مجله دیابت و متابولیسم ایران. فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۱؛ دوره ۲۲ (شماره ۱) ۵۴-۴۵

**مقاله پژوهشی**

# تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان پروتئین‌های سالمندیP53 و P16 بافت پانکراس موش‌های دیابتی

مریم جان بزرگی[۱]، عباسعلی گایینی[۱*]، سیروس چوبینه[۱]، محمدرضا تابنده[۲]

## چکیده

**مقدمه**: هایپرگلیسمی مزمن با افزایش آسیب‌های سلولی ناشی از فشار اکسایشی همراه است و موجب افزایش مقاومت انسولینی شده و در سلول‌های بتا p53 و p16 را نیز افزایش می‌دهد که به القای سالمندی در سلول‌های ترشح کننده انسولین بافت پانکراس منجر می شود. هدف از این پژوهش تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان پروتئین‌های سالمندیP53 و P16 بافت پانکراس موش‌های دیابتی بود.

**روش‌ها**: در این مطالعه، تعداد ۱۵ سر موش NMRI (۳/۲۲ ± ۲۶ گرم) به‌صورت تصادفی در سه گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی و تمرینی دیابتی قرار گرفتند. سپس از راه غذای پُرچرب به‌مدت ۵ هفته و تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین دیابتی شدند. پروتکل تمرین هوازی (Vmax ۶۰-۵۰٪)، ۵ روز در هفته به‌مدت ۸ هفته بود. پس از بی‌هوشی، خون و بافت پانکراس برداشته شد. میزان مقاومت انسولینی، غلظت پروتئین P53 و P16 در سلول‌های بتای پانکراس اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش ANOVA با سطح معنی داری ۰/۰۵ ارزیابی شدند.

**یافته‌ها**: برطبق نتایج هشت هفته تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو، کاهش معنی‌دار مقاومت انسولینی (P=۰/۰۰۵)، غلظت پروتئین P53 (P=۰/۰۰۲) و P16 (P=۰/۰۱۰) را در بافت پانکراس به‌دنبال دارد.

**نتیجه‌گیری**: تمرین هوازی احتمالاً با کاهش عوامل مربوط به سالمندی سلولی نظیر P53 و P16 در سلول‌های بتا موجب بهتر شدن حساسیت انسولینی و به تأخیر افتادن سالمندی سلولی ناشی از دیابت می‌شود. لذا می‌توان به این نوع فعالیت ورزشی به‌عنوان یک رویکرد درمانی غیرتهاجمی جهت بهبود شرایط این بیماران نگریست.

**واژگان کلیدی**: تمرین هوازی، سالمندی سلولی، P53 ، P16

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- گروه علوم پایه، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

***نشانی*** : تهران، خیابان انقلاب، خیابان کارگر شمالی، دانشگاه تهران، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی. تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۱۸۸۲۰، نمابر: ۰۲۱-۶۱۱۱۸۸۰۵، پست الکترونیک:aagaeini@ut.ac.ir

**تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۹** **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۱/۰۱/۲۵** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۱۰**

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

## مقدمه

در جهان امروزی در کشورهای گوناگون شیوع فزاینده‌ای از انواع دیابت و عوارض ناشی از آن وجود دارد، دیابت نوع دو(Type 2 Diabetes) از راه چندین فرایند پاتولوژیایی ایجاد می‌شود. این موارد شامل مقاومت به انسولین ناشی از مصرف کالری بیش از حد، فعالیت ورزشی ناکافی و کمبود ترشح انسولین از سلول‌های β است که برای تقاضای سیستمی بدن کافی نیست، لذا پانکراس برای رفع نیاز بدن شروع به تکثیر سلول‌های β کرده که نتیجه‌ی آن سالمندی این سلول‌هاست [۱]. دیابت از طریق هیپرگلیسمی، دیس‌لیپیدمی، استرس اکسایشی و التهاب، به سالمندی سلول‌های بتا کمک می‌کند. سلول‌های β جدا شده از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشانگرهای سالمندی مانند ژن‌های فنوتیپ ترشحی مرتبط با پیری و β-گالاکتوزیداز دارند [۲]. سلول برای کنترل استرس اکسایشی، مسیرهای زیادی از جمله p53-p21 و p16-RB را برای توقف چرخه‌ی سلولی، به‌عنوان راهکار دفاعی بدن جهت جلوگیری از آسیب، فعال می کند، که این دو عامل از نشانگرهای سالمندی در سلول هستند [۱، ۳]. در صورت عدم کنترل استرس اکسایشی، سلول دارای یکی از دو سرنوشت اصلی آپوپتوز یا سالمندی سلولی است، که با افزایش بیان مهارکننده‌های کیناز وابسته به سیکلین (به‌عنوان مثال p16 و p21) و چند نشانگر دیگر مشخص می‌شوند [٤]. هنگامی که P16 بیان شد، سلول‌های β پانکراس فنوتیپ سالمندی را آشکار می‌کنند و بازسازی سلول به‌خطر می‌افتد [۱]. به این ترتیب، سالمندی از راه تنظیم مجدد p53 و p16 به‌عنوان مهارکننده‌ی تکثیر و از راه پروتئین‌های ضدآپوپتوز در بقای سلول‌های β مؤثر است [٤].

همان‌طورکه می‌دانیم، فعالیت ورزشی منظم همراه با تغییر در شیوه‌ی زندگی در کاهش عوارض دیابت مؤثر است [۵]. از آنجا که، فعالیت بدنی از راه سازکارهای مختلف نظیر افزایش پروتئین های ضدآپوپتوز مانند Bcl-2 ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد [٦]، لذا فرد را از اختلالات متابولیک حفظ می‌کند [۷]. فعالیت‌های ورزشی از چند مسیر بر تکثیر، سنتز پروتئین، بقا و آپوپتوز سلولی تأثیر می‌گذارند که در نهایت توده‌ی سلول β را تعیین می‌کنند یکی از این مسیرها MAPK است. فعال شدن P38 نیز هدف‌های فسفریلاسیونی گوناگون دارد، اهمیت ویژه P38 در وقوع آپوپتوز است زیرا موجب فعال شدن پروتئین سرکوبگر تومور یعنی P53 می‌شود، این پروتئین به نوبه‌ی خود موجب بیان ژن پروآپوپتیک BAX و از مسیری میتوکندریایی موجب افزایش کاسپاز۳ می‌شود [۸]. مطالعات اخیر حاکی از تأثیر مثبت فعالیت بدنی بر عوامل ایجاد سالمندی و عملکرد سلول‌های β است. Ghorbanzadeh و همکاران ارتباط بین آپوپتوز بافت پانکراس و فعالیت داوطلبانه را در موش‌های T2D مورد ارزیابی قرار دادند و کاهش معنی‌دار میزان p53 و آپوپتوز پانکراس را گزارش کردند. فعالیت‌های ورزشی داوطلبانه‌ی آثار ضدآپوپتوز در بافت پانکراس موش‌های T2D دارد و این آثار محافظتی احتمالاً از راه کاهش میزان گلوکز و HbA1c انجام می‌شود [۹]. به‌علاوه Safdar و همکاران عنوان کردند فعالیت ورزشی استقامتی با تأثیر بر میتوکندری آسیب چند سیستم را کاهش و طول عمر موش را افزایش می‌دهد آنان گزارش کرده‌اند p53 به میتوکندری منتقل شده و در پاسخ به ورزش استقامتی ترمیم و بیوژنز میتوکندری را تسهیل می‌کند، در واقع، فعالیت ورزشی استقامتی فرسایش تلومر و پیام‌رسانی نابجای P53 و سطح پاتولوژیک آپوپتوز را کاهش می‌دهد [۱۰]. Curran و همکاران نیز آثار فعالیت ورزشی حاد را بر سلامت سلول‌های β بررسی و در نهایت عنوان کرده‌اند فعالیت ورزشی کوتاه مدت باعث بهتر شدن توده و عملکرد سلول‌های β در مدل‌های انسانی و حیوانی می‌شود، بهتر شدن عملکرد در درجه‌ی اول از راه افزایش محتوای انسولین سلول β و سپس افزایش توانایی آنها در ترشح انسولین در پاسخ به محرک گلوکز مشاهده می‌شود [۱۱]. از آنجا که در مطالعات انجام شده تأثیر تمرین هوازی (۸۰ دقیقه‌ای) بر بیان پروتئین P53 و P16 بافت پانکراس و افزایش فاکتورهای سالمندی سلولی ناشی از پیشرفت دیابت- نه افزایش سن- مشاهده نشد، لذا پژوهش حاضر به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان پروتئین‌های سالمندی P53 و P16 بافت پانکراس موش‌های دیابتی می‌پردازد.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

## روش‌ها

۱۵ سر موش آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRI با میانگین وزنی ۳/۲۲± ۲۶ گرم، از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه شد. به‌منظور القای دیابت، ترکیبی از رژیم غذائی پُرچرب (High Fat Diet) و داروی استرپتوزتوسین (STZ) با دوز کم استفاده شد. براساس این روش، موش‌های گروه‌های دیابتی به‌مدت ۵ هفته HFD (۶۰٪ کالری جیره) دریافت کردند. در پایان این دوره STZ (۲۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم) [۱۲] برای یک‌بار به روش تزریق صفاقی انجام شد. ۵ روز پس از تزریق، موش‌هایی که گلوکز ناشتای بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند نمونه‌ی دیابتی درنظر گرفته شدند و به‌صورت تصادفی و براساس همگن‌سازی وزنی در ۲ گروه دیابتی (در هر گروه ۵ سر موش) قرار گرفتند[۱۳]. گروه کنترل سالم (۵ سر موش) نیز هم‌زمان با گروه دیابتی خریداری و با رژیم غذایی معمولی تغذیه شد. موش‌ها به‌صورت گروه‌های سه و دوتایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به طول ۳۰ عرض و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه‌ی تاریکی - روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگه‌داری شدند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به‌صورت آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت. در مطالعه‌ی حاضر موازین اخلاقی کار با حیوانات مطابق دستورالعمل‌های کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد: IR.SSRC.REC.1400.039 انجام شد.

**تمرین استقامتی (Moderate-Intensity Continuous Training)**

قبل از اجرای برنامه‌ی تمرین اصلی، موش‌ها برای سازگاری با تردمیل به‌مدت یک هفته به‌صورت تدریجی با تردمیل آشنا شدند. سپس آزمون سرعت بیشینه با پروتکل مربوطه [۱۵، ۱۴] به‌صورت ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۶ متر در دقیقه و افزایش سرعت هر ۲ دقیقه به‌میزان ۲ متر در دقیقه تا زمان واماندگی موش‌ها انجام و ثبت شد. این آزمون در ابتدا، هفته‌ی چهارم و انتهای تمرینات گرفته شد. برنامه‌ی تمرینی در گروه‌های تمرینی با شدت متوسط $V_{max}$ ۶۰-۵۰٪ به‌مدت ۸۰ دقیقه در هر جلسه، تنظیم و اجرا شد. این تمرین به‌مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هر هفته برگزار شد [۱۴]. وزن و گلوکز خون هفتگی ارزیابی می شد. پس از به پایان رسیدن دوره هشت هفته‌ای تمرین، موش های مورد مطالعه، پس از ۴۸ ساعت به سالن نمونه‌برداری منتقل و با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. نمونه‌های خونی مستقیم از قلب دریافت و پس از سانتریفیوژ با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه نمونه‌ی سرم آنها جداسازی شد. بافت پانکراس نیز هم‌زمان برداشت و جهت انجام آزمایش‌های بعدی به فریزر ۷۰- انتقال داده شدند.

**سنجش Homa-IR**

برای سنجش Homa-IR از فرمول زیر استفاده شد [۱۳]:

$$\text{Homa} - \text{IR} = \frac{Fasting\ Insulin(\mu U/ml) * Fasting\ Glucose(mmol/L)}{22.5}$$

**وسترن بلات**

نمونه‌ها پس از ۲۴ یا ۴۸ ساعت با سالینومایسین یا نیکوزامید، عصاره‌های کل سلولی تهیه شد. غلظت پروتئین با استفاده از معرف رنگی سنجش پروتئین (Bio-Rad Laboratories, Inc.) اندازه‌گیری و پروتئین‌ها با ۴- ۱۲ درصد گرادیان پلی‌آکریل‌آمید SDS-PAGE، حل شدند. آنتی‌بادی‌های اولیه مورد استفاده عبارتند از P53 (sc-393031) و P16(sc-56330) ( Santa Cruz Biotechnology, Inc.) که با آنتی‌بادی‌های IgG موش (Bio-Rad Laboratories, Inc.) به‌عنوان آنتی‌بادی ثانویه استفاده شد (رقت ۱:۱۰۰۰). کیت سوبسترای شیمی‌لومینسانس Thermo Fisher Scientific, Inc.) برای تشخیص استفاده شد (شکل۳ و ۴). آنالیز چگالی سنجی با استفاده از نرم‌افزار ImageJ (نسخه‌ی ۱,۵۱) انجام شد [۱۶].

**روش‌های آماری**

جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای اطمینان از همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. برای توصیف یافته‌های پژوهش از آمار توصیفی شامل میانگین و

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

خطای معیار استفاده شد. جهت ارزیابی تأثیر تمرین استقامتی و بیماری، داده‌ها با استفاده از آنالیزواریانس یک‌طرفه (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. زمانی که اثر متقابل معنی‌دار بود، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌ی بین‌گروهی استفاده شد. کلیه‌ی عملیات آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ با سطح معنی‌داری ۵ درصد محاسبه انجام و نمودارها با Graphpad prism 8 طراحی شد.

## یافته‌ها

تجزیه و تحلیل واریانس یافته‌های پژوهش حاضر در جدول ۱ آمده است. نتایج نشان می‌دهد که اثر بیماری و تمرین هوازی، در تغییر سطوح متغیرهای مورد ارزیابی، در سطح پنج درصد معنی‌دار است. مقایسه‌ی میانگین متغیرهای مورد ارزیابی، پس از مداخله، در گروه‌های مختلف پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است.

**جدول۱- نتایج آزمون ANOVA**

| متغیرها | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Insulin mU/L** | **Glucose Mg/dl** | **Homa-IR µU/ml*mmol/l** | **P16 Fold change** | **P53 Fold change** | |
| *۵۷/۷ | *۷۱/۷ | *۸۳/۷ | *۸۹/۸ | *۳۰۷/۲ | **F** |

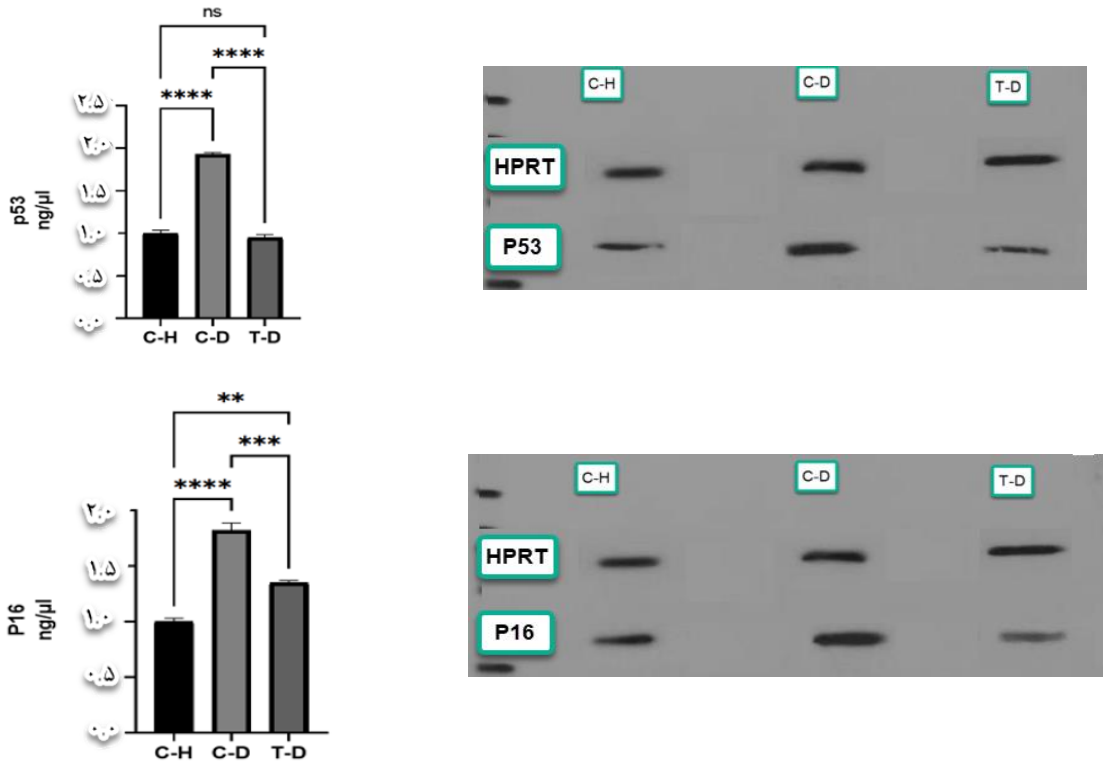
**جدول ۲- میانگین و انحراف استاندارد متغییرهای مورد مطالعه پس از مداخله**

| **Vmax m/min** | **وزن gr** | **Homa-IR µU/ml*mmol/l** | **Insulin mU/L** | **Glucose Mg/dl** | **P16 Fold change** | **P53 Fold change** | **متغییرها / گروه‌ها** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱۵/۱±۱/۰$^{a}$ | ۳۳/۰±۳/۶$^{f}$ | ۹/۹±۰/۸$^{f}$ | ۴۰/۰±۳/۶$^{e}$ | ۱۰۱/۱±۴/۱$^{e}$ | ۱/۰±۰/۰$^{f}$ | ۱/۰±۰/۰$^{a}$ | C-H |
| ۱۴/۸±۱/۶$^{b}$ | ۴۱/۳±۱/۵$^{f}$ | ۳۱/۱±۰/۷$^{b}$ | ۸۸/۰±۵/۳۶$^{b}$ | ۱۴۳/۵±۵/۰$^{b}$ | ۱/۸±۰/۱$^{b}$ | ۱/۹±۰/۰$^{b}$ | C-D |
| ۲۴/۶±۱/۱$^{ac}$ | ۳۶/۳±۱/۵$^{f}$ | ۲۵/۲±۳/۳$^{c}$ | ۷۱/۳±۷/۱$^{c}$ | ۱۴۳/۲±۵/۶$^{b}$ | ۱/۳±۳/۰$^{fb}$ | ۰/۹±۰/۰$^{ac}$ | T-D |

C-H= گروه کنترل سالم، C-D = گروه کنترل دیابتی، T-D = گروه تمرین استقامتی دیابتی

نتایج آزمون تعقیبی بین گروه‌های مورد مطالعه (جدول۲)، نشان دهنده‌ی افزایش معنی‌دار سطح متغیرهای P53، P16، گلوکز، انسولین و HOMA-IR، در موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم بود ($P<0.05$). تأثیر تمرین استقامتی در تغییرات سطوح P53، سرعت بیشینه، انسولین و HOMA-IR در گروه تمرینی نسبت به گروه دیابتی، معنی‌دار بود و روند کاهشی در سطح P53، P16 و HOMA-IR در موش‌های تمرین داده شده، معنی‌دار بود ($P<0.05$).

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]




**شکل۱- تصاویر مربوط به باند پروتئین P53 و P16 در گروه‌های مورد مطالعه**

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، دیابت موجب افزایش مقاومت انسولینی شده و انجام ۸ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار مقاومت انسولینی در موش‌های مبتلا به دیابت می‌انجامد. کاهش مقاومت انسولینی و افزایش حساسیت سلول‌های مصرف کننده گلوکز نسبت به انسولین در مطالعات زیادی [۲۰-۱۷]. بررسی شده است که نتایج آن غالباً هم‌سو با نتایج پژوهش حاضر است. برطبق نتایج پژوهش حاضر، تمرین استقامتی موجب کاهش مقاومت انسولینی می‌شود که این نتیجه با مطالعات Dela و همکاران [۱۷]، Park و همکاران [۲۱]، Slent و همکاران [۱۹] و Malin و همکاران [۲۲] همسو است. تمرین ورزشی برداشت گلوکز و فعالیت پروتئین‌های درگیر در پیام‌رسانی انسولین را افزایش می‌دهد [۲۳]. بنابراین، کاهش قند خون حاصل افزایش ترشح انسولین و برداشت گلوکز توسط سلول‌های مصرف‌کننده است. از آنجا که هرگونه اختلال در رفتار لیپیدها و مسیرهای داخل سلولی - از جمله پاسخ‌های استرس سلولی مانند استرس اکسایشی- در مرگ سلول‌های β ناشی از سمیت سلولی نقش دارند [۲۴] و به هایپرگلایسمی و مقاومت انسولینی منجر می شوند، در واقع، تمرین‌های ورزشی توانایی سلول‌های بافت پانکراس را در تولید آبشار پیام‌رسانی بهبود دهنده‌ی شرایط، افزایش می‌دهد [۲۰]. علاوه براین تمرینات استقامتی به افزایش محتوای فسفوریلاسیون پروتئینی AKT، mTOR، p70s6k و ERK1/2 منجر می‌شود، همچنین میزان mRNA و پروتئین Bcl-2 را افزایش می‌دهد، در نتیجه، این نتایج نشان دهنده‌ی این است که، تمرین‌های هوازی با فعال کردن مسیرهای بیان شده، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید ROS و محتوای پروتئین های آپوپتوز، به رشد، بقاء و عملکرد بافت پانکراس کمک می کند [۲۵].

مطابق نتایج پژوهش حاضر، بیان پروتئین‌های P53 و P16 بر اثر دیابت افزایش دارد، و انجام هشت هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار در میزان پروتئین P53 می‌انجامد. نتایج پژوهش حاضر با مطالعات Moradi و همکاران [۲۶]، Curran و همکاران [۱۱]، Ghorbanzadeh و همکاران [۹]، Mazzucato & Carapeto [۲۷]، Kimura و همکاران [۲۸] هم‌خوان و با پژوهش‌های

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

Aguayo و همکاران [۲۹]، Saleem و همکاران [۳۰]، Li و همکاران و Schafer و همکاران [۳۱] ناهم‌خوان است. از دلایل همسو بودن مطالعات می‌توان به تشابه در نوع و شدت تمرینات و آزمودنی‌ها اشاره کرد که می‌توان نتیجه گرفت سازِکار اثر بخشی فعالیت ورزشی بر عوامل سالمندی سلول‌های مورد مطالعه تقریباً مشابه است. مطالعات مورد بررسی در چند بافت مختلف (پانکراس، عضله و آدیپوز) انجام گرفته است که گزارش ها در مورد پروتئین‌های مورد نظر تقریباً یکسان است. در پژوهش Aguayo و همکاران سلول‌های بیان‌کننده p16 حذف شده بودند که به بهتر شدن عملکرد پانکراس منجر شد، اما در بافت‌های محیطی مهم برای هموستاز گلوکز، حذف سلول‌های آسیب دیده به تغییر بارز در بیانp16 و p21 منجر نشد [۲۹]. همچنین Saleem و همکاران در گروه تمرین استقامتی ژن p53 را ناک‌اوت کرده بودند که در نهایت اثرگذاری مطلوب فعالیت ورزشی در بیوژنز میتوکندری در غیاب p53 دیده نشد، بنابراین حضور کافی این عامل در پیشرفت سازِکارهای گوناگون درون سلولی دخیل است [۳۰]. در ادامه باید گفت Li و همکاران [۱] افزایش بیان p16 در سلول‌های β را –جدا از توقف چرخه‌ی سلولی– باعث بهبود واکنش ترشح انسولین توسط گلوکز گزارش کردند و ابراز داشتند متابولیسم میتوکندری و اگزوسیتوز انسولین مربوط به عملکرد سلول‌های β در روند سالمندی بهبود می‌یابد، اما این گزارش با سایر یافته‌ها مغایرت داشت، که در ذکر دلایل این اختلاف نظر می‌توان گفت، بیان تراریخته p16 در سلول β می‌تواند تنها یک جنبه از سالمندی سلولی را شبیه‌سازی کند همچنین، کاهش مداوم عملکرد سلول β بافت پانکراس در افراد سالمند را نمی‌توان نادیده گرفت [۱]. در مورد نتایج ناهمسوی ذکر شده با پژوهش حاضر باید گفت، در سه مطالعه ی ناهمسوی ذکر شده، علاوه بر تفاوت‌های سن، زمینه‌ی ژنتیکی و ترکیب رژیم غذایی، روش پژوهش با روش پژوهش حاضر متفاوت بود. و در مطالعه‌ی Schafer و همکاران علاوه بر موارد ذکر شده، پروتکل تمرینی اختیاری روی چرخ‌های دوار بود که در نهایت به عدم تغییر معنی‌دار در هردو عامل P53 و P16 در بافت پانکراس منجرشد [۳۱].

شناسایی سازِکارهای مولکولی مربوط به FFA که تنظیم‌کننده‌ی توده و عملکرد سلول‌های β در پانکراس هستند می‌تواند در جهت توسعه‌ی اهداف درمانی جدید برای دیابت مهم باشد [۲٤]. مسیرهای متعدد سیگنالینگ برای تنظیم عملکرد سلول‌های پانکراس روی p53 جمع می‌شوند، اسیدهای چرب آزاد (FFA) از طریق کاهش فسفوریلاسیون/فعال‌سازی AKT، آپوپتوز سلول های β را افزایش می‌دهند [۳۲]. مشخص شد که آپوپتوز سلول های β با مسیر AGE-RAGE همراه است. RAGE گیرنده‌ای است که به پروتئین‌های گلیکوزی شده متصل می‌شود. افزایش سطح AGEs یکی از واضح‌ترین علائم هیپرگلیسمی مزمن است که از پاتوژنز عوارض دیابت حمایت می‌کند. به‌علاوه رژیم غذایی پُرچرب باعث فعال‌سازی p53 می‌شود [۳۳]. در واقع، FFAs، سیتوکین‌های التهابی و ROS می‌توانند در بالادست p53 عمل کنند تا آپوپتوز به‌واسطه‌ی p53 سلول‌های β پانکراس را القا کنند [۳٤]. فعال شدن p53 منجر به القای miR34a می‌شود، که سلول‌های β را به آپوپتوز حساس، مسیر انسولین را مهار و به اختلال در ترشح انسولین منجر می‌شود [۳٤]. البته نقش p53 به میزان پیشروی دیابت نوع دو بستگی دارد، افزایش اندک سطح p53 می‌تواند GSIS را سرکوب کند، اما پیشرفت دیابت باعث تنظیم بیش ازحد p53 شده و باعث افزایش قند خون می‌شود [۳۳]. پروتئین p53 به DNA متصل می‌شود و ژن WAF1 را فعال می‌کند. این ژن، پروتئین P21 را تولید می‌کند که به پروتئین CDK2 می‌چسبد و اجازه‌ی ورود P21 به مرحله‌ی بعدی تقسیم سلولی را نمی‌دهد. پروتئین p53 فعال از طرف ترمینال N از دو طریق، فسفوریلاسیون می‌شود. از طریق پروتئین MAPK و از طریق پروتئین ATM. وقتی که p53 فسفوریلاسیون می‌شود خاصیت چسبیدن به MDM2 را از دست می‌دهد. پروتئین pint شکل ساختمان p53 را تغییر می‌دهد و به عدم اتصال p53 به MDM2 کمک می‌کند. وقتی که ژن p53 فاقد فشارهای محیطی است، مقدار p53 پائین می‌رود. پروتئین MDM2 به p53 می‌چسبد و از عملش جلوگیری می‌کند و آن‌را به سیتوپلاسم سلول انتقال می‌دهد [۸]. پس از انقباض عضلانی، p53 روی (Ser15) فسفریله می‌شود و متعاقباً به میتوکندری منتقل می‌شود، جایی که یک کمپلکس با Tfam تشکیل می‌دهد تا بیان زیر

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

واحدهای کدگذاری شده با میتوکندری را تعدیل کند. در عضله ی اسکلتی انسان، فسفوریلاسیون ناشی از ورزش p53 در شرایط کاهش در دسترس بودن کربوهیدرات در ارتباط با افزایش سیگنال‌دهی بالادستی از طریق پروتئین کیناز فعال شده با 5`AMP افزایش می‌یابد. به این ترتیب، انجام ورزش منظم در حالت‌های محدود کربوهیدرات ممکن است یک رویکرد عملی برای دستیابی به مزایای فیزیولوژیکی سیگنال‌دهی ثابت p53 باشد [۳۵]. علاوه بر این، فعالیت ورزشی سلول‌ها را در برابر آپوپتوز با واسطه‌ی p53 با فسفوریلاسیون و فعال کردن تنظیم کننده‌ی اصلی منفی p53 یعنی MDM2 توسط AKT محافظت می‌کند [۳٤] و کاهش مقدار p53 فعال به‌واسطه‌ی افزایش آنزیم های آنتی‌اکسیدانی پس از فعالیت هوازی طولانی مدت نیز قابل توجیه است. از طرفی سلول‌های سالمند با افزایش سن و دیابت، p16 را بیش از حد بیان می‌کنند [۳۲]. مجموعه‌های ژنی مرتبط با تکثیر سلولی در سلول‌های بتای بیان‌کننده‌ی p16 کاهش می‌یابد. جزایر بیان کننده‌ی p16 سطوح بالاتری از پروتئین ریبوزومی فسفریله S6 (Rps6)، که هدف پروتئین mTOR است، را به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی اندازه سلول‌های بتا داشتند [۳٦]. بنابراین با توجه به نتایج می‌توان گفت انجام تمرین هوازی توسط بیماران دیابتی اثرات این اختلال متابولیکی بر سالمندی سلول‌های بتای پانکراس را به تأخیر می‌اندازد. یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر را می‌توان عدم ارزیابی ارتباط دیابت با سایر نشانگرهای پیری نظیر SASP در سلول‌های بتا و سایر بافت‌های درگیر در متابولیسم گلوکز است، لذا انجام پژوهش‌هایی با موارد عنوان شده پیشنهاد می‌گردد.

به‌طور خلاصه، نتایج پژوهش حاضر نشان داد، بیماری دیابت با توجه به اختلالاتی که در متابولیسم بافت‌های گوناگون ایجاد می کند موجب افزایش مقاومت انسولینی شده و p53 و p16 را در بافت پانکراس افزایش می‌دهد که به القای سالمندی در سلول های ترشح کننده‌ی انسولین منجر می‌شود. انجام هشت هفته تمرین هوازی توسط موش‌های مبتلا به دیابت، سالمندی سلول ها را به تأخیر انداخته و با کاهش مقاومت انسولینی عملکرد پانکراس را بهبود می‌بخشد. لذا می‌توان این‌گونه تمرین را به عنوان یک رویکرد درمانی برای این بیماران توصیه کرد.

## سپاسگزاری

این مقاله از رساله‌ی دکتری دانشگاه تهران، گروه فیزیولوژی ورزشی استخراج شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر صمیمانه خود را از همه‌ی عزیزانی که ما را در انجام و ارتقای کیفی این پژوهش یاری دادند، اعلام کنند.

## مآخذ

1. Li N, Liu F, Yang P, Xiong F, Yu Q, Li J, Zhou Z, Zhang S, Wang CY. Aging and stress induced β cell senescence and its implication in diabetes development. *Aging (Albany NY)* 2019; 15;11(21):9947.
2. Ahmed SM. Pancreatic β-Cell Senescence: Mechanisms and Association with Diabetes. *EMJ* 2021; 6(1):59-72.
3. Chen XK, Yi ZN, Wong GT, Hasan KM, Kwan JS, Ma AC, Chang RC. Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging cell* 2021; 20(1):e13294.
4. Prieto LI, Graves SI, Baker DJ. Insights from in vivo studies of cellular senescence. *Cells* 2020; 9(4):954.
5. Riahi S, Mohammadi MT, Sobhani V. Role of oxygen and nitrogen free radicals in diabetes-induced atherosclerosis, and effects of exercise on it. *Physiology and Pharmacology* 2014; 18(1):1-5.
6. Bostani M, Noaein SA. The Effect of Continuous Aerobic Training on Bax/Bcl2 Ratio in Pancreatic Tissue Diabetic Rats. *Iranian journal of diabetes and obesity* 2021;18.
7. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, An Z, Loh J, Fisher J, Sun Q, Korsmeyer S. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature* 2012; 481(7382):511-5.
8. Xu-Monette ZY, Medeiros LJ, Li Y, Orlowski RZ, Andreeff M, Bueso-Ramos CE, Greiner TC, McDonnell TJ, Young KH. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

Blood, *The Journal of the American Society of Hematology* 2012; 119(16):3668-83.
9. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Mohaddes G, Darishnejad H, Chodari L. Effect of crocin and voluntary exercise on P53 protein in pancreas of type2 diabetic rats. *Pharmaceutical sciences* 2017; 23(3):182-8.
10. Safdar A, Khrapko K, Flynn JM, Saleem A, De Lisio M, Johnston AP, et al. Exercise-induced mitochondrial p53 repairs mtDNA mutations in mutator mice. *Skeletal muscle* 2015; 6(1):1-18.
11. Curran M, Drayson MT, Andrews RC, Zoppi C, Barlow JP, Solomon TP, et al.The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic β-cell: a review of the evidence. *Experimental physiology* 2020; 105(4):579-89.
12. Khalili R, Hasanzadeh S, Jalali AS, Shahrooze R, Najafi G, Eimani M. The Effects of Liraglutide on In Vitro Fertilization in Mice Following Experimental Diabetes. *Qom University of Medical Sciences Journal* 2020; 14(1):51-60.
13. Nazari M, Moghimipour E, Tabandeh MR. Betaine down regulates apelin gene expression in cardiac and adipose tissues of insulin resistant diabetic rats fed by high-calorie diet. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 2017; 23(2):181-90.
14. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific reports* 2017; 7(1):1-10.
15. Ostler JE, Maurya SK, Dials J, Roof SR, Devor ST, Ziolo MT, et al. Effects of insulin resistance on skeletal muscle growth and exercise capacity in type 2 diabetic mouse models. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2014; 306(6):E592-E605.
16. Alqahtani T, Kumarasamy VM, Huczyński A, Sun D. Salinomycin and its derivatives as potent RET transcriptional inhibitors for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *International journal of oncology* 2020; 56(1):348-58.
17. Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, Galbo H. Physical training may enhance β-cell function in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2004; 287(5):E1024-E31.
18. Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, Bourey RE, Holloszy JO. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60-to 70-year-old men and women. *Journal of Gerontology* 1993; 48(3):M84-M90.
19. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durheim MT, Huffman KM, Houmard JA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic β-cell function. *Diabetes care* 2009; 32(10):1807-11.
20. Heiskanen MA, Motiani KK, Mari A, Saunavaara V, Eskelinen J-J, Virtanen KA, et al. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018; 61(8):1817-28.
21. Park S, Hong SM, Sung SR. Exendin-4 and exercise promotes β-cell function and mass through IRS2 induction in islets of diabetic rats. *Life sciences* 2008; 82(9-10):503-11.
22. Malin SK, Solomon TP, Blaszczak A, Finnegan S, Filion J, Kirwan JP. Pancreatic β-cell function increases in a linear dose-response manner following exercise training in adults with prediabetes. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism* 2013; 305(10):E1248-E54.
23. Dalbram E, et al. Voluntary wheel running in the late dark phase ameliorates diet-induced obesity in mice without altering insulin action. *Journal of Applied Physiology* 2019; 126(4): p. 993-1005.
24. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park E-Y, Jun H-S. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Frontiers in endocrinology* 2018; 9:384.
25. Calegari VC, et al. Endurance training stimulates growth and survival pathways and the redox balance in rat pancreatic islets. *Journal of applied physiology* 2012; 112(5): p. 711-718.
26. Moradi A, Hosseini SA, and Nikbakht M. Anti-apoptotic Effects of Interval and Continued Training and Crocin on the Muscle Tissue of the Rats with Type II Diabetes Induced by a High-fat Diet. *Journal of Nutrition, Fasting and Health* 2019; 7(3):130-137.
27. Carapeto P, Aguayo-Mazzucato C. 1163-P: Exercise as a Strategy to Decrease Pancreatic ß-Cell Senescence. *Am Diabetes Assoc* 2021.
28. Kimura M, Suzuki S, Moriya A, Nogami K, Uchida R, Saito Y, et al. The Effects of Continuous and Withdrawal Voluntary Wheel Running Exercise on the Expression of Senescence-Related Genes in the Visceral Adipose Tissue of Young Mice. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(1):264.
29. Aguayo-Mazzucato C, van Haaren M, Mruk M, Lee Jr TB, Crawford C, Hollister-Lock J, et al. β cell aging markers have heterogeneous distribution and are induced by insulin resistance. *Cell metabolism* 2017; 25(4):898-910. e5.
30. Saleem A, Carter HN, Hood DA. p53 is necessary for the adaptive changes in cellular milieu subsequent to an acute bout of endurance exercise. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2014; 306(3):C241-C9.
31. Schafer MJ, White TA, Evans G, Tonne JM, Verzosa GC, Stout MB, et al. Exercise Prevents Diet-Induced Cellular Senescence in Adipose Tissue. *Diabetes* 2016; 65(6):1606-15.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

32. Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee Jr TB, Midha A, Talemal L, Chipashvili V, et al. Acceleration of β cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes. *Cell metabolism* 2019; 30(1):129-42.e4.
33. Strycharz J, Drzewoski J, Szemraj J, Sliwinska A. Is p53 involved in tissue-specific insulin resistance formation? *Oxidative medicine and cellular longevity* 2017; 2017.
34. Kung C-P, Murphy ME. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. *The Journal of endocrinology* 2016; 231(2):R61.
35. Bartlett JD, Close GL, Drust B, Morton JP. The emerging role of p53 in exercise metabolism. *Sports medicine* 2014; 44(3):303-9.
36. Helman A, Klochendler A, Azazmeh N, Gabai Y, Horwitz E, Anzi S, et al. p16 Ink4a-induced senescence of pancreatic beta cells enhances insulin secretion. *Nature medicine* 2016; 22(4):412-20.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]

# The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise on the Expression of Senescence Proteins P53 and P16 in Pancreatic Tissue of Diabetic Mice

Maryam Janbozorgi[1], Abbas Ali Gaeini[1*], Siroos Choobineh[1], Mohammadreza Tabande[2]

*1. Department of Sport Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran*
*2. Department of basic sciences, division of biochemistry and molecular biology, faculty of veterinary medicine, shahid chamran university of ahvaz, ahvaz, Iran*

## ABSTRACT

**Background:** Chronic hyperglycemia is associated with an increase in cellular damage due to oxidative stress and increases insulin resistance and also increases in p53 and p16 beta cells, leading to the induction of senescence in pancreatic insulin-secreting cells. The aim of this study was the effect of eight weeks of aerobic exercise on the expression of senescence proteins P53 and P16 in the pancreatic tissue of diabetic mice.
**Methods:** In this study, 15 NMRI mice (26.3 ±3.22 g) were divided into three groups randomly: healthy control, diabetic control and diabetic exercise. They were diabetic by HFD for 5 weeks and intraperitoneal injection of STZ. The aerobic training protocol (50-60% Vmax) was 5 days a week for 8 weeks. After anesthesia, blood and pancreatic tissue were removed. Insulin resistance, P53 and P16 protein concentrations in pancreatic beta cells were measured. Data were analyzed by ANOVA with a significance level of $p < 0.05$.
**Results:** According to the results of eight weeks of aerobic exercise by mice diabetic type 2, a significant decrease in insulin resistance ($p = 0.005$), protein concentrations of P53 ($p = 0.002$) and P16 ($p = 0.010$) in pancreatic tissue was observed.
**Conclusion:** Aerobic exercise may improve insulin sensitivity and delay cellular senescence due to diabetes by reducing cell senescence factors such as P53 and P16 in beta cells. Therefore, this type of exercise can be considered as a therapeutic approach to improve the condition of these patients.

**Key words:** Aerobic Exercise, Cellular Senescence, p53 protein, p16 protein

[*] University of Tehran, Department of Sport Physiology, kargar Shomali Street,Tehran, Iran. Tel: +9821-61118820, Fax: +9821-61118805, Email: aagaeini@ut.ac.ir

Copyright © 2022 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

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-07 ]