مجله دیابت و متابولیسم ایران. مرداد و شهریور ۱۴۰۳؛ دوره ۲۴ (شماره ۳) ۱۸۸-۱۷۹

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر محتوای درون سلولی پروتئین‌های اتوفاژی در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک

فریده مرادی[۱]، ندا آقایی بهمن بگلو*[۱]، سعیده شادمهری[۲]، حبیب اصغرپور[۱]

چکیده

مقدمه: دیابت با اختلال در مسیر اتوفاژی می‌تواند باعث بروز عوارض جدی قلبی و عروقی شود. هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر محتوای درون سلولی پروتئین‌های اتوفاژی در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک است.

روش‌ها: در این مطالعهٔ تجربی، ۱۸ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم انتخاب شدند. ۱۲ سر از موش‌ها از طریق تزریق درون صفاقی محلول‌های STZ (با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) دیابتی نوع یک شدند. این موش‌ها به روش تصادفی به ۲ گروه، تمرین دیابتی و کنترل دیابتی (هر گروه ٦ سر) تقسیم شدند؛ یک گروه کنترل سالم (٦ سر) نیز در نظر گرفته شد. گروه تمرینی ٤ روز در هفته، به‌مدت ٦ هفته به HIIT پرداختند. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخهٔ ۹/۵ و آزمون‌های آنوای یک‌طرفه و تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری P≤ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: محتوای ULK1 و FIP200 به‌دنبال ٦ هفته تمرین HIIT، در بطن چپ افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش پروتئین‌های ULK1 و FIP200 می‌توان نتیجه گرفت که تمرین HIIT می‌تواند مسیر اتوفاژی را فعال کند. بنابراین در تجویز این نوع تمرین برای آزمودنی‌های دیابتی باید شدت و مدت زمان تمرین را بررسی و مد نظر داشت.

واژگان کلیدی: دیابت نوع یک، تمرین تناوبی با شدت بالا، بطن چپ، کیناز فعال‌کننده اتوفاژی-۱ شبه Unc-52، پروتئین خانواده FAK تعاملی ۲۰۰ کیلو دالتون

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی‌آباد کتول، ایران

۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

نشانی: گلستان، شهرستان علی‌آباد کتول، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علی‌آباد کتول، کُد پستی: ٤٩٤١٧٩٣٤٥١، تلفن: ۰۹۱۹۱۹۹۲۹۹٦، پست الکترونیک: nedaghaei@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۷ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۱۴۰۲/۰۸/۰۶ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۱۰/۲۰

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

مقدمه

بروز دیابت در دهه‌های اخیر رو به افزایش بوده است و جمعیت کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه را تحت تأثیر قرار داده است. دیابت با عوارض میکرو و ماکرو عروقی همراه است که عمدتاً ناشی از هیپرگلیسمی و اختلال در مسیرهای متابولیک است. هیپرگلیسمی مداوم منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)[1]، تشکیل پروتئین‌های نادرست و غیرطبیعی و اختلال در عملکرد طبیعی سلولی می‌شود [۱].

بیماری قلبی-عروقی علت اصلی مرگ‌ومیر و عوارض در بیماران دیابتی در سراسر جهان است که شیوع آن با وجود پیشرفت‌های درمانی و دارویی در حال افزایش است. دیابت نوع یک که دیابت وابسته به انسولین نیز نامیده می‌شود، یک بیماری خودایمنی است که در آن سلول‌های بتای پانکراس از بین می‌روند و بنابراین، بدن قادر به تولید انسولین نیست. با نقص در عملکرد انسولین تولید شده توسط سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود [۲]؛ بنابراین، واسطه و درمان شرایط قلبی – عروقی در بیماران دیابتی بسیار مهم است. پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی و نارسایی قلبی یک چالش قابل توجه در درمان و مدیریت دیابت است [۳].

اتوفاژی سازِکاری اصلی تخریب سلولی است که به سلول‌ها اجازه می‌دهد در برابر گرسنگی و سایر شرایط استرس‌زا با تسهیل جداسازی و تخریب سیتوپلاسم حجیم، اندامک‌های آسیب‌دیده مانند میتوکندری و توده‌های پروتئینی زنده بمانند [٤،٥]. اتوفاژی پروتئین‌ها و اندامک‌های نادرست یا ناکارآمد را تخریب می‌کند و در نتیجه به‌عنوان یک سازِکار کنترل کیفیت سلولی عمل می‌کند [٦]. علاوه بر این، مواد سلولی تجزیه شده توسط اتوفاژی برای حفظ هموستاز انرژی بازیافت می‌شوند؛ بنابراین، اتوفاژی به‌طور کلی به‌عنوان یک سازِکار تطبیقی برای عملکرد و بقای سلولی عمل می‌کند. با این حال، اتوفاژی بی‌نظم می‌تواند باعث مرگ سلولی تحت برخی شرایط شود [۷-۹]. اختلال در تنظیم اتوفاژی باعث ایجاد اختلال در بافت‌های بدن به‌ویژه قلب می‌شود. در قلب، اتوفاژی نامنظم باعث مرگ کاردیومیوسیت‌ها می‌شود و در برخی شرایط، از جمله آسیب خون‌رسانی مجدد، کاردیومیوپاتی بطنی و اختلالات ذخیره‌سازی لیزوزومی، به‌طور فعال واسطهٔ آسیب و اختلال عملکرد قلب است [٦].

اتوفاژی به‌طور کلی در پاسخ به تغییر در دسترس بودن مواد مغذی خارج سلولی ایجاد می‌شود که توسط مسیرهای سیگنال‌دهی حسگر انرژی مانند کمپلکس هدف پستانداران راپامایسین ۱ (mTORC1)[2] و سیگنالینگ پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK)[3] شناسایی می‌شود [۱۰]. تغییرات پس از ترجمهٔ کمپلکس کیناز ULK1 (که شامل ULK1، ATG13، ATG101 و FIP200 است) ناشی از نقش AMPK یا mTORC1 در شروع اتوفاژی هستند [۱۱].

کیناز فعال‌کننده اتوفاژی-۱ شبه Unc-52 (ULK1)[4] همولوگ پستانداران ATG1 در مخمر با همولوژی ۲۹ درصد است و از خانواده سرین – ترئونین کیناز است. به‌طور خاص باقیمانده‌های سرین/ترئونین را روی سوبستراهای پروتئینی فسفریله می‌کند، که حالت اولیه عمل ULK1 در سوبستراهای پایین‌دست است [۱۲]. اتوفاژی تحت شرایط کم انرژی یا مواد مغذی آغاز و متعاقباً ULK1 با فسفوریلاسیون فعال می‌شود تا یک کمپلکس ULK1-mATG13-FIP200-ATG101 (کمپلکس ULK1) تشکیل شود که فرآیند اتوفاژیک را تنظیم می‌کند. ULK1 دارای سه همولوگ دیگر در پستانداران است، ULK2، ULK3، ULK4 و پروتئین سرین/ترئونین کیناز ۳٦ (STK36)[5]، که از نظر عملکردی یکسان نیستند [۱۳]. تغییرات پاتولوژیک در ژن ULK1 با چندین بیماری مرتبط است. در میان این تغییرات، شایع‌ترین حذف ژن ULK1 است که در سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی عروقی مشاهده شده است [۵]. علاوه بر این، ULK1 به‌دلیل ساختار خاص خود در معرض تنظیم رونویسی و اصلاح پس از ترجمه توسط یک سری پروتئین‌های بالادستی است که تأثیر زیادی بر فعالیت و عملکرد ULK1 دارد. مطالعات کنونی بر روی روش‌های اصلاح ULK1 مانند فسفوریلاسیون، استیلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون و متیلاسیون به درک سازِکار و عملکرد ULK1 کمک زیادی کرده است [١٤].

پروتئین خانواده FAK تعاملی 200 کیلو دالتون (FIP200)[6] با وزن ملوکولی ۲۰۰ کیلودالتون و متشکل از ۱۵۹۱ اسیدآمینه،

[1] reactive oxygen species
[2] mammalian target of rapamycin complex 1
[3] AMP-activated protein kinase
[4] Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase-1
[5] Serine/threonine-protein kinase 36
[6] FAK family-interacting protein of 200 kDa

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

نقش اساسی در مراحل ابتدایی آغاز اتوفاژی ماکرواتوفاژی ایفا و به‌عنوان یک تنظیم‌کنندهٔ کلیدی عمل می‌کند. علاوه بر این، در فرآیندهای اتوفاژی انتخابی و همچنین در فرآیندهای التهابی نیز نقش حیاتی دارد. تحقیقات اولیه نشان داده‌اند که FIP200 تأثیرات تنظیمی خود را بر روی چندین مسیر سیگنال داخل سلولی برای تنظیم اتوفاژی از طریق تعامل با سایر پروتئین‌ها اعمال می‌کند [۱۵]. FIP200 با سایر پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی مانند ULK1، ATG13 و ATG101، تشکیل مجموعه‌هایی می‌دهد تا فرآیند تشکیل فاگوفور، مرحلهٔ حیاتی در تشکیل اتوفاگوزوم، آغاز شود. نقش این پروتئین در تنظیم اندازهٔ اتوفاگوزوم و انتخاب بار نیز وجود دارد و این امر آن را به یکی از عوامل اصلی در حفظ تعادل سلولی و پاسخ به عوامل استرسی تبدیل کرده است [۱۷، ۱۶]. همچنین، تحقیقات نشان داده‌اند که FIP200 در فرآیندهای سلولی به غیر از اتوفاژی نیز اهمیت دارد. این پروتئین در تنظیم چرخهٔ سلولی، پاسخ به آسیب‌های DNA و مهاجرت سلولی نقش دارد و این نکته نشان می‌دهد که نقش آن در فیزیولوژی کلی سلولی بسیار مهم است [۱۷].

فعالیت‌های ورزشی مزایای قلبی–عروقی را از طریق بهبود عوامل سلولی و مولکولی مختلف رقم می‌زند. برخی از این عوامل عبارتند از: افزایش حساسیت به انسولین، کاهش استرس اکسیداتیو و چاقی، تغییر نوع فیبرهای عضلانی به سمت فیبرهای اکسیداتیو و افزایش تعداد و کارایی میتوکندری‌ها [۱۸–۲۰]. در سال‌های اخیر، نقش اتوفاژی در سازگاری فیزیولوژیک با فعالیت‌های ورزشی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۲۲، ۲۱]. اتوفاژی باعث می‌شود که اجزای سلول با عمر طولانی یا آسیب‌دیده بازیافت شده و برای تولید ATP و اندامک‌های جدید استفاده شوند. در شرایط استرس‌زا مانند گرسنگی و فعالیت بدنی زیاد، اتوفاژی خاص برخی از اندامک‌ها را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۴، ۲۳].

ULK1 و FIP200 دو پروتئین مهم هستند که در آغاز فرآیند اتوفاژی نقش اساسی دارند و تأثیرات گسترده‌ای بر روی فرآیندهای مختلف سلولی دارند. این موضوع باعث جلب توجه فراوان شده و در زمینه‌های زیست‌شناسی سلولی و مولکولی به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر این، در زمینه دیابت و مدیریت آن، فعالیت‌های ورزشی نیز نقش حیاتی دارند. در زمینهٔ تمرین و اتوفاژی، اتوفاژی که به‌واسطهٔ ورزش ایجاد می‌شود، به حفظ سلامت سلولی و کاهش عوارض مرتبط با دیابت کمک می‌کند. اتوفاژی در پاکسازی اجزای آسیب‌دیده سلولی و ترویج تعمیر سلولی مؤثر است، که به‌ویژه برای افراد مبتلا به دیابت که به‌عوامل استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی حساس‌تر هستند، مفید است. به‌طور خلاصه، درک نقش ULK1 و FIP200 در فرآیندهای سلولی اهمیت علمی بسیاری دارد. با توجه به نقش اساسی ورزش در مدیریت دیابت، این ارتباط می‌تواند به بهبود کلی و سلامت افراد مبتلا به دیابت کمک کند؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر محتوای درون سلولی پروتئین‌های اتوفاژی در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک است.

روش‌ها

نمونه و نوع تحقیق

این مطالعه یک تحقیق آزمایشی با گروه کنترل بود. در این تحقیق، ۱۸ موش نر از نژاد اسپراگ‌داولی با سن ۲ ماه و وزن حدود ۲۰±۳۰۰ گرم به‌عنوان نمونه انتخاب شدند. موش‌ها در شرایط آزمایشگاهی مناسب نگه‌داری شدند. دمای محیط آزمایشگاه ۲±۲۲ درجهٔ سلسیوس، رطوبت ۴۰–۵۰ درصد و نور–تاریکی ۱۲–۱۲ ساعت بود. موش‌ها به‌صورت آزاد به غذای استاندارد حیوانات آزمایشگاهی دسترسی داشتند و آب خوردن آنها با بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری کنترل شد.

روش القاء دیابت

برای ایجاد دیابت نوع یک در موش‌ها، محلول استرپتوزوتوسین (STZ)[7] (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 نمونهٔ خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها توسط گلوکومتر اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد [۲۵].

[7] Streptozotocin

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

برنامهٔ تناوبی پُرشدت (HIIT)

در ابتدا جهت اندازه‌گیری سرعت تمرین رت‌های گروه تمرینی از یک گروه پایلوت (٤ سر و مبتلا به دیابت) که یک هفته از برنامهٔ تمرین اصلی جلوتر بودند، استفاده شد. آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا رت‌ها به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای تردمیل) برسند. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد [٢٦].

رت‌های گروه HIIT به‌مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه بر روی تردمیل دویدند تا با آن آشنا شوند. برنامهٔ گروه HIIT به‌مدت ٦ هفته و هر هفته ۵ جلسه بود. در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه (۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت) به‌مدت ۵ دقیقه گرم کردند. سپس برنامهٔ تمرینی اصلی شامل ٤ دوره ۳ دقیقه‌ای با سرعتی حدود ۲۰ تا ۳۰ متر بر دقیقه (شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت) و دوره‌های استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعتی حدود ۱۲ تا ۱۵ متر بر دقیقه (شدت معادل ۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت) انجام شد. در پایان هر جلسه نیز رت‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه (۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت) به‌مدت ۵ دقیقه سرد کردند. شیب تردمیل صفر درجه بود و در ٦ هفته تغییری نداشت [٢٧].

روش‌های بافت برداری و آزمایشگاهی

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامهٔ تمرینی، بعد از ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها 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 بطن چپ قلب از بدن رت برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در یخچال گذاشته شد. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری خواهد شد. آنتی‌بادی‌های anti-ULK1 (ab128859) شرکت abcam و anti-FIP200 (D10D11) شرکت سیگنالینگ Cell تکنولوژی مورد استفاده قرار گرفتند [۲۸].

روش‌های آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و برای مشخص کردن تفاوت معنی‌دار بین جفت‌گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ بود. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها و طراحی شکل از نرم‌افزار گراف پد پریسم نسخهٔ ۹ استفاده شد.

جدول ۱- برنامهٔ تمرین تناوبی با شدت بالا [۲۷]

مراحل تمرین	گرم کردن	تناوب شدید (٤ دوره)	تناوب کم شدت (۳ دوره)	سرد کردن
زمان تمرین (دقیقه)	۵ دقیقه	۳ دقیقه	۲ دقیقه	۵ دقیقه
درصد سرعت دویدن بر اساس حداکثر سرعت	۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت	۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت	۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت	۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت
سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	۱۰ تا ۱۲	۲۰ تا ۳۰	۱۲ تا ۱۵	۱۰ تا ۱۲
شیب نوارگردان (درجه)	صفر	صفر	صفر	صفر

روش‌های بافت برداری و آزمایشگاهی

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامهٔ تمرینی، بعد از ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها 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 بطن چپ قلب از بدن رت برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در یخچال گذاشته شد. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری خواهد شد. آنتی‌بادی‌های anti-ULK1 (ab128859) شرکت abcam و anti-FIP200 (D10D11) شرکت سیگنالینگ Cell تکنولوژی مورد استفاده قرار گرفتند [۲۸].

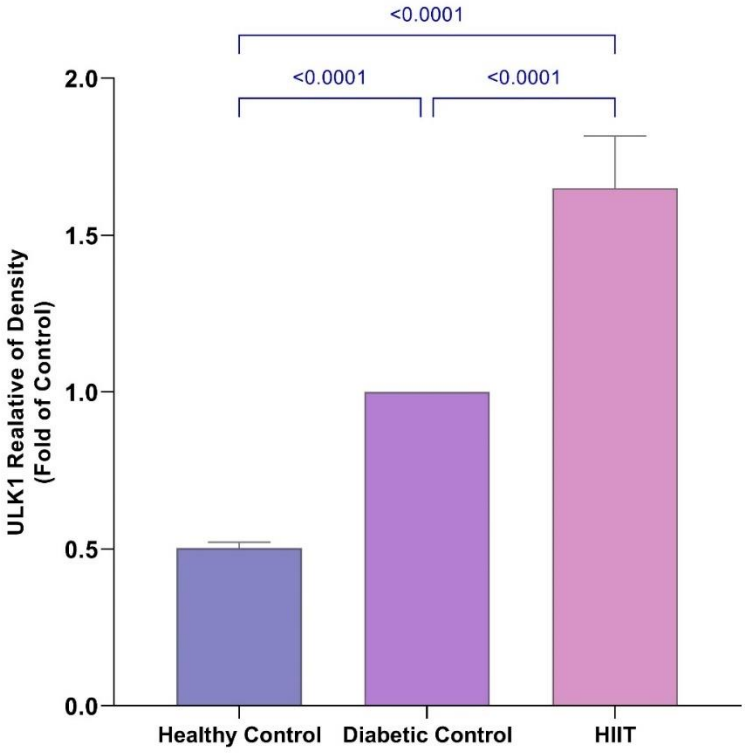
روش‌های آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو–ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و برای مشخص کردن تفاوت معنی‌دار بین جفت‌گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ بود. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها و طراحی شکل از نرم‌افزار گراف پد پریسم نسخهٔ ۹ استفاده شد.

یافته‌ها

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها براساس آزمون آماری آنوای–یک‌راهه نشان داد، محتوای درون سلولی پروتئین ULK1 به‌دنبال ٦ هفته HIIT، در بین گروه تمرین دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم در بافت بطن چپ عضلهٔ قلبی تغییر معنی‌داری را نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تغییر معنی‌دار بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی (P= ۰/۰۰۰۱)، بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل سالم (P= ۰/۰۰۰۱) و همچنین جفت گروه‌های کنترل دیابتی و کنترل سالم است (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۱).

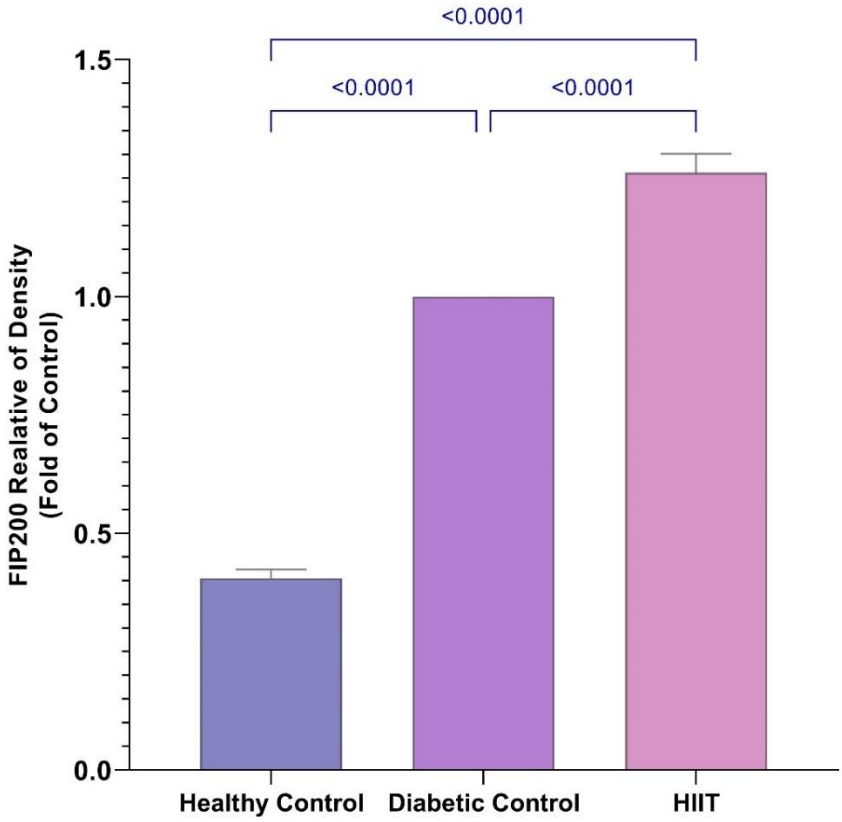
همچنین محتوای درون سلولی پروتئین FIP200 به‌دنبال ٦ هفته HIIT، در بین گروه تمرین دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم در بافت بطن چپ عضلهٔ قلبی تغییر معنی‌داری را نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۲). آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تغییر معنی‌دار بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل دیابتی (P= ۰/۰۰۰۱)، بین جفت گروه‌های تمرین دیابتی و کنترل سالم (P= ۰/۰۰۰۱) و همچنین جفت گروه‌های کنترل دیابتی و کنترل سالم است (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۲).



شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد میزان پروتئین ULK1 در گروه‌های مختلف

در شکل معنی‌داری بین گروه‌ها مشخص شده است

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]



شکل ۲- میانگین و انحراف استاندارد میزان پروتئین FIP200 در گروه‌های مختلف
در شکل معنی‌داری بین گروه‌ها مشخص شده است

بحث

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد شش هفته HIIT محتوای درون سلولی پروتئین‌های ULK1 و FIP200 را در بطن چپ قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو افزایش می‌دهد.

فعالیت ورزشی منظم برای سلامت قلبی –عروقی و پیشگیری از بیماری‌های مزمن مختلف مفید است. فعالیت ورزشی باعث بهبود عوامل خطرناک قلبی–عروقی مانند وزن، فشار خون، متابولیسم چربی و قند، عملکرد قلب و اندوتلیال می‌شود. با توجه به شیوع دیابت، چاقی و سبک زندگی ناکارآمد، فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف باید بخش جدایی‌ناپذیر از زندگی روزمره افراد باشد [۲۹]. در ارتباط با نقش‌های فعالیت ورزشی بر سازکارهای سلولی در تحقیقی Jafari و همکاران (۲۰۲۰) به بررسیِ تأثیر تمرین HIIT بر محتوای پروتئین ULK1 و مسیر اتوفاژی در میوکارد موش‌های دیابتی پرداختند. تمرین HIIT شامل دویدن روی تردمیل با شدت ۹۰–۸۵ درصد سرعت بیشینه در ۵ الی ۱۲ وهلهٔ ۲ دقیقه‌ای؛ ۵ روز در هفته به‌مدت ۸ هفته بود. محتوای پروتئین ULK1 در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافته بود اما نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود. این محققان براساس نتایج تحقیق خود بیان کردند تمرین HIIT می‌تواند به‌عنوان یک راهکار پیشگیرانه، باعث تعدیل اتوفاژی میوکاردی ناشی از دیابت شود [۳۰]. نتایج تحقیق Jafari و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌سو نیست. نتایج تحقیق حاضر به‌دنبال تمرین HIIT افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین ULK1 نشان داد و این درحالی است که در تحقیق Jafari و همکاران این محتوا کاهش یافته بود. می‌توان گفت شدت تمرین در هر دو تحقیق یکسان است، اما در وهله تناوب با شدت بالا تفاوت دارد که در تحقیق حاضر ٤ دقیقه و این درحالی است که در تحقیق Jafari و همکاران ۲ دقیقه بوده است. همچنین از عوامل مهم دیگر مدت زمان تمرین HIIT است که در تحقیق حاضر ٦ هفته و در تحقیق Jafari و همکاران ۸ هفته بوده است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

در این راستا در تحقیقی دیگر Hosseinzadeh و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر بیان ژن پروتئین ULK1 در قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت پرداختند. تمرین استقامتی با شدت متوسط ۵۰-۵۵ درصد VO_2max، ۵ روز در هفته و به‌مدت ٦ هفته انجام شد. بعد از ٦ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن پروتئین ULK1 کاهش معنی‌داری را نشان داد. این محققان بیان کردند تمرین ورزشی استقامتی می‌تواند با کاهش فاکتورهای اتوفاژیک منجر به درمان قلب بیماران دیابتی شود [۳۱]. نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق Hosseinzadeh و همکاران هم‌راستا نیست؛ در تحقیق حاضر ما شاهد افزایش محتوای پروتئین ULK1 در قلب موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت بودیم و این درحالی است که در تحقیق Hosseinzadeh و همکاران بیان ژن ULK1 کاهش یافته بود. از عوامل تأثیرگذار در تناقض در نتایج می‌توان به نوع تمرین اشاره کرد که در تحقیق حاضر HIIT و در تحقیق Hosseinzadeh و همکاران تمرین استقامتی بوده است. با وجود دیابتی بودن آزمودنی‌ها در هر دو تحقیق و همچنین اندازه‌گیری مکان سنجش پروتئین‌ها (قلب)، روش آزمایشگاهی متفاوت بوده است. روش آزمایشگاهی در تحقیق حاضر وسترن بلات است که محتوای پروتئین را درون سلول می‌سنجد و در مقابل روش آزمایشگاهی در تحقیق Hosseinzadeh و همکاران RealTime PCR بوده است که بیا ژن پروتئین را بررسی می‌کند.

با توجه به نبود مقاله‌ای فیزیولوژیکی در ارتباط با نقش پروتئین FIP200 از طریق انجام فعالیت‌های ورزشی، محققان تحقیق حاضر به بررسی مطالعات بالینی در این ارتباط خواهند پرداخت. FIP200 پروتئینی است که اتوفاژی را تنظیم می‌کند برای حفظ هموستاز و عملکرد قلب ضروری است، به‌ویژه در شرایط استرس مانند اضافه‌بار همودینامیک، آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد و پیری. FIP200 برای شروع اتوفاژی با تشکیل کمپلکس با ULK1/2 و سایر پروتئین‌ها مورد نیاز است. FIP200 با تسهیل حذف میتوکندری‌های آسیب دیده از طریق میتوفاژی، یک شکل انتخابی اتوفاژی، نقش محافظتی در قلب ایفا می‌کند. میتوکندری‌ها منبع اصلی ATP و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در کاردیومیوسیت‌ها هستند. استرس همودینامیک و افزایش سن باعث آسیب میتوکندری می‌شود که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش تولید ATP می‌شود. میتوکندری‌های آسیب دیده عموماً از طریق میتوفاژی تخریب می‌شوند که با واسطهٔ FIP200 و پروتئین‌های دیگر انجام می‌شود. میتوفاژی از تجمع قطعات DNA میتوکندری (mtDNA) در سیتوزول جلوگیری می‌کند، که می‌تواند پاسخ‌های التهابی را تحریک کند که می‌تواند نارسایی قلبی را القاء کند. علاوه بر این، میتوفاژی کیفیت و عملکرد میتوکندری را حفظ می‌کند، که برای انقباض قلب و متابولیسم ضروری است [۳۲-۳٤].

FIP200 همچنین سیگنال‌های التهابی در قلب را با تعامل با پروتئین‌ها و مسیرهای مختلف تعدیل می‌کند. به‌عنوان مثال، FIP200 می‌تواند به ASK1 (کیناز تنظیم‌کنندهٔ سیگنال آپوپتوز ۱)[1]، کینازی که مسیرهای JNK (کیناز N ترمینال C-Jun)[2] و p38 MAPK (پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن) را در پاسخ به استرس اکسیداتیو فعال می‌کند، متصل شود. FIP200 فعالیت ASK1 را مهار می‌کند و از آپوپتوز و التهاب با واسطهٔ JNK/p38 در کاردیومیوسیت جلوگیری می‌کند. FIP200 همچنین می‌تواند با TRAF2 (فاکتور ۲ مرتبط با گیرنده TNF)، پروتئینی که واسطهٔ فعال‌سازی NF-kappaB (فاکتور هسته‌ای کاپا-زنجیره سبک-افزایش‌دهندهٔ سلول‌های B فعال) توسط TNF-alpha (فاکتور نکروز تومور آلفا) است، تعامل داشته باشد. FIP200 فعال‌سازی NF-kappaB با واسطهٔ TRAF2 را سرکوب می‌کند و بیان ژن التهابی را در کاردیومیوسیت‌ها کاهش می‌دهد. علاوه بر این، FIP200 می‌تواند NLRP3 (دامنهٔ پیرین خانواده گیرنده NOD مانند حاوی ۳) التهابی را تنظیم کند، یک مجموعه چند پروتئینی که پرو-IL-1beta (اینترلوکین-۱ بتا) را به شکل فعال خود می‌شکند. FIP200 فعال‌شدن التهاب NLRP3 را مهار می‌کند و ترشح IL-1بتا را در ماکروفاژها کاهش می‌دهد [۳۵-۳۸]. در این راستا در تحقیقی به بررسی نقش FIP200، به‌عنوان پروتئینی که اتوفاژی را تنظیم می‌کند، در فرآیندهای التهابی پرداختند. نشان داده شد که FIP200 برای شروع اتوفاژی ضروری است، اما عملکردهای دیگری نیز دارد که مستقل از اتوفاژی هستند. در این مقاله نشان داد شد که چگونه FIP200 می‌تواند سیگنال‌های التهابی را با تعامل با پروتئین‌ها و مسیرهای مختلف، مانند ASK1، TRAF2، JNK، NF-kappaB، NLRP3 و IL-1beta

[1] Apoptosis signal-regulating kinase 1

[2] c-Jun N-terminal kinases

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

تعدیل کند. در نهایت نشان داده شد که FIP200 ممکن است یک هدف بالقوه برای درمان‌های بالینی باشد [۳۵].

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که HIIT می‌تواند محتوای درون سلولی پروتئین‌های ULK1 و FIP200 را در بافت بطن چپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک افزایش دهد. این پروتئین‌ها نقش مهمی در تنظیم اتوفاژی دارند. اختلال در اتوفاژی می‌تواند باعث بروز عوارض قلبی‌عروقی در دیابت شود. بنابراین، تمرین HIIT ممکن است با بهبود اتوفاژی، سلامت قلب را در شرایط دیابت حفظ کند. با این وجود این امکان نیز وجود دارد که تمرین HIIT با شدت بالای تمرینی که اعمال می‌کند می‌تواند با افزایش زیاد محتوای درون سلولی پروتئین‌های ULK1 و FIP200 در آزمودنی‌های دیابتی منجر به نقص عملکردی و سلولی کاردمیوسیت‌ها شود. برای روشن شدن یک نتیجهٔ کلی به بررسی‌های بیشتری نیاز است.

سپاسگزاری

نتایج گزارش شده حاصل انجام رسالهٔ دکتری است که در دانشگاه علی‌آباد کتول انجام شده است. از همهٔ افرادی که در انجام و جمع‌آوری این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر را داریم.

مآخذ

1. Parmar UM, Jalgaonkar MP, Kulkarni YA, Oza MJ. Autophagy-nutrient sensing pathways in diabetic complications. *Pharmacological Research*. 2022:106408.
2. Association AD. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020; 43(1):S98-S110.
3. Karwi QG, Ho KL, Pherwani S, Ketema EB, Sun Q, Lopaschuk GD. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches. *Cardiovascular Research*. 2022; 118(3):686-715.
4. Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(16):1564-76.
5. Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, Sadoshima J. The role of autophagy in the heart. *Annual Review of Physiology*. 2018; 80:1-26.
6. Ikeda S, Zablocki D, Sadoshima J. The role of autophagy in death of cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022; 165:1-8.
7. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death & Differentiation*. 2019; 26(4):605-16.
8. Jung S, Jeong H, Yu SW. Autophagy as a decisive process for cell death. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020; 52(6):921-30.
9. Schwartz LM. Autophagic Cell Death During Development–Ancient and Mysterious. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9:656370.
10. Nah J. The Role of Alternative Mitophagy in Heart Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(7):6362.
11. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014; 20(3):460-73.
12. Park JM, Jung CH, Seo M, Otto NM, Grunwald D, Kim KH, et al. The ULK1 complex mediates MTORC1 signaling to the autophagy initiation machinery via binding and phosphorylating ATG14. *Autophagy*. 2016; 12(3):547-64.
13. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays in Biochemistry*. 2017; 61(6):585-96.
14. Rong Z, Zheng K, Chen J, Jin X. Function and regulation of ULK1: from physiology to pathology. *Gene*. 2022:146772.
15. Yokom A, Hurley JH, Chang C, Shi X. FIP200, a molecular bridge to autophagy initiation. *Biophysical Journal*. 2022; 121(3):454a.
16. Zhou Z, Liu J, Fu T, Wu P, Peng C, Gong X, et al. Phosphorylation regulates the binding of autophagy receptors to FIP200 Claw domain for selective autophagy initiation. *Nature Communications*. 2021; 12(1):1570.
17. Shi X, Yokom AL, Wang C, Young LN, Youle RJ, Hurley JH. ULK complex organization in autophagy by a C-shaped FIP200 N-terminal domain dimer. *Journal of Cell Biology*. 2020; 219(7):e201911047.
18. Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, Patterson NL, McMullen JR. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: current knowledge and emerging concepts. *Physiological Reviews*. 2018; 98(1):419-75.
19. Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P, et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *Journal of Sport and Health Science*. 2019; 8(5):422-41.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

20. Bellavere F, Cacciatori V, Bacchi E, Gemma M, Raimondo D, Negri C, et al. Effects of aerobic or resistance exercise training on cardiovascular autonomic function of subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2018; 28(3):226-33.
21. Demine S, Renard P, Arnould T. Mitochondrial uncoupling: a key controller of biological processes in physiology and diseases. *Cells.* 2019; 8(8):795.
22. Sanchez AM, Candau R, Bernardi H. Recent data on cellular component turnover: focus on adaptations to physical exercise. *Cells.* 2019; 8(6):542.
23. Gustafsson ÅB, Dorn GW. Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process. *Physiological Reviews.* 2019; 99(1):853-92.
24. Wu NN, Zhang Y, Ren J. Mitophagy, mitochondrial dynamics, and homeostasis in cardiovascular aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019.
25. Moradi F, Aghaei Bahmanbeglou N, Asgharpour H, Shadmehri S. The effect of endurance training on the intracellular content of ulk1 and fip200 proteins in the left ventricular of rats with type 1 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism.* 2022; 22 (5): 331-341
26. Seidi AN, Aghaei Bahmanbeglou N, Asgharpour H, Ahmadi M. The Effect of Long-Term High-Intensity Interval Training on the Intracellular Content of Mafbx and Murf1 Proteins in the Left Ventricular of the Heart of Rats With Type 2 Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism.* 2022; 22 (3):175-184.
27. Khoramshahi SH, Kordi MR, Delfan M, Gaeini AA, Safa M. 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. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2017; 18(5).
28. Jokar M, Sherafati Moghadam M. High intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing the content of FOXO3a and Beclin-1 proteins. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism.* 2019; 18(6):292-9.
29. Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y. Physical exercise and selective autophagy: benefit and risk on cardiovascular health. *Cells.* 2019; 8(11):1436.
30. Jafari A, Nikookheslat S, Karimi P. The Effect of High-Intensity Interval Training (Hiit) With And Without Caffeine Injection on Expression of Myocardial Autophagy-Related Proteins In Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2020; 19(4):183-94.
31. Hosseinzadeh M, Taheri A. The Effect of Endurance Training on Expression of Autophagy Genes (Beclin-1, ULK-1) in the Heart Tissue of Male Rats with Experimental Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity.* 2022.
32. Yamaguchi O. Autophagy in the heart. *Circulation Journal*. 2019; 83(4):697-704.
33. Drake JC, Wilson RJ, Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *The FASEB Journal.* 2016; 30(1):13.
34. Saito T, Hamano K, Sadoshima J. Molecular mechanisms and clinical implications of multiple forms of mitophagy in the heart. *Cardiovascular Research.* 2021; 117(14):2730-41.
35. Yeo SK, Wang C, Guan J-L. Role of FIP200 in inflammatory processes beyond its canonical autophagy function. Biochemical Society *Transactions.* 2020; 48(4):1599-607.
36. Azam T, Zhang H, Zhou F, Wang X. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents through targeting cellular homeostasis for ageing and cardiovascular disease. *Frontiers in Aging.* 2022; 3:888190.
37. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *Journal of Molecular and Cellular cardiology*. 2019;136:27-41.
38. Jung S, Ahn N, Park J, Kim K. Effects of 8 Weeks Calorie Reduction and Resistance Exercise on Traf2-NFkB-mTOR and SIRT1-FoxO1 Signal Expression of Cardiac Muscle in High-fat Induced Obese Middle-Aged Rats. *Exercise Science.* 2018; 27(2):126-33.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

The Effect of High-Intensity Interval Training on the Intracellular Levels of Autophagy Proteins in the Left Ventricular Tissue of Rats with Type 1 Diabetes

Farideh Moradi[1], Neda Aghaei Bahmanbeglou[1*], Saeedeh Shadmehri[2], Habib Asgharpour[1]

1.Department of Physical Education and Sport Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
2.Department of Physical Education and Sport Science, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Diabetes can cause serious cardiovascular complications by disrupting the autophagy pathway. Therefore, this study aimed to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) on the intracellular levels of autophagy proteins in the left ventricular tissue of rats with type 1 diabetes.
Methods: In this experimental study, 18 2-month-old male Sprague-Dawley rats with an average weight of 300±20 grams were selected. Twelve rats had type 1 diabetes after intraperitoneal injection of STZ (with a dose of 50 mg/kg of body weight) solution. Rats were randomly divided into two groups: diabetic training and diabetic control (each group, six heads). A healthy control group (six heads) was also considered. The training group underwent HIIT four days a week for six weeks. GraphPad Prism version 9.5 software and one-way ANOVA, and Tukey's post hoc tests were used to analyze the data. The significance level was considered $P \leq 0.05$.
Results: ULK1 and FIP200 levels showed a significant increase in the left ventricle after 6 weeks of HIIT training compared to the healthy control group and the diabetic control group ($P = 0.0001$).
Conclusion: Considering the increase in ULK1 and FIP200 proteins, it can be concluded that HIIT training can activate the autophagy pathway; Therefore, in prescribing this type of exercise for diabetic subjects, the intensity and duration of the exercise should be considered.

Keywords: Type 1 Diabetes, High-Intensity Interval Training, Left Ventricle, Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase-1, FAK Family-Interacting Protein of 200 kDa

* University Blvd, Islamic Azad University, Aliabad Katoul Branch, Aliabad Katoul, Golestan, Iran. Postal Code: 4941793451, Tel: +989191992996, Email: nedaghaei@gmail.com

Copyright © 2024 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 2026-05-15]