می‌کند [۱۹]. شواهدی در سال ۲۰۱۸ وجود دارد که مهم‌ترین سازگار برای سنتز پروتئین عضلهٔ اسکلتی مسیر mTORC1 و 4EBP1 است. درحالی‌که دیابت نوع دو این مسیر را از طریق ایجاد مقاومت در برابر انسولین مختل می‌کند. گزارش شده است HIIT به مدت ۴ هفته میزان پروتئین‌های mTOR و 4EBP1 را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری می‌دهد. این پژوهش نتیجه‌گیری کرد با افزایش محتوای پروتئین‌های mTOR و 4EBP1 در بافت عضلانی اسکلتی کف پا سنتز پروتئین در رت‌های دیابتی نوع دو افزایش می‌یابد [۵]. در سال ۲۰۲۱ گزارش شده است که هشت هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار محتوای پروتئین S6K1 و 4EBP1 در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل می‌شود. در نتیجه هشت هفته تمرین استقامتی سبب افزایش معنی‌دار پروتئین‌های S6K1 و 4EBP1 در قلب افراد دیابتی می‌گردد. فسفوریلاسیون و فعال شدن این پروتئین‌ها ممکن است سنتز پروتئین و هیپرتروفی قلب را تنظیم کنند [۱۱]. از این رو به نظر می‌رسد ۴ تا ۸ هفته تمرین ورزشی می‌تواند بر فسفوریلاسیون 4EBP1 تأثیرگذار باشد و موجب سنتز پروتئین در عضلات اسکلتی شود. در تأیید این موضوع، در مطالعهٔ دیگر ۴ هفته HIIT افزایش معنی‌داری در محتوای کل پروتئین‌های AKT1، P70S6K1 و 4EBP1 در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل ایجاد کرد؛ که می‌تواند منجر

- Jang C, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance. *Nature medicine*. 2016; 22(4):421-426.
- Sherafati-Moghadam M, et al. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on protein expression in Flexor Hallucis Longus (FHL) and soleus (SOL) in rats with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022; 21(2):1499-1508.
- Sala D, and Zorzano A. Differential control of muscle mass in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cellular and molecular life sciences*. 2015; 72:3803-3817.
- Jokar M, et al. Effect of 8-Week Endurance Training on the Content of Mtor and SREBP1 Proteins in Subcutaneous Fat Tissue in Obese Type 2 Diabetic Male Sprague-Dawley Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2020.
- Sherafati Moghadam M, et al. 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(9):843-854.
- Alizadeh Pahlavani H, et al. The Effect of High-Intensity Interval Training on the Intracellular Content of the Central Protein of Mechanical Target of Rapamycin 1/2 Complexes in the EDL Skeletal Muscle of Rats with Type 1 Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2023; 23(5):273-281.
- Miri M, Zaravar F, and Davoodi M. Effect of estrogen and insulin sensitivity due to exercise training with dual intensities in female rats with estradiol valerate-induced PCOS. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2021; 36(3):88-92.
- Tsai SY, et al. Increased 4E-BP1 expression protects against diet-induced obesity and insulin resistance in male mice. *Cell reports*. 2016; 16(7):1903-1914.
- Alizadeh Palavani H, et al. 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. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2023; 23(4):236-244.
- Drummond MJ, et al. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. *The Journal of physiology*. 2009; 587(7):1535-1546.
- Shabani M, Sherafati Moghadam M, and Moghaddami K. Effect of 8 Weeks of Endurance Training on S6K1 and 4EBP1 Proteins Content in the Left Ventricle of the Heart of Diabetic Rats Induced by Streptozotocin and Nicotinamide. *SSU\_Journals*. 2021; 29(4):3658-3668.
- Cui, X., et al., High-intensity interval training changes the expression of muscle RING-finger protein-1 and muscle atrophy F-box proteins and proteins involved in the mechanistic target of rapamycin pathway and autophagy in rat skeletal muscle. *Experimental physiology*, 2019; 104(10): p. 1505-1517.
- Dreyer HC, et al. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2006; 576(2):613-624.
- Takegaki J, et al. The distribution of eukaryotic initiation factor 4E after bouts of resistance exercise is altered by shortening of recovery periods. *The Journal of Physiological Sciences*. 2020; 70:1-11.
- Koopman R, et al. Increase in S6K1 phosphorylation in human skeletal muscle following resistance exercise occurs mainly in type II muscle fibers. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006; 290(6):E1245-E1252.
- Takegaki J, et al. Repeated bouts of resistance exercise with short recovery periods activates mTOR signaling, but not protein synthesis, in mouse skeletal muscle. *Physiological Reports*. 2017; 5(22):e13515.
- Baar K, and Esser K. Phosphorylation of p70S6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1999; 276(1):C120-C127.
- Mirzaei B, Ghavami Amin H, and Fadaei Chafy MR. Investigating the effect of exercise training in different periods of growth on protein synthesis (4E-BP1) and proliferation of cardiac cells (S6K1) in male rats. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2023; 3(3):116-123.
- Nader GA, Hornberger TA, and Esser KA. Translational control: implications for skeletal muscle hypertrophy. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002; 403:S178-S187.
- Faezi G, et al. The effect of 4 weeks high-intensity interval training (HIIT) on the content of downstream and upstream mTORC1 pathways gastrocnemius muscle of type 2 diabetic rats. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch*. 2020; 30(2):120-127.

## The Effect of Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) on Total and Phosphorylated Content of Eukaryotic Translation Initiation Factor-4E-Binding Protein-1 (4EBP1) in the Muscle Tissue of Type 1 Diabetic Rats

Maryamosadat Miri<sup>1</sup>, Hamed Alizadeh pahlavani<sup>2\*</sup>, Mohadese Hozouri<sup>3</sup>

1. Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2. Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran

3. Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Type 1 diabetes is characterized by persistent hyperglycemia and leads to impaired protein synthesis and ultimately muscle breakdown and reduction in muscle function. Therefore, this research was conducted with the aim of investigating the effect of moderate intensity continuous training (MICT) on the amount of 4EBP1 in the biceps muscle of type 1 diabetic rats.

**Methods:** The present study is of experimental-fundamental type in which 12 2-month-old male Sprague Dawley rats with an average weight of  $280\pm 30$  grams participated. To induce type 1 diabetes, streptozotocin (STZ) solution was injected intraperitoneally at a dose of 65 mg/kg. 3 days after the injection, blood sugar above 300 mg/dl was considered as an indicator of type 1 diabetes. After the induction of diabetes, the rats were randomly divided into 2 diabetic training groups (6 heads) and diabetic control groups (6 heads). The continuous training program (32 minutes with an intensity of 50-70% of maximum speed) was 8 weeks and 3 sessions every week. Data analysis was done through independent t-tests. Data analysis was done using GraphPad Prism software version 10.2.2. The significance level of the present study was considered  $P\leq 0.05$ .

**Results:** In the training group after 8 weeks of MICT, the intracellular content of phosphorylated ( $P=0.0001$ ), total ( $P=0.0001$ ) and the ratio of phosphorylated to total ( $P=0.002$ ) protein 4EBP1 showed a significant change compared to the control group in the twin muscle tissue.

**Conclusion:** 4EBP1 protein seems to increase through 8 weeks of MICT and this mechanism can increase muscle synthesis in muscle tissue.

**Keywords:** Moderate-intensity Continuous Training, 4EBP1 Protein, Gastrocnemius Muscle, Type 1 diabetes

\* Isfahan, Kaveh Street, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Phone number 09163712199, E-mail: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

